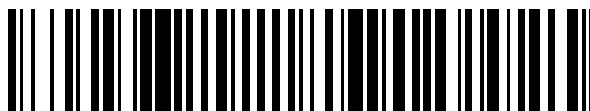


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 041**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4164 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A01N 43/54 (2006.01)

A01N 43/40 (2006.01)

A01N 43/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2008 E 08787547 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 2197440**

54 Título: **Combinaciones de imazalil e hidroxipiridonas**

30 Prioridad:

31.08.2007 EP 07115421

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.04.2013

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**BOSELLAERS, JAN PIETER HENDRIK;
BYLEMANS, DANY LEOPOLD JOZEFNIEN;
KEMPEN, TONY MATHILDE JOZEF;
LEITHOFF, HANS BERNHARD;
THYS, AMBER PAULA MARCELLA y
VAN DER FLAAS, MARK ARTHUR JOSEPHA**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 402 041 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 imazalil e hidroxipiridonas

5 La presente invención se refiere a combinaciones de imazalil, o una sal del mismo, e hidroxipiridonas que proporcionan un efecto biocida mejorado. Más particularmente, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden una combinación de imazalil, o una sal del mismo, junto con la hidroxipiridona 1-hidroxi-2-piridinona, en proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico. Las composiciones que comprenden estas combinaciones son útiles para la protección de cualquier material vivo o no vivo, tales como cultivos, plantas, frutos, semillas, objetos compuestos por madera, paja o similares, material de ingeniería, material biodegradable y materiales textiles frente al deterioro debido a la acción de microorganismos tales como bacterias, hongos, levaduras, algas, virus, y similares.

15 Los microorganismos son extremadamente útiles, e incluso indispensables, en procesos tales como, por ejemplo, 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 perjudiciales o sumamente peligrosos; provocando enfermedades infecciosas, formando metabolitos venenosos o carcinogénicos y atacando materiales valiosos, alterando procesos de producción, o afectando a la calidad de los productos.

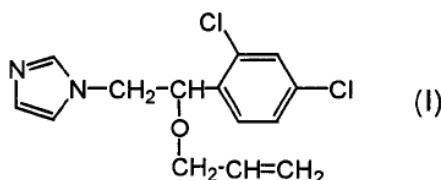
20 Los biocidas o microbiocidas son un grupo amplio y diverso de compuestos que pueden controlar microorganismos: es decir eliminar, destruir o inhibir microorganismos, o reducir el crecimiento o la proliferación de microorganismos tales como bacterias, hongos, levaduras y algas. Un grupo importante de los biocidas son los bactericidas y fungicidas. Puesto que las bacterias y los hongos aparecen en cualquier sitio, su actividad de destrucción (biodeterioro) básicamente es inevitable. No obstante, pueden protegerse objetos con la ayuda de compuestos que impiden la multiplicación de bacterias u hongos en los sitios relevantes, o bien destruyéndolos o bien inhibiendo su desarrollo.

30 Se han dado a conocer combinaciones fungicidas que comprenden los agentes antifúngicos imazalil, pirimetanil o tiabendazol, por ejemplo, en el documento EP-0.336.489 que describe combinaciones de imazalil y propiconazol, el documento WO-99/12422 que describe combinaciones de imazalil y epoxiconazol y el documento WO-03/011030 que describe composiciones fungicidas que comprenden pirimetanil e imazalil.

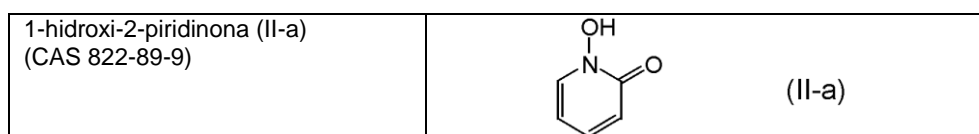
35 El documento WO-2004/105662 da a conocer composiciones microbiocidas que comprenden ciclopirox olamina como agente microbiocida, y Mycoses, 40, 243 - 247 (1997) da a conocer que las hidroxipiridonas forman químicamente una clase de antimicóticos que incluyen ciclopirox y rilopirox.

