

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 106**

51 Int. Cl.:
A01N 43/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07728692 .0**
96 Fecha de presentación: **02.05.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2015637**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2009**

54 Título: **COMBINACIONES BIOCIDAS QUE COMPRENDEN IMAZALILO.**

30 Prioridad:
02.05.2006 EP 06113363

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.11.2011

73 Titular/es:
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE

72 Inventor/es:
BYLEMANS, Dany Leopold Jozefien y
THYS, Amber Paula Marcella

74 Agente: **de Justo Bailey, Mario**

ES 2 369 106 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Combinaciones biocidas que comprenden imazalilo.

La presente invención se refiere a combinaciones de imazalilo, o sus sales, y a un compuesto biocida que proporciona un efecto biocida mejorado. Más particularmente, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden una combinación de imazalilo, o una de sus sales, junto con uno o más compuestos biocidas seleccionados entre terbutrina y hexamina en sus proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico. Las composiciones que comprenden estas combinaciones son útiles para proteger cualquier material biológico o no biológico, tales como cultivos, plantas, frutas, semillas, objetos madereros, paja o similares, material de ingeniería, material biodegradable y tejidos contra la degradación debida a la acción de microorganismos tales como bacterias, hongos, levaduras, algas, virus y similares.

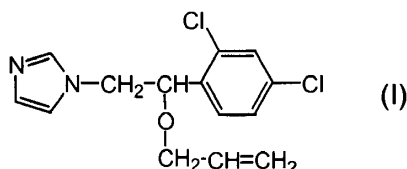
Los microorganismos son extremadamente útiles e incluso indispensables en procesos tales como, p. ej., la fermentación alcohólica, maduración del queso, horneado del pan, producción de penicilina, purificación de aguas residuales, producción de biogás y similares. Sin embargo, los microorganismos también pueden ser dañinos o muy peligrosos; ya que pueden provocar enfermedades infecciosas, formar metabolitos venenosos o carcinogénicos, atacar materiales valiosos, perturbar procesos de producción o hacer que se deteriore la calidad de los productos.

Los biocidas o microbiocidas son un grupo amplio y diverso de compuestos que son capaces de controlar microorganismos: es decir, eliminar, aniquilar o inhibir microorganismos, o de reducir el crecimiento o la proliferación de microorganismos, tales como bacterias, hongos, levaduras y algas. Un grupo importante de biocidas son los bactericidas y fungicidas. Debido a que las bacterias y hongos proliferan en cualquier parte, su actividad destructiva (biodeteriorio) es prácticamente inevitable. No obstante, los objetos se pueden proteger con ayuda de compuestos que previenen la multiplicación de bacterias u hongos en los sitios relevantes, ya sea aniquilándolos o inhibiendo su desarrollo.

Se han descrito combinaciones fungicidas que comprenden los agentes antifúngicos imazalilo, pirimetanilo o tiabendazol, p. ej., en EP-0.336.489 que describe combinaciones de imazalilo y propiconazol; WO-99/12422 que describe combinaciones de imazalilo y epoxiconazol; y WO-03/011030 que describe composiciones fungicidas que comprenden pirimetanilo e imazalilo. EP-1.563.731 describe composiciones fungicidas que comprenden un derivado de piridiletilbenzamida y un compuesto capaz de inhibir la biosíntesis del ergosterol tal como, p. ej., imazalilo. DE-19834629 describe composiciones herbicidas que comprenden un herbicida del grupo I (p. ej., terbutrina) con uno o más herbicidas de un grupo II (bensulfurón, imazosulfurón, etc.). Elsmore *et al.* describen en GB-2.354.771 composiciones detergentes bactericidas que comprenden ciertos compuestos bactericidas. WO-92/19286 describe composiciones antimicrobianas que comprenden hexamina. EP-0.741.971 informa de que la terbutrina combinada con un agente fungicida tiene un efecto biocida sinérgico. GB-1.327.353 describe composiciones biocidas sinérgicas que comprenden hexamina y una sal de amonio cuaternario.

Se acaba de descubrir que la combinación de imazalilo (denominado en lo sucesivo en la presente componente I) y uno o más compuestos biocidas seleccionados entre terbutrina y hexamina (denominados en lo sucesivo en la presente componente II), ejerce un efecto sinérgico sobre el control de microorganismos.

El imazalilo, componente (I), es un fungicida sistémico con acción protectora y curativa, y se utiliza para controlar muchos tipos de hongos en la fruta, verdura y plantas ornamentales, incluidos el mildiú polvoriento en el pepino y la mancha negra en rosas. El imazalilo también se utiliza como recubrimiento de semillas y en el tratamiento poscosecha de cítricos, plátanos y otras frutas para controlar el deterioro durante su almacenamiento. Es el nombre genérico del compuesto 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(2-propeniloxi)etil]-1*H*-imidazol, que se puede representar mediante la fórmula



Los compuestos biocidas denominados componentes (II) son los siguientes:

- componente (II-e) : terbutrina o 2-metilmercapto-4-etilamino-6-*tert*-butilamino-1,3,5-triazina (CAS 886-50-0); y
- componente (II-g) : hexamina o hexametilenotetramina (CAS 100-97-0).

