

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 223**

51 Int. Cl.:

A01N 43/50 (2006.01)

B27K 3/52 (2006.01)

A01N 59/16 (2006.01)

A01P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2007 E 07712453 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 1993361**

54 Título: **Combinaciones de imazalil y compuestos de plata**

30 Prioridad:

07.03.2006 EP 06110745

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

05.11.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**THYS, AMBER PAULA MARCELLA;
BOSSELAERS, JAN PIETER HENDRIK y
BYLEMANS, DANY LEOPOLD JOZEFIEN**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 550 223 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 y compuestos de plata

5 La presente invención se refiere a combinaciones de imazalil, o una sal del mismo, y a compuestos de plata 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 uno 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, plata-sodio-hidrógeno-fosfato de zirconio, sulfadiazina de plata, plata-ácido ciclohexanodiacético 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 10 combinaciones son útiles para la protección de cualquier material vivo o no vivo tales como cultivos, plantas, frutos, semillas, objetos de madera, paja o similar, material de ingeniería, material biodegradable y materiales textiles contra el 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, p. ej., la fermentación alcohólica, maduración del queso, cocción del pan, producción de penicilina, purificación de aguas residuales, producción de biogás, y similares. Sin embargo, los microorganismos también pueden ser perjudiciales o altamente peligrosos; causando enfermedades infecciosas, mediante la formación de metabolitos tóxicos o carcinogénicos y atacando a los materiales valiosos, perturbar procesos de producción, o deterioro de la calidad de los productos.

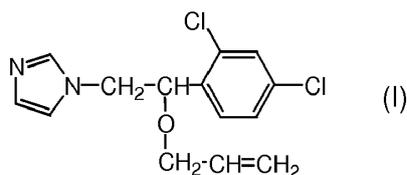
20 Biocidas o microbicidas son un grupo amplio y diverso de compuestos que son capaces de controlar microorganismos: es decir, para eliminar, matar o inhibir microorganismos, o para reducir el crecimiento o la proliferación de microorganismos tales como bacterias, hongos, levaduras y algas. Un grupo importante de los biocidas son los bactericidas y fungicidas. Puesto que las bacterias y los hongos se producen en todas partes, su actividad destructiva (biodeterioro) es básicamente inevitable. No obstante, los objetos pueden ser protegidos con la ayuda de compuestos que previenen la multiplicación de bacterias u hongos en los sitios relevantes, ya sea 25 matándolos o inhibiendo su desarrollo.

Combinaciones fungicidas que comprenden los agentes antifúngicos imazalil, pirimetanil o tiabendazol se han descrito, p. ej., en, los documentos EP-0.336.489, que describe combinaciones de imazalil y propiconazol, WO-99/12422, que describe combinaciones de imazalil y epoxiconazol y WO-03/011030, que describe composiciones fungicidas que comprenden pirimetanil e imazalil.

30 El documento US-2005/0118280 describe composiciones conservantes de la madera que comprenden un componente inorgánico tal como, p. ej., plata, y uno o más biocidas orgánicos, en donde el componente inorgánico o el componente orgánico, o ambos, están presentes como partículas micronizadas. Dichas composiciones conservantes de la madera proporcionan una distribución uniforme dentro de la madera tratada, con una lixiviación mínima del componente inorgánico y biocidas orgánicos de la madera. No se describe efecto sinérgico alguno entre 35 el componente inorgánico y los biocidas orgánicos en las composiciones descritas.

40 Se ha encontrado ahora que la combinación de imazalil (al que se alude aquí 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, plata-sodio-hidrógeno-fosfato de zirconio, sulfadiazina de plata, plata-ácido ciclohexanodiacético y diplata-2,5-dicloro-3,6-dihidroxi-2,5-ciclohexadieno-1,4-diona, tiene un efecto sinérgico sobre el control de microorganismos.