40 Se ha descubierto ahora que la combinación de imazalil (denominado a continuación en el presente documento componente I) y la hidroxipiridona 1-hidroxi-2-piridinona (denominada a continuación en el presente documento componente II), tiene un efecto sinérgico sobre el control de microorganismos.

45 El imazalil, el componente (I), es un fungicida sistémico con acción protectora y curativa y se usa para controlar una amplia gama de hongos en frutos, hortalizas y plantas ornamentales, incluyendo oídio de las cucurbitáceas y mancha negra de las rosas. El imazalil también se usa como recubrimiento de semillas y para el tratamiento postcosecha de cítricos, plátano, y otros frutos para controlar la podredumbre de almacén. Es el nombre genérico del compuesto 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(2-propeniloxi)etil]-1H-imidazol, compuesto que puede representarse mediante la fórmula



50 La hidroxipiridona (II) tiene la siguiente estructura:



La 1-hidroxi-2-piridinona, componente (II-a), es un agente antimicótico que puede usarse en champús anticaspa.

El agente antifúngico imazalil (I) puede estar presente en su forma de base libre o en forma de una sal de adición de ácido, obteniéndose esta última mediante la reacción de la forma de base con un ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos, tales como los ácidos hidrácidos halogenados, es decir fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico y yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fosfínico y similares; o ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxi-propanoico, 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 ácidos similares.

Formas de sal particulares de imazalil (I) son las sales de sulfato, fosfato, acetato, nitrato o fosfito.

El imazalil (I) tiene un átomo de carbono asimétrico y puede usarse, por tanto, en las composiciones presentadas 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 usó anteriormente en el presente documento significa una pureza (o bien química o bien óptica), tal como se determina mediante métodos convencionales en la técnica tales como cromatografía de líquidos de alta resolución o métodos ópticos, de al menos aproximadamente el 96%, preferiblemente al menos el 98% y más preferiblemente al menos el 99%.

Las composiciones de la presente invención tienen actividad biocida frente a una amplia gama de microorganismos tales como bacterias, hongos, levaduras y virus. Las bacterias incluyen bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Los hongos incluyen, por ejemplo, hongos que alteran el color de la madera, hongos que destruyen la madera y hongos fitopatógenos. Los virus incluyen VIH, SRAS y la gripe aviar.

Las composiciones biocidas de la presente invención son útiles en la conservación de madera, productos madereros, cuero, material textil natural o sintético, fibras, materiales textiles no tejidos, materiales textiles técnicos, materiales plastificados y termoplásticos no plastificados como polipropileno, poli(cloruro de vinilo), etc... , papel, papel pintado, material de aislamiento, materiales laminados, aminocompuestos de moldeo, pinturas y recubrimientos, tejidos, revestimiento de suelos, fibras sintéticas como polímeros plastificados, arpillera, cuerda y cordaje y materiales biodegradables y protegen dichos materiales frente al ataque y la destrucción por bacterias u hongos. Como madera o productos madereros que pueden conservarse con las composiciones según la presente invención se consideran, por ejemplo, productos madereros tales como maderos, madera aserrada, traviesas de vías férreas, postes de teléfono, vallas, revestimientos de madera, artículos de mimbre, ventanas y puertas, madera contrachapada, tablero de partículas, tableros de obleas, tablero de virutas, ebanistería, maderos usados sobre el suelo en entornos expuestos tales como entarimados y maderos usados en contacto con el suelo o entornos de agua dulce o agua salada, puentes o productos madereros que se usan 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 material celulósico tal como algodón.

Las composiciones biocidas de la presente invención son útiles en la prevención de contaminación microbiana o la formación de biopelículas en varios procesos industriales como juntas, tuberías y tubos en contacto con fluidos o implicados en el transporte de fluidos, cintas transportadoras, superficies y componentes de plástico usados en el transporte, el procesamiento o la producción de alimentos, y actividades médicas como equipo y dispositivos médicos como catéteres, marcapasos, implantes, equipo para cirugía y material textil estéril.

