

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 731**

51 Int. Cl.:  
**A01N 43/54** (2006.01)  
**A01N 59/16** (2006.01)  
**A61L 2/16** (2006.01)  
**A61L 2/18** (2006.01)  
**B27K 3/52** (2006.01)  
**A01P 1/00** (2006.01)  
**A01P 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08803734 .6**  
96 Fecha de presentación: **05.09.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2200438**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2010**

54 Título: **COMBINACIONES DE PIRIMETANIL Y COMPUESTOS DE PLATA.**

30 Prioridad:  
**07.09.2007 EP 07115876**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.12.2011**

73 Titular/es:  
**JANSSEN PHARMACEUTICA NV  
TURNHOUTSEWEG 30  
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:  
**BYLEMANS, Dany, Leopold, Jozefien;  
BOSELAERS, Jan, Pieter, Hendrik y  
VAN DER FLAAS, Mark, Arthur, Josepha**

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

ES 2 369 731 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 de pirimetanil y compuestos de plata.

5 La presente invención se refiere a combinaciones de pirimetanil, o una sal del mismo, y compuestos de plata que proporcionan un efecto biocida mejorado. Más particularmente, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden una combinación de pirimetanil, o una sal del mismo, junto con una o más sales de plata seleccionadas de acetato de plata, alginato de plata, azida de plata, citrato de plata, lactato de plata, nitrato de plata, perclorato de plata, sulfato de plata, cloruro de plata, tiocianato de plata, fosfato de plata-sodio-hidrógeno-circonio, sulfadiacina de plata, azido ciclohexanodiacético-plata y diplata-2,5-dicloro-3,6-dihidroxi-2,5-ciclohexadieno-1,4-diona en proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico. Composiciones que comprenden estas combinaciones son útiles para la protección de cualquier material vivo o no vivo, tales como cosechas, plantas, frutos, semillas, objetos hechos de madera, paja o análogos, material técnico, material biodegradable y productos textiles contra el deterioro debido a la acción de microorganismos tales como bacterias, hongos, levaduras, algas, virus, y análogos.

15 Los microorganismos son extremadamente útiles, e incluso indispensables, en procesos tales como, v.g. la fermentación alcohólica, el curado del queso, la coadura del pan, la producción de penicilina, la purificación de las aguas residuales, la producción de biogás, y análogos. Sin embargo, los microorganismos pueden ser también nocivos o muy peligrosos; por causar enfermedades infecciosas, por formar metabolitos venenosos o cancerígenos y por atacar materiales valiosos, perturbar procesos de producción, o deteriorar la calidad de ciertos productos.

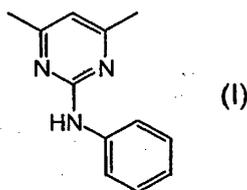
20 Los biocidas o microbicidas son un grupo amplio y diverso de compuestos que son capaces de controlar los microorganismos: es decir, eliminar, destruir, o inhibir los microorganismos, o reducir el crecimiento o la proliferación de microorganismos tales como bacterias, hongos, levaduras y algas. Un grupo importante de biocidas son los bactericidas y fungicidas. Dado que bacterias y hongos existen en todas partes, su actividad destructiva (biodeterioro) es básicamente inevitable. Sin embargo, los objetos pueden protegerse con ayuda de compuestos que previenen la multiplicación de bacterias u hongos en los sitios relevantes, sea por destrucción de los mismos o por inhibición de su desarrollo.

25 Combinaciones fungicidas que comprenden los agentes antifúngicos pirimetanil e imazalil se han descrito en WO-2003/011030. WO-2006/045751 describe el uso de pirimetanil, ciprodinil y mepanipirim para la protección de la madera y materiales de madera contra los hongos que destruyen la madera y que alteran el color de la madera.

US-2006/0086283 describe el uso de plata, en la forma de nitrato de plata, como un biocida en un producto de preservación de la madera. Y WO-2006/47126 describe composiciones conservantes de la madera presentes como partículas micronizadas que comprenden componentes metálicos inorgánicos, tales como plata, y biocidas orgánicos.

30 Se ha encontrado ahora que la combinación de pirimetanil (al que se hace referencia en lo sucesivo como componente I) y uno o más compuestos de plata seleccionados de acetato de plata, alginato de plata, azida de plata, citrato de plata, lactato de plata, nitrato de plata, perclorato de plata, sulfato de plata, cloruro de plata, tiocianato de plata, fosfato de plata-sodio-hidrógeno-circonio, sulfadiacina de plata, plata-ácido ciclohexanodiacético y diplata-2,5-dicloro-3,6-dihidroxi-2,5-ciclohexadieno-1,4-diona, tienen un efecto sinérgico sobre el control de los microorganismos.