El agente antifúngico imazalilo (I) puede estar presente en su forma de base libre o en forma de una sal de adición de ácido, obteniéndose esta última por reacción de la forma de base libre con un ácido adecuado. Los ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como los haluros de hidrógeno, es decir, ácido fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico y yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fosfínico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico, etanodioico, propanedioico, butanodioico, (Z)-2-butenodioico, (E)-2-butenodioico, 2-hidroxi-2-butenodioico, 2,3-dihidroxi-2-butenodioico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxi-2-benzoinoico y ácidos similares.

Las formas salinas particulares del imazalilo (I) son las sales sulfato, fosfato, acetato, nitrato o fosfito.

El imazalilo (I) tiene un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, se puede utilizar en las composiciones contempladas en forma de una mezcla de ambos enantiómeros, en particular una mezcla racémica, o en forma de un enantiómero *R* o *S* sustancialmente puro. El término "sustancialmente puro", tal como se utilizó anteriormente en la presente, se refiere a una pureza (ya sea química u óptica) determinada mediante métodos convencionales en la técnica tales como cromatografía de líquidos de alta resolución o métodos ópticos, de al menos aproximadamente el 96%, preferentemente al menos el 98% y más preferentemente al menos el 99%.

Las composiciones de la presente invención tienen actividad biocida contra un amplio espectro de microorganismos tales como bacterias, hongos, levaduras, algas y virus. Las bacterias incluyen bacterias Gram positivas y Gram negativas. Los hongos incluyen, p. ej., hongos que decoloran la madera, hongos que destruyen la madera y hongos fitopatógenos. Como ejemplos de estos hongos fitopatógenos se pueden nombrar los Ascomycetes (p. ej., *Venturia*, *Podosphaera*, *Erysiphe*, *Monilinia*, *Uncinula*, *Aureobasidium*, *Sclerophoma*); Basidiomicetes (p. ej., *Hemileia*, *Rhizoctonia*, *Puccinia*, *Coniophora*, *Serpula*, *Poria*, *Uromyces*, *Gloeophyllum*, *Lentinus*, *Coriolus*, *Irpex*); hongos imperfectos (p. ej., *Botrytis*, *Helminthosporium*, *Rhynchosporium*, *Fusarium*, *Septoria*, *Cercospora*, *Alternaria*, *Pyricularia*, *Penicillium*, *Geotrichum*). Los virus incluyen el VIH, SRAG y la gripe aviar.

Las composiciones biocidas de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar para proteger plantas o partes de plantas, p. ej., frutas, brotes, flores, follaje, vástagos, raíces, esquejes, tubérculos de plantas, frutas o semillas.

Como ejemplos de la gran diversidad de plantas de cultivo en las que se pueden utilizar las combinaciones de los componentes (I) y (II) de acuerdo con la presente invención se pueden nombrar, por ejemplo, cereales tales como el trigo, la cebada, el centeno, la avena, el arroz, el sorgo y similares; remolachas, p. ej., la remolacha azucarera y la remolacha forrajera; pomos, frutas con hueso y bayas, p. ej., manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas, fresas, frambuesas y moras; plantas leguminosas, p. ej., alubias, lentejas, guisantes, soja; plantas oleaginosas, p. ej., colza, mostaza, amapola, olivo, girasol, coco, planta del aceite de ricino, cacao, cacahuete; cucurbitáceas, p. ej., calabazas, pepinillos, melones, pepinos, cucúrbitas; plantas fibrosas, p. ej., algodón, lino, cáñamo, yute; cítricos, p. ej., naranja, limón, melón, uva, mandarina; verduras, p. ej., espinaca, lechuga, espárrago, brasicáceas tales como repollos y nabos, zanahorias, cebollas, tomates, patatas, pimientos picantes y dulces; lauráceas, p. ej., aguacatero, árbol de la canela, alcanforero; o plantas tales como el maíz, tabaco, juglandáceas, café, caña de azúcar, té, vides, lúpulo, plátano, plantas del caucho, así como también plantas ornamentales, p. ej., flores, arbustos, árboles caducifolios y perennifolios tales como las coníferas. Esta enumeración de plantas de cultivo se presenta a efectos ilustrativos de la invención y no limitantes.