45 Imazalil, componente (I), es un fungicida sistémico con acción protectora y curativa y se utiliza para reprimir una amplia gama de hongos en frutas, verduras y plantas ornamentales, incluyendo mildiú pulverulento en pepino y el punto negro en rosas. Imazalil también se utiliza como un revestimiento de semillas y para el tratamiento posterior a la cosecha de cítricos, plátano y otras frutas para controlar la descomposición al almacenamiento. Es el nombre genérico del compuesto 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(2-propenilo)etil]-1*H*-imidazol, compuesto que puede ser representado por la fórmula



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, plata-sodio-hidrógeno-fosfato de zirconio, sulfadiazina 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 fijan la plata libre utilizando tecnologías para que esté gradualmente biológicamente disponible tales como mediante mecanismos de intercambio iónico tales como utilizando materiales cerámicos basados en fosfato de zirconio como un depósito, o plata prevista en materiales cerámicos de vidrio como un depósito o soporte, o plata prevista con zeolitas, gel de sílice o dióxido de titanio como un 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 resina amínica (p. ej., resina de urea-formaldehído, resina de melamina formaldehído ...) o un compuesto termoplástico (p. ej., un poliéster, polietileno, poliacrilato, pvc ...) o prevista como nanopartículas de plata típicamente con un tamaño de partícula de 20-1000 nm.

Los componentes (II) podrían asimismo presentarse como una modificación de la superficie basada en agua o disolvente, un revestimiento de la superficie polimérico, un revestimiento de la superficie metálica o una combinación de estas tecnologías.

El agente antifúngico imazalil (I) puede estar presente en su forma de base libre o en forma de una sal por adición de ácidos, obteniéndose este último 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, 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-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, etano-sulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbenceno-sulfónico, ciclohexanosulfámico, 2-hidroxi-benzoico, 4-amino-2-hidroxi-benzoico y ácidos similares.

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

Imazalil (I) tiene un átomo de carbono asimétrico y, por lo tanto, se puede utilizar en las composiciones plasmadas en forma de una mezcla de los dos enantiómeros, en particular una mezcla racémica, o en forma de un enantiómero (R) o (S) sustancialmente puro. La expresión "sustancialmente puro", tal como se utiliza anteriormente en esta memoria, significa una pureza (ya sea química u óptica), tal como se determina por métodos convencionales en la técnica tales como cromatografía líquida de alto rendimiento o métodos ópticos, de al menos aproximadamente 96%, preferiblemente al menos 98% y más preferiblemente al menos 99%.

Las composiciones de la presente invención tienen actividad biocida contra 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 de decoloración de la madera, hongos destructores de la madera y hongos fitopatogénicos. Los virus incluyen el VIH, SARS y la gripe aviar.

Las composiciones biocidas de la presente invención son útiles en la conservación de la madera, productos de madera, cuero, textiles naturales o sintéticos, fibras, telas sin tejer, textiles técnicos, materiales plastificados y productos termoplásticos no plastificados tales como polipropileno, poli(cloruro de vinilo), etc., papel, papel de empapelar, material aislante, estratificados, compuestos de moldeo amínicos, pinturas y revestimientos, tejidos, revestimientos de suelos, fibras sintéticas tales como polímeros plastificados, arpillera, sogas y cordaje y materiales biodegradables, y en la protección de dichos materiales contra el ataque y la destrucción por bacterias u hongos. Como madera o productos de madera que pueden conservarse con las composiciones de acuerdo con la presente invención se consideran, por ejemplo, productos de madera tales como madera, maderos, traviesas de ferrocarril, postes de teléfono, cercas, revestimientos de madera, cestería, ventanas y puertas, madera contrachapada, tableros de partículas, tableros de obleas, aglomerado, carpintería, madera utilizada por encima del suelo en entornos al aire libre, tales como cubiertas y madera utilizada en contacto con el suelo o en entornos de agua dulce o agua salada, puentes o productos de madera que se utilizan generalmente en la construcción de viviendas, construcción y

carpintería. Como materiales biodegradables además de la madera que pueden beneficiarse del tratamiento con las composiciones de la invención se incluye material celulósico tal como algodón.

5 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 tales como juntas, tuberías y tubos en contacto con fluidos o que participan en el transporte de fluidos, cintas transportadoras, superficies y componentes plásticos utilizados en el transporte, procesamiento o producción de alimentos, y actividades médicas tales como equipos y dispositivos médicos tales como catéteres, marcapasos, implantes, equipos de cirugía y materiales textil estériles.

10 Las composiciones biocidas de la presente invención son útiles en la prevención de problemas de higiene tales como el desarrollo no deseado de bacterias, hongos o algas en superficies, problemas de seguridad tales como la presencia de Legionella en los sistemas cerrados de agua, infecciones nosocomiales en hospitales, la presencia de Staphylococcus aureus multiresistente (MRSA), problemas de olor como en tejidos tales como calcetines, toallas, uniformes protectores, forros de zapatos o en los filtros o revestimientos para el suelo. También es posible que la invención proteja áreas o artículos recubiertos con un polímero ultra-higiénico tal como para la fabricación de dispositivos eléctricos tales como interruptores de luz y placas de interruptores; artículos sanitarios tales como
15 asientos de inodoro; y tiradores de las puertas, pasamanos, mesas de cambiadores para bebés, teléfonos y otras aplicaciones de uso final en donde se requieren los más altos niveles de protección sanitaria.

Las composiciones biocidas de la presente invención son útiles en la prevención de infecciones bacterianas, fúngicas o el crecimiento de algas en superficies y causando con ello problemas estéticos para los materiales considerados.

20 En una realización, la presente invención se refiere a un método para reprimir el crecimiento microbiano en la madera, productos de madera y materiales biodegradables, que comprende aplicar una cantidad antimicrobiana 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 la madera, productos de madera, cuero, materiales textiles naturales o sintéticos, fibras, telas no tejidas, textiles técnicos, materiales plastificados y productos
25 termoplásticos no plastificados tales como polipropileno, poli(cloruro de vinilo), etc., papel, papel de empapelar, material aislante, estratificados, compuestos de moldeo amínicos, pinturas y revestimientos, tejidos, revestimientos de suelos, fibras sintéticas tales como polímeros plastificados, arpillera, sogas y cordaje.

30 Las composiciones biocidas de la presente invención también son útiles para proteger los materiales de ingeniería contra los microorganismos. Materiales de ingeniería que están destinados a ser protegidos pueden ser pegamentos, colas, pinturas y artículos de plástico, lubricantes de refrigeración, fluidos hidráulicos acuosos y otros materiales no vivos que pueden estar infestados con o descompuestos por microorganismos.

35 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 antimicrobiana 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 de ingeniería a tratar.

Las composiciones biocidas de acuerdo con la presente invención también se pueden utilizar para proteger las plantas, o partes de plantas, p. ej., frutos, flores en leñosas, flores, follaje, tallos, raíces, esquejes, tubérculos de plantas, frutas y semillas.

40 Como ejemplos de la amplia variedad de plantas de cultivo en las que pueden utilizarse las combinaciones de los componentes (I) y (II) de acuerdo con la presente invención, se pueden nombrar, por ejemplo, cereales, p. ej., trigo, cebada, centeno, avena, arroz, sorgo y similares; remolachas, p. ej., remolacha azucarera y remolacha forrajera; frutas de pepita y de hueso y bayas, p. ej., manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas, fresas, frambuesas y moras; leguminosas, p. ej., judías, lentejas, guisantes, soja; plantas oleaginosas, p. ej., colza, mostaza, amapola, aceitunas, girasol, coco, planta del aceite de ricino, cacao, cacahuetes; cucurbitáceas, p. ej.,
45 calabazas, pepinillos, melones, pepinos, calabazas; plantas fibrosas, p. ej., algodón, lino, cáñamo, yute; cítricos, p. ej., naranja, limón, pomelo, mandarina; verduras, p. ej., espinaca, lechuga, espárragos, Brassicaceae tales como coles y nabos, zanahorias, cebollas, tomates, patatas, chile picante y pimiento morrón; plantas de tipo laurel, p. ej., aguacate, canela, alcanforero; o plantas tales como maíz, tabaco, nueces, café, caña de azúcar, té, vides, lúpulo, plátanos, plantas de caucho, así como plantas ornamentales, p. ej., flores, arbustos, árboles de hoja caduca y
50 árboles de hoja perenne tales como coníferas. Esta enumeración de plantas de cultivo se da con el propósito de ilustrar la invención y no a delimitar la misma.

En una realización, la presente invención se refiere a un método para controlar el crecimiento microbiano en plantas, partes de plantas, frutos y semillas, que comprende aplicar a las plantas, partes de plantas, frutos y semillas a tratar una cantidad antimicrobiana 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.

5 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 las proporciones que dan como resultado un efecto biocida sinérgico cuando se compara con una composición que incluye, como ingrediente activo, cualquiera de los componentes (I) solo o uno de los componentes (II) solo. Tal como se entenderá por los expertos en la técnica, dicho efecto sinérgico se puede obtener en diversas proporciones de los componentes (I) y (II) en la
10 composición, dependiendo del tipo de microorganismo hacia el cual se mide el efecto y el sustrato que se va a tratar. Basado en las enseñanzas de la presente solicitud, la determinación del efecto sinérgico de combinaciones de este tipo puede realizarse de acuerdo con los procesos del ensayo con placas de veneno tal como se describe en el Experimento 1.

15 Las proporciones en peso de la cantidad de componente (I) a componente (II) en la composición activa están en el intervalo de 8:2 a 2:8, más particularmente de 3:1 a 1:3 o 2:1 a 1:2. Otra relación particular de componente (I) a componente (II) en las composiciones de la presente invención es una relación 1:1 entre el componente (I) y uno de los componentes (II).

20 La cantidad de cada uno de los ingredientes activos en las composiciones de acuerdo con la presente invención será de manera que se obtenga un efecto biocida sinérgico. En particular, se contempla que las composiciones listas para usar de la presente invención comprendan el componente (I) en un intervalo de 10 a 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.

25 La concentración de componente (I) y componentes (II) en las composiciones listas para usar también depende de las condiciones específicas en donde se utilicen estas composiciones. Por ejemplo, en el tratamiento foliar, una disolución se pulveriza directamente sobre las hojas, en donde la concentración de componente (I) oscila 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 manera que para tratar 1.000 kg se utiliza una disolución de 2 litros. En el tratamiento de las semillas, las composiciones utilizadas comprenden el componente (I) en una cantidad de aproximadamente 50 g/l, de manera que 100 kg de semilla se tratan con una disolución de 100 ml a 200 ml. En el
30 tratamiento post-cosecha de frutas, se utilizan composiciones que comprenden el componente (I) en una cantidad que oscila entre 250 y 500 mg/l en el tratamiento por inmersión, de 500 a 1.000 mg/l en el tratamiento por pulverización y de 1.000 mg a 2.000 mg/l en el tratamiento con cera.

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

40 Estos soportes son cualquier material o sustancia con el que se formula la composición de los componentes (I) y (II) con el fin de facilitar su aplicación/diseminación al lugar a tratar, por ejemplo disolviendo, dispersando o difundiendo dicha composición, y/o para facilitar su almacenamiento, transporte o manipulación sin perjudicar su eficacia antifúngica. Dichos soportes aceptables pueden ser un sólido o un líquido o un gas que ha sido comprimido para formar un líquido, es decir, las composiciones de esta invención pueden utilizarse adecuadamente como concentrados, emulsiones, concentrados emulsionables, concentrados en suspensión miscibles en aceite, líquido miscible en aceite, concentrados solubles, disoluciones, granulados, polvos, sprays, aerosoles, nódulos o polvos.

45 En muchos casos, las composiciones biocidas a utilizar directamente se pueden obtener a partir de concentrados tales como, por ejemplo, concentrados emulsionables, concentrados en suspensión, o concentrados solubles, tras la dilución con medios acuosos u orgánicos, estando destinados los concentrados de este tipo a ser cubiertos por el término composición tal como se utiliza en las definiciones de la presente invención. Este tipo de concentrados pueden diluirse para formar una mezcla lista para usar en un tanque de pulverización poco antes del uso. Preferiblemente, las composiciones de la invención deberían contener de aproximadamente 0,01 a 95% en peso de la combinación de los componentes (I) y (II). Más preferiblemente, este intervalo es de 0,1 a 90% en peso. Lo más
50 preferiblemente, este intervalo es de 1 a 80% en peso, dependiendo del tipo de formulación a seleccionar para los propósitos de aplicación específicos tal como se explica más en detalle en lo que sigue.

Un concentrado emulsionable es una formulación líquida, homogénea de los componentes (I) y (II) a aplicar en forma de una emulsión después de la dilución en agua. Un concentrado en suspensión es una suspensión estable de los ingredientes activos en un fluido destinado a la dilución con agua antes de su uso. Un concentrado soluble es una formulación líquida homogénea a ser aplicada como una disolución verdadera de los ingredientes activos después de la dilución en agua.

Las composiciones fungicidas de la presente invención también se pueden formular como ceras para uso como una cubierta o revestimiento de, por ejemplo frutos, en especial cítricos.

Composiciones biocidas de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar en el tratamiento post-cosecha de frutos, especialmente cítricos. En este último caso, el fruto será rociado con o sumergido o empapado en una formulación líquida, o el fruto se puede recubrir con una composición cerosa. Esta última composición cerosa se prepara convenientemente mezclando a fondo un concentrado en suspensión con una cera adecuada. Las formulaciones para aplicaciones por rociado, inmersión o empapamiento se pueden preparar tras la dilución de un concentrado tal como, p. ej., un concentrado emulsionable, un concentrado en suspensión o un líquido soluble, con un medio acuoso. Un concentrado de este tipo consiste, en la mayoría de los casos, en los ingredientes activos, un agente dispersante o un agente de suspensión (tensioactivo), 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 se pueden utilizar para la protección de las semillas contra hongos. A tal efecto las presentes composiciones fungicidas se pueden revestir sobre las semillas, en cuyo caso los granos de las semillas se empapan consecutivamente con una composición líquida de los ingredientes activos o se revisten con una composición combinada previamente. Las composiciones también pueden ser pulverizadas o atomizadas sobre las semillas utilizando, p. ej., un atomizador de disco giratorio.

La combinación de componentes (I) y (II) se aplica preferiblemente en forma de composiciones en las que ambos de dichos componentes se mezclan íntimamente con el fin de asegurar la administración simultánea a los materiales a ser protegidos. La administración o aplicación de ambos componentes (I) y (II) también pueden ser 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 manera que sean necesariamente mezclados juntos en el lugar a tratar. Esto se logrará, a saber, si la administración o aplicación secuencial tiene lugar en un corto período de tiempo, p. ej., en menos de 24 horas, preferiblemente en menos de 12 horas. Este método alternativo puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante el uso de un solo 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 un componente activo (II). Por lo tanto, la presente invención también abarca un producto que contiene:

- (a) una composición que comprende componente (I) (es decir, imazalil) 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, plata-sodio-hidrógeno-fosfato de zirconio, sulfadiazina 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) están en proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico. Otros componentes (II) de plata adecuados son productos que fijan la plata libre utilizando tecnologías para que gradualmente esté biológicamente disponible tales como mediante mecanismos de intercambio iónico tales como el uso de materiales cerámicos a base de fosfato de zirconio como un depósito, o plata proporcionada en materiales cerámicos de vidrio como un depósito o soporte, o plata proporcionada con zeolitas, gel de sílice o dióxido de titanio como un 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 resina amínica (p. ej., resina de urea-formaldehído, resina de melamina-formaldehído ...) o un compuesto termoplástico (p. ej., un poliéster, polietileno, poliacrilato, pvc ...) o prevista como nanopartículas de plata típicamente con un tamaño de partícula de 20-1000 nm. Productos de este tipo pueden consistir en un envase adecuado que comprende recipientes separados, en donde cada uno de los recipientes comprende componente (I) o uno de los componentes (II), preferiblemente en forma formulada. Tales formas formuladas tienen, en general, la misma composición que se ha descrito para las formulaciones que contienen los dos ingredientes activos.

Soportes 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 de formulación, tales como, por ejemplo, sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, agentes tensioactivos, agentes humectantes, adhesivos, espesantes, aglutinantes, fertilizantes o agentes anticongelantes.

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

- 5 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. Por lo tanto, se formulan siguiendo procesos conocidos en la técnica para concentrados emulsionables, disoluciones directamente pulverizables o diluibles, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos espolvoreables, granulados, y también encapsulaciones, p. ej., en sustancias poliméricas. Al igual que con la naturaleza de las composiciones, los métodos de aplicación tales como pulverización, atomización, espolvoreo, dispersión o vertido se eligen de acuerdo con los objetivos pretendidos y las circunstancias que prevalezcan.

- 10 Las formulaciones, es decir, las composiciones, preparaciones o mezclas que comprenden los ingredientes activos y, cuando sea apropiado, un adyuvante sólido o líquido, se preparan de manera conocida, p. ej., mezclando homogéneamente y/o moliendo los ingredientes activos con extendedores, p. ej., disolventes, soportes sólidos y, cuando sea apropiado, compuestos tensioactivos (surfactantes).

- 15 Disolventes adecuados son hidrocarburos aromáticos, preferiblemente 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, 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 coco epoxidado o aceite de soja; o agua.

- 20 Los soportes sólidos utilizados, p. ej., para polvos espolvoreables y polvos dispersables son normalmente cargas minerales naturales tales como calcita, talco, caolín, montmorillonita o atapulgita. Con el fin de mejorar las propiedades físicas, también es posible añadir ácido silícico altamente dispersado o polímeros absorbentes altamente dispersados. Soportes absorbentes granulados adecuados son del tipo poroso, por ejemplo piedra pómez, ladrillo roto, sepiolita o bentonita; y soportes no sorbentes adecuados son materiales tales como calcita o arena. Además, se puede utilizar un gran número de materiales pre-granulados de naturaleza inorgánica u orgánica, p. ej., en especial dolomita o residuos vegetales pulverizados.

- 25 Compuestos tensioactivos adecuados a utilizar en las composiciones de la presente invención son tensioactivos no iónicos, catiónicos y/o aniónicos que tienen buenas propiedades emulsionantes, dispersantes y humectantes. El término "tensioactivos" también se entenderá como que comprende mezclas de tensioactivos.

- 30 Soportes y adyuvantes adecuados para uso en las composiciones de la presente invención pueden ser sólidos o líquidos y corresponden a sustancias adecuadas conocidas en la técnica para la preparación de formulaciones para el 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, aglutinantes, fertilizantes, agentes anticongelantes, repelentes, aditivos de color, inhibidores de la corrosión, agentes repelentes de agua, secantes, estabilizadores UV y otros ingredientes activos.

- 35 Tensioactivos aniónicos adecuados pueden ser tanto jabones solubles en agua como compuestos tensioactivos sintéticos solubles en agua.

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

- 45 Más frecuentemente, sin embargo, se utilizan los llamados tensioactivos sintéticos, especialmente sulfonatos grasos, sulfatos grasos, derivados de bencimidazol sulfonados o alquilarilsulfonatos. Los sulfonatos o sulfatos grasos están usualmente en forma de sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio no sustituidas o sustituidas y contienen un radical alquilo que tiene de 8 a 22 átomos de carbono, comprendiendo dicho alquilo también radicales derivados de radicales acilo, p. ej., la sal de sodio o calcio de ácido lignosulfónico, de

5 sulfato de dodecilo 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/óxido de etileno grasos. Los derivados de bencimidazol sulfonados contienen preferiblemente 2 grupos ácido sulfónico y un radical ácido graso que contiene 8 a 22 átomos de carbono. Ejemplos de alquilarilsulfonatos son las sales de sodio, calcio o trietanolamina de ácido dodecylbencenosulfónico, ácido dibutilnaftaleno-sulfónico o de un producto de condensación de ácido naftalenosulfónico/formaldehído. También son adecuados los correspondientes fosfatos, p. ej., sales del éster de ácido fosfórico de un aducto de p-nonilfenol con 4 a 14 moles de óxido de etileno, o fosfolípidos.

10 Los tensioactivos no iónicos son preferiblemente derivados de poliglicol-éter de alcoholes alifáticos o cicloalifáticos, o ácidos grasos y alquilfenoles saturados o insaturados, conteniendo dichos derivados de 3 a 10 grupos glicol-éter 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 alquilfenoles.

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

20 Ejemplos representativos de tensioactivos no iónicos son nonilfenolpolietoxi-etanoles, poliglicoléteres de aceite de ricino, aductos de óxido de polipropileno/polietileno, tributilfenoxipolietoxietanol, polietilenglicol y octilfenoxipolietoxietanol. Ésteres de ácidos grasos de polietilensorbitán tales como trioleato de polioxietilensorbitán, son también tensioactivos no iónicos adecuados.

25 Aditivos particularmente ventajosos, útiles para mejorar la aplicación y reducir la dosis de los ingredientes activos, son los fosfolípidos naturales (animales o vegetales) o sintéticos del tipo de cefalina o de lecitina tales como, por ejemplo, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerol, lisolecitina o cardiopina. Fosfolípidos de este tipo pueden obtenerse a partir de células animales o vegetales, en particular de tejido encefálico, de corazón o de hígado, yemas de huevo o habas de soja. Fosfolípidos apropiados de este tipo son, por ejemplo, mezclas de fosfatidilcolina. Fosfolípidos sintéticos son, por ejemplo, dioctanilfosfatidilcolina y dipalmitoilfosfatidilcolina.

Parte experimental

Experimento 1: Ensayo de placas de veneno

Nombre del compuesto principal: - imazalil (I)

30 Nombre de la sal de plata: - nitrato de plata o perclorato de plata

Disolución patrón: 1000 ppm en DMSO

Combinaciones de ensayo:

	% producto A	+	% producto B
35	100	+	0
	80	+	20
	66	+	33
	50	+	50
	33	+	66
	20	+	80
40	0	+	100

40 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 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

45 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

Hongos y levadura: Agar de patata y 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

Instalación experimental: placas de 24 pocillos

5 Especies de ensayo: Bacterias
Pseudomonas aeruginosa NCIB 8295
Escherichia coli SSB 18
Staphylococcus aureus LMG 8064

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

Inóculo: con una suspensión de esporas/micelio (2 µl) o un pequeño trozo de agar desde el margen de una colonia en crecimiento activo

20 Condiciones del cultivo: Bacterias: 27°C, humedad relativa del 70%, oscuro.
 Hongos: 22°C, humedad relativa del 70%, oscuro

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

25 Se observaron valores de MIC (concentración inhibitoria mínima en ingrediente activo total en ppm) y la sinergia se calculó utilizando el método Synergy Index 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 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 de EE.UU. 4061750, 3pp.):

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

en donde:

- Q_A es la concentración del compuesto A en ppm, actuando solo, que produjo un punto final (p. ej., MIC),
- 35 • Q_a es la concentración del compuesto A en ppm, en la mezcla, que produjo un punto final (p. ej., MIC),
- Q_B es la concentración del compuesto B en ppm, actuando solo, que produjo un punto final (p. ej., MIC),
- Q_b es la concentración del compuesto B en ppm, en la mezcla, que produjo un punto final (p. ej., MIC),

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

ES 2 550 223 T3

Tabla 1: Valores de MIC (concentración inhibidora mínima en ppm) e índice de sinergia de combinaciones de imazalil con nitrato de plata

	% de imazalil + % de nitrato de plata	Valores MIC en ppm	Índice de Sinergia
<i>Penicillium purpurogenum</i>	100 + 0	158	-
	80 + 20	89	0,48
	66 + 33	89	0,42
	50 + 50	119	0,47
	33 + 66	119	0,37
	20 + 80	211	0,52
	0 + 100	667	-
<i>Rhodoturula rubra</i>	100 + 0	158	-
	80 + 20	119	0,64
	66 + 33	119	0,56
	50 + 50	158	0,62
	33 + 66	211	0,66
	20 + 80	281	0,69
	0 + 100	667	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100 + 0	667	-
	80 + 20	281	0,97
	66 + 33	158	0,75
	50 + 50	158	1,01
	33 + 66	119	0,95
	20 + 80	89	0,83
	0 + 100	89	-

Tabla 2: Valores de MIC (concentración inhibitoria mínima en ppm) e índice de sinergia de combinaciones de imazalil con perclorato de plata