Las composiciones biocidas de la presente invención son útiles en la prevención de problemas higiénicos como el crecimiento de bacterias, de hongos o de algas no deseado sobre superficies, problemas de seguridad como la presencia de *Legionella* en sistemas de distribución de agua cerrados, infecciones intrahospitalarias en hospitales, la presencia de *Staphylococcus aureus* multirresistente (MRSA), problemas de olor como en tejidos como calcetines, toallas, uniformes de protección, forros de calzado o en filtros o revestimiento de suelos. La invención también es posible para proteger zonas o artículos recubiertos con un polímero ultrahigiénico como para la fabricación de dispositivos eléctricos tales como interruptores de luz y placas de interruptor; sanitarios tales como tazas de inodoro; y picaportes de puertas, barandillas, mesas cambiadoras para bebés, teléfonos y otras aplicaciones de uso final en las que son necesarios los mayores niveles de protección sanitaria.

Las composiciones biocidas de la presente invención son útiles en la prevención del crecimiento de bacterias, de hongos o de algas sobre superficies y provocando con lo mismo problemas estéticos para los materiales considerados.

En una realización, la presente invención se refiere a un método de control del crecimiento microbiano en madera, productos madereros y materiales biodegradables, que comprende aplicar una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de una composición que comprende una combinación del componente (I) y el componente (II) en proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico, a la madera, productos madereros, cuero, material textil natural o sintético, fibras, materiales textiles no tejidos, material textil técnico, materiales plastificados y termoplásticos no plastificados como polipropileno, poli(cloruro de vinilo), etc..., papel, papel pintado,

material de aislamiento, materiales laminados, aminocompuestos de moldeo, pinturas y recubrimientos, tejidos, revestimiento de suelos, fibras sintéticas como polímeros plastificados, arpillera, cuerda y cordaje.

5 Las composiciones biocidas de la presente invención también son útiles para proteger materiales de ingeniería frente a microorganismos. Los materiales de ingeniería que pretenden protegerse pueden ser pegamentos, colas, pinturas y artículos de plástico, lubricantes de refrigeración, fluidos hidráulicos acuosos y otros materiales no vivos que pueden infestarse con, o descomponerse por, microorganismos.

10 En una realización, la presente invención se refiere a un método de control del crecimiento microbiano en materiales de ingeniería, que comprende aplicar una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de una composición que comprende una combinación del componente (I) y el componente (II) en proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico, a los materiales de ingeniería que van a tratarse.

15 Las composiciones biocidas según la presente invención también pueden usarse para proteger plantas, o partes de plantas, por ejemplo, frutos, brotes, flores, follaje, tallos, raíces, esquejes, tubérculos de plantas, frutos y semillas.

20 Como ejemplos de la amplia variedad de plantas de cultivo en las que pueden usarse las combinaciones de los componentes (I) y (II) según la presente invención, pueden nombrarse por ejemplo, los cereales, por ejemplo, trigo, cebada, centeno, avenas, arroz, sorgo y similares; remolachas, por ejemplo, remolacha azucarera y remolacha forrajera; bayas y frutos de pepitas y huesos, por ejemplo, manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas, fresas, frambuesas y moras de zarza; plantas leguminosas, por ejemplo, judías, lentejas, guisantes, semillas de soja; plantas oleaginosas, por ejemplo, colza, mostaza, amapola, aceituna, girasol, coco, planta del aceite de ricino, cacao, cacahuetes; cucurbitáceas, por ejemplo, calabazas, pepinillos, melones, pepinos, calabacines; plantas fibrosas, por ejemplo, algodón, lino, cáñamo, yute; cítricos, por ejemplo, naranja, limón, pomelo, mandarina; hortalizas, por ejemplo, espinaca, lechuga, espárrago, brasicáceas tal como coles y nabos, zanahorias, cebollas, tomates, patatas, pimientos picantes y dulces; plantas similares al laurel, por ejemplo, aguacate, canelo, alcanforero; o plantas tales como maíz, tabaco, nueces, café, caña de azúcar, té, vides, lúpulos, plátanos, plantas del caucho, así como plantas ornamentales, por ejemplo, flores, arbustos, árboles caducos y árboles perennes tales como coníferas. Se facilita esta enumeración de plantas de cultivo con el fin de ilustrar la invención y no delimitarla a la misma.

30 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 eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de una composición que comprende una combinación del componente (I) y el componente (II) en proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico, a las plantas, partes de plantas, frutos y semillas que van a tratarse.