En una realización, la presente invención se refiere a un método para controlar el crecimiento microbiano en plantas, partes de plantas, frutas y semillas, que comprende aplicar una cantidad biocidamente eficaz de una composición que comprende una combinación del componente (I) y uno o más componentes (II) en sus proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico a las plantas, partes de las plantas, frutas y semillas que se vayan a tratar.

Las composiciones fungicidas de la presente invención se pueden formular como ceras para utilizar como recubrimiento o revestimiento de, p. ej., fruta, en particular cítricos.

Las composiciones biocidas de la presente invención también pueden ser útiles para proteger a las semillas contra hongos. Con este fin, se pueden aplicar las presentes composiciones fungicidas como recubrimiento sobre las semillas, en cuyo caso los granos de las semillas se sumergen consecutivamente en una composición líquida de principios activos o si están recubiertos con una composición previamente combinada. Las composiciones también se pueden pulverizar o atomizar sobre las semillas utilizando, p. ej., un atomizador de disco giratorio.

Las composiciones biocidas de la presente invención pueden ser útiles para conservar la madera, productos de madera, cuero, tejidos naturales o sintéticos, fibras, materiales no tejidos, tejidos técnicos, materiales plastificados y termoplásticos no plastificados como polipropileno, cloruro de polivinilo, etc., papel, papel de empapelar, material aislante, laminados, compuestos amino para moldeado, pinturas y revestimientos, telas, recubrimientos para suelos,

5 fibras sintéticas como polímeros plastificados, arpillera, cuerda y cordaje, y materiales biodegradables, y protegen dichos materiales contra el ataque y la destrucción debidos a las bacterias, hongos o algas. En lo que respecta a la madera o productos de madera que se pueden conservar con las composiciones de acuerdo con la presente invención, se considera, por ejemplo, que los productos de madera tales como la madera para construcción, madera aserrada, traviesas, postes de teléfono, vallas, revestimientos de madera, artículos de mimbre, ventanas y puertas, madera contrachapada, tablero hecho de partículas de madera, tableros *waferboard*, cartón, ensamblaje de madera, madera utilizada sobre el nivel del suelo en entornos expuestos tales como cubiertas y madera utilizada en contacto con el suelo o el agua dulce o salada, puentes o productos de madera que se utilizan generalmente en la construcción de casas, construcción en general y carpintería. Otros materiales biodegradables que se pueden beneficiar del tratamiento con los compuestos de la invención, aparte de la madera, incluyen materiales celulósicos tales como el algodón.

15 Las composiciones biocidas de la presente invención pueden ser útiles para prevenir la contaminación microbiana o la formación de biopelículas en varios procesos industriales como juntas, tuberías y tubos que están en contacto con fluidos o participan en el transporte de fluidos, cintas transportadoras, superficies y componentes plásticos utilizados en el transporte, el procesado o la producción de alimentos y en actividades médicas como el instrumental médico y dispositivos como catéteres, marcapasos, implantes, instrumental quirúrgico y tejidos estériles.

20 Las composiciones biocidas de la presente invención se pueden utilizar para prevenir preocupaciones acerca de la higiene como el crecimiento no deseado de bacterias, hongos o algas sobre superficies; problemas de seguridad como la presencia de la *Legionella* en sistemas de agua cerrados; infecciones nosocomiales en hospitales; la presencia de *Staphylococcus aureus* multirresistente (SAMR); problemas de olores en tejidos como calcetines, toallas, uniformes protectores, el interior del calzado o en filtros o recubrimientos para suelos. La invención también es capaz de proteger áreas o artículos revestidos con un polímero ultrahigiénico como para la fabricación de dispositivos eléctricos tales como interruptores de la luz y revestimientos de los interruptores; sanitarios tales como inodoros; y manillas, pasamanos, cambiadores, teléfonos y otras aplicaciones finales en las que se necesitan los niveles de protección sanitaria más altos.

30 En una realización, la presente invención se refiere a un método para controlar el crecimiento microbiano en la madera, productos de madera y materiales biodegradables, que comprende aplicar una cantidad biocidamente eficaz de una composición que comprende una combinación del componente (I) y uno o más componentes (II) en sus proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico a la madera, productos de madera, cuero, tejidos naturales o sintéticos, fibras, materiales no tejidos, tejidos técnicos, materiales plastificados y termoplásticos no plastificados como polipropileno, cloruro de polivinilo, etc., papel, papel de empapelar, material aislante, laminados, compuestos amino para moldeado, pinturas y revestimientos, telas, recubrimientos para suelos, fibras sintéticas como polímeros plastificados, arpillera, cuerda y cordaje que se vayan a tratar.

35 Las composiciones biocidas de la presente invención también pueden ser útiles para proteger los materiales de ingeniería contra microorganismos. Los materiales de ingeniería que se pretende proteger pueden ser pegamentos, aprestos, pinturas y artículos de plástico, lubricantes refrigerantes, fluidos hidráulicos acuosos y otros materiales no biológicos que pueden ser infestados o descompuestos por microorganismos.

