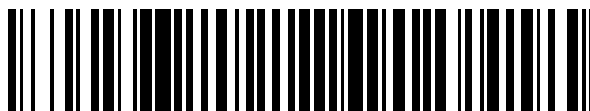


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 481**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/40** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61K 31/785** (2006.01)  
**A61L 2/18** (2006.01)  
**B27K 3/50** (2006.01)  
**C02F 1/50** (2006.01)  
**C10M 161/00** (2006.01)  
**A01P 1/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2011 PCT/EP2011/060874**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2012 WO12001028**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2011 E 11728629 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2587920**

54 Título: **Combinaciones antimicrobianas de compuestos de piriona con polietileniminas**

30 Prioridad:

**01.07.2010 EP 10168111**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.02.2017**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**BYLEMANS, DANY LEOPOLD JOZEFIEN y**  
**DE BOLLE, MIGUEL F.C.**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 602 481 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 antimicrobianas de compuestos de piriona con polietileniminas

5 La presente invención se refiere a combinaciones de los compuestos de piriona piritiona de sodio y 1-hidroxi-2-piridinona y polietileniminas (PEI) que proporcionan un efecto biocida mejorado. Más particularmente, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden una combinación de un compuesto de piriona seleccionado de piritiona de sodio y 1-hidroxi-2-piridinona junto con polietileniminas con un peso molecular medio entre 1300 y 750000, 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 cultivos, plantas, frutos, semillas, objetos hechos de madera, paja o similares, material de ingeniería, material biodegradable y textiles  
10 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., 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 nocivos o muy peligrosos; al causar enfermedades infecciosas, mediante la formación de metabolitos tóxicos o carcinógenos y al atacar a materiales valiosos, perturbar procesos de producción, o al deteriorar la calidad de los productos.

20 Los desinfectantes son cada vez más ampliamente utilizados en un número creciente de industrias. Entre las razones para el uso cada vez mayor es la necesidad de cumplir con las Normas de Salud y Seguridad más estrictas, así como el hecho de que está aumentando el número de microorganismos resistentes a determinados desinfectantes.

25 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, virus, 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. Sin embargo, los objetos pueden ser protegidos con la ayuda de compuestos que previenen la multiplicación de bacterias u hongos en los sitios relevantes, mediante el exterminio de ellos o al inhibir su desarrollo.

30 Morris y Welch, *Textil Research J.*, 54(12) 725-728 (1983), describen un complejo soluble en agua de piritiona de zinc con PEI con un peso molecular de 1200 que se adhiere a algodón en presencia de urea. Los datos comparativos de piritiona de sodio y esta PEI no muestran adherencia a los tejidos de algodón, ni un efecto biocida.

El documento WO 98/16108 A1 describe combinaciones sinérgicas de compuestos de piriona, preferiblemente piritiona de sodio, y polímeros de ioneno.

El documento GB 1 524 966 describe un champú que comprende un complejo de piritiona de zinc y PEI como acondicionador y agente anti-caspa con actividad bacteriostática ventajosa.

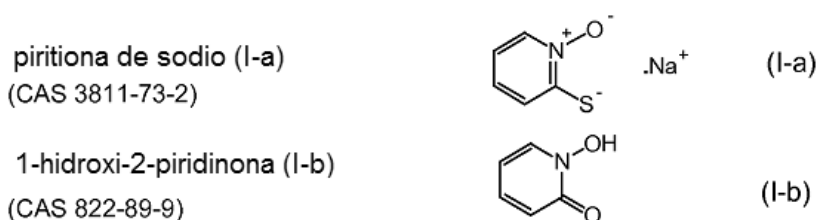
35 El documento WO 2008/137195 A1 describe PEI con un peso molecular entre 500 y 750000 en calidad de dispersantes ventajosos para la separación de biopelículas en sistemas acuosos.

El documento WO 2008/127416 A2 describe recubrimientos virucidas y bactericidas para diversos sustratos que comprenden PEI hidrófobas que tienen pesos moleculares de preferiblemente más de 750 000

40 El documento EP 987 321 A2 describe desinfectantes antibacterianos para la piel que comprenden biguanida y PEI o compuestos de amonio policuaternario para aumentar la actividad biocida,

Ahora se ha encontrado que la combinación de un compuesto de piriona como un componente (I) seleccionado de piritiona de sodio (I-a) y 1-hidroxi-2-piridinona (I-b) y polietileniminas con un peso molecular medio entre 1300 y 750000 (a las que se alude en lo sucesivo como componente II), tiene un efecto sinérgico sobre el control de microorganismos.