35 Las proporciones relativas del componente (I) y el componente (II) en composiciones que comprenden una combinación del componente (I) y el componente (II) son aquellas proporciones que dan como resultado un efecto biocida sinérgico, en comparación con una composición que incluye, como componente activo, o bien el componente (I) solo o bien el componente (II) solo. Tal como entenderán 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 que se mide el efecto y el sustrato que va a tratarse. Basándose en las enseñanzas de la presente solicitud, puede realizarse la determinación del efecto sinérgico de tales combinaciones según los procedimientos del ensayo de placas con veneno tal como se describe en el experimento 1. Como regla general, sin embargo, puede decirse que para la mayoría de microorganismos, las proporciones en peso adecuadas de la cantidad del componente (I) con respecto al componente (II) en la composición activa debe encontrarse en el intervalo de desde 10:1 hasta 1:10. Particularmente, este intervalo es de desde 4:1 hasta 1:4, más particularmente desde 3:1 hasta 1:3 o desde 2:1 hasta 1:2. Otra razón particular del componente (I) con respecto al componente (II) en las composiciones de la presente invención es una razón 1:1 entre el componente (I) y el componente (II).

50 La cantidad de cada uno de los componentes activos en las composiciones según la presente invención será de modo que se obtenga un efecto biocida sinérgico. En particular, se contempla que las composiciones listas para su uso de la presente invención comprenden el componente (I) en un intervalo de desde 10 hasta 50.000 mg/l. El componente (II) está presente en una cantidad que oscila entre 10 y 50.000 mg/l o mg/kg dependiendo de la actividad específica del componente (II) seleccionado.

60 La concentración del componente (I) y el componente (II) en las composiciones listas para su uso también depende de las condiciones específicas en las que se usan estas composiciones. Por ejemplo, en el tratamiento foliar se pulveriza directamente una disolución sobre las hojas en la que la concentración del componente (I) oscila entre 100 mg y 250 mg/l. Las patatas se tratan con una composición que comprende el componente (I) en una cantidad de aproximadamente 7500 mg/l de tal manera que se usa una disolución de 2 litros para tratar 1.000 kg. En el tratamiento de semillas, las composiciones tratadas comprenden el componente (I) en una cantidad de aproximadamente 50 g/l de tal manera que se tratan 100 kg de semillas con una disolución de 100 ml a 200 ml. En el tratamiento postcosecha de frutos, se usan composiciones que comprenden el componente (I) en una cantidad que oscila entre 250 y 500 mg/l en el tratamiento mediante inmersión, desde 500 hasta 1.000 mg/l en el tratamiento mediante pulverización, y desde 1.000 hasta 2.000 mg/l en el tratamiento con cera.

Las composiciones según la presente invención comprenden como combinación del componente (I) y el componente (II) en proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico, y opcionalmente uno o más portadores aceptables.

Estos portadores son cualquier material o sustancia con el que se formula la composición de los componentes (I) y (II) para facilitar su aplicación/diseminación en el sitio que va a tratarse, por ejemplo, mediante disolución, dispersión o difusión de dicha composición, y/o para facilitar su almacenamiento, transporte o manipulación sin afectar su eficacia antifúngica. Dichos portadores aceptables pueden ser un sólido o un líquido o un gas que se ha comprimido para formar un líquido, es decir las composiciones de esta invención pueden usarse de manera adecuada como concentrados, emulsiones, concentrados emulsionables, concentrados de suspensión miscibles en aceite, líquido miscible en aceite, concentrados solubles, disoluciones, granulados, polvos secos, pulverizaciones, aerosoles, gránulos o polvos.

En muchos casos, las composiciones biocidas que van a usarse directamente pueden obtenerse a partir de concentrados, tales como por ejemplo, concentrados emulsionables, concentrados de suspensión o concentrados solubles, con la dilución con medios acuosos u orgánicos, pretendiéndose que tales concentrados estén cubiertos por el término composición tal como se usa en las definiciones de la presente invención. Tales concentrados pueden diluirse para dar una mezcla lista para usar en un tanque de pulverización poco antes de su uso. Preferiblemente, las composiciones de la invención deben contener desde aproximadamente el 0,01 hasta el 95% en peso de la combinación de los componentes (I) y (II). Más preferiblemente este intervalo es de desde el 0,1 hasta el 90% en peso. Lo más preferiblemente, este intervalo es de desde el 1 hasta el 80% en peso, dependiendo del tipo de formulación que va a seleccionarse para fines de aplicación específicos, tal como se explicará adicionalmente en detalle a continuación en el presente documento.