35 El pirimetanil, componente (I), es un fungicida con acción protectora y curativa se utiliza para controlar el moho gris en vides, frutos, hortalizas y plantas ornamentales. Pirimetanil (I) es el nombre genérico para 4,6-dimetil-N-fenil-2-pirimidinamina, que puede representarse por la fórmula



40 Los componentes (II) son compuestos de plata seleccionados de acetato de plata, alginato de plata, azida de plata, citrato de plata, lactato de plata, nitrato de plata, perclorato de plata, sulfato de plata, cloruro de plata, tiocianato de plata, fosfato de plata-sodio-hidrógeno-circonio, sulfadiacina de plata, plata-ácido ciclohexanodiacético y diplata-2,5-dicloro-3,6-dihidroxi-2,5-ciclohexadieno-1,4-diona. Otros componentes de plata (II) son productos que liberan plata utili-

zando tecnologías que ha hacen biológicamente disponible de modo gradual, por ejemplo por mecanismos de intercambio iónico tales como la utilización de materiales cerámicos basados en fosfato de circonio como depósito, o plata proporcionada en materiales cerámicos de vidrio como depósito o vehículo, o plata proporcionada con zeolitas, gel de sílice o dióxido de titanio como depósito o un derivado inorgánico que contiene plata, incorporado en una composición de plástico para la preparación de productos moldeados, lacados o pintados, tales como una aminorresina (v.g. resina urea-formaldehído, resina melamina-formaldehído ...) o un termoplástico (v.g. un poliéster, polietileno, poliacrilato, PVC ...), o proporcionada como nanopartículas de plata típicamente con un tamaño de partícula de 1-1000 nm. Dichas nanopartículas de plata pueden existir sea como partículas libres o como partículas aglomeradas sobre bacterias probióticas.

Los componentes (II) podrían presentarse también como una modificación de superficies basada en agua o disolvente, un recubrimiento de la superficie de polímeros, un recubrimiento de superficies metálicas o una combinación de dichas tecnologías.

El agente antifúngico pirimetanil (I) puede estar presente en su forma de base libre o en la forma de una sal de adición de ácido, obteniéndose la última por reacción de la forma de base con un ácido apropiado. Ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como los hidrácidos halogenados, es decir fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico y yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fosfínico y análogos; o ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, los ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxo-propanoico, etanodioico, propanodioico, butanodioico, (Z)-2-butenodioico, (E)-2-butenodioico, 2-hidroxi-butanodioico, 2,3-dihidroxi-butanodioico, 2-hidroxi-1,2,3-propano-tricarboxílico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxi-benzoico, 4-amino-2-hidroxi-benzoico y los ácidos análogos.

Las composiciones de la presente invención tienen actividad biocida contra una extensa gama de microorganismos tales como bacterias, hongos, levaduras 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. Los virus incluyen HIV, SARS y el virus de la gripe aviar.

Las composiciones biocidas de la presente invención son útiles en la preservación de madera, productos de madera, cuero, productos textiles naturales o sintéticos, fibras, materiales no tejidos, productos textiles técnicos, materiales plastificados y termoplásticos no plastificados como polipropileno, policloruro de vinilo, etc ..., papel, empapelados de paredes, material de aislamiento, estratificados, composiciones de moldeo amínicas, pinturas y recubrimientos, telas, revestimientos de suelos, fibras sintéticas como polímeros plastificados, arpillera, cuerdas y cordajes y materiales biodegradables y proteger dichos materiales contra el ataque y la destrucción por bacterias u hongos. Como madera o productos de madera que pueden preservarse con las composiciones de acuerdo con la presente invención se consideran, por ejemplo, productos de madera tales como maderamen, maderos, traviesas de ferrocarril, postes de teléfono, vallas, recubrimientos de madera, artículos de mimbre, ventanas y puertas, madera contrachapada, tablero de partículas, tableros de láminas, tableros de virutas, ebanistería, maderamen utilizado por encima del suelo en ambientes expuestos tales como cubiertas de barcos y maderamen utilizado en contacto con el suelo o en ambientes de agua dulce o agua salada, puentes o productos de madera que se utilizan generalmente en edificación, construcción y carpintería. Como materiales biodegradables además de la madera que pueden beneficiarse del tratamiento con las composiciones de la invención se incluyen materiales celulósicos tales como el algodón.

Las composiciones biocidas de la presente invención son útiles en la prevención de la contaminación microbiana o la formación de biopelículas en varios procesos industriales como juntas, tuberías y tubos en contacto con líquidos o implicados en el transporte de líquidos. Cintas transportadoras, superficies y componentes plásticos utilizados en transporte, procesamiento o producción de alimentos, y actividades médicas como equipo médico y dispositivos como catéteres, marcapasos, implantes, equipo quirúrgico y materiales textiles estériles.

Las composiciones biocidas de la presente invención son útiles en la prevención de problemas higiénicos como crecimiento indeseable de bacterias, hongos o algas sobre superficies, problemas de seguridad como la presencia de Legionella en circuitos cerrados de agua, infecciones nosocomiales en hospitales, la presencia de Staphylococcus aureus multirresistente (MRSA), problemas de olores como en productos textiles tales como calcetines, toallas, uniformes protectores, revestimientos de calzado o en filtros o revestimientos de suelos. La invención es adecuada también para proteger áreas o artículos recubiertos con un polímero ultrahigiénico como por ejemplo la fabricación de dispositivos eléctricos tales como interruptores de luz y placas de conmutación; material sanitario tal como asientos de aseos; y tiradores de puertas, barandillas, mesas de cambio de bebés, teléfonos, y otras aplicaciones de uso final donde se necesitan los niveles máximos de protección sanitaria.

Las composiciones biocidas de la presente invención son útiles en la prevención del crecimiento de bacterias, hongos o algas sobre superficies que da lugar con ello a problemas estéticos para los materiales considerados.

5 En una realización, la presente invención se refiere a un método de control del crecimiento microbiano en madera, productos de madera y materiales biodegradables, que comprende aplicar una cantidad eficaz como antimicrobiano de una composición que comprende una combinación de componente (I) y uno o más componentes (II) en proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico, a la madera, productos de madera, cuero, textiles naturales o sintéticos, fibras, materiales no tejidos, productos textiles técnicos, materiales plastificados y termoplásticos no plastificados tales como polipropileno, policloruro de vinilo, etc ..., papel, empapelados de paredes, material de aislamiento, estratificados, composiciones de moldeo amínicas, pinturas y recubrimientos, telas, revestimientos de suelos, fibras sintéticas como polímeros plastificados, arpillera, cuerdas y cordajes.