Los compuestos de piriona de fórmula (I) se representan por la fórmula



Las polietileniminas (PEI) son materiales complejos, cuya fórmula se muestra en general como  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH})_n-$ , en que estos polímeros están ramificados en lugar de ser completamente lineales y contienen grupos amino primario y terciario, además de los grupos amino secundario mostrados en la fórmula. En general, la relación de grupos amino primario a secundario a terciario en estas polietileniminas es de aproximadamente 1:2:1. Las polietileniminas exhiben una alta densidad de carga catiónica debido a los grupos de C-C-N repetitivos, en los que el átomo de nitrógeno puede llegar a ser protonado. La carga catiónica da a PEI una afinidad para superficies de carga negativa. Polietileniminas comercialmente disponibles se caracterizan a veces por su peso molecular medio. Por ejemplo, polietileniminas conocidas, comercialmente disponibles, son PEI 1300, PEI 70000 y PEI 750000. Las polietileniminas utilizados en las combinaciones de la presente invención también pueden estar presentes como mezclas de tales polietileniminas comercialmente disponibles.

Las composiciones de la presente invención tienen actividad biocida contra una amplia gama de microorganismos tales como bacterias, hongos, levaduras, virus y algas. Las bacterias incluyen bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Los hongos incluyen, p. ej., hongos que decoloran la madera, hongos destructores de la madera y hongos fitopatogénicos. Los virus incluyen VIH, SARS y la gripe aviar.

Las composiciones biocidas de la presente invención son útiles en la protección de la madera, productos de madera, cuero, textiles naturales o sintéticos, fibras, telas no tejidas, textiles técnicos, materiales plastificados y materiales termoplásticos no plastificados tales como polipropileno, poli(cloruro de vinilo), etc., papel, papel de empapelar, material aislante, laminados, compuestos de moldeo amino, pinturas y revestimientos, tejidos, revestimientos de suelos, fibras sintéticas tales como polímeros plastificados, arpillera, cuerdas y cordajes y materiales biodegradables y protegen dichos materiales contra el ataque y la destrucción por bacterias u hongos. Como madera o productos de madera que pueden ser conservados 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, vallas, revestimientos de madera, cestería, ventanas y puertas, madera contrachapada, tableros de partículas, paneles de aglomerado, tableros de partículas, de carpintería, madera usada encima del suelo en ambientes expuestos tales como tabloneros y madera usada en contacto con el suelo o en ambientes de agua dulce o de 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 incluyen material celulósico tal como 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 tales como juntas, tuberías y tubos en contacto con fluidos o implicados 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 textiles estériles.

Las composiciones biocidas de la presente invención son útiles en la prevención de los problemas de higiene tales como el crecimiento indeseado 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 multi-resistente (MRSA), problemas de olor tales como en tejidos tales como calcetines, toallas, uniformes protectores, forros de zapatos o en filtros o revestimientos para el suelo. La invención es igualmente posible para proteger zonas o artículos revestidos con un polímero ultra-higiénico tal como para la fabricación de dispositivos eléctricos tales como interruptores de luz y placas de los interruptores; artículos sanitarios, tales como asientos de inodoro; y tiradores de las puertas, pasamanos, mesas para cambiar pañales, teléfonos y otras aplicaciones de uso final en donde se necesitan los más altos niveles de protección sanitaria.

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

5 En una realización, la presente invención se refiere a un método para controlar el crecimiento microbiano en la madera, productos de madera y materiales biodegradables, que comprende aplicar una cantidad antimicrobiana eficaz de una composición que comprende una combinación de componente (I) y componente (II) en las respectivas proporciones para proporcionar un efecto biocida sinérgico a la madera, productos de madera, cuero, textiles naturales o sintéticos, fibras, telas no tejidas, textiles técnicos, materiales plastificados y termoplásticos no plastificados tales como polipropileno, poli(cloruro de vinilo), etc., papel, papel de empapelar, material de aislamiento, laminados, compuestos de moldeo amino, pinturas y recubrimientos, tejidos, revestimientos de suelos, 10 fibras sintéticas tales como polímeros plastificados, arpillera, cuerda y cordaje.