Un concentrado emulsionable es una formulación líquida, homogénea de los componentes (I) y (II) que va a aplicarse como una emulsión tras su dilución en agua. Un concentrado de emulsión es una suspensión estable de los componentes activos en un fluido destinado para la dilución con agua antes de su uso. Un concentrado soluble es una formulación líquida, homogénea que va a aplicarse como una verdadera disolución de los componentes activos tras su dilución en agua.

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

Las composiciones biocidas según la presente invención pueden usarse en el tratamiento postcosecha de frutos, especialmente cítricos. En este último caso, se pulverizará el fruto con o se sumergirá o empapará con una formulación líquida o el fruto puede recubrirse con una composición cerosa. Esta última composición cerosa se prepara convenientemente mezclando meticulosamente un concentrado de suspensión con una cera adecuada. Las formulaciones para aplicaciones de pulverización, inmersión o empapado pueden prepararse con la dilución de un concentrado tal como, por ejemplo, un concentrado emulsionable, concentrado de suspensión o un líquido soluble, con un medio acuoso. Tal concentrado consiste en la mayoría de casos en los componentes activos, un agente dispersante o de suspensión (surfactante), un agente espesante, una pequeña cantidad de disolvente orgánico, un agente humectante, opcionalmente algún agente anticongelante y agua.

Las composiciones biocidas de la presente invención también pueden usarse para proteger la semilla frente a hongos. Para ello, las presentes composiciones fungicidas pueden recubrirse sobre la semilla, en cuyo caso los granos de semilla se empapan consecutivamente con una composición líquida de los componentes activos o si se recubren con una composición combinada previamente. Las composiciones también pueden pulverizarse o atomizarse sobre la semilla usando, por ejemplo, un atomizador de disco giratorio.

La combinación de los componentes (I) y (II) se aplica preferiblemente en forma de composiciones en las que ambos de dichos componentes se mezclan de manera íntima de modo que se garantice la administración simultánea a los materiales que van a protegerse. La administración o aplicación de ambos componentes (I) y (II) puede ser una administración o aplicación "combinada secuencial", es decir el componente (I) y uno o más componentes (II) se administran o aplican alternativa o secuencialmente en el mismo sitio de tal manera que necesariamente llegarán a mezclarse entre sí en el lugar en que van a tratarse. Esto se logrará concretamente si la administración o aplicación secuencial tiene lugar en el plazo de un corto periodo de tiempo, por ejemplo, en el plazo de menos de 24 horas, preferiblemente menos de 12 horas. Este método alternativo puede llevarse a cabo, por ejemplo, usando un único envase adecuado que comprende al menos un recipiente lleno de una formulación que comprende el componente activo (I) y al menos un recipiente lleno de una formulación que comprende el componente activo (II). Por tanto, la presente invención también engloba un producto que comprende:

- (a) una composición que comprende el componente (I) (es decir, imazalil) y

- (b) una composición que comprende como el componente (II), la hidroxipiridona 1-hidroxi-2-piridinona; como una combinación para el uso simultáneo o secuencial, en el que dichas composiciones (a) y (b) están en proporciones

respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico. Tales productos pueden consistir en un envase adecuado que comprende recipientes independientes en los que cada recipiente comprende el componente (I) o el componente (II), preferiblemente en forma formulada. Tales formas formuladas tienen en general la misma composición descrita para las formulaciones que contienen ambos componentes activos.

Portadores y adyuvantes apropiados para su uso en las composiciones de la presente invención pueden ser sólidos o líquidos y corresponder a sustancias conocidas en la técnica de la formulación, tales como, por ejemplo, sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, surfactantes, agentes humectantes, adhesivos, espesantes, aglutinantes, fertilizantes o agentes anticongelantes.

Aparte de ambos componentes (I) y (II) mencionados anteriormente, las composiciones según la presente invención también pueden comprender otros componentes activos, por ejemplo, otros microbiocidas, en particular fungicidas, y también insecticidas, acaricidas, nematocidas, herbicidas, reguladores del crecimiento de las plantas y fertilizantes.