45 En una realización, la presente invención se refiere a un método para controlar el crecimiento microbiano en materiales de ingeniería, que comprende aplicar una cantidad biocidamente eficaz de una composición que comprende una combinación del componente (I) y uno o más componentes (II) en sus proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico, a los materiales de ingeniería que se vayan a tratar.

50 Las composiciones de la presente invención para emplear en la protección de la madera, productos de madera, materiales biodegradables y materiales de ingeniería se pueden formular como pinturas o recubrimientos.

55 Las proporciones relativas entre el componente (I) y uno de los componentes (II) en composiciones que comprenden una combinación del componente (I) y uno de los componentes (II) son aquellas proporciones que producen un efecto biocida sinérgico en comparación con una composición que incluye, como principio activo, solamente el componente (I) o solamente uno de los componentes (II). Como comprenderán los expertos en la técnica, dicho efecto sinérgico se puede obtener con diferentes proporciones de los componentes (I) y (II) en la composición, dependiendo del tipo de microorganismo al cual vaya dirigido el efecto y el sustrato que se vaya a tratar. En función de la información contenida en la presente solicitud, se puede llevar a cabo la determinación del efecto sinérgico de dichas combinaciones siguiendo los procedimientos del ensayo con un plato de veneno descrito en el Experimento 1. Sin embargo, por regla general, se podría decir que para la mayoría de los microorganismos las proporciones en peso adecuadas entre la cantidad del componente (I) y el componente (II) en la composición activa deberían estar comprendidas entre 2:1 y 1:2. Otra relación particular entre el componente (I) y el componente (II) en las composiciones de la presente invención es una relación 1:1 entre el componente (I) y uno de los componentes (II).

60 La cantidad de cada uno de los principios activos en las composiciones de acuerdo con la presente invención será

tal que se obtenga un efecto biocida sinérgico. En particular, se contempla que las composiciones listas para usar de la presente invención comprendan una cantidad del componente (I) comprendida entre 10 a 50.000 mg/L. El componente (II) está presente en una cantidad comprendida entre 10 y 50.000 mg/L o mg/kg dependiendo de la actividad específica del componente (II) seleccionado.

5 La concentración del componente (I) y los componentes (II) en las composiciones listas para usar también depende de las condiciones específicas en las que se utilicen estas composiciones. Por ejemplo, en el tratamiento foliar se rocía directamente sobre las hojas una disolución en la cual la concentración del componente (I) está comprendida entre 100 mg y 250 mg/L. Las patatas se tratan con una composición que comprende una cantidad de componente
10 (I) de aproximadamente 7500 mg/L de forma tal que se utiliza una disolución de 2 litros para tratar 1000 kg. En el tratamiento de semillas, las composiciones utilizadas comprenden una cantidad de componente (I) de aproximadamente 50 g/L de forma tal que se tratan 100 kg de semillas con una disolución de 100 mL a 200 mL. En el tratamiento poscosecha de fruta, se utilizan composiciones que comprenden una cantidad del componente (I) comprendida entre 250 y 500 mg/L en tratamientos por inmersión, entre 500 y 1.000 mg/L en tratamientos por
15 pulverización y entre 1000 y 2000 mg/L en tratamientos de encerado.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden una combinación de componente (I) y componente (II) en sus proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico y pueden comprender además uno o más portadores aceptables.

20 Estos portadores son cualquier material o sustancia junto con la cual se formula la composición de componentes (I) y (II) para facilitar su aplicación/diseminación en el lugar que se vaya a tratar, por ejemplo, disolviendo, dispersando o difundiendo dicha composición, y/o para facilitar su almacenamiento, transporte o manipulación sin que ello afecte a su eficacia antifúngica. Dichos portadores aceptables pueden ser un sólido, un líquido o un gas que ha sido comprimido para formar un líquido, es decir, las composiciones de esta invención se pueden utilizar convenientemente como concentrados, emulsiones, concentrados emulsionables, concentrados en suspensión
25 miscible en aceite, líquido miscible en aceite, concentrados solubles, disoluciones, granulados, polvos finos, espráis, aerosoles, pellets o polvos.

30 En muchos casos, las composiciones biocidas de uso directo se pueden obtener partiendo de concentrados, como p. ej., concentrados emulsionables, concentrados en suspensión o concentrados solubles, al diluirlos en medios acuosos u orgánicos. Se pretende que dichos concentrados queden abarcados por el término composición empleado en las definiciones de la presente invención. Estos concentrados se pueden diluir para obtener una mezcla lista para usar en un tanque de pulverización poco antes de ser empleados. Preferentemente, las
35 composiciones de la invención deberían contener de aproximadamente un 0.01 a un 95% en peso de la combinación de componentes (I) y (II). Más preferentemente, este rango es de aproximadamente un 0.1 a un 90% en peso. Se prefiere que este rango sea de un 1 a un 80% en peso, dependiendo del tipo de formulación que se seleccione con fines de aplicación específicos, como se explicará más detalladamente más adelante en la presente.

40 Un concentrado emulsionable es una formulación homogénea y líquida de los componentes (I) y (II) que ha de ser aplicada como una emulsión después de diluirla en agua. Un concentrado en suspensión es una suspensión estable de los principios activos en un fluido diseñada para ser diluida en agua antes de usarla. Un concentrado soluble es una formulación homogénea y líquida que ha de ser aplicada como una solución verdadera de los principios activos después de diluirla en agua.
45

Las composiciones biocidas de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar en el tratamiento poscosecha de fruta, especialmente cítricos. En este último caso, la fruta se rociará con una formulación líquida o se sumergirá o bañará en esta o la fruta se puede recubrir con una composición cerosa. Esta composición cerosa se prepara convenientemente mezclando completamente un concentrado en suspensión con una cera adecuada. Las formulaciones para aplicaciones de pulverización, inmersión o baño se pueden preparar diluyendo un concentrado, como p. ej., un concentrado emulsionable, un concentrado en suspensión o un líquido soluble, en un medio acuoso. Dicho concentrado en la mayoría de los casos está conformado por los principios activos, un agente de suspensión o dispersión (surfactante), un agente espesante, una pequeña cantidad de disolvente orgánico, un agente humectante, opcionalmente una pequeña cantidad de agente anticongelante y agua.
50
55

La combinación de los componentes (I) y (II) se aplica preferentemente en forma de composiciones en las que ambos componentes mencionados están íntimamente mezclados para garantizar que se administren simultáneamente a los materiales que se vaya a proteger. La administración o aplicación de ambos componentes (I) y (II) también puede ser una administración o aplicación "secuencial combinada", es decir, el componente (I) y el componente (II) se administran o aplican de forma alternativa o secuencial en el mismo lugar de forma que se mezclen obligatoriamente en el lugar que se vaya a tratar. Esto se conseguirá básicamente si la administración o aplicación secuencial tiene lugar en un periodo de tiempo corto, p. ej., menos de 24 horas, preferentemente menos de 12 horas. Este método alternativo se puede llevar a cabo, por ejemplo, utilizando un único envase adecuado que
60

comprende al menos un recipiente que contiene una formulación que comprende el componente activo (II) y al menos un recipiente que contiene una formulación que comprende un componente activo (II). Por lo tanto, la presente invención también contempla un producto que contiene: - (a) una composición que comprende el componente (I) (es decir, imazalilo) y - (b) una composición que comprende un componente (II) seleccionado entre 5 terbutrina y hexamina; como una combinación para uso simultáneo o secuencial, en la que dichas composiciones (a) y (b) están en sus proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico. Estos productos pueden consistir en un envase adecuado que comprende recipientes independientes, comprendiendo cada recipiente el componente (I) o uno de los componentes (II), preferentemente en forma formulada. Tales formas formuladas en general tienen la misma composición que se describe para las formulaciones que contienen ambos principios 10 activos.

Los portadores y adyuvantes adecuados para utilizar en las composiciones de la presente invención pueden ser sólidos o líquidos y se corresponden con sustancias adecuadas conocidas en la técnica de formulación tales como, por ejemplo, sustancias minerales regeneradas o naturales, disolventes, dispersantes, surfactantes, agentes 15 humectantes, adhesivos, espesantes, aglomerantes, fertilizantes o agentes anticongelantes.

Aparte de los componentes (I) y (II) mencionados anteriormente, las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden comprender además otros principios activos, p. ej., otros microbiocidas, en particular fungicidas y también insecticidas, acaricidas, nematocidas, herbicidas, reguladores del crecimiento vegetal y fertilizantes. 20

Los componentes (I) y (II) se utilizan en forma no modificada o, preferentemente, junto con los adyuvantes de uso común en la técnica de la formulación. Por lo tanto, se formulan siguiendo procedimientos conocidos en la técnica en forma de concentrados emulsionables, soluciones directamente pulverizables o diluibles, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos finos, granulados y también encapsulaciones en, p. ej., sustancias poliméricas. 25 Al igual que con la naturaleza de la composición, los métodos de aplicación, tales como pulverización, atomización, espolvoreo, dispersión o diseminación, se seleccionan conforme con los objetivos deseados y las circunstancias imperantes.

Las formulaciones, es decir, las composiciones, preparados o mezclas que comprenden los principios activos y, cuando proceda, un adyuvante sólido o líquido, se preparan de forma conocida, p. ej., mezclando homogéneamente y/o moliendo los principios activos con diluyentes, p. ej., disolventes, portadores sólidos y, cuando proceda, 30 compuestos tensoactivos (surfactantes).

Los disolventes adecuados son hidrocarburos aromáticos, preferentemente las fracciones que contienen de 8 a 12 átomos de carbono, p. ej., mezclas de dimetilbenceno o naftalenos sustituidos, ftalatos tales como ftalato de dibutilo o ftalato de dioctilo, hidrocarburos alifáticos o alicíclicos tales como ciclohexano o parafinas, alcoholes y glicoles y sus éteres y ésteres tales como etanol, etilenglicol, éter monometílico o monoetílico de etilenglicol, cetonas tales como ciclohexanona, disolventes muy polares tales como *N*-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo o dimetilformamida, así como también aceites vegetales o aceites vegetales epoxidados tales como aceite de coco 35 epoxidado o aceite de soja; o agua.

Los portadores sólidos utilizados, p. ej., para polvos finos y polvos dispersables son normalmente rellenos minerales naturales tales como calcita, talco, caolín, montmorillonita o atapulgita. Para mejorar las propiedades físicas también es posible añadir ácido silícico altamente dispersado o polímeros absorbentes altamente dispersados. Los 45 portadores absorbentes granulados adecuados son los de tipo poroso, por ejemplo, piedra pómez, ladrillo roto, sepiolita o bentonita; y los portadores no sorbentes adecuados son materiales tales como calcita o arena. Además, se pueden utilizar un gran número de materiales pregranulados de naturaleza inorgánica u orgánica, p. ej., especialmente dolomita o residuos vegetales pulverizados.

Los compuestos tensoactivos adecuados para utilizar en las composiciones de la presente invención son surfactantes no iónicos, catiónicos y/o aniónicos con buenas propiedades emulsionantes, dispersantes y humectantes. También se sobreentenderá que el término "surfactantes" comprende mezclas de surfactantes. 50

Los portadores y adyuvantes adecuados para utilizar en las composiciones de la presente invención pueden ser sólidos o líquidos y se corresponden con sustancias adecuadas conocidas en la técnica para preparar formulaciones para tratar plantas o sus emplazamientos, o para tratar productos vegetales, en particular para tratar la madera, como por ejemplo, sustancias minerales regeneradas o naturales, disolventes, dispersantes, surfactantes, agentes humectantes, adhesivos, espesantes, aglomerantes, fertilizantes, agentes anticongelantes, repelentes, colorantes, 55 inhibidores de la corrosión, agentes hidrófugos, desecantes, estabilizadores UV y otros principios activos.

Los surfactantes aniónicos adecuados pueden ser tanto jabones hidrosolubles y compuestos tensoactivos sintéticos hidrosolubles. 60

Los jabones adecuados son las sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio

sustituidas o no sustituidas de ácidos grasos superiores (C₁₀-C₂₂), p. ej., las sales sódicas o potásicas del ácido oleico o esteárico, o de mezclas de ácidos grasos naturales que se pueden obtener, p. ej., a partir de aceite de coco o aceite de sebo. Además, también se pueden mencionar las sales metiltaurínicas de ácidos grasos.

5 Sin embargo, más habitualmente, se utilizan los conocidos como surfactantes sintéticos, especialmente sulfonatos grasos, sulfatos grasos, derivados de benzoimidazol sulfonados o alquilarilsulfonatos. Los sulfonatos o sulfatos grasos suelen estar en forma de sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio sustituidas o no sustituidas y contienen un radical alquilo que contiene de 8 a 22 átomos de carbono; dicho alquilo también comprende radicales derivados de radicales acilo, p. ej., la sal sódica o cálcica del ácido lignosulfónico, de dodecilsulfato o de una mezcla de sulfatos de alcoholes grasos obtenidos a partir de ácidos grasos naturales. Estos compuestos también comprenden las sales de ésteres del ácido sulfúrico y ácidos sulfónicos de aductos de alcohol 10 graso/óxido de etileno. Los derivados de benzimidazol sulfonados contienen preferentemente 2 grupos ácido sulfónico y un radical ácido graso que contiene de 8 a 22 átomos de carbono. Son ejemplos de alquilarilsulfonatos las sales sódicas, cálcicas o trietanolamínicas del ácido dodecylbenzenosulfónico, del ácido dibutilnaftalenosulfónico o de un producto de la condensación de ácido naftalenosulfónico/formaldehído. También son adecuados los fosfatos correspondientes, p. ej., sales del éster del ácido fosfórico de un aducto de *p*-nonilfenol con de 4 a 14 moles de 15 óxido de etileno, o fosfolípidos.

Los surfactantes no iónicos son preferentemente derivados de tipo éter poliglicólico de alcoholes alifáticos o cicloalifáticos, o ácidos grasos saturados o insaturados, y alquilfenoles; dichos derivados contienen de 3 a 10 20 grupos éter glicólico y de 8 a 20 átomos de carbono en el resto hidrocarburo (alifático) y de 6 a 18 átomos de carbono en el resto alquilo de los alquilfenoles.

Otros surfactantes no iónicos adecuados son los aductos hidrosolubles de óxido de polietileno con polipropilenglicol, etilendiaminopolipropilenglicol que contiene de 1 a 10 átomos de carbono en la cadena alquilo; dichos aductos 25 contienen de 20 a 250 grupos éter etilenglicólico y de 10 a 100 grupos éter propilenglicólico. Estos compuestos suelen contener de 1 a 5 unidades de etilenglicol por unidad de propilenglicol.

Son ejemplos representativos de surfactantes no iónicos los nonilfenolpolietoxietanoles, éteres poliglicólicos de aceite de ricino, aductos de polipropileno/óxido de polietileno, tributilfenoxipolietoxietanol, polietilenglicol y 30 octilfenoxipolietoxietanol. Los ésteres de ácidos grasos de sorbitán polietilenado, tales como triolato de sorbitán polioxi-etilenado, también son surfactantes no iónicos adecuados.

Son particularmente convenientes los aditivos útiles para mejorar la aplicación y reducir la dosis de los principios 35 activos los fosfolípidos sintéticos o naturales (de origen animal o vegetal) o los fosfolípidos sintéticos del tipo cefalina o lecitina tales como, por ejemplo, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerina, lisolecitina o cardiolipina. Estos fosfolípidos se pueden obtener de células animales o vegetales, en particular, procedentes de tejido cerebral, cardíaco o hepático, yemas de huevo o soja. Son fosfolípidos adecuados, por ejemplo, las mezclas de fosfatidilcolina. Los fosfolípidos sintéticos son, por ejemplo, dioctanilfosfatidilcolina y dipalmitoilfosfatidilcolina.

40 **Parte experimental**

Experimento 1: ensayo con plato de veneno

Nombre del compuesto principal:	- imazalilo como componente (I)		
Nombre de los compuestos que lo acompañan en la combinación:	- terbutrina como componente (II-e);		
	- hexamina como componente (II-g);		
Solución patrón:	5000 ppm en DMSO		
Combinaciones de ensayo:	% de producto A	+	% de producto B
	100	+	0
	80	+	20
	66	+	33

ES 2 369 106 T3

	50	+	50
	33	+	66
	20	+	80
	0	+	100

Concentraciones de principio activo total en las combinaciones:

una primera serie de concentraciones en aumento con los pasos 1/3 : 2.11 - 2.82 - 3.75 - 5.01 - 6.67 - 8.90 - 11.87 - 15.82 - 21.09 - 28.13 - 37.50 - 50.00 ppm

5 una segunda serie de concentraciones en aumento con los pasos 1/3 : 0.21 - 0.28 - 0.38 - 0.50 - 0.67 - 0.89 - 1.19 - 1.58 - 2.11 - 3.75 - 5.00 ppm

Medio de cultivo:	Hongos y levadura: Agar de patata y dextrosa (PDA, por sus siglas en inglés): 4 g de infusión de patata, 20 g de bacto dextrosa y 15 g de bacto agar en 1 litro de agua desionizada		
Montaje experimental:	Placas de 24 pocillos		
Especies de ensayo:	Hongos y levadura		
	(a) <i>Aspergillus versicolor</i>	CNCM 1187-79	
	(b) <i>Penicillium purpurogenum</i>	CBS 170.60	
	(c) <i>Rhodoturula rubra</i>	B 52183	
	(d) <i>Stachybotris chartarum</i>	CBS 328.37	
	(e) <i>Ulocladium atrum</i>	IMI 214669a	
	(f) <i>Trichoderma longibrachiatum</i>	ATCC 13631	
Inóculo:	con una suspensión de esporas/micelio (2 µL) o una pequeña porción de agar del margen de una colonia en crecimiento activo		
Condiciones del cultivo:	Bacterias: 27 °C, 70% de humedad relativa, oscuridad Hongos: 22 °C, 70% de humedad relativa, oscuridad		
Evaluación:	Dos semanas después de la inoculación		

- 10 Se tomó nota de los valores de CIM (concentración inhibitoria mínima del principio activo total en ppm) y la sinergia se calculó utilizando el método del índice de sinergia descrito por Kull *et al.* (Kull, F.C., P.C. Eismann, H.D. Sylvestrowicz, and R.L. Mayer (1961) "Mixtures of quaternary ammonium compounds and long-chain fatty acids as antifungal agents" Applied Microbiology 9: 538-541; remítase también a Zwart Voorspuij, A.J., and C.A.G. Nass (1957) "Some aspects of the notions additivity, synergism and antagonism in the simultaneous activity of two antibacterial agents in vitro" Arch. intern. Pharmacodynamie 109: 211-228; Steinberg, D.C. (2000) "Measuring synergy" cosmetics & Toiletries 115(11): 59-62; y Lada, A., A.N. Petrocci, H.A. Green, and J.J. Merianos (1977) "Antimicrobial composition" Patente de EE. UU. 4061750, 3 págs.):
- 15

$$\text{Índice de sinergia (IS)} = \frac{Q_a}{Q_A} + \frac{Q_b}{Q_B}$$

20 donde:

ES 2 369 106 T3

- 5
- Q_A es la concentración del compuesto A en ppm, actuando solo, que produjo un parámetro de valoración (p. ej., la CIM),
 - Q_a es la concentración del compuesto A en ppm, en la mezcla, que produjo un parámetro de valoración (p. ej., la CIM),
 - Q_B es la concentración del compuesto B en ppm, actuando solo, que produjo un parámetro de valoración (p. ej., la CIM),
 - Q_b es la concentración del compuesto B en ppm, en la mezcla, que produjo un parámetro de valoración (p. ej., la CIM).

10 Cuando el índice de sinergia (IS) es mayor de 1.0, esto indica que existe antagonismo. Cuando el IS es igual a 1.0, esto indica que existe adición. Cuando el IS es menor de 1.0, se demuestra que existe sinergia.

Tabla 1: valores de CIM (concentración inhibitoria mínima en ppm) y del índice de sinergia de imazalilo con uno de los componentes (II).

Combinación	Especies de ensayo	Relación entre (I) y (II)	Valores de CIM en ppm	Índice de sinergia
(I) + (II-e)	(a)	100 + 0	11.87	-
(I) + (II-e)	(a)	80 + 20	11.87	0.84
(I) + (II-e)	(a)	66 + 33	11.87	0.73
(I) + (II-e)	(a)	50 + 50	15.82	0.78
(I) + (II-e)	(a)	33+66	21.09	0.80
(I) + (II-e)	(a)	20 + 80	37.50	1.08
(I) + (II-e)	(a)	0 + 100	66.67	-
(I) + (II-g)	(a)	100 + 0	11.87	-
(I) + (II-g)	(a)	80 + 20	15.82	1.11
(I) + (II-g)	(a)	66+33	15.82	0.96
(I) + (II-g)	(a)	50+50	15.82	0.78
(I) + (II-g)	(a)	33+66	21.09	0.80
(I) + (II-g)	(a)	20 + 80	37.50	1.08
(I) + (II-g)	(a)	0 + 100	66.67	-

Especies de ensayo: a) *Aspergillus versicolor*, (b) *Penicillium purpurogenum*, (c) *Rhodoturula rubra*, (d) *Stachybotris chartarum*, (e) *Ulocladium atrum*, (f) *Trichoderma longibrachiatum*

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una combinación de imazalilo o una de sus sales, como componente (I), y como componente (II) un compuesto biocida seleccionado entre terbutrina y hexamina;
- en la cual el componente (I) y uno de los componentes (II) están en sus proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico.
- 5 2. Una composición como la que se reivindica en la reivindicación 1, en la que el componente (II) es terbutrina.
3. Una composición como la que se reivindica en la reivindicación 1, en la que el componente (II) es hexamina.
4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la relación en peso entre el componente (I) y el componente (II) está comprendida entre 2:1 y 1:2.
- 10 5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la cantidad del componente (I) está comprendida entre 10 y 50.000 mg/L y la cantidad del componente (II) está comprendida entre 10 y 50.000 mg/L.
6. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes formulada como pintura o revestimiento.
- 15 7. Un método para controlar el crecimiento microbiano en plantas, partes de plantas, frutas y semillas, que comprende aplicar una cantidad biocidamente eficaz de una composición como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 a las plantas, partes de plantas, frutas y semillas que se vayan a tratar.
- 20 8. Un método para controlar el crecimiento microbiano en la madera, productos de madera y materiales biodegradables, que comprende aplicar una cantidad biocidamente eficaz de una composición como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, a la madera, productos de madera y materiales biodegradables que se vayan a tratar.
9. Un método para controlar el crecimiento microbiano en materiales de ingeniería, que comprende aplicar una cantidad biocidamente eficaz de una composición como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 a los materiales de ingeniería que se vayan a tratar.
- 25 10. Un proceso para preparar una composición como la que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el componente (I) y uno de los componentes (II) están íntimamente mezclados.
11. Un producto que contiene
- (a) una composición que comprende un componente (I), imazalilo; y
- (b) una composición que comprende un componente (II) seleccionado entre terbutrina y hexamina, como una combinación para el uso secuencial o simultáneo, en la que dichas composiciones (a) y (b) están en sus proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico.
- 30