Las composiciones biocidas de la presente invención también son útiles para proteger materiales de ingeniería contra los microorganismos. Materiales de ingeniería que están destinados a ser protegidos pueden ser adhesivos, 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.

15 Las composiciones biocidas de la presente invención también se pueden utilizar en una diversidad de aplicaciones:

- fluidos de proceso acuosos industriales, p. ej., aguas de refrigeración, aguas y suspensiones de proceso de fábricas de pasta papelera y papel, sistemas de recuperación secundaria de petróleo, fluidos en rotación, fluidos de trabajo de metales, y similares
- 20 - protección en el tanque/en el bote de fluidos acuosos funcionales, p. ej., emulsiones de polímeros, pinturas y adhesivos a base de agua, pegamentos, suspensiones de almidón, disoluciones espesantes, gelatina, emulsiones de cera, tintas, barnices, suspensiones de pigmentos y minerales, látices de caucho, aditivos para hormigón, lodos de perforación, artículos de tocador, formulaciones cosméticas acuosas, formulaciones farmacéuticas, y similares.
- 25 - desinfección de equipos médicos, incluidos los instrumentos quirúrgicos, dispositivos intrauterinos, catéteres vasculares, implantes, etc., para usos críticos en general instrumentos médicos que requieren una limpieza, seguida de esterilización antes de su reutilización
- desinfección de la piel humana y animal. Una composición desinfectante de la piel tiene actividad antimicrobiana, actividad antibacteriana, actividad antiviral, actividad antifúngica, o una mezcla de las mismas. La composición desinfectante de la piel se puede aplicar a tejidos de la piel virtualmente en cualquier parte del cuerpo para proporcionar propiedades desinfectantes. Una de las zonas del cuerpo que a menudo necesita desinfectante son las manos. Cuando la composición desinfectante de la piel está disponible para la aplicación a las manos para proporcionar propiedades desinfectantes, a la composición desinfectante de la piel se la pueda aludir como una composición desinfectante de manos.
- 30 - desinfección de superficies duras que pueden portar bacterias, esporas de hongos o cargas virales en residencias de ancianos y hospitales. En realizaciones particularmente preferidas, las características desinfectantes de las composiciones son suficientes de tal manera que se pueden clasificar como composiciones desinfectantes de "resistencia al hospital", ya que demuestran una excelente actividad antimicrobiana tanto contra bacterias tipo gram-positivo tales como *Staphylococcus aureus*, como contra bacterias de tipo gram-negativo tales como *Salmonella enterica*. Superficies duras típicas que portan este tipo de bacterias comprenden, pero no se limitan a las pantallas táctiles, equipos, tableros de instrumentos, dispositivos remotos, tabletas de mesa, camas, dispositivos auxiliares sanitarios, interruptores de luz y energía.
- 35
- 40

45 En una realización, la presente invención se refiere a un método para controlar el crecimiento microbiano en materiales de ingeniería, que comprende aplicar una cantidad antimicrobiana eficaz de una composición que comprende una combinación de componente (I) y componente (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 o desinfectar plantas o partes de plantas, p. ej., frutos, inflorescencias, flores, follaje, tallos, raíces, esquejes, tubérculos de plantas, frutos y semillas.

50 Como ejemplos de la amplia diversidad de plantas de cultivo en las que pueden utilizarse las combinaciones de componente (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; pomáceas y frutos con hueso y bayas, p. ej., manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas, fresas,