Los componentes (I) y (II) se usan en forma no modificada o, preferiblemente, junto con los adyuvantes empleados convencionalmente en la técnica de la formulación. Por tanto, se formulan siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para dar concentrados emulsionables, disoluciones diluibles o pulverizables directamente, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos secos, granulados, y también encapsulaciones en, por ejemplo, sustancias poliméricas. Como con la naturaleza de las composiciones, los métodos de aplicación, tales como pulverización, atomización, espolvoreo, esparcimiento o vertido, se eligen según los objetivos pretendidos y las circunstancias prevalentes.

Las formulaciones, es decir las composiciones, preparaciones o mezclas que comprenden los componentes activos y, cuando sea apropiado, un adyuvante sólido o líquido, se preparan de manera conocida, por ejemplo, mediante mezclado y/o trituración de manera homogénea de los componentes activos con diluyentes, por ejemplo, disolventes, portadores sólidos y, cuando sea apropiado, compuestos tensioactivos (surfactantes).

Disolventes adecuados son hidrocarburos aromáticos, preferiblemente las fracciones que contienen de 8 a 12 átomos de carbono, por ejemplo, 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, etilenglicol monometil o monoetil éter, 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 soja o aceite de coco epoxidado; o agua.

Los portadores sólidos usados, por ejemplo, para polvos secos y polvos dispersables son normalmente cargas minerales naturales tales como calcita, talco, caolín, montmorillonita o attapulgita. Con el fin de mejorar las propiedades físicas, también es posible añadir ácido silícico altamente disperso o polímeros absorbentes altamente dispersos. Portadores absorbentes granulados adecuados son del tipo poroso, por ejemplo, piedra pómez, cascotes de ladrillo, sepiolita o bentonita; y portadores no absorbentes adecuados son materiales tales como calcita o arena. Además, puede usarse un gran número de materiales pregranulados de naturaleza inorgánica u orgánica, por ejemplo, especialmente dolomita o residuos de plantas pulverizados.

Compuestos tensioactivos adecuados que van a usarse en las composiciones de la presente invención son surfactantes no iónicos, catiónicos y/o aniónicos que tienen buenas propiedades emulsionantes, dispersantes y humectantes. Se entenderá que el término "surfactantes" también comprende mezclas de surfactantes.

Portadores y adyuvantes apropiados para su uso en las composiciones de la presente invención pueden ser sólidos o líquidos corresponder a sustancias adecuadas conocidas en la técnica para preparar formulaciones para tratar plantas o sus lugares, o para tratar productos vegetales, en particular para tratar madera, tales como, por ejemplo, sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, surfactantes, agentes humectantes, adhesivos, espesantes, aglutinantes, fertilizantes, agentes anticongelantes, repelentes, aditivos coloreados, inhibidores de la corrosión, agentes hidrófugos, desecantes, estabilizadores UV y otros componentes activos.

Surfactantes aniónicos adecuados pueden ser tanto jabones solubles en agua como compuestos tensioactivos sintéticos solubles en agua.

Jabones adecuados son las sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio no sustituido o sustituido de ácidos grasos superiores (C₁₀-C₂₂), por ejemplo, las sales de sodio o potasio del ácido oleico o esteárico, o de mezclas de ácidos grasos naturales que pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de aceite de coco o aceite de sebo. Además, también pueden mencionarse sales de metiltaurina de ácidos grasos.

Más frecuentemente, sin embargo, se usan los denominados surfactantes sintéticos, especialmente sulfonatos grasos, sulfatos grasos, derivados de bencimidazol sulfonados o alquilarilsulfonatos. Los sulfonatos o sulfatos grasos están habitualmente en forma de sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio no sustituido o sustituido y contienen un radical alquilo que tiene desde 8 hasta 22 átomos de carbono,

comprendiendo también dicho alquilo radicales derivados de radicales acilo, por ejemplo, la sal de sodio o calcio 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 de ácido sulfúrico y ácidos sulfónicos de aductos de alcohol graso/óxido de etileno. Los derivados de bencimidazol sulfonados contienen preferiblemente 2 grupos ácido sulfónico y un radical de ácido graso que contienen de 8 a 22 átomos de carbono. Ejemplos de alquilarilsulfonatos son las sales de sodio, calcio o trietanolamina del ácido dodecibencenosulfónico, el ácido dibutilnaftaleno-sulfónico o de un producto de condensación de ácido naftaleno-sulfónico/formaldehído. También son adecuados los fosfatos correspondientes, por ejemplo, sales del éster de ácido fosfórico de un aducto de p-nonilfenol con de 4 a 14 moles de óxido de etileno, o fosfolípidos.