10 Las composiciones biocidas de la presente invención son útiles también para proteger materiales técnicos contra los microorganismos. Materiales técnicos que se sobreentiende deben protegerse pueden ser colas, aprestos, pinturas y artículos de plástico, lubricantes frigoríficos, fluidos hidráulicos acuosos y otros materiales no vivos que pueden ser infestados con microorganismos, o descompuestos por ellos.

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

Las composiciones biocidas de acuerdo con la presente invención pueden utilizarse también para proteger plantas, o parte de plantas, v.g. frutos, inflorescencias, flores, follaje, tallos, raíces, esquejes, tubérculos de plantas, frutos y semillas.

20 Como ejemplos de la gran diversidad de plantas de cultivo en las cuales pueden utilizarse las combinaciones de componentes (I) y (II) de acuerdo con la presente invención, pueden citarse por ejemplo cereales, v.g. trigo, cebada, centeno, avena, arroz, sorgo y análogos; remolachas, v.g. remolacha azucarera y remolacha forrajera; frutos de pepita y de hueso y bayas, v.g. manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas, fresas, frambuesas y moras; plantas leguminosas, v.g. judías, lentejas, guisantes, habas de soja; plantas oleaginosas, v.g. colza, mostaza, amapola, oliva, girasol, coco, ricino, cacao, cacahuetes; cucurbitáceas, v.g. calabazas, pepinillos, melones, pepinos, calabazas de cuello curvo; plantas de fibra, v.g. algodón, lino, cáñamo, yute; frutos cítricos, v.g. naranja, limón, pomelo, mandarina; hortalizas, v.g. espinaca, lechuga, espárrago, Crucíferas tales como coles y nabos, zanahorias, cebollas, tomates, patatas, pimientos picantes y dulces; plantas afines al laurel, v.g. aguacate, canelo, alcanfor; o plantas tales como maíz, tabaco, nueces, café, caña de azúcar, té, vides, lúpulos, plátanos, plantas de caucho, así como plantas ornamentales, v.g. flores, arbustos, árboles de hoja caduca y árboles de hoja perenne tales como coníferas. Esta enumeración de plantas de cultivo se da con el propósito de ilustrar la invención y no de limitarla a ellas.

35 En una realización, la presente invención se refiere a un método de control del crecimiento microbiano en plantas, partes de plantas, frutos y semillas, que comprende aplicar una cantidad antimicrobialmente eficaz de una composición que comprende una combinación de componente (I) y uno o más componentes (II) en proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico, a las plantas, partes de plantas, frutos y semillas a tratar. Las proporciones relativas de componente (I) y uno de los componentes (II) en composiciones que comprenden una combinación de componente (I) y uno de los componentes (II) son aquellas proporciones que dan como resultado un efecto biocida sinérgico, cuando se compara con una composición que incluye, como ingrediente activo, o bien componente (I) solo o uno de los componentes (II) solo. Como será entendido por los expertos en la técnica, dicho efecto sinérgico puede obtenerse dentro de diversas proporciones de los componentes (I) y (II) en la composición, dependiendo de la clase de microorganismo frente al cual se mide el efecto, y del sustrato a tratar. Basándose en la doctrina de la presente solicitud, la determinación del efecto sinérgico de tales combinaciones puede realizarse de acuerdo con los procedimientos del Ensayo de la Placa de Veneno como se describe en el Experimento 1. Como regla general, sin embargo, puede decirse que para la mayoría de los microorganismos, las proporciones adecuadas en peso de la cantidad de componente (I) a componente (II) en la composición activa deberían estar comprendidas en el intervalo de 10:1 a 1:10. Particularmente, este intervalo es de 8:2 a 2:8, más particularmente de 3:1 a 1:3 o 2:1 a 1:2. Otra ratio particular de componente (I) a componente (II) en las composiciones de la presente invención es una ratio 1:1 entre componente (I) y uno de los componentes (II).

50 La cantidad de cada uno de los ingredientes 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 de la presente invención listas para ser utilizadas contienen componente (I) en un intervalo de 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.

La concentración de componente (I) y componentes (II) en las composiciones listas para ser utilizadas depende también de las condiciones específicas en las que se utilicen estas composiciones. Por ejemplo, en el tratamiento foliar se pulve-

5 riza directamente una solución sobre las hojas, en la cual la concentración de componente (I) está comprendida entre 100 mg y 250 mg/l. Las patatas se tratan con una composición que comprende componente (I) en una cantidad de aproximadamente 7500 mg/l de tal modo que se utiliza una solución de 2 litros para tratar 1000 kg. En el tratamiento de semillas, las composiciones utilizadas comprenden componente (I) en una cantidad de aproximadamente 50 g/l de tal manera que se tratan 100 kg de semilla con una solución de 100 ml a 200 ml. En el tratamiento de frutos posterior a la cosecha se utilizan composiciones que comprenden componente (I) en una cantidad comprendida entre 250 y 500 mg/l en tratamiento de inmersión, de 500 a 1000 mg/l en tratamiento de pulverización, y de 1000 a 2000 mg/l en tratamiento de ceras.

10 Las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden una combinación de componente (I) y componente (II) en proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico, y opcionalmente uno o más vehículos aceptables.

15 Estos vehículos son cualquier material o sustancia con el cual se formula la composición de componentes (I) y (II) a fin de facilitar su aplicación/diseñación en el locus a tratar, por ejemplo por disolución, dispersión, o difusión de dicha composición, y/o para facilitar su almacenamiento, transporte o manipulación sin deterioro de su eficacia antifúngica. Dichos vehículos aceptables pueden ser un sólido, un líquido o un gas que se ha comprimido para formar un líquido, es decir las composiciones de esta invención pueden utilizarse convenientemente como concentrados, emulsiones, concentrados emulsionables, concentrados en suspensión miscibles con aceite, líquidos miscibles con aceite, concentrados solubles, soluciones, granulados, polvos finos, pulverizaciones, aerosoles, pelets, o polvos ordinarios.

20 En muchos casos, las composiciones biocidas a utilizar directamente pueden obtenerse a partir de concentrados, tales como, v.g. concentrados emulsionables, concentrados en suspensión, o concentrados solubles, después de dilución con medios acuosos u orgánicos, debiendo entenderse que tales concentrados están abarcados por el término composición tal como se utiliza en las definiciones de la presente invención. Dichos concentrados pueden diluirse para formar una mixtura lista para ser utilizada en un depósito de pulverización poco antes de su utilización. Preferiblemente, las composiciones de la invención deberían contener desde aproximadamente 0,01 a 95% en peso de la combinación de componentes (I) y (II). Más preferiblemente, este intervalo es de 0,1 a 90% en peso. Muy preferiblemente, este intervalo es de 1 a 80% en peso, dependiendo del tipo de formulación a seleccionar para propósitos de aplicación específicos, como se explica adicionalmente en detalle más adelante en esta memoria.

30 Un concentrado emulsionable es una formulación homogénea líquida de los componentes (I) y (II) a aplicar como emulsión después de dilución en agua. Un concentrado de suspensión es una suspensión estable de los ingredientes activos en un líquido destinado a dilución con agua antes de su utilización. Un concentrado soluble es una formulación homogénea líquida a aplicar como solución verdadera de los ingredientes activos después de dilución en agua.

Las composiciones fungicidas de la presente invención pueden formularse también como ceras para uso como una cubierta o recubrimiento de v.g. frutos, en particular frutos cítricos.

35 Las composiciones biocidas de acuerdo con la presente invención pueden utilizarse en tratamiento posterior a la cosecha de frutos, especialmente frutos cítricos. En el último caso, el fruto se pulverizará con o se sumergirá o remojará en una formulación líquida, o el fruto puede recubrirse con una composición cérea. La composición cérea citada últimamente se prepara convenientemente mezclando a fondo un concentrado de suspensión con una cera adecuada. Las formulaciones para aplicaciones por pulverización, inmersión o remojo pueden prepararse por dilución de un concentrado tal como, v.g. un concentrado emulsionable, un concentrado de suspensión o un líquido soluble, con un medio acuoso. Dicho concentrado está constituido en la mayoría de los casos por los ingredientes activos, un agente dispersante o de suspensión (agente tensoactivo), un agente espesante, una pequeña cantidad de disolvente orgánico, un agente humectante, opcionalmente algún agente anticongelante, y agua.

45 Las composiciones biocidas de la presente invención pueden utilizarse también para proteger semillas contra hongos. A tal efecto, las presentes composiciones fungicidas pueden aplicarse como recubrimiento sobre semillas, en cuyo caso los granos de la semilla se remojan consecutivamente con una composición líquida de los ingredientes activos o, si están recubiertos, con una composición previamente combinada. Las composiciones pueden también pulverizarse o atomizarse sobre la semilla utilizando, v.g., un atomizador de disco giratorio.

50 La combinación de componentes (I) y (II) se aplica preferiblemente en la forma de composiciones en las cuales ambos componentes citados se mezclan íntimamente a fin de asegurar la administración simultánea a los materiales a proteger. La administración o aplicación de ambos componentes (I) y (II) puede ser también una administración o aplicación "secuencial-combinada", es decir el componente (I) y el componente (II) se administran o aplican alternativa o secuencialmente en el mismo lugar de tal manera que los mismos se mezclarán forzosamente uno con otro en el locus a tratar. Concretamente, esto se conseguirá si la administración o aplicación secuencial tiene lugar dentro de un periodo de

tiempo breve, v.g. dentro de menos de 24 horas, preferiblemente menos de 12 horas. Este método alternativo puede llevarse a cabo por ejemplo utilizando un paquete único adecuado que comprende al menos un envase lleno con una formulación que comprende el componente activo (I) y al menos un envase lleno con una formulación que comprende un componente activo (II). Por consiguiente, la presente invención abarca también un producto que contiene:

- 5 - (a) una composición que comprende componente (I) (es decir pirimetanil) y  
 - (b) una composición que comprende un componente (II), seleccionado de acetato de plata, alginato de plata, azida de plata, citrato de plata, lactato de plata, nitrato de plata, perclorato de plata, sulfato de plata, cloruro de plata, tiocianato de plata, fosfato de plata-sodio-hidrógeno-circonio, sulfadiacina de plata, plata-ácido ciclohexanodiacético y diplata-2,5-dicloro-3,6-dihidroxi-2,5-ciclohexadieno-1,4-diona; como una combinación para uso simultáneo o secuencial en donde  
 10 dichas composiciones (a) y (b) se encuentran en proporciones respectivas que proporcionan un método biocida sinérgico. Otros componentes de plata (II) adecuados son productos que liberan plata utilizando tecnologías que la hacen biológicamente disponible de modo gradual, por ejemplo por mecanismos de intercambio iónico como los que utilizan materiales cerámicos basados en fosfato de circonio como depósito, o plata proporcionada en materiales cerámicos de vidrio como depósito o vehículo, o plata proporcionada con zeolitas, gel de sílice o dióxido de titanio como depósito o un derivado inorgánico que contiene plata, incorporado en una composición plástica para la preparación de productos moldeados, lacados o pintados, tal como una aminorresina (v.g. resina urea-formaldehído, resina melamina-formaldehído ... ) o un termoplástico (v.g. un poliéster, polietileno, poliacrilato, PVC ...), o proporcionada como nanopartículas de plata que tienen típicamente un tamaño de partícula de 1-1000 nm. Tales productos pueden estar constituidos por un paquete adecuado que comprende recipientes separados en los cuales cada recipiente comprende componente (I) o uno de los  
 15 componentes (II), preferiblemente en forma formulada. Tales formas formuladas tienen en general la misma composición que se ha descrito para las formulaciones que contienen ambos ingredientes activos.

Los vehículos y adyuvantes apropiados para uso en las composiciones de la presente composición pueden ser sólidos o líquidos y corresponden a sustancias adecuadas conocidas en la técnica de la formulación, tales como, por ejemplo, sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, agentes tensioactivos, agentes humectantes, adhesivos, espesantes, aglomerantes, fertilizantes o agentes anticongelantes.

Aparte de ambos componentes (I) y (II) citados anteriormente, las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden comprender además otros ingredientes activos, v.g. otros microbicidas, en particular fungicidas, así como insecticidas, acaricidas, nematocidas, herbicidas, reguladores del crecimiento de las plantas y fertilizantes.

Los componentes (I) y (II) se utilizan en forma no modificada, o, preferiblemente, junto con los adyuvantes empleados convencionalmente en la técnica de la formulación. Los mismos se formulan por tanto siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para concentrados emulsionables, soluciones directamente pulverizables o diluibles, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos finos, granulados, así como encapsulaciones en v.g. sustancias polímeras. En cuanto a la naturaleza de las composiciones, se seleccionan los métodos de aplicación, tales como pulverización, atomización, espolvoreo, dispersión o vertido, de acuerdo con los objetivos propuestos y las circunstancias  
 30 prevalecientes.

Las formulaciones, es decir las composiciones, preparaciones o mixturas que comprenden los ingredientes activos y, en caso apropiado, un adyuvante sólido o líquido, se preparan de manera conocida, v.g. mezclando y/o triturando homogéneamente los ingredientes activos con extendedores, v.g. disolventes, vehículos sólidos y, en caso apropiado, compuestos con actividad superficial (agentes tensioactivos).

40 Disolventes adecuados son hidrocarburos aromáticos, preferiblemente las fracciones que contienen 8 a 12 átomos de carbono, v.g. mixturas 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, monometil- o monoetil-éter de etilenglicol, cetonas tales como ciclohexanona, disolventes fuertemente polares tales como N-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, así como aceites vegetales o aceites vegetales epoxidados tales como aceite de coco o aceite de soja epoxidados; o agua.

Los vehículos sólidos utilizados v.g. para polvos finos y polvos dispersables son normalmente cargas minerales naturales tales como calcita, talco, caolín, montmorillonita o attapulgita. A fin de mejorar las propiedades físicas es también posible añadir ácido silícico altamente dispersado o polímeros absorbentes altamente dispersados. Los vehículos absorbentes granulados adecuados son de tipo poroso, por ejemplo pómez, ladrillo machacado, sepiolita o bentonita; y  
 50 vehículos no absorbentes adecuados son materiales tales como calcita o arena. Adicionalmente, pueden utilizarse un gran número de materiales pregranulados de naturaleza inorgánica u orgánica, v.g. especialmente dolomita o residuos vegetales pulverizados.

Los compuestos con actividad superficial adecuados para ser utilizados en las composiciones de la presente invención son agentes tensioactivos no iónicos, catiónicos y/o aniónicos que tienen propiedades emulsionantes, dispersantes y humectantes satisfactorias. Se entenderá que el término "agentes tensioactivos" comprende también mixturas de agentes tensioactivos.

- Los vehículos y adyuvantes apropiados para uso en las composiciones de la presente invención pueden ser sólidos o líquidos y corresponden a sustancias adecuadas conocidas en la técnica para preparación de formulaciones para tratamiento de plantas o sus loci, o para el tratamiento de productos vegetales, en particular para el tratamiento de la madera, tales como, por ejemplo, sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, agentes tensioactivos, agentes humectantes, adhesivos, espesantes, aglomerantes, fertilizantes, agentes anticongelantes, repelentes, aditivos de color, inhibidores de corrosión, agentes repelentes del agua, desecantes, estabilizadores UV y otros ingredientes activos.
- Los agentes tensioactivos aniónicos adecuados pueden ser tanto jabones solubles en agua como compuestos sintéticos solubles en agua con actividad superficial.
- Los jabones adecuados son las sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo o sales de amonio insustituido o sustituido de ácidos grasos superiores (C10-C22), v.g. las sales de sodio o potasio de ácido oleico o esteárico, o de mixturas de ácidos grasos naturales que pueden obtenerse, v.g. a partir de aceite de coco o aceite de sebo. Adicionalmente, se pueden mencionar también sales de metiltaurina de ácidos grasos.
- Más frecuentemente, sin embargo, se utilizan los denominados agentes tensioactivos sintéticos, especialmente sulfonatos grasos, sulfatos grasos, derivados de bencimidazol sulfonados o alquilarilsulfonatos. Los sulfonatos o sulfatos grasos se encuentran usualmente en la forma de sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo o sales de amonio insustituido o sustituido y contienen un radical alquilo que tiene de 8 a 22 átomos de carbono, comprendiendo también dicho alquilo radicales derivados de radicales acilo, v.g. la sal de sodio o calcio de ácido lignosulfónico, de dodecilsulfato o de una mixtura de sulfatos de alcoholes grasos obtenida a partir de ácidos grasos naturales. Estos compuestos comprenden también las sales de ésteres de ácido sulfúrico y ácidos sulfónicos de aductos alcohol graso/óxido de etileno. Los derivados sulfonados de bencimidazol contienen preferiblemente 2 grupos ácidos sulfónico y un solo radical de ácido graso que contiene de 8 a 22 átomos de carbono. Ejemplos de alquilarilsulfonatos son las sales de sodio, calcio o trietanolamina de ácido dodecibenceno-sulfónico, ácido dibutilnaftaleno-sulfónico, o de un producto de condensación ácido naftalenosulfónico/formaldehído. Son también adecuados los fosfatos correspondientes, v.g. sales del éster de ácido fosfórico de un aducto de p-nonilfenol con 4 a 14 moles de óxido de etileno, o fosfolípidos.
- Los agentes tensioactivos no iónicos son preferiblemente derivados poliglicol-éter de alcoholes alifáticos o cicloalifáticos, o ácidos grasos saturados o insaturados y alquilfenoles, conteniendo dichos derivados 3 a 10 grupos glicol-éter y 8 a 20 átomos de carbono en el resto hidrocarburo (alifático) y 6 a 18 átomos de carbono en el resto alquilo de los alquilfenoles.
- Agentes tensioactivos no iónicos adecuados adicionales son los aductos solubles en agua de poli(óxido de etileno) con polipropileno-glicol, etilendiamino-polipropilenglicol que contienen 1 a 10 átomos de carbono en la cadena alquilo, aductos que contienen 20 a 250 grupos éter de etilenglicol y 10 a 100 grupos éter de propilenglicol. Estos compuestos contienen usualmente 1 a 5 unidades de etilenglicol por unidad de propilenglicol.
- Ejemplos representativos de agentes tensioactivos no iónicos son nonilfenol-polietoxi-etanoles, poliglicoléteres de aceite de ricino, aductos óxido de polipropileno/óxido de polietileno, tributilfenoxipolietoxietanol, polietilenglicol y octilfenoxipolietoxi-etanol. Ésteres de ácidos grasos de polietilensorbitán, tales como trioleato de polioxietileno-sorbitán, son también agentes tensioactivos no iónicos adecuados.
- Aditivos particularmente ventajosos útiles para mejorar la aplicación y reducir la dosis de los ingredientes activos, son los fosfolípidos naturales (de origen animal o vegetal) o sintéticos del tipo cefalina o lecitina tales como, por ejemplo, fosfatidil-etanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerina, isolecitina, o cardiolipina. Tales fosfolípidos pueden obtenerse a partir de células animales o vegetales, en particular de tejido de cerebro, corazón o hígado, yemas de huevo o habas de soja. Tales fosfolípidos apropiados son, por ejemplo, mixturas de fosfatidilcolina. Los fosfolípidos sintéticos son por ejemplo dioctanilfosfatidil-colina y dipalmitoilfosfatidilcolina.

## ES 2 369 731 T3

### Parte experimental

Experimento 1: Ensayo de la Placa de Veneno

Nombre del compuesto primario: - pirimetanil (I)

Nombre de la sal de plata: - nitrito de plata o perborato de plata

5 Solución stock: 100 ppm en DMSO

10	Combinaciones de test:	% producto A +	% producto B
		100	+ 0
		80	+ 20
		66	+ 33
		50	+ 50
		33	+ 66
		20	+ 80
	0	+ 100	

15 Concentraciones de ingrediente activo total en las combinaciones:  
 una primera serie de concentraciones crecientes con pasos de 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;  
 una segunda serie de concentraciones crecientes con pasos de 1/3: 21,12 - 28,16 - 37,54 - 50,06 - 66,74 - 88,99 - 118,65 - 158,20 - 210,94 - 281,25 - 375,00 - 500,00 ppm

20 Medio de cultivo: Bacterias: agar triptosa (TA): 20% bacto-triptosa, 5 g de cloruro de sodio, 1 g de bacto-dextrosa y 15 g de bacto-agar en 1 litro de agua desionizada

Hongos y levaduras: agar glucosa (GA): 10 g de glucosa, 1,5 g de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 2 g de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1 g de (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0,5 g de MgSO<sub>4</sub> y 12,5 g de agar en 1 litro de agua desionizada

Disposición experimental: Placas de 24 pocillos

Especies de test: Bacterias

Pseudomonas aeruginosa	NCIB 8295
Escherichia coli	SSB I 8
Staphylococcus aureus	LMG 8064

Hongos y levaduras

Aspergillus versicolor	CNCM 1187-79
Penicillium purpurogenum	CBS 170.60
Rhodoturula rubra	B 52183
Stachybotris chartarum	CBS 328.37
Ulocladium atrum	IMI 214669a
Trichoderma longibrachiatum	ATCC 13631

25 Inóculo: con una suspensión esporas/micelios (ϕI) o un pequeño fragmento de agar del borde de una colonia en crecimiento activo

Condiciones de cultivo: Bacterias: 27°C, 70% de humedad relativa, oscuridad  
 Hongos: 22°C, 70% de humedad relativa, oscuridad

Evaluación: Evaluación después de una semana para bacterias y dos semanas para hongos

5 Se anotaron los valores MIC (concentración inhibidora mínima en ppm de ingrediente activo total) y se calculó la sinergia utilizando el método del Índice de Sinergia descrito por Kull et al. (Kull, F.C., P.C. Eismann, H.D. Sylvestrowicz, y R.L. Mayer (1961) "Mixtures of quaternary ammonium compounds and long-chain fatty acids as antifungal agents" Applied Microbiology 9: 538-541; véase también Zwart Voorspuij, A.J., y C.A.G. Nass (1957) "Some aspects of the notions additivity, synergism y 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, y J.J. Merianos (1977) "Antimicrobial composition" US Patent 4061750, 3pp.):

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

10 en donde

- QA es la concentración de compuesto A en ppm, actuando solo, que producía un punto final (v.g. MIC);
- Qa es la concentración de compuesto A en ppm, en la mezcla, que producía un punto final (v.g. MIC);
- QB es la concentración de compuesto B en ppm, actuando solo, que producía un punto final (v.g. MIC);
- Qb es la concentración de compuesto B en ppm, en la mezcla, que producía un punto final (v.g. MIC).

15 Cuando el Índice de Sinergia es mayor que 1,0, ello indica antagonismo. Cuando el SI es igual a 1,0 ello indica aditividad. Cuando el SI es menor que 1,0, se demuestra sinergia.

Tabla 1: Valores MIC (concentración inhibidora mínima en ppm) e Índice de Sinergia de combinaciones de pirimetanil con nitrato de plata

	% pirimetanil + % nitrato de plata	Valores CIM en ppm	Índice de Sinergia
Escherichia coli	100 + 0	666,67	-
	80 + 20	210,94	0,88
	66 + 33	118,65	0,71
	50 + 50	88,99	0,73
	33 + 66	66,67	0,70
	20 + 80	66,67	0,82
	0 + 100	66,67	-
Aspergillus versicolor	100 + 0	666,67	-
	80 + 20	210,94	0,61
	66 + 33	210,94	0,80
	50 + 50	158,20	0,78
	33 + 66	88,99	0,54
	20 + 80	88,99	0,62
	0 + 100	118,65	-
Rhodoturula rubra	100 + 0	281,25	-

ES 2 369 731 T3

	% pirimetanil + % nitrato de plata	Valores CIM en ppm	Índice de Sinergia
	80 + 20	158,20	0,72
	66 + 33	158,20	0,82
	50 + 50	118,65	0,71
	33 + 66	118,65	0,81
	20 + 80	118,65	0,88
	0 + 100	118,65	-

Tabla 2: Valores MIC (concentración inhibitoria mínima en ppm) e Índice de Sinergia de combinaciones de pirimetanil con perclorato de plata

	% pirimetanil + % perclorato de plata	Valores CIM en ppm	Índice de Sinergia
Escherichia coli	100 + 0	666,67	-
	80 + 20	210,94	0,88
	66 + 33	118,65	0,71
	50 + 50	118,65	0,98
	33 + 66	66,67	0,70
	20 + 80	66,67	0,82
	0+100	66,67	-
Aspergillus versicolor	100 + 0	375,00	-
	80 + 20	158,20	0,69
	66 + 33	88,99	0,49
	50 + 50	88,99	0,62
	33 + 66	88,99	0,75
	20 + 80	66,67	0,64
	0 + 100	88,99	-
Rhodoturula rubra	100 + 0	281,25	-
	80 + 20	118,65	0,69

## ES 2 369 731 T3

	% pirimetanil + % perclorato de plata	Valores CIM en ppm	Índice de Sinergia
	66 + 33	88,99	0,65
	50 + 50	88,99	0,82
	33 + 66	88,99	0,99
	20 + 80	66,67	0,85
	0 + 100	66,67	-

### Experimento 2: Ensayo de la Placa de Veneno

Nombre del compuesto primario: - pirimetanil (I)

5 Nombre de la sal de plata: - Microsil™ de Avecom (Bloemendalestraat 138, 8730 Beernem, Bélgica)

Microsil™ es una suspensión de partículas coloidales de plata metálica, producida por y aglomerada sobre bacterias probióticas. El diámetro de las partículas de plata varía entre 3 y 20 nm. El estado de oxidación de la plata en Microsil™ es 0 (Ag<sup>0</sup>).

10 Microsil™ se produce como una suspensión de partículas coloidales Ag<sup>0</sup> finamente dispersadas, estabilizadas sobre una molécula biológica vehículo, en agua. El vehículo probiótico existe únicamente como un biocomponente no viable y estabilizador.

Solución stock: 1000 ppm en DMSO

Combinaciones de test:	% producto A	+	% producto B
15	100	+	0
	80	+	20
	66	+	33
	50	+	50
	33	+	66
	20	+	80
20	0	+	100

Concentraciones: 50 - 37,5 - 28,1 - 21,1 - 15,8 - 11,9 - 8,9 - 6,7 - 5,0 - 3,8 - 2,8 - 2,1 ppm

Medio de cultivo: Bacterias: Agar Triptosa (TA): 20 g de bacto-triptosa, 5 g de cloruro de sodio, 1 g de bacto-dextrosa y 15 g de bacto-agar en 1 litro de agua desionizada

Disposición experimental: Placas de 24 pocillos

25 Especies de test: Bacterias  
Streptomyces griseus (g+) LMG19302

Inóculo: El medio nutriente se inocula por adición de 10 µl de un cultivo líquido en crecimiento activo de las bacterias de test en caldo de triptosa (sin agar)

Condiciones de cultivo: Bacterias: 27°C, 70% de humedad relativa, oscuridad.

Evaluación: Evaluación después de 5 días

Se anotaron los valores MIC (concentración inhibidora mínima en ppm de ingrediente activo total) y se calculó la sinergia utilizando el método del Índice de Sinergia descrito anteriormente.

5 Tabla 3: Valores MIC (concentración inhibidora mínima en ppm) e Índice de Sinergia de combinaciones de pirimetanil con Microsil™

	% pirimetanil + % Microsil™	Valores CIM en ppm	Índice de Sinergia
Streptomyces griseus (g+)	100 + 0	66,7	-
	80 + 20	50,0	0,80
	66 + 33	50,0	0,83
	50 + 50	37,5	0,65
	33 + 66	28,1	0,51
	20 + 80	28,1	0,53
	0 + 100	50,0	-

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición que comprende una combinación de pirimetanil o una sal del mismo, como componente (I), y como componente (II) un compuesto de plata seleccionado de acetato de plata, alginato de plata, azida de plata, citrato de plata, lactato de plata, nitrato de plata, perclorato de plata, sulfato de plata, cloruro de plata, tiocianato de plata, fosfato de plata-sodio-hidrógeno-circonio, sulfadiacina de plata, plata-ácido ciclohexanodiacético y diplata-2,5-dicloro-3,6-dihidroxi-2,5-ciclohexadieno-1,4-diona; en donde el componente (I) y uno de los componentes (II) se encuentran en proporciones respectivas que proporcionan un efecto biocida sinérgico.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el componente (II) es nitrato de plata o perclorato de plata.
3. Una composición que comprende una combinación de pirimetanil o una sal del mismo, como componente (I), y como componente (II) un producto que libera plata utilizando tecnologías que la hacen biológicamente disponible de modo gradual por ejemplo por mecanismos de intercambio iónico tales como la utilización de materiales cerámicos basados en fosfato de circonio como depósito, o plata proporcionada en materiales cerámicos de vidrio como depósito o vehículo, o plata proporcionada con zeolitas, gel de sílice o dióxido de titanio como depósito o un derivado inorgánico que contiene plata, incorporado en una composición plástica para la preparación de productos moldeados, lacados o pintados, tales como una aminorresina o un termoplástico, o proporcionada como nanopartículas de plata, sea como partículas libres o como partículas aglomeradas en bacterias probióticas; en donde el componente (I) y uno de los componentes (II) se encuentran en proporciones respectivas que proporcionan un efecto biocida sinérgico.
4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde la ratio en peso de componente (I) a componente (II) está comprendida entre 10:1 y 1:10.
5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde la cantidad de componente (I) está presente en un intervalo de 10 a 50.000 mg/l y la cantidad de componente (II) está presente en un intervalo de 10 a 50.000 mg/l.
6. Método de control del crecimiento microbiano sobre madera, productos de madera y materiales biodegradables, que comprende aplicar una cantidad antimicrobialmente eficaz de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, a la madera, productos de madera y materiales biodegradables a tratar.
7. Método de control del crecimiento microbiano en materiales técnicos, que comprende aplicar una cantidad antimicrobialmente eficaz de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, a los materiales técnicos a tratar.
8. Un proceso para preparar una composición sinérgica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el componente (I) y uno de los componentes (II) se mezclan íntimamente uno con otro.
9. Un producto que contiene (a) una composición que comprende componente (I), pirimetanil; y (b) una composición que comprende un componente (II) seleccionado de acetato de plata, alginato de plata, azida de plata, citrato de plata, lactato de plata, nitrato de plata, perclorato de plata, sulfato de plata, cloruro de plata, tiocianato de plata, fosfato de plata-sodio-hidrógeno-circonio, sulfadiacina de plata, plata-ácido ciclohexanodiacético y diplata-2,5-dicloro-3,6-dihidroxi-2,5-ciclohexadieno-1,4-diona, como una combinación para uso simultáneo o secuencial, en donde dichas composiciones (a) y (b) se encuentran en proporciones respectivas tales que proporcionan un efecto biocida sinérgico.
10. Un producto que contiene (a) una composición que comprende componente (I), pirimetanil; y (b) una composición que comprende un componente (II) seleccionado de un producto que libera plata utilizando tecnologías que la hacen biológicamente disponible de modo gradual, por ejemplo por mecanismos de intercambio iónico tales como los que utilizan materiales cerámicos basados en fosfato de circonio como depósito, o plata proporcionada en materiales cerámicos de vidrio como depósito o vehículo, o plata proporcionada con zeolitas, gel de sílice o dióxido de titanio como depósito o un derivado inorgánico que contiene plata, incorporado en una composición plástica para la preparación de productos moldeados, lacados o pintados, tales como una aminorresina o un termoplástico, o proporcionada como nanopartículas de plata, como una combinación para uso simultáneo o secuencial, en donde dichas composiciones (a) y (b) se encuentran en proporciones respectivas tales que proporcionan un efecto biocida sinérgico.