	% de imazalil + % de perclorato de plata	Valores MIC en ppm	Índice de Sinergia
<i>Penicillium purpurogenum</i>	100 + 0	158	-
	80 + 20	50	0,27
	66 + 33	89	0,42
	50 + 50	89	0,35
	33 + 66	119	0,37
	20 + 80	211	0,52
	0 + 100	667	-
<i>Rhodoturula rubra</i>	100+0	119	-
	80 + 20	67	0,47
	66 + 33	89	0,54
	50 + 50	89	0,44
	33 + 66	119	0,45

ES 2 550 223 T3

	% de imazalil + % de perclorato de plata	Valores MIC en ppm	Índice de Sinergia
	20 + 80	281	0,81
	0 + 100	667	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100 + 0	667	-
	80 + 20	119	0,50
	66 + 33	9	0,53
	50 + 50	9	0,73
	33 + 66	67	0,70
	20 + 80	50	0,61
	0 + 100	67	-

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una combinación de imazalil 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, plata-sodio-hidrógeno-fosfato de zirconio, sulfadiazina de plata, plata-ácido ciclohexanodiacético y diplata-2,5-dicloro-3,6-dihidroxi-2,5-ciclohexadieno-1,4-diona; en donde la relación ponderal de componente (I) a componente (II) oscila entre 4:1 y 1:4, para proporcionar un efecto biocida sinérgico.
2. Una composición según la reivindicación 1, en donde el componente (II) es nitrato de plata o perclorato de plata.
3. Una composición que comprende una combinación de imazalil o una sal del mismo, como componente (I), y como componente (II) un producto que fija la plata libre utilizando tecnologías para que esté gradualmente biológicamente disponible tal como mediante mecanismos de intercambio iónico tales como utilizando materiales cerámicos basados en fosfato de zirconio como un depósito, o plata prevista en materiales cerámicos de vidrio como un depósito o soporte, o plata prevista con zeolitas, gel de sílice o dióxido de titanio como un 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 resina amínica o un compuesto termoplástico o prevista como nanopartículas de plata; en donde la relación ponderal de componente (I) a componente (II) oscila entre 4:1 y 1:4, para proporcionar un efecto biocida sinérgico.
4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la relación ponderal de componente (I) a componente (II) oscila entre 3:1 y 1:3.
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 para reprimir el crecimiento microbiano en la madera, productos de madera y materiales biodegradables, que comprende aplicar una cantidad antimicrobiana eficaz de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 a la madera, productos de madera y materiales biodegradables a tratar.
7. Método para reprimir el crecimiento microbiano en materiales de ingeniería, que comprende aplicar una cantidad antimicrobiana eficaz de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 a los materiales de ingeniería a tratar.
8. Un procedimiento para preparar una composición sinérgica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que el componente (I) y uno de los componentes (II) se mezclan íntimamente entre sí.
9. Un producto, que contiene
- (a) una composición que comprende componente (I), imazalil; 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, plata-sodio-hidrógeno-fosfato de zirconio, sulfadiazina 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) están en proporciones respectivas, de modo que la relación ponderal de componente (I) a componente (II) oscila entre 4:1 y 1:4, para proporcionar un efecto biocida sinérgico.
10. Un producto, que contiene
- (a) una composición que comprende componente (I), imazalil; y
 - (b) una composición que comprende un componente (II), seleccionado de un producto que fija la plata libre utilizando tecnologías para que esté gradualmente biológicamente disponible tal como mediante mecanismos de intercambio iónico tales como utilizando materiales cerámicos basados en fosfato de zirconio como un depósito, o plata prevista en materiales cerámicos de vidrio como un depósito o soporte, o plata prevista con zeolitas, gel de sílice o dióxido de titanio como un 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 resina amínica o un compuesto termoplástico o prevista como nanopartículas de plata, como una combinación para uso simultáneo o secuencial, en donde dichas composiciones (a) y (b) están en proporciones respectivas, de

modo que la relación ponderal de componente (I) a componente (II) oscila entre 4:1 y 1:4, para proporcionar un efecto biocida sinérgico.