Surfactantes no iónicos son preferiblemente derivados de poliglicol éter de alcoholes alifáticos o cicloalifáticos, o ácidos grasos saturados o insaturados y alquifenoles, conteniendo dichos derivados de 3 a 10 grupos éter de glicol y de 8 a 20 átomos de carbono en el resto hidrocarbonado (alifático) y de 6 a 18 átomos de carbono en el resto alquilo de los alquifenoles.

Surfactantes no iónicos adecuados adicionales son los aductos solubles en agua de poli(óxido de etileno) con polipropilenglicol, etilendiaminopolipropilenglicol que contienen de 1 a 10 átomos de carbono en la cadena de alquilo, aductos que contienen de 20 a 250 grupos éter de etilenglicol y de 10 a 100 grupos éter de propilenglicol. Estos compuestos contienen habitualmente de 1 a 5 unidades de etilenglicol por unidad de propilenglicol.

Ejemplos representativos de surfactantes no iónicos son nonilfenol-polietoxietanoles, poliglicol éteres de aceite de ricino, aductos de polipropileno/poli(óxido de etileno), tributilfenoxipolietoxietanol, polietilenglicol y octilfenoxipolietoxietanol. También son surfactantes no iónicos adecuados ésteres de ácidos grasos de polietileno-sorbitano, tales como trioleato de polioxietileno-sorbitano.

Aditivos particularmente ventajosos útiles para mejorar la aplicación y reducir la dosis de los componentes activos, son los fosfolípidos naturales (de animales o plantas) o sintéticos del tipo cefalina o lecitina tales como, por ejemplo, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerina, lisolecitina o cardiolipina. Tales fosfolípidos pueden obtenerse a partir de células de animales o plantas, en particular a partir de tejido cerebral, cardíaco o hepático, yemas de huevo o semillas de soja. Fosfolípidos de este tipo adecuados son, por ejemplo, mezclas de fosfatidilcolina. Fosfolípidos sintéticos son, por ejemplo, dioctanilfosfatidil-colina y dipalmitoilfosfatidilcolina.

Parte experimental

Experimento 1: ensayo de placas con veneno

Nombre del componente (I): - imazalil (I)

Nombre del componente (II): - 1-hidroxi-2-piridinona (II-a)

Modelos de prueba: Hongos: a cada pocillo de una placa de microtitulación de 24 pocillos, se añaden 1000 µl de medio de agar patata-dextrosa (PDA: 4 g de infusión de patata, 20 g de Bacto-dextrosa y 15 g de Bacto-agar en 1 litro de agua desionizada) que contiene la combinación apropiada de los compuestos de prueba en una de las concentraciones de una serie de dosis. Se inocula el medio de nutrientes con los hongos de prueba añadiendo una suspensión de espora/micelio (10 µl) o un pequeño trozo de agar del borde de una colonia con crecimiento activo y se incuba en la oscuridad a 27°C con humedad relativa del 70%. Se evalúa el crecimiento de los hongos después de dos semanas.

Bacterias: a cada pocillo de una placa de microtitulación de 24 pocillos, se añaden 1000 µl de agar triptosa (TA, 20 g de agar Bacto-triptosa, 5 g de cloruro de sodio, 1 g de Bacto-dextrosa y 15 g de agar en 1 litro de agua desionizada), que contiene los compuestos de prueba en una de las concentraciones de una serie de dosis. Se inocula el medio de nutrientes añadiendo 10 µl de un cultivo líquido con crecimiento activo de las bacterias de prueba en caldo triptosa (sin agar), y se incuba en la oscuridad a 27°C con humedad relativa del 70%. Se evalúa el crecimiento después de cinco días.

