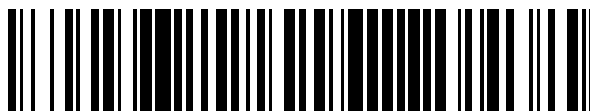


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 227**

51 Int. Cl.:

A01N 25/04 (2006.01)
A01N 25/08 (2006.01)
A01N 25/12 (2006.01)
A01N 59/02 (2006.01)
A01N 59/20 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.11.2014** **PCT/IB2014/066159**
87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2015** **WO15075645**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2014** **E 14815041 (0)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2019** **EP 3071033**

54 Título: **Uso de hidroxiapatita como transportador de sustancias bioactivas para tratar las enfermedades del tronco de la vid**

30 Prioridad:

19.11.2013 FR 1361357
28.03.2014 FR 1452749
28.03.2014 FR 1452750

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.03.2020

73 Titular/es:

NDG NATURAL DEVELOPMENT GROUP S.R.L.
(100.0%)
Via Matteotti 159/C
40013 Castel Maggiore (Bologna), IT

72 Inventor/es:

MANFREDINI, GIANLUCA;
MERCURI, ROCCO;
ROVERI, NORBERTO;
LELLI, MARCO;
MORSELLI, SILVANA;
CECCHINI, ALICE y
PIVA, MASSIMO

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

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

ES 2 749 227 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

Uso de hidroxiapatita como transportador de sustancias bioactivas para tratar las enfermedades del tronco de la vid

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de hidroxiapatita sustituida con carbonato que comprende al menos una molécula bioactiva para el tratamiento de enfermedades del tronco de la vid, en particular la enfermedad de esca.

10 Técnica antecedente

El esca es una enfermedad muy grave de las vides, causada por la acción de varios hongos que atacan la madera de la planta huésped y provocan daños significativos. La enfermedad se ha extendido a casi todas las regiones vitivinícolas del mundo y provoca pérdidas económicas sustanciales, especialmente cuando las plantas jóvenes se ven afectadas.

A diferencia de otras enfermedades fúngicas tales como el mildiu polvoriento y el mildiu veloso, por ejemplo, el escape es provocado por la colonización de varias especies diferentes de hongos. El síndrome aparece después de que los hongos pioneros y los hongos secundarios en asociación degradan la madera de manera complementaria hasta la aparición de signos visibles. Los principales agentes responsables de la enfermedad incluyen *Phaeomoniella chlamydospora* (Pch), *Phaeoacremonium aleophilum* (Pal) y *Fomitiporia mediterranea* (fomed), pero hasta la fecha se han identificado alrededor de cien tipos morfológicos distintos de hongos colonizadores. Los hongos se propagan por esporas que contaminan especialmente las heridas de poda, pero las esporas también pueden ser transportadas por el viento por millas.

Parece que tanto los hongos Pch como los Pal provocan una infección latente en el huésped, lo que provoca síntomas solo cuando el huésped está en un estado de estrés. El deterioro provocado por estos hongos afecta la madera del tronco y las ramas a través de la producción de enzimas que descomponen la lignina y provocan la degradación de la madera del tallo que finalmente conduce a la formación de una masa esponjosa y desmenuzable de color blanco amarillento ("podredumbre blanca").

Esca es un conjunto de enfermedades. La presencia o ausencia simultánea de diferentes especies de hongos que están activas en diferentes partes de la misma planta al mismo tiempo puede conducir a la superposición o sucesión de diferentes enfermedades: sarampión negro en brotes jóvenes, enfermedad de Petri, esca joven, podredumbre blanca. Cuando la planta se ve afectada por todos los síntomas de la enfermedad, se utiliza el término "esca apropiado".

La forma crónica de la enfermedad se caracteriza por una desecación lenta y gradual de los brotes, que se manifiesta externamente por cambios de todo tipo que afectan a los órganos verdes de la planta, acompañados de lesiones internas de la madera, el tronco y las ramas.

Los síntomas, que aparecen a principios del verano, a menudo se limitan a unas pocas ramas y progresan desde la base hasta la parte superior del tallo. En el verano, la infección se intensifica y provoca la caída prematura de la hoja.

En el bosque, notamos primero la aparición de vetas longitudinales negras que luego pueden ir acompañadas de varias tonalidades de la madera. Luego aparece la podredumbre blanca y en los viñedos más afectados, la madera podrida se divide con profundas fisuras longitudinales.

En los racimos afectados, justo antes de la cosecha, los grupos de manchas de color marrón violáceo aparecen en una distribución desigual en la unión para formar grandes tiras longitudinales. Las manchas no afectan la piel de la fruta, y generalmente solo unas pocas bayas por racimo. A menudo, las uvas también muestran síntomas de marchitez. En casos severos, la uva puede ablandarse, desgarrarse y tener grietas longitudinales. Las bayas alteradas momificadas, hasta el punto de que aquellos con ranuras pueden ser invadidos por insectos y podredumbre.

El síndrome agudo se denomina apoplejía: las vides afectadas por esta forma de la enfermedad pueden mostrar, en el mes de junio, el marchitamiento repentino del follaje y/o los racimos.

Es probable que todas las especies de vides se vean afectadas, pero entre las variedades más conocidas, las más sensibles al esca son: Cabernet Sauvignon, Cabernet Franc, Sauvignon Blanc, Ugni Blanc, Colombard, Merlot y Chardonnay.

Dadas las desastrosas consecuencias de esta enfermedad para los viticultores, se busca constantemente una solución eficaz para prevenir y luchar contra el esca.

El arsenito de sodio, que se considera el único producto sintético que puede contrarrestar esta enfermedad, actúa acumulándose en los tejidos y posiblemente alterando el desarrollo de hongos, con un modo de acción aún poco

conocido. Debido a su alta toxicidad, el producto fue retirado del mercado y desde entonces no se ha encontrado una solución efectiva contra el esca.

Se han estudiado varios productos de triazol, también conocidos como "inhibidores de la biosíntesis de ergosterol", pero su eficacia es limitada. En particular, se descubrió que la reducción de los eventos era temporal, limitada a los primeros 3-4 años de tratamiento, más allá de la cual no se encontraron diferencias significativas entre las vides tratadas y de control.

Se llevaron a cabo estudios adicionales usando un producto basado en fosetil Al, un fungicida sistémico que normalmente se usa contra Plasmopara viticola. Interfiere con el metabolismo del patógeno, pero los resultados muestran que el confinamiento de la aparición de los síntomas está estrechamente relacionado con el buen estado general de la vid en lugar de la acción directa del pesticida sobre los hongos que provocan esca.

Dada la falta de un ingrediente activo efectivo para tratar la enfermedad, se han implementado medidas preventivas para prevenir el desarrollo de esca en viveros y viñedos. Estas medidas consisten principalmente en el uso de materiales sanos de multiplicación y el establecimiento de medidas fitosanitarias especiales para la producción de esquejes enraizados en viveros, y para el tamaño y la enredadera de las vides, a fin de limitar la aparición de primeras infecciones a través de heridas generadas.

Además, para prevenir la transmisión de la enfermedad es necesario marcar las vides que muestran síntomas sospechosos durante el verano. También es necesario eliminar los brotes de la vid y desarraigar las plantas infectadas para evitar la persistencia de focos de infección en el viñedo. Esta es la técnica de "reducción" que tiene como objetivo eliminar las partes de madera ya invadidas por patógenos y regenerar la tierra en cuestión.

En el vivero, es posible usar agua caliente a diferentes temperaturas en diferentes partes de la cadena de suministro (antes y después del almacenamiento en el almacén, antes y después de la hidratación, etc.) para eliminar los hongos patógenos por un aumento repentino en temperatura, sin dañar las plantas jóvenes. Esta técnica no siempre es completamente efectiva y es particularmente convincente porque requiere pruebas específicas porque no todas las variedades reaccionan de la misma manera al tratamiento con agua caliente.

Más recientemente, se ha propuesto el tratamiento con agentes biológicos. El método consiste en utilizar agentes microbianos aislados de su entorno natural, capaces de luchar contra el desarrollo de un patógeno mediante diferentes mecanismos: antibiosis, competencia o hiperparasitismo. En particular, es probable que los hongos del género Trichoderma desempeñen el papel de antagonista en diferentes etapas de la producción de esquejes enraizados; parecen producir condiciones favorables en la planta, principalmente debido a un aumento en la calidad y cantidad de la raíz. Con respecto a la capacidad de proteger contra las heridas de poda, los antagonistas fúngicos, espolvoreados en cortes frescos, permiten una disminución gradual de la enfermedad, pero deben mantenerse en la herida hasta 60 días después de la aplicación, y durante un período de ocho semanas para ver una reducción, pero no es una desaparición. Por lo tanto, la efectividad de estos tratamientos no es satisfactoria y es muy restrictiva.

Por lo tanto, existe la necesidad de un producto y un método para prevenir y luchar eficazmente contra las enfermedades del tronco de la vid, en particular la enfermedad de esca, tanto en viveros como en viñedos.

Los portadores de hidroxiapatita estequiométrica se conocen por el documento JPH0556105 que describe el uso de hidroxiapatita como portador de un ión metálico antimicrobiano seleccionado de plata, cobre y zinc para esterilizar un suelo a partir de la presencia del hongo patógeno vegetal Pythium. La acción del ion metálico antimicrobiano se limita al suelo ya que la publicación específica que el agente apenas se absorbe en la planta.

El documento EP0640284 describe una arena antimicrobiana recubierta con un transportador estequiométrico de hidroxiapatita que contiene agentes antimicrobianos, tales como iones de plata, cobre o zinc. La arena antimicrobiana se mezcla con el suelo utilizado para cultivar plantas con flores, como orquídeas, ciclámenes, etc., para esterilizar el suelo contra los hongos: Rhizoctonia, Fusarium, Sclerotinia y Pythium.

El documento EP2029480 describe el uso de hidroxiapatita para aplicaciones dentales, higiene bucal o reconstrucción dental, en forma de nanopartículas biológicamente activas basadas en una hidroxiapatita no estequiométrica sustituida con carbonato que tiene un grado de cristalinidad CD y una relación de aspecto AR (longitud/anchura).

La hidroxiapatita es bien conocida en la técnica anterior en diferentes formas y para diferentes aplicaciones. Por ejemplo, la hidroxiapatita sintética constituye un excelente biomaterial para aplicaciones biomédicas, especialmente para la reconstrucción ósea. La hidroxiapatita y la hidroxiapatita sintética sustituida se pueden producir mediante diferentes procesos, por síntesis húmeda, hidrotermal, electroquímica, sol-gel o estado sólido. Se puede encontrar en diferentes formas estequiométricas, morfológicas y cristalinas. La hidroxiapatita nunca se ha utilizado como portador de moléculas bioactivas para el tratamiento de enfermedades del tronco de la vid, en particular la enfermedad esca de las vides.

Platzer et al. describe el efecto de una serie de fungicidas conocidos en *Fomitiporia mediterranea* y *Phaeomoniella chlamydospora* en vides (Platzer et al. "In vitro-Wirkung von Fungiziden auf *F. mediterranea* y *P. chlamydospora*, Erreger der Esca-Krankheit der Rebe", Mitteil. Klosterneuburg Rebe y Wein, Obstbau y Früchtenverwert., Vol. 59, no. 2, 1 de enero de 2009, p. 74-83).

Resumen de la invención

Con respecto al uso conocido de hidroxiapatita estequiométrica (es decir, base de hidroxiapatita en iones de fosfato de calcio no sustituidos por otros iones), que tiene la fórmula:



como transportador de iones metálicos para esterilizar el suelo utilizado para cultivar plantas, la presente invención proporciona el uso de hidroxiapatita sustituida con carbonato que comprende moléculas bioactivas para tratar enfermedades del tronco de la vid, en particular la enfermedad de esca, más particularmente la enfermedad de esca de las vides. Preferiblemente, la hidroxiapatita sustituida con carbonato está en forma microcristalina, es decir, en forma de agregados.

La hidroxiapatita sustituida con carbonato comprende al menos una molécula bioactiva. La hidroxiapatita sustituida con carbonato de la invención se aplica a las plantas afectadas por enfermedades del tronco de la vid, en particular la enfermedad de esca, y penetra en las plantas a través de aberturas naturales, como se explica en los detalles a continuación, logrando así un contacto íntimo con las células patógenas que pueden estar presente tanto en la superficie de la planta como dentro de la planta.

La técnica anterior JPH0556105 y EP 0 640 284 no describe el uso de hidroxiapatita como portador de moléculas bioactivas para el tratamiento de la enfermedad esca de las vides.

Con "molécula bioactiva" en la presente invención se pretende hacer referencia a sustancias que tienen una actividad antiparasitaria, preferiblemente actividad antifúngica. La molécula bioactiva puede ser una molécula orgánica pequeña y/o un ion metálico. Preferiblemente, la molécula bioactiva es un ion metálico, como Cu, Zn, P, Ca y S. Dichos iones tienen una acción antiparasitaria (especialmente una actividad antifúngica). Otros ejemplos de moléculas bioactivas útiles para los fines de la invención son los aceites esenciales de origen vegetal, como menta, tomillo, romero, sésamo, soja, clavo, ajo, limón o canela.

Esca es una definición que incluye un conjunto de enfermedades. La presencia o ausencia simultánea de diferentes especies de hongos que están activas en diferentes partes de la misma planta al mismo tiempo puede conducir a la superposición o sucesión de diferentes enfermedades: sarampión negro en brotes jóvenes, enfermedad de Petri, esca joven, podredumbre blanca. Cuando la planta se ve afectada por todos los síntomas de la enfermedad, se utiliza el término "esca apropiada".

La invención se refiere también a un portador de moléculas bioactivas para el tratamiento de enfermedades del tronco de la vid, en particular esca de las vides, hechas de hidroxiapatita sustituida con al menos un ion carbonato que tiene un grado de cristalinidad comprendido entre 25 y 59%, preferiblemente entre 25 y 40%. La sustitución de carbonato puede ser una sustitución de iones fosfato (sitio B) y/o de iones hidroxilo (sitio A) de hidroxiapatita; preferiblemente la sustitución de carbonato es una sustitución de iones fosfato (sitio B).

La sustitución de carbonato tiene la ventaja de reducir el grado de cristalinidad de la hidroxiapatita, que se vuelve más amorfa. El estado amorfo conduce a un aumento de la solubilidad de la estructura de hidroxiapatita en un entorno biológico, con la ventaja de que la liberación del principio activo se mejora y se vuelve más efectiva.

La invención se refiere también a hidroxiapatita sustituida con carbonato que tiene las características anteriores, que comprende una molécula bioactiva adsorbida a la misma, produciendo así una hidroxiapatita funcionalizada.

Para el alcance de la presente invención, "hidroxiapatita sustituida con carbonato funcionalizada con una molécula bioactiva" es una definición equivalente a decir que la molécula bioactiva se adsorbe en la hidroxiapatita sustituida con carbonato.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra la eficacia contra *Fomitiporia mediterranea* (Fm) después de 15 días de incubación con agentes de prueba a una concentración = 5%; se informó la inhibición total del crecimiento de la colonia en comparación con el control y el agente de comparación basado en cobre. Desde la izquierda: control, mezcla de Burdeos, MDE1, MDE2 y MDE3.

La Fig. 2 muestra la eficacia contra *Fomitiporia mediterranea* (Fm) después de 15 días de incubación con agentes de prueba a una concentración = 2.5%; se informó la inhibición total del crecimiento de la colonia en comparación con el

control y el agente de comparación basado en cobre. De izquierda a derecha: mezcla de Burdeos, MDE1, MDE2 y MDE3; el control es el mismo que en la figura 1;

La Fig. 3 muestra la eficacia contra *Phaeomoniella chlamydospora* (Pch) después de 15 días de incubación con agentes de prueba a una concentración = 10%. Desde la izquierda: control, mezcla de Burdeos, MDE2, MDE3 y MDE1.

La Fig. 4 muestra la eficacia contra *Phaeomoniella chlamydospora* (Pch) después de 21 días de incubación con agentes de prueba a una concentración = 2.5%; se informó la inhibición total del crecimiento de la colonia en comparación con el control y el agente de comparación basado en cobre. Desde la izquierda: control, mezcla de Burdeos, MDE1, MDE3 y MDE2.

La Fig. 5 muestra la eficacia contra *Phaeoacremonium aleophilum* (Pal) después de 28 días de incubación con agentes de prueba a una concentración = 2.5%. De izquierda a derecha: mezcla y control de Burdeos; (debajo) MDE1, MDE2, MDE3.

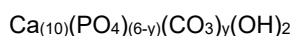
La figura 6 muestra la eficacia contra *Phaeoacremonium aleophilum* (Pal) después de 28 días de incubación con agentes de prueba a una concentración = 5% (a) y 10% (b). De izquierda a derecha: mezcla y control de Burdeos; (debajo) MDE1, MDE2, MDE3.

La Fig. 7 muestra la reducción en el crecimiento de *Phaeoacremonium aleophilum* (Pal) después de 28 días de incubación con MDE2 a una concentración creciente desde la izquierda en comparación con el control (izquierda).

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al uso de hidroxiapatita sustituida con carbonato que comprende moléculas bioactivas destinadas al tratamiento de enfermedades del tronco de la vid, en particular la enfermedad esca, más particularmente la enfermedad esca de las vides.

En una realización preferida, el transportador de hidroxiapatita de la invención está sustituido por al menos un ion carbonato, y tiene la siguiente fórmula:



en el que y es un número comprendido entre 0.002 y 0.030, y que tiene un grado de cristalinidad comprendido entre 25 y 59%, preferiblemente entre 25 y 40%.

En una realización preferida adicional de la invención, la sustitución de carbonato puede ocupar el sitio B (iones fosfato PO_4^{3-}) según la fórmula general anterior y/o el sitio A (iones hidroxilo OH) de la hidroxiapatita. La relación de sustitución en el sitio A/sustitución en el sitio B está comprendida entre 0.10 y 0.60 e incluso más preferiblemente la relación está comprendida entre 0.20 y 0.40.

En la estructura de hidroxiapatita sustituida con carbonato considerada en la presente invención, la sustitución es preferiblemente en el sitio B, con un porcentaje de carbonato que ocupa el sitio B que es mayor o igual al 55% en peso, incluso más preferiblemente comprendido entre 90 y 100% en peso del peso total de carbonato contenido en la hidroxiapatita sustituida con carbonato.

El contenido global de carbonato en la hidroxiapatita sustituida con carbonato de acuerdo con la invención es del 1 al 20%, preferiblemente del 5 al 15% en peso de la estructura total de hidroxiapatita sustituida con carbonato.

Las sustituciones de iones carbonato, preferiblemente en el sitio B, son muy significativas ya que permiten que toda la estructura de hidroxiapatita aumente su solubilidad en un entorno biológico.

Preferiblemente, el transportador de hidroxiapatita sustituido con carbonato está en forma de partículas más pequeñas que 2 μm , preferiblemente de un tamaño entre 0.2 y 0.9 μm . Las partículas de hidroxiapatita sustituidas con carbonato están preferiblemente en forma cristalina, es decir, se unen para crear agregados de partículas de hidroxiapatita sustituidas con carbonato (también denominadas en esta solicitud como "racimos" o "cristales" o "microcristales" o "agregados microcristalinos", todos estos términos tienen el mismo significado que "agregados" de acuerdo con la invención). Estos agregados tienen dimensiones micrométricas, con un tamaño comprendido entre 0.5 y 25 μm , más particularmente entre 0.5 y 5 μm y con un área superficial significativa. En particular, los agregados de hidroxiapatita sustituidos con carbonato útiles de acuerdo con la presente invención tienen un área superficial comprendida entre 60 y 120 m^2/g , más particularmente entre 70 y 90 m^2/g .

Los agregados de hidroxiapatita sustituida con carbonato tienen la ventaja de un área superficial más grande con respecto a las partículas de hidroxiapatita sustituidas con carbonato individuales y, por lo tanto, permiten adsorber más moléculas bioactivas y controlar la liberación de ellas en el medio ambiente. Por lo tanto, para una pequeña

cantidad de hidroxiapatita sustituida con carbonato, es posible transportar un número significativo de moléculas bioactivas, lo que permite aumentar aún más la actividad y la eficacia biológica de las moléculas.

Las moléculas bioactivas que tienen actividad antifúngica usadas en la presente invención pueden ser moléculas orgánicas pequeñas o iones metálicos. Preferiblemente, las moléculas bioactivas son: iones metálicos, tales como Cu, Zn, P, Ca y S. Tales iones tienen una acción antiparasitaria (especialmente una actividad antifúngica). Otros ejemplos de moléculas bioactivas útiles para los fines de la invención son los aceites esenciales de origen vegetal, como menta, tomillo, romero, sésamo, soja, clavo, ajo, limón o canela.

Las moléculas bioactivas se adsorben sobre el transportador de hidroxiapatita sustituido con carbonato, obteniendo así una hidroxiapatita sustituida con carbonato funcionalizada.

La absorción de tales sustancias en hidroxiapatita sustituida con carbonato puede realizarse mediante todos los procesos conocidos por un experto en la materia. El agregado de hidroxiapatita sustituido con carbonato cristalizado tiene una zona interna que es puramente cristalina y una zona periférica externa con cargas eléctricas que no son completamente neutras, lo que permite retener las moléculas bioactivas.

Por ejemplo, en el caso de la adsorción de cobre y/o azufre en partículas de hidroxiapatita sustituidas con carbonato, se puede obtener la funcionalización de hidroxiapatita sustituida con carbonato:

- para cobre a partir de: sulfato (II) pentahidrato, cloruro de cobre, oxiclорuro de cobre, hidróxido de cobre, óxido de cobre o una mezcla de estos compuestos.

- para azufre a partir de: azufre soluble, azufre micronizado, azufre atomizado o una mezcla de estos compuestos.

La hidroxiapatita sustituida con carbonato en sí misma también tiene un efecto en las plantas. De hecho, contiene elementos que contribuyen a mejorar la resistencia natural de la planta. El calcio en particular es uno de los oligoelementos con los que se alimenta la planta, que participa en el equilibrio de las plantas, activa ciertos procesos enzimáticos y elimina ciertos compuestos tóxicos. Además, los cristales de hidroxiapatita sustituidos con carbonato tienen su propia actividad antibacteriana.

Además, la absorción de moléculas bioactivas en los microcristales de hidroxiapatita sustituidos con carbonato, y el uso de hidroxiapatita sustituida con carbonato como portador de estas moléculas, conduce a una acción sinérgica en las plantas para una gran eficacia en el tratamiento de la planta, en particular para prevenir y combatir la enfermedad de las vides.

Para los fines de la presente invención, el transportador de hidroxiapatita sustituido con carbonato funcionalizado con una molécula bioactiva está en forma de agregados de una pluralidad de partículas de hidroxiapatita sustituida con carbonato.

Para el uso de acuerdo con la invención, la hidroxiapatita sustituida con carbonato se integra preferiblemente en una composición, preferiblemente en forma de agregados microcristalinos. Esta composición puede estar en todas las formas, especialmente en polvo, gránulos, líquido o gel. De acuerdo con una realización preferida, los agregados de hidroxiapatita sustituida con carbonato se dispersan de manera uniforme en agua. El pH de la composición en forma líquida es preferiblemente mayor que 5 para evitar que los microcristales de la hidroxiapatita sustituida con carbonato experimenten una hidrólisis parcial o total.

Una composición líquida de este tipo permite la aplicación foliar, en particular por pulverización. La estructura y el tamaño micrométrico de los cristales de hidroxiapatita sustituidos con carbonato significan que se dispersan uniformemente dentro del volumen de las gotas micronizadas durante la pulverización, lo que permite una buena distribución en todo el volumen total utilizado para la aplicación y, en consecuencia, una distribución más uniforme en la superficie de aplicación. De acuerdo con el tipo de atomizador utilizado para la aplicación de la hidroxiapatita sustituida con carbonato, es posible tener gotas cuyo diámetro varía entre 50 y 800 μm . Para evitar o limitar la deriva de gotas muy pequeñas y la descarga de gotas muy grandes, y para garantizar una mejor aplicación en la superficie a tratar, es posible utilizar medios de pulverización que permitan obtener gotas de entre 150 y 250 μm .

Una vez aplicadas, las partículas agregadas se adhieren a la hoja sin necesidad de usar agentes antideslizantes en la composición. De hecho, de acuerdo con su superficie, su tamaño, sus irregularidades morfológicas y sus características electrostáticas, los cristales de hidroxiapatita sustituidos con carbonato se adhieren a la superficie de las hojas, lo que garantiza una resistencia de adhesión óptima para escurrir el agua, a diferencia de los productos actualmente existentes que se transportan lejos por lluvia o rocío.

El uso de las composiciones, aplicadas por hectárea, debe adaptarse según las condiciones climáticas encontradas, la estación y las estrategias de protección y nutrición del suelo.

Preferiblemente, las composiciones contienen entre 5 y 70% de hidroxiapatita sustituida con carbonato y/o agregados de partículas de hidroxiapatita sustituida con carbonato, incluso más preferiblemente entre 6 y 60% (como porcentaje en peso de sólidos totales de la composición).

5 En el caso de una formulación acuosa para aplicación foliar, las partículas de hidroxiapatita sustituidas con carbonato y/o agregados de partículas de hidroxiapatita sustituida con carbonato están preferiblemente entre 2 y 5% en peso del peso total de la composición.

10 Las dosis preferidas son entre 2 y 5 kg, preferiblemente de 2.5 kg por hectárea a 250 l/ha en pleno desarrollo vegetativo, con una densidad de aproximadamente 4000 tallos/ha.

Un ejemplo de un protocolo de aplicación particularmente adecuado es:

- 15 - Implementación en otoño antes de la caída de las hojas (savia descendente) después de la cosecha
- Aplicación en invierno inmediatamente después del tamaño (mismo día o al día siguiente)
- Aplicación de primavera antes de la floración (savia ascendente)
- 20 - Aplicación a finales de junio, julio y principios de agosto después de la floración.

Se puede realizar otra aplicación en caso de granizo.

25 Una vez aplicadas a la planta, las moléculas bioactivas pueden liberarse directamente o los microcristales de hidroxiapatita sustituidos con carbonato pueden transportar estas sustancias a los espacios intercelulares. Las moléculas bioactivas se liberan así por hidrólisis, en proximidad a los objetivos, en particular en la proximidad de los parásitos objetivo, como hongos y bacterias.

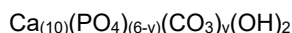
30 De hecho, los agregados microcristalinos de la hidroxiapatita sustituida con carbonato penetran en la planta de acuerdo con la difusión pasiva después de la descarga de fluidos, tales como dióxido de carbono y agua, a través de las aberturas naturales de los tejidos de la planta. Dentro de la planta, la hidroxiapatita sustituida con carbonato se comporta como un "sol-gel": no se estanca en un medio líquido, se mueve en el xilema y el floema siguiendo la linfa circulante. Por lo tanto, no hay riesgo de acumulación en la planta.

35 Cuando la hidroxiapatita sustituida con carbonato se encuentra con un patógeno, el agregado se descompone a medida que la pared más ácida del microorganismo promueve la disolución y la liberación de moléculas bioactivas transportadas por la hidroxiapatita sustituida con carbonato, que por lo tanto puede actuar contra el patógeno.

40 Las moléculas bioactivas (por ejemplo, fósforo, calcio y carbonato) siguen el flujo linfático y ejercen su actividad en particular como fertilizantes para mejorar el desarrollo de la planta y/o reforzar sus defensas naturales. A diferencia de los métodos convencionales, por lo tanto, no hay acción sobre las vías metabólicas intracelulares, sino una acción de contacto entre los elementos funcionales de los agregados de hidroxiapatita sustituidos con carbonato y los patógenos a nivel intercelular o en la superficie de las plantas.

45 Por lo tanto, los principios activos y las moléculas bioactivas pueden actuar cuando se rocían sobre la superficie, pero también en profundidad en el núcleo de los tejidos vegetales tratados. Las partículas de hidroxiapatita sustituidas con carbonato también se pueden usar para la aplicación en el tronco, en la madera de las plantas o en sus raíces de acuerdo con el objetivo de la aplicación.

50 De acuerdo con un segundo aspecto, la invención se refiere a partículas particulares de hidroxiapatita para un uso como el descrito anteriormente, es decir, partículas de hidroxiapatita sustituidas por al menos un ion carbonato que tiene la siguiente fórmula:



55 en el que y es un número comprendido entre 0.002 y 0.030.

El grado de cristalinidad se define por la fórmula proporcionada por Landi et al (J. Eur. Ceram. Soc., 2000, 20, 2377-2387):

$$60 \quad \text{CD} = (1 - X/Y) * 100$$

donde:

65 - Y = la altura de difracción máxima a $2\theta = 33^\circ$

- X = la altura de la difracción de fondo a $2\theta = 33^\circ$ de un diagrama de difracción de partículas de rayos X.

La hidroxiapatita sustituida con carbonato de acuerdo con la invención tiene un grado de cristalinidad CD comprendido entre 25 y 59%, preferiblemente entre 25 y 40%.

El ion de sustitución de carbonato puede ocupar dos sitios en la hidroxiapatita de origen natural:

- Sustitución del sitio A del ion hidroxilo OH, y/o

- Sustitución del sitio B del ion fosfato PO_4^{3-} .

La hidroxiapatita sustituida con carbonato de acuerdo con la invención comprende de 1 a 20%, preferiblemente de 5 a 15% en peso de hidroxiapatita sustituida por un ion carbonato del total de la estructura de hidroxiapatita.

En la estructura de hidroxiapatita considerada en la presente invención, la sustitución es preferiblemente en el sitio B.

La relación de sustitución en el sitio A/sustitución en el sitio B está comprendida entre 0.10 y 0.60 e incluso más preferiblemente la relación está comprendida entre 0.20 y 0.40.

Además, la hidroxiapatita sustituida con carbonato de acuerdo con la invención tiene una alta tasa de sustitución de iones de carbonato ya que la sustitución en iones de carbonato en el sitio B es mayor o igual al 55% en peso, incluso más preferiblemente comprendido entre 90 y 100% en peso, del peso total de carbonato contenido en la hidroxiapatita.

Estos parámetros de sustitución de iones carbonato en el sitio B son muy significativos ya que permiten que toda la estructura de hidroxiapatita aumente su solubilidad en un entorno biológico.

Preferentemente, las partículas de hidroxiapatita sustituidas con carbonato de acuerdo con la invención son partículas menores de $2\ \mu\text{m}$, preferiblemente de un tamaño entre 0.2 y $0.9\ \mu\text{m}$. Están preferiblemente en forma cristalina. Los agregados de hidroxiapatita sustituidos con carbonato microcristalino según la presente invención tienen un área superficial comprendida entre 60 y $120\ \text{m}^2/\text{g}$, más particularmente entre 70 y $90\ \text{m}^2/\text{g}$.

Los agregados de hidroxiapatita sustituidos con carbonato en sí mismos tienen un pH que está sujeto a variaciones a lo largo del tiempo y que también varía según las moléculas adsorbidas a los mismos. Por ejemplo, los cristales de hidroxiapatita sustituidos con carbonato de acuerdo con la invención funcionalizados con sulfato de cobre tienen un pH comprendido entre 3 y 4.5. Sin embargo, cuando los microcristales de hidroxiapatita sustituidos con carbonato se ponen en solución, el pH de la solución debe ser mayor que 5 para mantener la estabilidad estructural y funcional de la hidroxiapatita sustituida con carbonato. El pH de la solución está comprendido preferiblemente entre 5.5 y 7.5.

Según otro aspecto, la invención se refiere a partículas de hidroxiapatita sustituidas con carbonato funcionalizadas por al menos una sustancia bioactiva. En otras palabras, la invención se refiere a un transportador de partículas de hidroxiapatita sustituidas con carbonato (o agregados) que comprende moléculas bioactivas adsorbidas a la misma. Preferiblemente, la invención se refiere a una hidroxiapatita sustituida con carbonato que comprende iones de cobre y/o iones de azufre y/o iones de zinc adsorbidos a la misma. Preferiblemente, la hidroxiapatita sustituida con carbonato contiene además aceites esenciales uno o más aceites esenciales de origen vegetal tales como menta, tomillo, romero, sésamo, soja, clavo, ajo, limón o canela.

La invención también se refiere a agregados de partículas de hidroxiapatita sustituidas con carbonato como se describió anteriormente. Estos grupos tienen un tamaño comprendido entre 0.5 y $25\ \mu\text{m}$, preferiblemente comprendido entre 0.5 y $5\ \mu\text{m}$.

La invención también se refiere a una composición que comprende al menos una partícula de hidroxiapatita sustituida con carbonato o al menos un agregado de partículas de hidroxiapatita de acuerdo con la invención. Preferiblemente, dicha composición comprende entre 5 y 70% en peso de partículas y/o agregados de hidroxiapatita sustituidas con carbonato en relación con el peso total del material seco de la composición, incluso más preferiblemente entre 6 y 60%.

La invención se ilustra ahora mediante ejemplos de procesos de fabricación, ejemplos de composición y ejemplos de usos.

Ejemplo de fabricación 1

La hidroxiapatita sustituida con carbonato se sintetiza mezclando ácido fosfórico con una composición que comprende hidróxido de calcio y carbonato de calcio previamente dispersado en una cantidad adecuada de agua.

La reacción requiere aproximadamente 12 a 48 horas, más particularmente aproximadamente 15 a 30 horas. Después de la suspensión de microcristales, se agrega una solución de sulfato de cobre (II) pentahidratado y cloruro de cobre (II), previamente disuelto en una cantidad adecuada de agua.

- 5 Una vez que se combinan estas dos soluciones, se mezclan para permitir la adsorción de iones de cobre en los cristales inorgánicos de la hidroxiapatita sustituida con carbonato.

La reacción de funcionalización por la solución de cobre tarda aproximadamente 12 a 72 horas, más particularmente de 24 a 60 horas.

10 Ejemplo de fabricación 2

La hidroxiapatita sustituida con carbonato se sintetiza mezclando ácido fosfórico con una composición que comprende hidróxido de calcio y carbonato de calcio, previamente dispersada en una cantidad adecuada de agua.

- 15 La reacción requiere aproximadamente 12 a 48 horas, más particularmente aproximadamente 15 a 30 horas.

Después de la suspensión de microcristales, se agrega una suspensión de azufre y azufre micronizado dispersado en un volumen adecuado de agua.

- 20 Una vez que se combinan estas dos soluciones, se mezclan para permitir la adsorción de iones de azufre en los cristales inorgánicos de hidroxiapatita sustituida con carbonato.

La reacción requiere aproximadamente de 2 a 10 horas, más particularmente de aproximadamente 4 a 6 horas.

25 Ejemplo de fabricación 3

La hidroxiapatita sustituida con carbonato se sintetiza mezclando ácido fosfórico con una composición que comprende hidróxido de calcio y carbonato de calcio, previamente dispersada en una cantidad adecuada de agua.

- 30 La reacción requiere aproximadamente 12 a 48 horas, más particularmente aproximadamente 15 a 30 horas. Después de la suspensión de microcristales, se agrega una suspensión de aceites esenciales dispersos en un volumen adecuado de agua.

- 35 Una vez que estas dos soluciones se combinan, se mezclan para permitir la adsorción de aceites esenciales en los cristales inorgánicos de hidroxiapatita sustituida con carbonato.

La reacción requiere aproximadamente de 2 a 10 horas, más particularmente de aproximadamente 4 a 6 horas.

40 Ejemplos de composición

Una composición basada en azufre puede comprender la siguiente formulación:

- 45 - Hidroxiapatita de azufre al 60% (hidroxiapatita sustituida con carbonato con iones de azufre adsorbidos a la misma)
- Agua destilada 32.9%
- Goma de xantano al 1%

- 50 - Glicerina al 4%
- Ácido benzoico al 2%

Una composición a base de cobre puede comprender la siguiente formulación:

- 55 - Hidroxiapatita de cobre al 10% (hidroxiapatita sustituida con carbonato con iones de cobre adsorbidos a la misma)
- Agua destilada 78%
60 - Goma de xantano 1%
- Glicerina 4%
65 - Ácido benzoico 1.5%

Una composición de acuerdo con la invención también puede ser una composición que comprende una mezcla de las dos composiciones descritas previamente.

Una composición a base de aceites esenciales y cobre puede comprender la siguiente formulación:

- Hidroxiapatita de cobre al 10% (hidroxiapatita sustituida con carbonato con iones de cobre adsorbidos a la misma)
- Hidroxiapatita sustituida con carbonato funcionalizada con aceites esenciales al 10%
- Agua destilada al 68%
- Goma de xantano 1%
- Glicerina 4%
- Ácido benzoico 1.5%

Ejemplo de uso

Para optimizar las propiedades funcionales y la estabilidad estructural de las composiciones líquidas que comprenden las partículas de hidroxiapatita, se puede implementar un uso de acuerdo con las siguientes recomendaciones en particular:

- Agitar la composición antes de usar para poner las partículas y/o agregados de partículas de nuevo en suspensión en la composición;
- Utilizar un atomizador que asegure una humectación completa y uniforme de la vegetación y evite volúmenes demasiado bajos o demasiado altos;
- Utilizar cantidades de agua que van desde 60L/ha a 250L/ha en plantas completamente desarrolladas, evitando cantidades excesivas de agua que crean escorrentía;
- Reducir la cantidad de producto por hectárea en caso de aplicación manual;
- Controlar el pH de la solución en agua para que sea mayor que 5.

Datos de prueba experimentales

Resultados de la prueba de eficacia de la muestra MDE frente a los agentes Esca (enfermedad del tronco de la vid, GTD).

La muestra MDE está constituida por agua, extractos naturales de origen vegetal e hidroxiapatita sustituida con carbonato funcionalizada por sulfato de cobre (Cu 45 g/kg);

Tres muestras (agente de prueba), MDE1, MDE2 y MDE3, basadas en hidroxiapatita sustituida con carbonato (HCA), se ensayaron in vitro contra los principales patógenos relacionados con GTD, *Phaeoacremonium aleophilum* (Pal), *Phaeomoniella chlamydospora* (Pch) y *Fomitiporia mediterranea* (Fm). La prueba fue realizada por el Dep. de Ciencias Agrícolas, Universidad de Bolonia, utilizando aislamiento propio preparado a partir de vides infectadas.

El protocolo consistió en el crecimiento de patógenos en un medio apropiado (PDA, Difco) como muestra no tratada, y el mismo medio con 3 concentraciones diferentes de los agentes de prueba, 2.5%, 5% y 10%; y los mismos medios con la mezcla de Burdeos a base de cobre (p.a. 0.02%) como agente de comparación.

El primer día (0) cada patógeno se inoculó colocando una colonia (0.5 cm de diámetro) en el centro de las placas de Petri (6 cm de diámetro) que contenía los medios ya preparados con los agentes de prueba. Las placas de Petri se cerraron con Parafilm y se colocaron en una cámara de incubación a $22 \pm 1^\circ\text{C}$ alternando luz/oscuridad durante el período de incubación.

Por cada patógeno se prepararon 11 placas de Petri (3 muestras x 3 concentraciones + 2 controles) y por una de cada una, 10 repeticiones.

La medición del diámetro de colonización se realizó semanalmente. Deduciendo a estos valores, el valor nominal de 0.5 cm correspondiente a la colonia inicial inoculada, se obtuvo el crecimiento efectivo de la colonia. El índice de eficacia por cada producto se calculó considerando el crecimiento efectivo de colonias fúngicas, aplicando la siguiente fórmula:

$$E = \frac{[\text{valor de crecimiento (muestra 211)} - \text{valor de crecimiento (muestra 1)}]}{\text{valor de crecimiento (muestra 1)}} \times 100$$

5 donde muestra 1 = control

En las tablas 1, 2 y 3, se resumen las medidas del crecimiento de la colonia, referidas al diámetro de crecimiento de cada patógeno después del período de incubación en los medios PDA sin ningún agente y agregando cada agente de prueba en 3 diferentes concentraciones y el agente de comparación. Junto a estos, se informan sus valores de eficacia.

10 En la tabla 1 se enumeran el diámetro promedio y el valor de eficacia para *Fomitiporia mediterranea* después de 7 y 14 días de incubación.

15 Todos los agentes de prueba han inhibido completamente el crecimiento de hongos en todas las concentraciones probadas y durante todo el período de incubación. Especialmente las muestras MDE1 y MDE3 fueron eficaces al 100% contra *Fomitiporia mediterranea* en todas las concentraciones probadas y durante todo el período de incubación (Fig. 1). La eficacia de MDE2 fue menor a la concentración más baja (Fig. 2).

20 Tabla 1 Diámetros (diám.) En cm, de la colonia *Fomitiporia mediterranea* (Fm) en PDA que contiene los 3 agentes de prueba en 3 concentraciones 2.5%, 5% y 10%; detectar, después de 7 días y 14 días de incubación, la eficacia (E) en%. Como agentes de control, se utilizó un PDA sin ningún agente y un PDA con un agente basado en cobre al 0.02% p.a.

Fm	control	Ag. de comparación		MDE1		MDE2		MDE3	
	diám.	diám.	E	diám.	E	diám.	E	diám.	E
2.5%									
7 días	1.70	0.52	98.33	0.50	100	0.60	91.67	0.50	100
14 días	4.45	0.70	94.94	0.50	100	1.00	87.34	0.50	100
5%									
7 días	1.70	0.52	98.33	0.50	100	0.50	100	0.50	100
14 días	4.45	0.70	94.94	0.50	100	0.50	100	0.50	100
10%									
7 días	1.70	0.52	98.33	0.50	100	0.50	100	0.50	100
14 días	4.45	0.70	94.94	0.50	100	0.50	100	0.50	100

25 La figura 1 muestra la eficacia contra *Fomitiporia mediterranea* (Fm) después de 15 días de incubación con agentes de prueba a una concentración = 5%; se informó la inhibición total del crecimiento de la colonia en comparación con el control y el agente de comparación basado en cobre. Desde la izquierda: control, mezcla de Burdeos, MDE1, MDE2 y MDE3.

30 La Fig. 2 muestra la eficacia contra *Fomitiporia mediterranea* (Fm) después de 15 días de incubación con agentes de prueba a una concentración = 2.5%; se informó la inhibición total del crecimiento de la colonia en comparación con el control y el agente de comparación basado en cobre. Desde la izquierda: control, mezcla de Burdeos, MDE1, MDE2 y MDE3.

35 En la tabla 2, el diámetro promedio y el valor de eficacia se enumeran para *Phaeomoniella chlamydospora* (Pch) después de 7, 14 y 21 días de incubación.

40 Todos los agentes de prueba han inhibido completamente el crecimiento de hongos después de 7 días de incubación y en particular la muestra MDE1 en toda la concentración probada. Todos los agentes de prueba fueron de eficacia al 100% contra *Phaeomoniella chlamydospora* (Pch) a una concentración del 10%. (Fig. 3). La eficacia de MDE2 fue menor pero siempre superior al 80% a las concentraciones de 2.5% y 5% (Fig. 4).

Tabla 2 diámetros (diám.) En cm, de la colonia *Phaeomoniella chlamydospora* (Pch) en PDA que contiene los 3 agentes de prueba en 3 concentraciones de 2.5%, 5% y 10%; detectar, después de 7, 14 y 21 días de incubación, la

eficacia (E) en%. Como agentes de control, se utilizó un PDA sin ningún agente y un PDA con un agente basado en cobre al 0.02% p.a.

Fm	control	Ag. De comparación		MDE1		MDE2		MDE3	
	diám.	diám.	E	diám.	E	diám.	E	diám.	E
2.5%									
7 días	1.49	1.42	6.97	0.50	100	0.50	100	0.50	100
14 días	2.82	2.20	26.79	0.50	100	0.66	93.11	0.50	100
21 días	4.80	2.66	49.77	0.50	100	1.24	82.79	0.58	98.14
5%									
7 días	1.49	1.42	6.97	0.50	100	0.50	100	0.50	100
14 días	2.82	2.20	26.79	0.50	100	0.51	99.57	0.50	100
21 días	4.80	2.66	49.77	0.50	100	0.56	98.60	0.50	100
10%									
7 días	1.49	1.42	6.97	0.50	100	0.50	100	0.50	100
14 días	2.82	2.20	26.79	0.50	100	0.50	100	0.50	100

5 La figura 3 muestra la eficacia contra *Phaeomoniella chlamydospora* (Pch) después de 15 días de incubación con agentes de prueba a una concentración = 10%. Desde la izquierda: control, mezcla de Burdeos, MDE2, MDE3 y MDE1.

La figura 4 muestra la eficacia contra *Phaeomoniella chlamydospora* (Pch) después de 21 días de incubación con agentes de prueba a una concentración = 2.5%; se informó la inhibición total del crecimiento de la colonia en comparación con el control y el agente de comparación basado en cobre. Desde la izquierda: control, mezcla de Burdeos, MDE1, MDE3 y MDE2.

10 En la tabla 3, el diámetro promedio y el valor de eficacia se enumeran para *Phaeoacremonium aleophilum* (Pal), después de 14, 21 y 28 días de incubación.

15 MDE1 y MDE3 han inhibido por completo el crecimiento de hongos después de 28 días de incubación (Fig. 5, 6a, 6b), mientras que MDE2 ha reducido mucho el patógeno en la última evaluación (28 días) y al 10% de concentración. La eficacia de MDE2 es menor pero siempre superior al 80% a una concentración del 5%, mientras que al 2.5% se logra el mismo resultado en 28 días. MDE2 incluso si no fue capaz de inhibir completamente la colonia; fue responsable de la alteración significativa en el aspecto de la colonia (Fig. 7), que permanece viva.

20 Tabla 3 diámetros (diám.) En cm, colonia *Phaeoacremonium aleophilum* (Pal) en PDA que contiene los 3 agentes de prueba en 3 concentraciones 2.5%, 5% y 10%; detectar, después de 7, 14, 21 y 28 días de incubación, la eficacia (E) en%. Como agentes de control, se utilizó un PDA sin ningún agente y un PDA con un agente basado en cobre al 0.02% pa.

Fm	control	Ag. de comparación		MDE1		MDE2		MDE3	
	diám.	diám.	E	diám.	E	diam	E	diam	E
2.5%									
7 días	1.33	0.50	100	0.50	100	0.57	94.74	0.50	100
14 días	2.25	0.66	92.89	0.50	100	0.97	79.11	0.50	100
21 días	3.21	1.12	80.69	0.50	100	1.53	67.91	0.50	100
28 días	3.94	1,64	71.07	0.50	100	1.97	62.69	0.50	100

(continuación)

Fm	control	Ag. de comparación		MDE1		MDE2		MDE3	
	diám.	diám.	E	diám.	E	diam	E	diam	E
5%									
7 días	1.33	0.50	100	0.50	100	0.53	97.74	0.50	100
14 días	2.25	0.66	92.89	0.50	100	0.66	92.89	0.50	100
21 días	3.21	1.12	80.69	0.50	100	0.86	88.89	0.50	100
28 días	3.94	1,64	71.07	0.50	100	1.26	80.71	0.50	100
10%									
7 días	1.33	0.50	100	0.50	100	0.50	100	0.50	100
14 días	2.23	0.66	92.89	0.50	100	0.50	100	0.50	100
21 días	3.21	1.12	80.69	0.50	100	0.52	99.38	0.50	100
28 días	3.94	1,64	71.07	0.50	100	0.58	97.97	0.50	100

La figura 5 muestra la eficacia contra *Phaeoacremonium aleophilum* (Pal) después de 28 días de incubación con agentes de prueba a una concentración = 2.5%. De izquierda a derecha: mezcla y control de Burdeos; (debajo) MDE1, MDE2, MDE3.

La figura 6 muestra la eficacia contra *Phaeoacremonium aleophilum* (Pal) después de 28 días de incubación con agentes de prueba a una concentración = 5% (a) y 10% (b). De izquierda a derecha: mezcla y control de Burdeos; (debajo) MDE1, MDE2, MDE3.

La Fig. 7 muestra la reducción en el crecimiento de *Phaeoacremonium aleophilum* (Pal) después de 28 días de incubación con MDE2 a una concentración creciente desde la izquierda en comparación con el control (izquierda).

En conclusión, las tres muestras analizadas, MDE1, MDE2, MDE3, por la presente prueba in vitro, fueron eficaces contra los tres patógenos fúngicos relacionados con la enfermedad de la vid de Esca (GTD), inhibiendo su crecimiento en la tesis mayoritaria en comparación.

REIVINDICACIONES

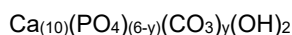
1. Uso de al menos una partícula de hidroxiapatita sustituida que comprende al menos una molécula bioactiva, o de una composición que la contiene, para la prevención y el tratamiento de la enfermedad del tronco de la vid, preferiblemente la enfermedad de las vides, en el que la partícula de hidroxiapatita está sustituida con al menos un ion carbonato; y

en el que la molécula bioactiva es un ion seleccionado de Cu, Zn, S, P, Ca, o aceites esenciales de origen vegetal, o una mezcla de los mismos; y

en el que la molécula bioactiva se adsorbe en la hidroxiapatita sustituida.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los aceites esenciales de origen vegetal se seleccionan de menta, tomillo, romero, sésamo, soja, clavo, ajo, limón o canela.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la partícula de hidroxiapatita está sustituida por al menos un ion carbonato correspondiente a la fórmula:



en el que y es un número comprendido entre 0.002 y 0.6,

y que tiene un grado de cristalinidad comprendido entre 25 y 59%, preferiblemente entre 25 y 40%.

4. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la sustitución de carbonato está en el sitio de fosfato (B) y/o en el sitio de hidroxilo (A).

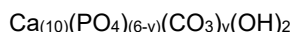
5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la relación A/B entre una sustitución de carbonato en el sitio de hidroxilo (A) y una sustitución de carbonato en el sitio de fosfato (B) de la hidroxiapatita está comprendida entre 0.1 y 0.6.

6. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la partícula de hidroxiapatita es menor de 2 μm .

7. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la partícula de hidroxiapatita se usa en forma de agregados de una pluralidad de partículas de hidroxiapatita.

8. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la partícula de hidroxiapatita se aplica a las plantas en una composición líquida, opcionalmente como un aerosol sobre las hojas, el tronco, la madera o las raíces de las plantas a tratar.

9. Una partícula de hidroxiapatita sustituida por al menos un ion carbonato correspondiente a la fórmula:



en el que y es un número comprendido entre 0.002 y 0.6, y

que tiene un grado de cristalinidad comprendido entre 25 y 59%, en combinación con al menos una sustancia bioactiva, en el que la sustancia bioactiva es un ion seleccionado entre Cu, Zn, S, P, Ca o aceites esenciales de origen vegetal, o una mezcla de los mismos; y

en el que la sustancia bioactiva se adsorbe en la hidroxiapatita sustituida.

10. La partícula de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el aceite esencial de origen vegetal se elige en el grupo que consiste en menta, tomillo, romero, sésamo, soja, clavo, ajo, limón, canela y mezclas de los mismos.

11. Un agregado de partículas de hidroxiapatita, caracterizado porque comprende partículas de hidroxiapatita de acuerdo con la reivindicación 9 o 10 agregadas entre sí.

12. El agregado de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque tiene un área superficial desarrollada comprendida entre 60 y 120 m^2/g .

13. Una composición que comprende al menos una partícula de hidroxiapatita sustituida con carbonato de acuerdo con la reivindicación 9 o 10 o un agregado de acuerdo con la reivindicación 11 o 12.

14. Composición según la reivindicación 13, caracterizada porque comprende entre 5 y 70% en peso de partículas de hidroxiapatita sustituidas con carbonato de acuerdo con la reivindicación 9 o 10 y/o agregados de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 en relación con el peso total de material seco de la composición.