- frambuesas y moras; plantas leguminosas, p. ej., habas, lentejas, guisantes, habas de soja; plantas oleaginosas, p. ej., colza, mostaza, amapola, oliva, girasol, coco, planta del aceite de ricino, cacao, nueces molidas; cucurbitáceas, p. ej., calabazas, pepinillos, melones, pepinos, calabazas; plantas fibrosas, p. ej., algodón, lino, cáñamo, yute; frutos cítricos, p. ej., naranja, limón, pomelo, mandarina; verduras, p. ej., espinacas, lechuga, espárragos, brasicáceas tales como coles y nabos, zanahorias, cebollas, tomates, patatas, pimientos dulces y picantes; plantas tipo laurel, p. ej., aguacate, canela, alcanfor; o plantas tales como el 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 árboles de hoja perenne tales como coníferas. Esta enumeración de plantas de cultivo se da con el propósito de ilustrar la invención y no para delimitar la misma.
- 10 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 una cantidad antimicrobiana eficaz de una composición que comprende una combinación de componente (I) y componente (II) en las proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico a las plantas, partes de plantas, frutos y semillas a tratar.
- 15 Las proporciones relativas de componente (I) y componente (II) en composiciones que comprenden una combinación de componente (I) y componente (II) son aquellas proporciones que dan como resultado un efecto biocida sinérgico, cuando se compara con una composición que incluye, como un ingrediente activo, componente (I) solo o componente (II) solo. Tal como se entenderá por los expertos en la técnica, dicho efecto sinérgico se puede obtener dentro de las diversas proporciones de los componentes (I) y (II) en la composición, dependiendo del tipo de microorganismo hacia el que se mide el efecto y el sustrato a tratar. Sobre la base de las enseñanzas de la presente
- 20 solicitud, la determinación del efecto sinérgico de estas combinaciones puede realizarse de acuerdo con los procedimientos del Ensayo de la Placa de Veneno tal como se describe en el Experimento 1. Como norma general, sin embargo, se puede decir 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 en el intervalo de 10:1 a 1:10. En particular, este intervalo es de 4:1 a 1:4, más particularmente de 3:1 a 1:3 o 2:1 a 1:2. Otra relación particular de
- 25 componente (I) a componente (II) en las composiciones de la presente invención es una relación 1:1 entre el componente (I) y el componente (II).
- 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 la lista para utilizar composiciones de la presente invención comprenda el componente (I) en un intervalo de 10 a 50.000 mg/l. El
- 30 componente (II) está presente en una cantidad que oscila desde 10 hasta 50.000 mg/l o mg/kg, dependiendo de la actividad específica del componente (II) seleccionado.
- La concentración de componente (I) y componente (II) en la lista para utilizar composiciones también depende de las condiciones específicas en las que 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) varía de 100 mg
- 35 a 250 mg/l. Las patatas son tratadas con una composición que comprende componente (I) en una cantidad de aproximadamente 7500 mg/l, de tal manera que se utiliza una disolución de 2 litros para tratar 1.000 kg. En el tratamiento de las semillas, las composiciones utilizadas comprenden componente (I) en una cantidad de aproximadamente 50 g/l de tal manera que 100 kg de semillas son tratados con una disolución de 100 ml a 200 ml. En el tratamiento posterior a la cosecha de frutos se utilizan composiciones que comprenden componente (I) en una
- 40 cantidad que varía de 250 a 500 mg/l en el tratamiento de inmersión, de 500 a 1.000 mg/l en el tratamiento de pulverización y 1.000 a 2.000 mg/l en el tratamiento con cera.
- Las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden como una combinación de un componente (I) y un componente (II) en proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico y, además, uno o más soportes aceptables.
- 45 Estos soportes son cualquier material o sustancia con el que la composición de los componentes (I) y (II) se formula 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 que incluye la condición física descrita como fluido supercrítico, es decir, las composiciones de
- 50 esta invención pueden utilizarse adecuadamente como concentrados, emulsiones, concentrados emulsionables, concentrados en suspensión miscibles en aceite, líquidos miscibles en aceite, concentrados solubles, disoluciones, granulados, polvos, pulverizaciones, aerosoles, gránulos o polvos.

En muchos casos, las composiciones biocidas a utilizar directamente se pueden obtener a partir de concentrados tales como, p. ej., concentrados emulsionables, concentrados en suspensión, o concentrados solubles, tras dilución con medios acuosos u orgánicos, estando este tipo de concentrados destinados a ser cubiertos por el término composición tal como se utiliza en las definiciones de la presente invención. Tales concentrados se pueden diluir 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. Más preferiblemente, este intervalo es de 1 a 80% en peso, dependiendo del tipo de formulación a ser seleccionada para los fines de aplicación específicos, tal como se explica más detalladamente en lo que sigue.

Un concentrado emulsionable es una formulación líquida, homogénea, de los componentes (I) y (II) a ser aplicado como 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 utilizar. 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 recubrimiento de, p. ej., frutos, en particular frutos cítricos.

Composiciones biocidas de acuerdo con la presente invención pueden ser de uso en el tratamiento posterior a la cosecha de frutos, especialmente frutos cítricos. En este último caso, el fruto será rociado con o sumergido o bañado 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 de pulverización, inmersión o empapamiento pueden prepararse tras 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 se compone, en la mayoría de los casos, de 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 frente a hongos. Para ello, las presentes composiciones fungicidas se pueden aplicar sobre las semillas, en cuyo caso los granos de semillas son empapados consecutivamente con una composición líquida de los ingredientes activos, o si se recubren con una composición previamente combinada. Las composiciones también se pueden rociar o atomizar sobre la semilla utilizando, por ejemplo, un atomizador de disco giratorio.

La combinación de componentes (I) y (II) se aplica preferiblemente en forma de composiciones en las que los dos dichos componentes se mezclan íntimamente a fin de asegurar la administración simultánea a los materiales a ser protegidos. La administración o aplicación de ambos componentes (I) y (II) también puede ser una administración o aplicación "secuencial combinada", es decir, el componente (I) y el componente (II) se administran o se aplican de forma alternativa o secuencial en el mismo lugar, de tal manera que necesariamente son mezclados juntos en el lugar a tratar. Esto se logrará, a saber, si la administración o la aplicación secuencial tiene lugar dentro de un corto período de tiempo, p. ej., en menos de 24 horas, preferiblemente menos de 12 horas. En caso de conservación de la madera, por lo general la madera tiene que ser secada entre las aplicaciones individuales, por lo tanto, el período entre las aplicaciones secuenciales se podría ampliar hasta varias semanas hasta que el disolvente utilizado para el primer tratamiento se haya evaporado y/o la madera haya alcanzado de nuevo el contenido en humedad de la madera adecuado para la aplicación de la formulación fungicida. Este método alternativo puede llevarse a cabo, por ejemplo, utilizando un solo paquete 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 como componente (I) un compuesto de piriona seleccionado de piritiona de sodio (I-a) y 1-hidroxi-2-piridinona (I-b) y
- (b) una composición que comprende como un componente (II) polietileniminas con un peso molecular medio entre 1300 y 750000;

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. Dichos productos pueden consistir en un paquete adecuado que comprende recipientes separados, en donde cada uno de los recipientes comprende componente (I) o componente (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.

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, tensioactivos, agentes humectantes, adhesivos, espesantes, aglutinantes, fertilizantes o agentes anticongelantes.

- 5 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 microbicidas, en particular fungicidas, y también insecticidas, acaricidas, nematocidas, herbicidas, reguladores del crecimiento de las plantas y fertilizantes.

10 Los componentes (I) y (II) se utilizan en forma no modificada o, preferiblemente, junto con los adyuvantes empleados convencionalmente en la técnica de formulación. Por lo tanto, se formulan siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para concentrados emulsionables, disoluciones directamente pulverizables o diluibles, emulsiones diluidas, polvos humectables, polvos solubles, polvos finos, granulados, y también encapsulaciones en, p. ej., 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 imperantes.

15 Las formulaciones, *es decir*, las composiciones, preparaciones o mezclas que comprenden los ingredientes activos y, en caso 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, en caso apropiado, compuestos tensioactivos (surfactantes).

20 Disolventes adecuados son hidrocarburos aromáticos, preferiblemente las fracciones que contienen 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.

25 Los soportes sólidos utilizados, p. ej., para polvos finos 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 de 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., especialmente dolomita o residuos de plantas pulverizados.

30 Compuestos tensioactivos adecuados para ser utilizados 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.

35 Soportes y adyuvantes adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención pueden ser sólidos o líquidos y pueden corresponder 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 madera tales como, por ejemplo, sustancias minerales naturales o regeneradas, disolventes, dispersantes, tensioactivos, agentes humectantes, adhesivos, espesantes, aglutinantes, fertilizantes, agentes anticongelantes, repelentes, aditivos de color, inhibidores de la corrosión, agentes repelentes de agua, secantes, estabilizadores de UV y otros ingredientes activos.

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

45 Jabones adecuados son las sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio, no sustituidas o sustituidas, de ácidos grasos superiores (C<sub>10</sub>-C<sub>22</sub>), p. ej., las sales de sodio o potasio de ácido oleico o esteárico, o de mezclas de ácidos grasos naturales que se pueden obtener, p. ej., a partir de aceite de coco o aceite de sebo. Además, también pueden mencionarse sales de metiltaurina de ácidos grasos.

Más frecuentemente, sin embargo, se utilizan los denominados tensioactivos 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 sustituidas o sustituidas y contienen un radical alquilo que tiene de 8 a 22 átomos de carbono, comprendiendo también dicho radical alquilo derivados de radicales acilo, p. ej., 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 alcoholes grasos/óxido de etileno. 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 dodecibenceno-sulfónico, ácido dibutilnaftaleno-sulfónico, o de un producto de condensación de ácido naftaleno-sulfónico/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.

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

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

Ejemplos representativos de tensioactivos no iónicos son nonilfenol-polietoxi-etanoles, poliglicol-éteres de aceite de ricino, aductos de poli(óxido de propileno/polietileno), tributilfenoxipolietoxietanol, polietilenglicol y octilfenoxipolietoxietanol. Ésteres de ácidos grasos de polietilen-sorbitán, tal como trioleato de polioxietilen-sorbitán, también son tensioactivos no iónicos adecuados.

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 cefalina o lecitina tales como, por ejemplo, fosfatidil-etanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerina, lisolecitina o cardiolipina. Este tipo de fosfolípidos puede obtenerse a partir de células animales o vegetales, en particular de tejido encefálico, de corazón o 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.

Las formulaciones, es decir, las composiciones, preparaciones o mezclas que comprenden los ingredientes activos también pueden comprender otros agentes desinfectantes para mejorar la actividad o ampliar el espectro, tales como agentes catiónicos.

Un primer ejemplo no limitativo de un agente antiséptico catiónico que se puede utilizar de acuerdo con la invención es un antiséptico de biguanida tal como, pero no limitado a, clorhexidina, como una base libre o sal, y polihexametilen-biguanida. Sales de clorhexidina que pueden utilizarse de acuerdo con la invención incluyen, pero no se limitan a lo siguiente: difosfanilato de clorhexidina, digluconato de clorhexidina, diacetato de clorhexidina, dihidrocloruro de clorhexidina, dicloruro de clorhexidina, dihidroyoduro clorhexidina, diperclorato de clorhexidina, dimitrato de clorhexidina, sulfato de clorhexidina, sulfito de clorhexidina, tiosulfato de clorhexidina, fosfato di-ácido de clorhexidina, difluorofosfato de clorhexidina, diformiato de clorhexidina, dipropionato de clorhexidina, diyodobutirato de clorhexidina, di-n-valerato de clorhexidina, dicaproato de clorhexidina, malonato de clorhexidina, succinato de clorhexidina, malato de clorhexidina, tartrato de clorhexidina, dimonoglicolato de clorhexidina, mono-diglicolato de clorhexidina, dilactato de clorhexidina, di- $\alpha$ -hidroxiisobutirato de clorhexidina, diglucoheptonato de clorhexidina, diisotionato de clorhexidina, dibenzoato de clorhexidina, dicinnamato de clorhexidina, dimandelato de clorhexidina, diisofalato de clorhexidina, di-2-hidroxi-naftoato de clorhexidina y embonato de clorhexidina.

Es posible emplear otros agentes antimicrobianos en la composición de esta invención, por ejemplo compuestos de amonio cuaternario, fenoles, alcoholes, hipoclorito sódico, aceite de pino u otros aceites antimicrobianos conocidos. Ejemplos de compuestos de amonio cuaternario incluyen, pero no se limitan a cloruros de alquil-dimetil-bencil-amonio, cloruros o compuestos de amonio cuaternario no especificados, cloruro de alquilaril-dimetil-amonio, cloruro de dimetil-etil-bencil-amonio, cloruro de etilbenceno-amonio, cloruro de didecil-dimetil-amonio y cloruro de octil-dimetil-amonio. Preferiblemente, el compuesto de amonio cuaternario está presente en la composición a 0,01 - 1%.



5 Ejemplos de fenoles incluyen, pero no se limitan a orto-bencil-paraclorofenol, orto-fenilfenol y para-amilfenol terciario. Preferiblemente, el fenol está presente en la composición a 2-5%. Ejemplos de alcoholes incluyen, pero no se limitan a alcohol isopropílico y etanol. Preferiblemente, el hipoclorito sódico está presente en la composición a 0,5-5%. Otros agentes antimicrobianos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, triclosán, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de domifeno, compuestos de zinc, pirofosfatos solubles en sanguinarina, fluoruros, alexidina, octonidina, EDTA y similares.

Parte experimental

Experimento 1: ensayo de placa de veneno

- 10 Nombre del componente: - piritiona de sodio (I-a)  
 - PEI 1300 (II-a) con un peso molecular medio de aproximadamente 1.300  
 - PEI 70000 (II-b) con un peso molecular medio de aproximadamente 70.000  
 - PEI 750000 (II-c) con un peso molecular medio de aproximadamente 750.000
- 15 Modelos de ensayo: Hongos: a cada uno de los pocillos de una placa de microtitulación de 24 pocillos, se añaden 1000 µl de una rica (Agar de 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 ensayo en una de las concentraciones de una serie de dosis. El medio nutriente se inocula con los hongos de ensayo mediante la adición de una suspensión de esporas/micelio (10 µl) o un pequeño trozo de agar desde el margen de una colonia en crecimiento activo y se incuban en la oscuridad a 27°C con 70% de humedad relativa. El crecimiento de los hongos se evalúa después de dos semanas.
- 20 Concentraciones: se aplica una serie de dosis de 24-etapas, siendo cada etapa 0,75 veces la etapa previa, de la siguiente manera: 25,00-18,75 .... 0,04-0,03 ppm
- 25 Combinaciones de ensayo: % de producto A + % de producto B
- |     |   |     |
|-----|---|-----|
| 100 | + | 0   |
| 80  | + | 20  |
| 66  | + | 33  |
| 50  | + | 50  |
| 33  | + | 66  |
| 20  | + | 80  |
| 0   | + | 100 |
- 30
- 35 Especies de ensayo: Hongos:  
*Aspergillus niger* CBS554.65  
*Humicola grisea* MG28  
*Colletotrichum musae* MUCL nr2  
*Trichoderma viride* CBS189.79
- 40 Criterios de evaluación: el valor MIC se reseña como la concentración de ensayo más baja (en mg/l = ppm) a la que se observó la inhibición completa de crecimiento del organismo

45 La sinergia entre el componente (I) y uno de los componentes (II) se determinó 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 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; que se calcula de la siguiente manera para los dos compuestos A y B:

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

en donde:

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

MIC es la concentración inhibitoria mínima, es *decir*, la concentración más baja de cada uno de los compuestos de ensayo o mezcla de compuestos de ensayo suficientes para inhibir el crecimiento visible.

10 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 sinergia.

Quando 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 sinergia.

Tabla 1: Valores de MIC (concentración inhibitoria mínima en ppm) y el índice de sinergia de combinaciones de piritiona de sodio (I-a) con PEI 1300 (II-a)

	% (Ia) +% (II-a)	Valores de MIC en ppm	Índice de Sinergia
<i>Colletotrichum musae</i>	100 + 0	0,06	-
	80 + 20	0,06	0,80
	66 + 33	0,08	0,89
	50 + 50	0,11	0,92
	33 + 66	0,14	0,78
	20 + 80	0,25	0,84
	0 + 100	33,3	-
<i>Trichoderma viride</i>	100 + 0	1,06	-
	80 + 20	1,06	0,81
	66 + 33	1,06	0,68
	50 + 50	1,41	0,69
	33 + 66	1,41	0,47
	20 + 80	1,88	0,40
	0 + 100	33,3	-

15 Tabla 2: Valores de MIC (concentración inhibitoria mínima en ppm) y el índice de sinergia de combinaciones de piritiona de sodio (I-a) con PEI 70000 (II-b)

ES 2 602 481 T3

	% (Ia) +% (II-b)	Valores de MIC en ppm	Índice de Sinergia
<i>Colletotrichum musae</i>	100 + 0	0,08	-
	80 + 20	0,06	0,60
	66 + 33	0,08	0,67
	50 + 50	0,06	0,38
	33 + 66	0,14	0,59
	20 + 80	0,25	0,63
	0 + 100	33,3	-
<i>Trichoderma viride</i>	100 + 0	1,06	-
	80 + 20	1,06	0,81
	66 + 33	1,06	0,68
	50 + 50	1,41	0,69
	33 + 66	1,88	0,63
	20 + 80	2,50	0,53
	0 + 100	33,3	-

Tabla 3: Valores de MIC (concentración inhibitoria mínima en ppm) y el índice de sinergia de combinaciones de piritiona de sodio (I-a) con PEI 750000 (II-c)

	% (Ia) +% (II-c)	Valores de MIC en ppm	Índice de sinergia
<i>Aspergillus niger</i>	100 + 0	0,25	-
	80 + 20	0,19	0,61
	66 + 33	0,19	0,51
	50 + 50	0,25	0,50
	33 + 66	0,45	0,61
	20 + 80	1,06	0,87
	0 + 100	33,3	-
<i>Humicola grisea</i>	100 + 0	0,45	-
	80 + 20	0,33	0,59
	66 + 33	0,33	0,49
	50 + 50	0,59	0,66
	33 + 66	1,06	0,81
	20 + 80	1,41	0,66
	0 + 100	33,3	-
<i>Trichoderma viride</i>	100 + 0	0,59	-
	80 + 20	0,59	0,80
	66 + 33	0,59	0,67
	50 + 50	1,06	0,91
	33 + 66	1,41	0,83
	20 + 80	2,50	0,91
	0 + 100	33,3	-

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición que comprende una combinación de un componente (I) y un componente (II) en proporciones respectivas para proporcionar un efecto biocida sinérgico, en donde el componente (I) es un compuesto de piriona seleccionado de piritiona de sodio (I-a) y 1-hidroxi-2-piridinona (I-b), y el componente (II) son polietileniminas con un peso molecular medio entre 1300 y 750000.
2. La composición según la reivindicación 1, en donde el componente (II) son polietileniminas con un peso molecular medio de 1300.
3. La composición según la reivindicación 1, en donde el componente (II) son polietileniminas con un peso molecular medio de 70000.
- 10 4. La composición según la reivindicación 1, en donde el componente (II) son polietileniminas con un peso molecular medio de 750000.
5. La composición según las reivindicaciones 1 a 4, en donde la relación en peso de componente (I) a componente (II) oscila entre 10:1 y 1:10.
- 15 6. La composición según la reivindicación 5, en donde la relación en peso de componente (I) a componente (II) oscila entre 4:1 y 1:4.
7. La composición según la reivindicación 6, en donde la relación en peso de componente (I) a componente (II) oscila entre 2:1 y 1:2.
- 20 8. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, 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.
9. Método de controlar el crecimiento microbiano en la madera, productos de madera y materiales biodegradables, que comprende aplicar una cantidad antimicrobiana eficaz de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, a la madera, productos de madera y materiales biodegradables a tratar.
- 25 10. Método de controlar el crecimiento microbiano en materiales de ingeniería, que comprende aplicar una cantidad antimicrobiana eficaz de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, a los materiales de ingeniería a tratar.
11. Método de controlar el crecimiento microbiano en fluidos de proceso acuosos industriales, fluidos de trabajo de metales o fluidos funcionales acuosos, que comprende aplicar una cantidad antimicrobiana eficaz de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, a los fluidos a tratar.
- 30 12. Método de desinfectar equipo médico, que comprende aplicar una cantidad antimicrobiana eficaz de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, al equipo médico a tratar.
13. Composición según las reivindicaciones 1 a 8, para desinfectar la superficie de la piel humana o animal.
- 35 14. Método de desinfectar superficies duras con un alto riesgo de contaminación microbiana, que comprende aplicar una cantidad antimicrobiana eficaz de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, a la superficie dura a tratar.
15. Un procedimiento para preparar una composición sinérgica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el componente (I) y el componente (II) se mezclan íntimamente entre sí.
- 40 16. Un producto, que contiene que contiene:  
(a) una composición que comprende, como un componente (I), un compuesto de piriona seleccionado de piritiona de sodio (I-a) y 1-hidroxi-2-piridinona (I-b) y

(b) una composición que comprende, como componente (II), polietileniminas con un peso molecular medio entre 1300 y 750000, 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.