Concentraciones: para los experimentos de combinación, se usaron dos series de dosis solapantes, con el fin de maximizar la posibilidad de que los valores de CIM se encontraran dentro del intervalo de concentraciones de prueba para todas las combinaciones:

Serie 1: 50,00 - 37,50 - 28,13 - 21,09 - 15,82 - 11,87 - 8,90 - 6,67 - 5,01 - 3,75 - 2,82 - 2,11 ppm

ES 2 402 041 T3

Serie 2: 25,00 - 18,75 - 14,06 - 10,55 - 7,91 - 5,93 - 4,45 - 3,34 - 2,50 - 1,88 - 1,41 - 1,06 ppm

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

15	Especie de prueba:	Bacterias:		
		<i>Staphylococcus aureus</i> (g+) LMG 8064		
		Hongos:		
		<i>Botrytis cinerea</i>	BC03019	
		<i>Chaetomium globosum</i>	ATCC6205	
		<i>Coriolus versicolor</i>	CTB863A	
20		<i>Humicola grisea</i>	MG28	
		<i>Ulocladium atrum</i>	IM1214699a	

Se indicaron los valores de CIM (concentración inhibitoria mínima en ppm de componente activo total) y se calculó la sinergia usando el método del índice de sinergia descrito por Kull *et al.* (Kull, F.C., P.C. Eismann, H.D. Silvestrowicz, 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 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, y J.J. Merianos (1977) "Antimicrobial composition" patente estadounidense 4061750, 3 págs.):

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

donde:

- Q_A es la concentración de compuesto A en ppm, actuando solo, que produjo un punto final (por ejemplo, CIM),
- Q_a es la concentración de compuesto A en ppm, en la mezcla, que produjo un punto final (por ejemplo, CIM),
- Q_B es la concentración de compuesto B en ppm, actuando solo, que produjo un punto final (por ejemplo, CIM),
- Q_b es la concentración de compuesto B en ppm, en la mezcla, que produjo un punto final (por ejemplo, CIM).

Cuando el índice de sinergia es mayor que 1,0, se indica antagonismo. Cuando el IS es igual a 1,0, se indica aditividad. Cuando el IS es menor que 1,0, se demuestra sinergia.

Tabla 1: Valores de CIM (concentración inhibitoria mínima en ppm) e índice de sinergia de combinaciones de imazalil (componente (I)) con 1-hidroxi-2-piridinona (componente (II-a))

	% de (I) + % de (II-a)	Valores de CIM en ppm	Índice de sinergia
<i>Staphylococcus aureus</i>	100 + 0	25,00	-
	80 + 20	25,00	0,83
	66 + 33	25,00	0,72
	50 + 50	18,75	0,43
	33 + 66	14,06	0,25
	20 + 80	18,75	0,24
	0 + 100	160,00	-

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende una combinación de imazalil o una sal del mismo, como el componente (I), y como el componente (II) la hidroxipiridona 1-hidroxi-2-piridinona (II-a);
- 5 mediante lo cual el componente (I) y el componente (II) están en proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que la razón en peso del componente (I) con respecto al componente (II) oscila entre 10:1 y 1:10.
- 10 3. Composición según la reivindicación 2, en la que la razón en peso del componente (I) con respecto al componente (II) oscila entre 4:1 y 1:4.
- 15 4. Composición según la reivindicación 3, en la que la razón en peso del componente (I) con respecto al componente (II) oscila entre 2:1 y 1:2.
- 20 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la cantidad del componente (I) está presente en un intervalo de desde 10 hasta 50.000 mg/l y la cantidad del componente (II) está presente en un intervalo de desde 10 hasta 50.000 mg/l.
- 25 6. Método de control del crecimiento microbiano en madera, productos madereros y materiales biodegradables, que comprende aplicar una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, a la madera, los productos madereros y los materiales biodegradables que van a tratarse.
7. Método de control del crecimiento microbiano en materiales de ingeniería, que comprende aplicar una cantidad eficaz desde el punto de vista antimicrobiano de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, a los materiales de ingeniería que van a tratarse.
- 30 8. Procedimiento para preparar una composición sinérgica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el componente (I) y uno o más componentes (II) se mezclan entre sí de manera íntima.
9. Producto que contiene
- 35 (a) una composición que comprende el componente (I), imazalil; y
(b) una composición que comprende como el componente (II), la hidroxipiridona 1-hidroxi-2-piridinona (II-a), como una combinación para el uso simultáneo o secuencial, en el que dichas composiciones (a) y (b) están en proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico.