

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 498**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/90** (2006.01)

**A01N 25/10** (2006.01)

**A01N 25/24** (2006.01)

**A01P 3/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2010 E 10704809 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2012 EP 2398327**

54 Título: **Composiciones antifúngicas de polieno**

30 Prioridad:

**17.02.2009 EP 09152968**

**17.06.2009 EP 09162903**

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

**10.04.2013**

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)**

**Het Overloon 1**

**6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

**STARK, JACOBUS;**

**RIJN VAN, FERDINAND THEODORUS JOZEF y**

**VIS, ALBERT-JON**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 400 498 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

Composiciones antifúngicas de polieno

Campo de la invención

5 La presente invención describe composiciones antifúngicas adecuadas para prevenir enfermedades fúngicas en productos agrícolas tales como plantas, frutas y vegetales.

Antecedentes de la invención

10 Se estima que alrededor de 25% de la producción de cultivos mundial se pierde debido a putrefacción microbiana, de la cual la putrefacción por hongos es de lejos la causa más importante. No sólo desde un punto de vista económico, sino también desde un punto de vista humano, es de gran importancia evitar la putrefacción de productos alimentarios. Después de todo, en muchas partes del mundo las personas sufren hambre.

Para evitar el daño fúngico de productos agrícolas tales como plantas, cultivos y frutas, actualmente se aplican fungicidas, *por ejemplo*, mediante pulverización. Existen varias desventajas asociadas con los fungicidas aplicados actualmente.

15 En primer lugar, debido a su uso frecuente, varios hongos han desarrollado resistencia parcial o incluso completa a ciertos fungicidas. Así, a pesar del amplio tratamiento con los fungicidas aplicados actualmente, todavía se pueden producir problemas de putrefacción.

20 En segundo lugar, muchos de los fungicidas aplicados actualmente para evitar la putrefacción microbiana de productos agrícolas provocan contaminación medioambiental y problemas de salud humana. Por otro lado, la seguridad de los trabajadores es un aspecto importante, ya que se sabe que los trabajadores de granjas a menudo entran en contacto íntimo con concentraciones elevadas de estos fungicidas nocivos. Por otro lado, debido al uso de grandes cantidades de fungicidas, los restos de estos fungicidas, incluso que superan los límites máximos de residuos, todavía pueden estar sobre o en los productos agrícolas cuando los usuarios los compran. Una causa de preocupación, especialmente en niños, es el riesgo de uso de varios fungicidas que se podrían combinar para crear un efecto de cóctel. Además, existe una preocupación creciente sobre la presencia en el alimento de compuestos químicos que desajustan el sistema endocrino, que pueden desajustar los niveles hormonales, y que se sospecha que están relacionados con una reducción de los recuentos de esperma y mayores tasas de cánceres de mama y testiculares. Se piensa que estos compuestos químicos pueden provocar problemas a dosis muy bajas, y una preocupación particular es el potencial de efectos interactivos entre los compuestos químicos que, aparte de las composiciones fungicidas, pueden provenir de muchas otras fuentes.

30 Puesto que debido a la normativa por llegar en la Unión Europea y en otros países se espera que algunos de los fungicidas sintéticos usados frecuentemente serán prohibidos, es de esperar que aumenten los futuros problemas relacionados con hongos. Para evitar pérdidas económicas considerables para la industria en el futuro cercano, existe la necesidad de fungicidas naturales medioambientalmente amigables. También desde el punto de vista medioambiental y sanitario, es importante obtener alternativas para los fungicidas sintéticos nocivos que se aplican hoy en día.

35 La natamicina, un antimicótico macrólido poliénico, se ha usado durante más de 40 años como conservante para evitar la putrefacción que resulta del crecimiento de levaduras u mohos asociado con ciertos alimentos tales como quesos, embutidos y bebidas tales como zumos de frutas y vino. Este conservante natural, que se produce mediante fermentación usando *Streptomyces natalensis*, se usa ampliamente en todo el mundo como conservante alimentario, y tiene una historia larga de uso seguro en la industria alimentaria. Es muy eficaz frente a todos los mohos de putrefacción alimentaria conocidos. Aunque la natamicina se aplica durante muchos años en, *por ejemplo*, la industria quesera, hasta ahora nunca se ha observado el desarrollo de especies de mohos resistentes.

40 La natamicina tiene una baja solubilidad en agua (30-50 mg/l), y sólo la fracción disuelta tiene actividad antifúngica. Puesto que la natamicina tiene una MIC (Concentración Inhibidora Mínima) menor que 10 mg/l para la mayoría de los hongos, la concentración disuelta es en la mayoría de los casos suficiente para evitar el desarrollo fúngico. En el caso de, *por ejemplo*, tratamiento de la superficie de quesos en condiciones normales, la desnaturalización de la natamicina disuelta se compensa por la disolución de natamicina sin disolver y la difusión a lo largo de la superficie a la que se ha suministrado la natamicina, *por ejemplo* mediante pulverización o vía un revestimiento de queso.

45 Se ha dado a conocer que la natamicina, ya sea sola o en combinación, se puede usar para controlar el crecimiento fúngico en productos agrícolas. El documento WO 2005/074687 describe que la natamicina es adecuada para proteger bananeros frente a enfermedades fúngicas. En el documento WO 97/47202 se ha descrito que la natamicina en combinación con una enzima que degrada la pared de las células fúngica es adecuada en el tratamiento antifúngico de productos agrícolas, mientras que en el documento WO 2008/009657 se demostró que la natamicina en combinación con fosfito protege a los productos agrícolas frente a enfermedades fúngicas.

Cuando se usa en las industrias de granjas o agrícolas, la natamicina se aplica mayoritariamente como una disolución mediante pulverización. Sin embargo, también se puede aplicar mediante remojo, inmersión o pintura. Existen varias desventajas asociadas con la aplicación de disoluciones de natamicina sobre productos agrícolas, *por ejemplo*, mediante pulverización. En primer lugar, debido a la baja viscosidad de cizallamiento de las disoluciones de natamicina, la natamicina se puede distribuir de forma no homogénea sobre la superficie de los productos agrícolas. Como consecuencia de ello, algunas partes del producto pueden no tener suficiente natamicina sobre la superficie, mientras que en otras partes la natamicina aplicada puede formar piscinas. La natamicina incluso se puede eliminar de la superficie de los productos agrícolas. En segundo lugar, la natamicina se puede eliminar por aclarado de los productos agrícolas tales como, *por ejemplo*, de las plantas, debido a la lluvia o irrigación. En tercer lugar, existe el riesgo de desplazamiento a la deriva por el aire, es *decir*, una mala capacidad para ser pulverizado sobre productos agrícolas sin dispersarse, dando como resultado una disminución de la cantidad de natamicina que llega a los productos agrícolas. Todas estas desventajas conducen a una disminución en la eficacia de la natamicina y, en consecuencia, dan como resultado una falta de protección de los productos agrícolas frente a la putrefacción fúngica.

Algunas de las desventajas anteriores se pueden eliminar mediante la adición de un agente espesante a la disolución de natamicina. El uso de un agente espesante, tal como goma xantana, incrementa la viscosidad de la disolución de natamicina y puede conducir a una distribución mejor y más homogénea de la natamicina sobre el producto (véanse los documentos EP 0 867 124 y US 5.552.151).

A pesar de las soluciones propuestas en la técnica, sin embargo todavía existe la necesidad de composiciones de natamicina que tengan características mejoradas con respecto a la adhesión a la superficie de productos tales como, *por ejemplo*, productos agrícolas, y conduzcan en consecuencia a una disminución de la putrefacción microbiana de estos productos.

#### Descripción de la invención

La presente invención resuelve el problema proporcionando una nueva composición antimicrobiana, *por ejemplo* antifúngica, que comprende un agente antifúngico poliénico y un agente espesante. En una realización, el agente antifúngico poliénico se selecciona del grupo que consiste en natamicina, nistatina, anfotericina B, trienina, etruscomicina, filipina, chainina, dermostatina, linfosarcina, candidicina, aureofungina A, aureofungina B, hamicina A, hamicina B o lucensomicina. En una realización preferida, el agente antifúngico poliénico es natamicina. En una realización, las composiciones también pueden contener dos o más fungicidas poliénicos. Se entenderá que los derivados de fungicidas poliénicos que incluyen, pero no se limitan a, sales o solvatos de fungicidas poliénicos o formas modificadas de fungicidas poliénicos también se pueden aplicar en las composiciones de la invención. Un ejemplo de un producto comercial que contiene natamicina es el producto con el nombre Delvodic®. Delvodic® es producido por DSM Food Specialties (Países Bajos), y contiene 50% (p/p) de natamicina. Dichos productos comerciales se pueden incorporar en las composiciones de la invención.

La composición antimicrobiana de la presente invención comprende generalmente de alrededor de 0,005 g/l a alrededor de 100 g/l, y preferiblemente de alrededor de 0,01 g/l a alrededor de 50 g/l de un fungicida poliénico. Preferiblemente, la cantidad es de 0,01 g/l a 3 g/l. En una realización preferida, el fungicida poliénico es natamicina.

En una realización, las composiciones de la presente invención comprenden como agente espesante metilhidroxietilcelulosa (MHEC). La cantidad de MHEC en la composición según la invención es preferiblemente de 0,05 a 4% en peso, en particular de 0,2 a 2% en peso, basado en la cantidad total de materia seca en la composición. Se puede usar MHEC que tiene una viscosidad media elevada (*por ejemplo* 3000 mPas), media (*por ejemplo* 1500 mPas) o baja (*por ejemplo* 400 mPas). Los tipos de MHEC que tienen una viscosidad media elevada, media o baja son bien conocidos por una persona experta en la técnica (*por ejemplo* Tylopur® MHB3000P o Walocel®MW400). Los valores de viscosidad media se determinan habitualmente con un viscosímetro de bola descendente Hoeppler en una disolución acuosa al 2% (p/p) a 20°C. La composición de la invención también puede comprender dos o más agentes espesantes diferentes, en tanto que uno de los agentes espesantes sea MHEC. En una realización preferida, las composiciones comprenden solamente MHEC como agente espesante.

La composición antimicrobiana según la invención puede comprender además al menos un absorbente de la radiación UV (agente que absorbe radiación UV). Las composiciones de la invención pueden comprender de alrededor de 0,01 g/l a alrededor de 100 g/l, preferiblemente de alrededor de 0,02 g/l a alrededor de 25 g/l, y en particular de alrededor de 0,03 g/l a alrededor de 10 g/l de absorbente de radiación UV. En una realización, las cantidades anteriores están presentes en una disolución lista para uso.

Las composiciones de la invención pueden tener un pH de 3,5 a 8, preferiblemente de 5 a 7. Pueden ser sólidas, *por ejemplo* composiciones en polvo, o pueden ser líquidas. Las composiciones de la presente invención pueden ser composiciones acuosas o no acuosas listas para el uso, pero también pueden ser composiciones/suspensiones concentradas acuosas o no acuosas o composiciones madre, suspensiones o disoluciones que antes del uso tienen que ser diluidas con un diluyente adecuado tal como agua o un sistema tamponante. Como alternativa, las composiciones de la invención también se pueden usar para preparar emulsiones de revestimiento. Las composiciones de la presente invención también pueden tener la forma de productos secos concentrados, tales

como, *por ejemplo*, polvos, granulados y comprimidos. Se pueden usar para preparar composiciones para inmersión o pulverización de los productos, tales como productos agrícolas, incluyendo plantas, cultivos, vegetales y/o frutas.

5 En una realización adicional, la composición antimicrobiana puede comprender además al menos un compuesto adicional seleccionado del grupo que consiste en un agente de pegajosidad, un tensioactivo, un emulsionante, un detergente, un conservante, un estabilizante, un agente para extender, un antioxidante, un agente contra la formación de espuma, un agente humectante, un agente antimicrobiano adicional, una carga, un aceite de pulverización, un agente dispersante, y un aditivo de fluidez.

10 Los ejemplos de agentes de pegajosidad incluyen, pero no se limitan a, productos a base de látex como Prolong® (Holland Fyto B.V., Países Bajos) y Bond® (Loveland Industries Ltd), productos a base de piloneno/terpeno como Nu-film® (Hygrotech Saad) y Spray-Fast® (Mandops) y polisacáridos de cadena larga. Como alternativa, el agente de pegajosidad puede ser un polímero o copolímero de un tipo de polímero tal como poliácido y polietileno, *por ejemplo* Neocryl® (DSM, Países Bajos). La composición de la invención también puede comprender dos o más agentes de pegajosidad diferentes.

15 Los ejemplos de tensioactivos, detergentes, emulsionantes, agentes de extensión y agentes humectantes incluyen, pero no se limitan a, tensidos aniónicos tales como laurilsulfato de sodio o éteres alquílicos de polietileno o polioxiéteres, *por ejemplo* Tween® 60, 61 ó 65. Otros ejemplos de tensioactivos útiles son organosiliconas, sulfosuccinatos, etoxilatos de alcoholes, etoxilatos de ácidos grasos, propoxilatos de ácidos grasos, y el producto comercial Zipper® (Aseptia BV, Países Bajos). La composición de la invención también puede comprender dos o más diferentes de los agentes mencionados anteriormente.

20 Los ejemplos de conservantes y antimicrobianos adecuados incluyen, pero no se limitan a, conservantes de tipo ácido débil tales como ácido sórbico, ácido láctico, ácido benzoico, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido acético, o una sal de metal alcalino o de metal alcalino-térreo de los mismos; ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico; imidazoles; bórax; bisulfito de calcio; EDTA de calcio y disodio; ácido deshidroacético, isotiazoles (*por ejemplo* cit/mit); sulfitos o dioxina de azufre; sal; dicarbonato, nitrato o nitrito de dimetilo; y composiciones de envasado de aire modificadas conocidas en la técnica.

30 Los agentes antimicrobianos también incluyen compuestos antifúngicos tales como, *por ejemplo*, imazalilo (Janssen Pharmaceutica NV, Bélgica); tiabendazol (*por ejemplo* el producto comercial TECTO® Flowable SC de Syngenta, USA); benomilo, captano (fungicida ftalimídico no sistémico); procloraz (N-propil-N-[2-(2,4,6-triclorofenoxi)etil]imidazol-1-carboxamida); y productos comerciales conocidos con el nombre Topsin® M (Cerexagri Inc, ingrediente activo tiofanato-metilo); Jet-5® (Certis Europe BV, Países Bajos, ingredientes activos ácido peracético y peróxido de hidrógeno); Shirlan® (Syngenta, Suiza, ingrediente activo fluazinam); bifenilo; y ortofenilfenol. Los compuestos antifúngicos adecuados adicionales se pueden encontrar en Gewasbeschermingsgids 2006, Gids voor gewasbescherming in de land- en tuinbouw en het openbaar in particulier groen, Plantenziektenkundige Dienst, 2006, 560 páginas, Paperback, Gewasbeschermingsgids - ISSN 1571-201X, Volumen 35 18.

Además, los agentes antimicrobianos incluyen compuestos para combatir insectos, nematodos, ácaros y bacterias. Los ejemplos de tales compuestos son Admire® (Bayer); formalina; Actellic® (Syngenta, Suiza), nisina, liozima, propoxur (Bayer); bifenazato (Uniroyal); diclorvos (Amvac Chemical Corporation); imidacloprid (Bayer); fenamifos (Mobay Chemical Corporation); oxamilo (Dupont); hidróxido de cobre; estreptomina; y parabenoato de etilo.

40 Los ejemplos de agentes antimicrobianos adecuados incluyen además, pero no se limitan a, compuestos naturales que protegen los cultivos y que pertenecen al grupo de fosfitos, *por ejemplo*  $\text{KH}_2\text{PO}_3$  o  $\text{K}_2\text{HPO}_3$  o una mezcla de ambas sales de fosfito. Compuestos que contienen fosfito, como se usa aquí, significa compuestos que comprenden un grupo fosfito, *es decir*,  $\mu\text{PO}_3$  (o en forma de, *por ejemplo*,  $\text{H}_2\text{PO}_3^-$ ,  $\text{HPO}_3^{2-}$  o  $\text{PO}_3^{3-}$ ), o cualquier compuesto que permita la liberación de un ion fosfito, incluyendo compuestos tales como ácido fosforoso y ácido fosfónico, así como sus derivados tales como ésteres y/o sales de metales alcalinos o metales alcalino-térreos de los mismos. En el caso de que las composiciones de la presente invención comprendan un fungicida poliénico (*por ejemplo* natamicina) y al menos un compuesto que contiene fosfito, preferiblemente comprenden 0,1 g o menos de lignosulfonato, más preferiblemente 0,1 g o menos de polifenol, por gramo de fungicida poliénico. Preferiblemente, comprenden 0,01 g o menos de lignosulfonato, más preferiblemente 0,01 g o menos de polifenol, por gramo de fungicida poliénico. En particular, están libres de lignosulfonato, y preferiblemente libres de polifenol. Los ejemplos adecuados de compuestos que contienen fosfito son ácido fosforoso y sus sales (de metal alcalino o de metal alcalino-térreo) tales como fosfito de potasio, *por ejemplo*  $\text{KH}_2\text{PO}_3$  y  $\text{K}_2\text{HPO}_3$ , fosfitos de sodio y fosfitos de amonio, y ésteres alquílicos de ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ) de ácido fosforoso y sus sales, tales como etilfosfito de aluminio (fosetil-Al), etilfosfito de calcio, isopropilfosfito de magnesio, isobutilfosfito de magnesio, sec-butilfosfito de magnesio, y n-butilfosfito de aluminio. Por supuesto, también están englobadas mezclas de compuestos que contienen fosfito. Una mezcla de, *por ejemplo*,  $\text{KH}_2\text{PO}_3$  y  $\text{K}_2\text{HPO}_3$  se puede obtener fácilmente añadiendo, *por ejemplo*, KOH o  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a un pH final de 5,0-6,0 a una disolución de  $\text{KH}_2\text{PO}_3$ . Como se indica anteriormente, en las composiciones de la presente invención también se pueden incluir compuestos de tipo precursores que en el cultivo o planta se metabolizan en compuestos de fosfito. Los ejemplos son fosfonatos tales como complejo de fosetil-aluminio. Por ejemplo, en un cultivo o planta,

la parte de etilfosfonato de esta molécula se metaboliza en un fosfito. Un ejemplo de tal compuesto es el producto comercial de hidrogenofosfonato de etilo denominado Aliette® (Bayer, Alemania).

La composición comprenderá generalmente 0,5 g/l a 1000 g/l, y preferiblemente 1 g/l a 500 g/l de fosfito de potasio. Más preferiblemente, la cantidad de fosfito de potasio es de 2 g/l a 200 g/l. En una realización, las cantidades anteriores están presentes en una disolución lista para uso. Según la presente invención, también se pueden usar otros fosfitos en cantidades equimolares al fosfito de potasio. En una realización, la concentración del grupo fosfito, es decir,  $\text{PO}_3^-$ , en la composición de la invención está entre 1 y 1000 mM, preferiblemente entre 10 y 750 mM, y más preferiblemente entre 25 y 500 mM. La composición de la invención también puede comprender dos o más conservantes diferentes y/o agentes antimicrobianos.

Los ejemplos de estabilizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agar, ácido algínico, alginato, lactobionato de calcio, carrageenano, goma de gelano, y goma guar. La composición de la invención también puede comprender dos o más agentes estabilizantes diferentes.

Los ejemplos de antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, aminoácidos (*por ejemplo* glicina, histidina, tirosina, triptófano) y sus derivados, imidazol (*por ejemplo* ácido urocánico) y sus derivados, péptidos tales como D,L-carnosina, D-carnosina, L-carnosina y sus derivados (*por ejemplo* anserina), carotenoides, carotenos (*por ejemplo*  $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno, licopeno) y derivados, ácido clorogénico y derivados, ácido lipoico y derivados (*por ejemplo* ácido dihidrolipoico), aurotioglicosa, propiltiouracilo y otros tioles (*por ejemplo* tiorredoxina, glutatona, cisteína, cistina, cistamina y sus ésteres glicosílico, N-acetilico, metílico, etílico, propílico, amílico, butílico y laurílico, palmitoílico; oleílico,  $\gamma$ -linoleílico, colesterílico y glicerílico) y sus sales, tioldipropionato de dilaurilo, tioldipropionato de diestearilo, ácido tioldipropiónico y sus derivados (éster, éter, péptidos, lípidos, nucleótidos, nucleósidos y sales) así como compuestos de sulfoximina (tales como tutioninsulfoximina, homocisteinsulfoximina, butioninsulfona, penta-, hexa-, heptationinsulfoximina) en dosis compatibles muy bajas (*por ejemplo* pmol bis  $\mu\text{mol/kg}$ ), adicionalmente quelantes (de metales) (tales como ácidos  $\alpha$ -hidroxiácidos, ácido palmítico, ácido fitínico, lactoferrina),  $\beta$ -hidroxiácidos (tales como ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico), ácido humínico, ácido gálico, extractos gálicos, bilirrubina, biliverdina, EDTA, EGTA y sus derivados, ácidos grasos insaturados y sus derivados (tales como ácido  $\gamma$ -linoleico, ácido linólico, ácido oleico), ácido fólico y sus derivados, ubiquinona y ubiquinol y sus derivados, vitamina C y derivados (tales como palmitato de ascorbilo y tetraisopalmitato de ascorbilo, ascorbilfosfato de Mg, ascorbilfosfato de Na, acetato de ascorbilo), tocoferol y derivados (tales como acetato de vitamina E), mezclas de vitamina E, vitamina A y derivados (palmitato y acetato de vitamina A) naturales, así como benzoato de coniferilo, ácido rutínico y derivados,  $\alpha$ -glucosilrutina, ácido ferúlico, furfuralidenglucitol, carnosina, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, trihidroxibutirofenona, urea y sus derivados, manosa y derivados, cinc y derivados (*por ejemplo*  $\text{ZnO}$ ,  $\text{ZnSO}_4$ ), selenio y derivados (*por ejemplo* selenometionina), estilbenos y derivados (tales como óxido de estilbeno, óxido de trans-estilbeno) y derivados adecuados (sales, ésteres, éteres, azúcares, nucleótidos, nucleósidos, péptidos y lípidos) de los ingredientes activos nombrados. La composición de la invención también puede comprender dos o más antioxidantes diferentes.

Los ejemplos de agentes contra la formación de espuma adecuados incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol 8000, polimetilsiloxano, simeticona octanol, y aceites de silicona. La composición de la invención también puede comprender dos o más agentes contra la formación de espuma diferentes.

Los ejemplos de cargas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, montmorillonita, caolín, silicato de aluminio y magnesio, bentonita, y talco. La composición de la invención también puede comprender dos o más cargas diferentes.

Los ejemplos de agentes dispersantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, Morwet D-425, Pluronic P, y Silwet L-77. La composición de la invención también puede comprender dos o más agentes dispersantes diferentes.

Los ejemplos de agentes de pulverización adecuados incluyen, pero no se limitan a, Banole®, Banole®W, BANOLE®UBV, SprayTex M, Orchex 692, sunspray 11 E. La composición de la invención también puede comprender dos o más aceites de pulverización diferentes.

Los ejemplos de aditivos de fluidez adecuados incluyen, pero no se limitan a, caolín, talco, Wacker-Belsil® PMS MK, Wacker-Belsil® TMS 803, trisilicato de magnesio, aluminosilicato de sodio, bentonita, y polidimetilsiloxano. La composición de la invención también puede comprender dos o más aditivos de fluidez diferentes.

En una realización, la composición de la invención comprende natamicina, un compuesto que contiene fosfito, MHEC, un sulfosuccinato, y opcionalmente un conservante.

Un aspecto adicional de la presente invención es un producto que se trata con una cantidad eficaz de una composición antimicrobiana según la invención. La composición puede estar presente sobre y/o en el producto. Preferiblemente, el producto es normalmente susceptible a putrefacción fúngica, tal como, *por ejemplo*, un producto alimentario; un producto de pienso; producto agrícola, un tejido; cuero; papel; fibras; pintura; y un revestimiento.

Los productos alimentarios y de piensos incluyen, pero no se limitan a, productos alimentarios y de piensos para el hombre o animales. El producto alimentario o de pienso al que se pueden aplicar típicamente las composiciones de

la invención incluyen, pero no se limitan a, queso; queso crema; queso rallado; requesón; queso fundido; crema agria; producto de carne fermentada seca, incluyendo salamis y otros embutidos; vino; cerveza, yogur; zumo y otras bebidas; aliño de ensaladas; aliño de requesón; salsas para mojar; productos de bollería y rellenos de bollería; glaseados y capa dulce de superficies; pastas para untar; acabados para pizzas; repostería y rellenos de repostería; 5 aceitunas; salmuera de aceitunas; aceite de oliva; zumos; purés y pastas de tomate; condimentos; y pulpa de frutas y productos alimentarios similares; así como productos de piensos, tales como alimento para mascotas, frutas para piensos para pollitos, etc.

Los productos agrícolas incluyen, pero no se limitan a, plantas, cultivos, vegetales y/o frutas. Si se aplica en plantas, la composición de la invención se puede aplicar en hojas; el tallo; flores; brote de las plantas; semillas o variedades 10 de cultivo, incluso en las frutas. De este modo, estas partes de las plantas tratadas con una composición de la presente invención también están incluidas en la presente invención. Las composiciones de la invención también se pueden aplicar en bulbos, especialmente bulbos de flores tales como tulipán, lirio, narciso, azafrán o jacinto. Otros cultivos bulbosos tales como, *por ejemplo*, cebollas; tubérculos; tubérculos de raíces; y rizomas, tales como patatas de semilla y dalia. Además, las composiciones de la presente invención se pueden usar en esquejes o injertos tal como se aplican generalmente a múltiples plantas de flores, plantas de interior o cultivos; semillas para hacer crecer 15 nuevas plantas y tratamiento de semillas que se almacenan como pienso o alimento (*por ejemplo* maíz y trigo). Los ejemplos de esquejes o injertos son clavel; fucsia; crisantemo; rosas; plantas de frutas como tomate; melón; pepino; y berenjena, y plantas que se hacen crecer en invernaderos.

La composición de la invención también se puede usar para evitar el crecimiento de mohos/fúngico y/o la infección por mohos/fúngica en productos agrícolas tales como grano; maíz; café; habas; granos de cacao; habas de soja; bayas tales como, *por ejemplo*, fresas; frutos cítricos tales como, *por ejemplo*, naranjas, mandarinas, clementinas, 20 tangerinas, limas, pomelos, kumquats, toronjas y limones; uvas; melocotones; ciruela; bananas; piñas; y cerezas. Además, la composición de la invención también se puede usar durante el proceso de secado y/o fermentación de granos de café y de cacao.

En una realización, la composición se aplica en los cultivos tras la recolección, preferiblemente cultivos que muestran un daño tras la recolección. En otras palabras, la recolección de los cultivos da como resultado una lesión, y la lesión se trata con una composición según la invención. En general, la lesión se produce cuando el cultivo, *por 25 ejemplo* fruta tal como banana o piña, se retira de la planta en la que se hace crecer. También las lesiones presentes en flores de corte o tallos/troncos de plantas se pueden tratar con una composición según la invención para evitar el crecimiento de mohos/fúngico y/o la infección por mohos/fúngica.

Finalmente, la composición de la presente invención también se puede usar para el tratamiento de cultivos en crecimiento y/o plantas en el campo, incluyendo, pero sin limitarse a, cultivos de cereales tales como grano y maíz; vegetales; plantas de café; plantas de cacao; árboles frutales; vides; plantas de fresas; plantas de frutas cítricas 30 tales como plantas de naranjas, mandarinas, clementinas, tangerinas, limas, pomelos, kumquats, toronjas y limones; plantas de pepino, plantas de bananas; plantas de piña; y plantas de tomate.

La invención proporciona productos tratados con una composición de la presente invención. Los productos tratados pueden contener un revestimiento que comprende una composición de la invención. En una realización, los productos tratados comprenden de 0,000001 a 200 mg/dm<sup>2</sup>, preferiblemente de 0,00001 a 100 mg/dm<sup>2</sup>, más 40 preferiblemente de 0,00005 a 10 mg/dm<sup>2</sup> de fungicida poliénico, *por ejemplo* natamicina, sobre su superficie. En una realización adicional, comprenden de 0,05 a 4 mg/dm<sup>2</sup>, preferiblemente de 0,2 a 2 mg/dm<sup>2</sup>, de MHEC sobre su superficie (en el caso en el que se aplique un revestimiento húmedo de 10 µm sobre su superficie). En todavía una realización adicional, comprenden de 0,5 a 40 mg/dm<sup>2</sup>, preferiblemente de 2 a 20 mg/dm<sup>2</sup>, de MHEC sobre su superficie (en el caso en el que se aplique un revestimiento húmedo de 100 µm sobre su superficie).

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un método para tratar un producto, que comprende la etapa de incorporar en el producto y/o aplicar sobre el producto una composición según la presente invención. El tratamiento 45 del producto con la composición según la invención evita el crecimiento de mohos y/o fúngico en y/o sobre el producto. Preferiblemente, el producto es un producto agrícola. Aplicando la nueva composición antimicrobiana, se puede evitar el crecimiento de mohos y/o fúngico sobre o en productos tales como productos agrícolas, *por ejemplo* plantas, cultivos, vegetales y/o frutas. En otras palabras, las nuevas composiciones de la invención protegen 50 productos tales como productos agrícolas, *por ejemplo* plantas, cultivos, vegetales y/o frutas, del crecimiento de mohos y/o fúngico y/o de la infección por mohos y/o fúngica, y/o de la putrefacción fúngica.

Las composiciones se pueden aplicar sobre plantas, cultivos, vegetales y/o frutas durante y/o después de la recolección (tras la cosecha). Como alternativa, las plantas, cultivos, vegetales y/o frutas también se pueden tratar con las composiciones según la invención antes de la cosecha (previamente a la cosecha), cuando las plantas, 55 cultivos, vegetales y/o frutas todavía están en el campo o en los invernaderos.

Ventajosamente, las composiciones según la invención son líquidos que se pueden aplicar mediante remojo, inmersión, pulverización o pulverización electrostática de productos tales como productos agrícolas. También se pueden añadir directamente en el caso de que el sustrato sea un líquido o semilíquido. Como alternativa, los productos también se pueden tratar mediante cepillado usando un cepillo de pintar o, *por ejemplo*, mediante

aplicación de una almohadilla de lana de algodón o almohadillas de celulosa impregnadas con las composiciones o emulsiones antifúngicas de la invención. En otro aspecto de esta invención, las composiciones antimicrobianas se pueden aplicar por medio de un revestimiento. Pueden dejar un revestimiento, *por ejemplo* un revestimiento antifúngico, sobre el sustrato al que se aplican o sobre el que se aplican. Para todos estos tratamientos, se pueden usar métodos y equipo bien conocidos por la persona experta en la técnica. Por supuesto, los métodos de tratamiento dependen del producto tipo a tratar.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de una composición según la invención para evitar el crecimiento fúngico en y/o sobre un producto. Preferiblemente, el producto es un producto agrícola.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

Efecto de espesantes sobre la eficacia antifúngica de natamicina sobre naranjas

En el experimento, se examinó la actividad antifúngica de composiciones antimicrobianas que comprenden natamicina y diferentes agentes espesantes. El agente espesante examinado fue goma xantana, MHEC (metilhidroxietilcelulosa, Tylopur® MHB3000P), HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa, Methocel®) y CMC (carboximetilcelulosa, Blanose®).

Las composiciones que contienen agente espesante y el agente antifúngico natamicina se prepararon según lo siguiente. El agente espesante se disolvió en agua mediante agitación toda la noche. Después, se añadió una suspensión que contiene natamicina a la disolución que contiene agente espesante, para obtener composiciones que comprenden una concentración final de 0,4-0,6% (p/v) de agente espesante y una concentración final de 1000 µg/ml de natamicina.

Se contaminaron artificialmente naranjas recientes no tratadas. En cada naranja, dos puntos sobre la superficie de la piel se dañaron y se contaminaron con una suspensión de esporas de la especie de moho *Penicillium roqueforti* Thom (CBS 479.84, IBT 21543). Las esporas de moho se prepararon usando métodos bien conocidos. Se ensayaron seis naranjas para cada composición antimicrobiana. Tras la contaminación, las naranjas se sumergieron en las composiciones antimicrobianas recientemente preparadas, se escurrieron y se secaron al aire. Las naranjas se almacenaron en la oscuridad a temperatura ambiente en cajas cerradas, se cubrieron con un laminado transparente para permitir la observación continua. La humedad relativa en el espacio de cabeza de cada caja se elevó hasta 95-100% mediante adición de agua usando métodos bien conocidos.

Los resultados demuestran claramente que la composición antimicrobiana que contiene natamicina y el agente espesante MHEC protege a las naranjas mejor frente al crecimiento de moho que las composiciones antimicrobianas que comprenden natamicina y HPMC, CMC o goma xantana (véase la Tabla 1).

En un experimento adicional, se examinó en naranjas la actividad antifúngica de composiciones antimicrobianas que comprenden 1000 µg/ml de natamicina y 0,2% (p/v) de los agentes espesantes descritos anteriormente. Las naranjas se obtuvieron de un vendedor local en los Países Bajos. Las naranjas se trataron con esporas del moho *Penicillium italicum* (ATCC 36041). Las esporas del moho se obtuvieron usando métodos bien conocidos. Las naranjas se lesionaron según el método descrito por Lapere de Bellaire y Dubois (véase Plant disease 81:1378-1383, (1987)). Las naranjas se lesionaron tres veces usando un sacacorchos, seguido de la contaminación por lesión con 5 µl de una suspensión de esporas de *P. italicum* que contiene 10<sup>6</sup> esporas/ml. Tras la incubación durante 1 hora a temperatura ambiente, las naranjas se sumergieron durante un minuto en las composiciones antimicrobianas recientemente preparadas, se escurrieron y se secaron al aire. El experimento se ejecutó nueve veces. Las naranjas se almacenaron durante 23 días en las condiciones como se describen anteriormente, y se juzgaron visualmente con respecto al desarrollo de moho.

Los resultados en la Tabla 2 demuestran claramente que la composición antimicrobiana que contiene natamicina y el agente espesante MHEC protege mejor a las naranjas frente al crecimiento de moho que las composiciones antimicrobianas que comprenden natamicina y los agentes espesantes goma xantana, HPMC o CMC. Se observaron resultados similares con composiciones antimicrobianas que comprenden 0,4% (p/v) de agente espesante (datos no mostrados).

Tabla 1: Número de naranjas con moho después de 12 días de almacenamiento a temperatura ambiente

Composición antimicrobiana	Naranjas con moho del total de 6
Natamicina + HPMC	5
Natamicina + CMC	3
Natamicina + goma xantana	2

Composición antimicrobiana	Naranjas con moho del total de 6
Natamicina + MHEC	0

Tabla 2: Número de lesiones de naranjas con moho después de 23 días de almacenamiento a temperatura ambiente

Composición antimicrobiana	Lesiones de naranjas con moho (la cantidad total de lesiones es 9)
Control (no tratado)	9
Natamicina	9
Natamicina + CMC	9
Natamicina + HPMC	9
Natamicina + goma xantana	6
Natamicina + MHEC	3

**Ejemplo 2**

5 Efecto de espesantes sobre la eficacia antifúngica de composiciones que comprenden natamicina y fosfito sobre naranjas

En este experimento, se examinó la actividad antifúngica de composiciones antimicrobianas que comprenden natamicina, fosfito y los agentes espesantes mencionados anteriormente sobre naranjas como se describe en el Ejemplo 1, con la condición de que las naranjas se almacenaron durante 13 días.

10 Las composiciones comprendieron una concentración final de 0,4% (p/v) de agente espesante, 1000 µg/ml de natamicina y 240 mM de fosfito de potasio en un tampón de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 35 mM.

Los resultados en la Tabla 3 muestran que la composición antimicrobiana que contiene natamicina, fosfito y el agente espesante MHEC protege mejor a las naranjas frente al crecimiento de moho que las composiciones antimicrobianas que comprenden natamicina, fosfito y uno de los agentes espesantes goma xantana, HPMC o CMC.

15 Tabla 3: Número de lesiones de naranjas con moho después de 13 días de almacenamiento a temperatura ambiente

Composición antimicrobiana	Lesiones de naranjas con moho (la cantidad total de lesiones es 9)
Control (no tratado)	9
Natamicina + fosfito	4
Natamicina + fosfito + HPMC	8
Natamicina + fosfito + CMC	5
Natamicina + fosfito + goma xantana	4
Natamicina + fosfito + MHEC	1

**Ejemplo 3**

Efecto de espesantes sobre la eficacia antifúngica de natamicina sobre fresas

20 En este experimento, se examinó la actividad antifúngica de composición antimicrobianas que comprenden natamicina y los agentes espesantes mencionados anteriormente sobre fresas.

Las composiciones que contienen agentes espesantes y el agente antifúngico natamicina se prepararon como se describe en el Ejemplo 1. Las composiciones comprendieron una concentración final de 0,6% (p/v) de agente espesante y 1000 µg/ml de natamicina.

5 Fresas recientes no tratadas, procedentes de un vendedor local en los Países Bajos, se contaminaron artificialmente con 5 µl de suspensión concentrada recientemente preparada de esporas (10<sup>6</sup> esporas/ml) de la especie de moho *Botrytis cinerea* (ATCC 12481). Las esporas de moho se prepararon usando métodos bien conocidos. Una hora después de la contaminación, las fresas se sumergieron durante un minuto en las composiciones antimicrobianas recientemente preparadas, se escurrieron y se secaron al aire. El experimento se llevó a cabo nueve veces. Las fresas se almacenaron durante 6 días en las condiciones como se describen en el Ejemplo 1 y se juzgaron visualmente con respecto al desarrollo de moho.

10 Los resultados en la Tabla 4 demuestran claramente que la composición antimicrobiana que contiene natamicina y el agente espesante MHEC protege mejor a las fresas frente al crecimiento de moho que las composiciones antimicrobianas que comprenden natamicina y goma xantana, HPMC o CMC.

Tabla 4: Número de fresas con moho después de 6 días de almacenamiento a temperatura ambiente

Composición antimicrobiana	Fresas con moho del total de 9
Control (no tratado)	8
Natamicina	6
Natamicina + HPMC	7
Natamicina + CMC	7
Natamicina + goma xantana	5
Natamicina + MHEC	4

#### Ejemplo 4

Efecto de los espesantes sobre la eficacia antifúngica de natamicina sobre granos de café recientes

15 En este experimento, se examinó la actividad antifúngica de las composiciones antimicrobianas que comprenden natamicina y los agentes espesantes mencionados anteriormente en granos de café recientes.

Las composiciones que contienen agentes espesantes y el agente antifúngico natamicina se prepararon como se describe en el Ejemplo 1. Las composiciones comprendieron una concentración final de 0,6% (p/v) de agente espesante y 1000 µg/ml de natamicina.

20 Granos de café no tratados recientes, procedentes de un vendedor local de los Países Bajos, se contaminaron artificialmente con 5 µl de una suspensión concentrada recientemente preparada de esporas (10<sup>6</sup> esporas/ml) del moho *Aspergillus ochraceus* (ATCC 60532). Las esporas de moho se prepararon usando métodos bien conocidos. Una hora después de la contaminación, los granos de café se sumergieron durante un minuto en las composiciones antimicrobianas recientemente preparadas, se escurrieron y se secaron al aire. El experimento se llevó a cabo nueve veces. Los granos de café se almacenaron durante 4 días en las condiciones como se describen en el Ejemplo 1 y se juzgaron visualmente con respecto al desarrollo de moho.

25 Los resultados en la Tabla 5 demuestran claramente que la composición antimicrobiana que contiene natamicina y el agente espesante MHEC protege mejor a los granos de café recientes frente al crecimiento de moho que las composiciones antimicrobianas que comprenden natamicina y goma xantana, HPMC o CMC.

30 Tabla 5: Número de granos de café con moho después de 4 días de almacenamiento a temperatura ambiente

Composición antimicrobiana	Granos de café con moho del total de 9
Control (no tratado)	9
Natamicina	9
Natamicina + CMC	9
Natamicina + goma xantana	8
Natamicina + HPMC	6
Natamicina + MHEC	5

**Ejemplo 5**

Efecto de espesantes sobre la eficacia antifúngica de composiciones que comprenden natamicina y fosfito sobre bananas

5 En este experimento, se examinó la actividad antifúngica de composiciones antimicrobianas que comprenden natamicina, fosfito y los agentes espesantes MHEC, HPMC y CMC sobre bananas.

Las composiciones que contienen agentes espesantes, el agente antifúngico natamicina y fosfito potásico se prepararon como se describe en el Ejemplo 2. Las composiciones comprendieron una concentración final de 0,6% (p/v) de agente espesante, 1000 µg/ml de natamicina, 240 mM de fosfito de potasio en un tampón de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 35 mM.

10 En el experimento se usaron bananas orgánicas de un vendedor local en los Países Bajos. Las bananas se trataron con esporas del moho fitopatógeno *Colletotrichum musae* (CBS19231). Las esporas de moho se obtuvieron usando métodos bien conocidos. Las bananas se lesionaron según el método descrito por Lapere de Bellaire y Dubois (véase Plant disease 81:1378-1383, (1987)). Las bananas se lesionaron tres veces usando un sacacorchos, seguido de la contaminación por lesión con 5 µl de una suspensión de esporas de *C. musae* que contiene 10<sup>6</sup> esporas/ml.

15 Tras la incubación durante 1 hora a temperatura ambiente, las bananas se sumergieron durante un minuto en las composiciones antimicrobianas recientemente preparadas, se escurrieron y se secaron al aire. El experimento se llevó a cabo nueve veces. Las bananas se almacenaron durante 13 días en las condiciones como se describen en el Ejemplo 1, y se juzgaron visualmente con respecto al desarrollo de moho.

20 Los resultados en la Tabla 6 demuestran claramente que la composición antimicrobiana que contiene natamicina y fosfito y el agente espesante MHEC protege mejor a las bananas frente al crecimiento de moho que las composiciones antimicrobianas que comprenden natamicina y fosfito y los agentes espesantes HPMC o CMC.

Tabla 6: Número de lesiones de bananas con moho después de 13 días de almacenamiento a temperatura ambiente

Composición antimicrobiana	Lesiones de bananas con moho (la cantidad total de lesiones es 9)
Control (no tratado)	9
Natamicina + fosfito + HPMC	6
Natamicina + fosfito + CMC	4
Natamicina + fosfito + MHEC	2

25 Además, las bananas también se examinaron visualmente con respecto a la enfermedad antracnosis, la cual se puede describir mejor como la extensión de una corrosión marrón alrededor de las lesiones afectadas (putrefacción). Los resultados se presentan en la Tabla 7, y muestran que la combinación con el espesante MHEC da los mejores resultados.

Tabla 7: Número de lesiones de bananas con antracnosis después de 9 días de almacenamiento a temperatura ambiente

Composición antimicrobiana	Lesiones con antracnosis (la cantidad total de lesiones es 9)
Control (no tratado)	9
Natamicina + fosfito + HPMC	8
Natamicina + fosfito + CMC	7
Natamicina + fosfito + MHEC	3

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición antimicrobiana que comprende natamicina y metilhidroxietilcelulosa.
2. Una composición antimicrobiana según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende de alrededor de 0,005 g/l a alrededor de 100 g/l de natamicina.
- 5 3. Una composición antimicrobiana según la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque comprende de alrededor de 0,5 g/l a alrededor de 40 g/l de metilhidroxietilcelulosa.
- 10 4. Una composición antimicrobiana según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la composición comprende además al menos un compuesto adicional seleccionado del grupo que consiste en un absorbente de la radiación UV, un agente de pegajosidad, un tensioactivo, un emulsionante, un detergente, un conservante, un estabilizante, un agente de extensión, un antioxidante, un agente contra la formación de espuma, un agente humectante, un agente antimicrobiano adicional, una carga, un aceite de pulverización, un agente dispersante, y un aditivo del flujo.
- 15 5. Una composición antimicrobiana según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la composición comprende además fosfito.
6. Una composición antimicrobiana según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque la composición es sólida o líquida.
7. Un producto que comprende la composición antimicrobiana según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
8. Un producto según la reivindicación 7, que es un producto agrícola.
9. Un producto según la reivindicación 7 u 8, que es normalmente susceptible a la putrefacción fúngica.
- 20 10. Un método para tratar un producto, que comprende la etapa de incorporar en el producto y/o aplicar sobre el producto una composición antimicrobiana según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
11. Un método según la reivindicación 10, en el que se previene el crecimiento fúngico en y/o sobre el producto.
12. Un método según la reivindicación 10 u 11, en el que se mejora la vida de almacenamiento del producto.
- 25 13. Uso de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para prevenir el crecimiento fúngico en y/o sobre un producto.
14. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 o uso según la reivindicación 13, caracterizado porque el producto es un producto agrícola.