Fig. 1

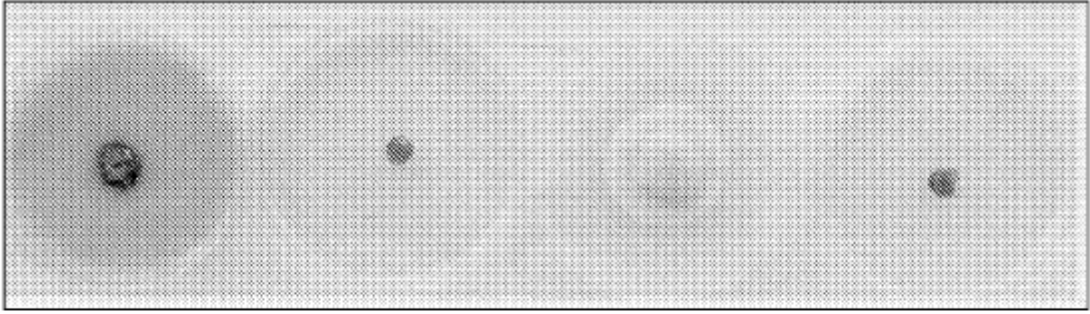


Fig. 2

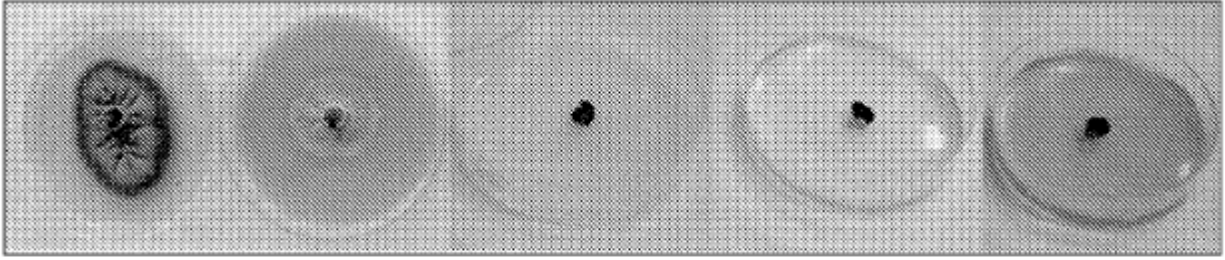


Fig. 3

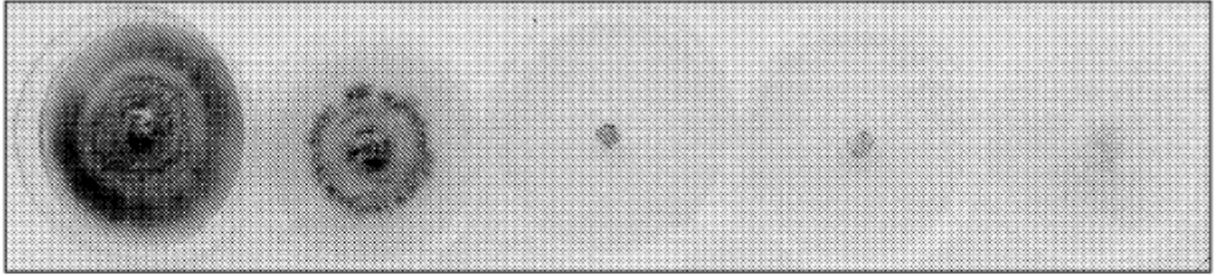


Fig. 4

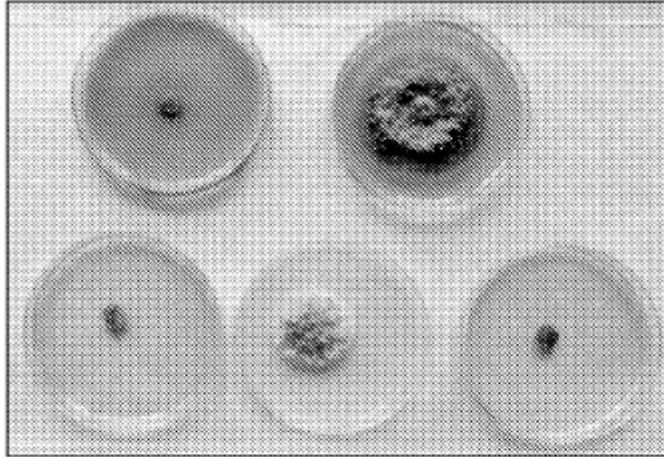


Fig. 5

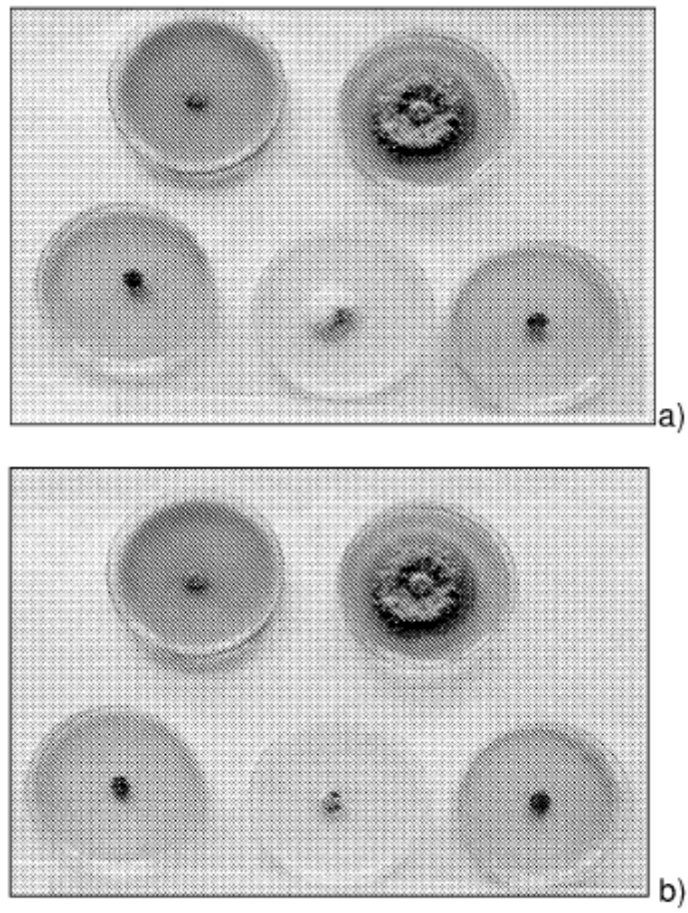


Fig. 6

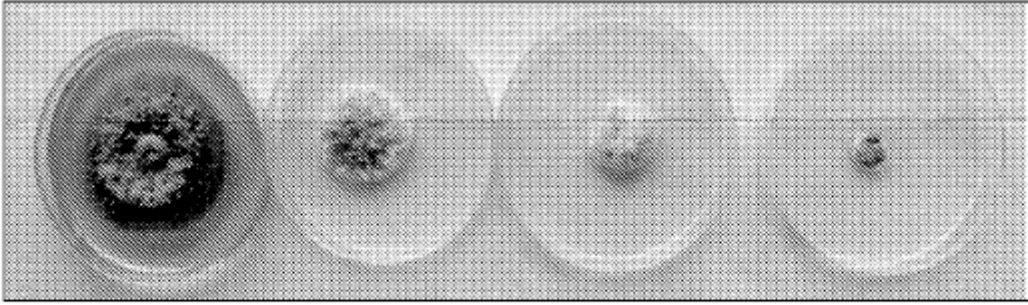


Fig. 7