

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2007.03.06	(73) Titular(es): JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
(30) Prioridade(s): 2006.03.07 EP 06110745	TURNHOUTSEWEG 30 B-2340 BEERSE	BX
(43) Data de publicação do pedido: 2008.11.26	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2015.07.22	JAN PIETER HENDRIK BOSSELAERS	BE
214/2015	DANY LEOPOLD JOZEFIE BYLEMANS	BE
	AMBER PAULA MARCELLA THYS	BE
	(74) Mandatário:	
	NUNO MIGUEL OLIVEIRA LOURENÇO	
	RUA CASTILHO, Nº 50 - 9º 1269-163 LISBOA	PT

(54) Epigrafe: **COMBINAÇÕES DE COMPOSTOS DE IMAZALIL E PRATA**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A COMBINAÇÕES DE COMPOSTOS DE IMAZALIL, OU UM SAL RESPETIVO, E DE PRATA QUE PROPORCIONEM UM FEITO BIOCIDA MELHORADO. MAIS PARTICULARMENTE, A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A COMPOSIÇÕES QUE COMPREENDEM UMA COMBINAÇÃO DE IMAZALIL, OU UM SAL RESPETIVO, JUNTAMENTE COM UM OU MAIS SAIS DE PRATA SELECIONADOS A PARTIR DE ACETATO DE PRATA, ALGINATO DE PRATA, AZIDA DE PRATA, CITRATO DE PRATA, LACTATO DE PRATA, NITRATO DE PRATA; PERCLORATO DE PRATA / SULFATO DE PRATA, CLORETO DE PRATA, TIOCIANATO DE PRATA, FOSFATO DE PRATA-SÓDIO-HIDROGÉNIO-ZIRCÓNIO, SULFADIAZINA DE PRATA, ÁCIDO CICLOHEXANODIACÉTICO DE PRATA E 2,5-DICLORO-3,6-DI-HIDROXI-2,5-CICLOHEXADIENO-1,4-DIONA DE DIPRATA; EM PROPORÇÕES RESPETIVAS DE FORMA A PROPORCIONAR UM EFEITO BIOCIDA SINÉRGICO. OUTROS COMPONENTES DE PRATA ADEQUADOS (II) SÃO PRODUTOS QUE LIBERTEM PRATA UTILIZANDO TECNOLOGIAS PARA TORNÁ-LA GRADUALMENTE BIOLOGICAMENTE DISPONÍVEL, COMO POR MECANISMOS DE PERMUTA IÓNICA, TAIS COMO A UTILIZAÇÃO DE CERÂMICAS À BASE DE FOSFATO DE ZIRCÓNIO COMO UM RESERVATÓRIO, OU PRATA FORNECIDA EM CERÂMICA DE VIDRO COMO RESERVATÓRIO OU VEÍCULO, OU PRATA FORNECIDA COM ZEÓLITOS, GEL DE SÍLICA OU DIÓXIDO DE TITÂNIO COMO UM RESERVATÓRIO OU UM DERIVADO INORGÂNICO CONTENDO PRATA, INCORPORADO NUMA COMPOSIÇÃO DE PLÁSTICO PARA A PREPARAÇÃO DE PRODUTOS MOLDADOS, LACADOS OU PINTADOS, TAL COMO UMA RESINA DE AMINA (POR EXEMPLO, RESINA DE UREIA-FORMALDEÍDO, RESINA DE MELAMINA FORMALDEÍDO...) OU UM TERMOPLÁSTICO (POR EXEMPLO, UM POLIÉSTER, POLIETILENO, POLIACRILATO, PVC...), OU FORNECIDO COMO PARTÍCULAS DE NANO-PRATA, TÍPICAMENTE COM UM TAMANHO DE PARTÍCULA DE 20-1000 NM. AS COMPOSIÇÕES QUE CONTÊM ESTAS COMBINAÇÕES SÃO ÚTEIS PARA A PROTEÇÃO DE QUALQUER MATERIAL VIVO OU NÃO-VIVO, TAIS COMO CULTURAS, PLANTAS, FRUTOS, SEMENTES, OBJETOS FEITOS DE MADEIRA, COLMO OU SEMELHANTES, MATERIAL

BIODEGRADÁVEL E TÊXTEIS CONTRA A DETERIORAÇÃO DEVIDA À AÇÃO DE MICRORGANISMOS TAIS COMO BACTÉRIAS, FUNGOS, LEVEDURAS, ALGAS, E OUTROS SEMELHANTES.

RESUMO

"COMBINAÇÕES DE COMPOSTOS DE IMAZALIL E PRATA"

A presente invenção refere-se a combinações de compostos de imazalil, ou um sal respetivo, e de prata que proporcionem um efeito biocida melhorado. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a composições que compreendem uma combinação de imazalil, ou um sal respetivo, juntamente com um ou mais sais de prata selecionados a partir de acetato de prata, alginato de prata, azida de prata, citrato de prata, lactato de prata, nitrato de prata; perclorato de prata / sulfato de prata, cloreto de prata, tiocianato de prata, fosfato de prata-sódio-hidrogénio-zircónio, sulfadiazina de prata, ácido ciclohexanodiacético de prata e 2,5-dicloro-3,6-di-hidroxi-2,5-ciclohexadieno-1,4-diona de diprata; em proporções respetivas de forma a proporcionar um efeito biocida sinérgico. Outros componentes de prata adequados (II) são produtos que libertem prata utilizando tecnologias para torná-la gradualmente biologicamente disponível, como por mecanismos de permuta iónica, tais como a utilização de cerâmicas à base de fosfato de zircónio como um reservatório, ou prata fornecida em cerâmica de vidro como reservatório ou veículo, ou prata fornecida com zeólitos, gel de sílica ou dióxido de titânio como um reservatório ou um derivado inorgânico contendo prata, incorporado numa composição de plástico para a preparação de produtos moldados, lacados ou pintados, tal como uma resina de amina (por exemplo, resina de ureia-formaldeído, resina de melamina formaldeído...) ou um termoplástico (por exemplo, um poliéster, polietileno, poliacrilato, PVC...), ou fornecido como partículas de nano-prata, tipicamente com um tamanho de partícula de 20-1000 nm. As composições que

contêm estas combinações são úteis para a proteção de qualquer material vivo ou não-vivo, tais como culturas, plantas, frutos, sementes, objetos feitos de madeira, colmo ou semelhantes, material biodegradável e têxteis contra a deterioração devida à ação de microrganismos tais como bactérias, fungos, leveduras, algas, e outros semelhantes.

DESCRIÇÃO

"COMBINAÇÕES DE COMPOSTOS DE IMAZALIL E PRATA"

A presente invenção refere-se a combinações de compostos de imazalil, ou um sal respectivo, e de prata que proporcionem um efeito biocida melhorado. Mais particularmente, a presente invenção refere-se a composições que compreendem uma combinação de imazalil, ou um sal respectivo, juntamente com um ou mais sais de prata selecionados a partir de acetato de prata, alginato de prata, azida de prata, citrato de prata, lactato de prata, nitrato de prata, perclorato de prata, sulfato de prata, cloreto de prata, tiocianato de prata, fosfato de prata-sódio-hidrogénio-zircónio, sulfadiazina de prata, ácido ciclohexanodiacético de prata e 2,5-dicloro-3,6-di-hidroxi-2,5-ciclohexadieno-1,4-diona de diprata, em proporções respectivas para proporcionar um efeito biocida sinérgico. As composições que contêm estas combinações são úteis para a proteção de qualquer material vivo ou não-vivo, tais como culturas, plantas, frutos, sementes, objetos feitos de madeira, colmo ou semelhantes, material de engenharia, material biodegradável e têxteis contra a deterioração devida à ação de microrganismos, tais como bactérias, fungos, leveduras, algas, vírus, e semelhantes.

Os microrganismos são extremamente úteis, e mesmo indispensáveis, em processos tais como, por exemplo, a fermentação alcoólica, a maturação do queijo, o fermento de pão, a produção de penicilina, a purificação de águas residuais, a produção de biogás, e semelhantes. No entanto, os microrganismos também podem ser prejudiciais ou altamente perigosos; ao causar doenças infecciosas, através da formação de metabólitos tóxicos ou cancerígenos e

atacando materiais valiosos, perturbando processos de produção, ou prejudicando a qualidade de produtos.

Os biocidas ou microbicidas são um grupo diverso e amplo de compostos que são capazes de controlar microrganismos: ou seja para eliminar, matar ou inibir microrganismos, ou para reduzir o crescimento ou a proliferação de microrganismos, tais como bactérias, fungos, leveduras e algas. Um grupo importante de biocidas são os bactericidas e fungicidas. Uma vez que as bactérias e os fungos ocorrem por toda a parte, a sua atividade destrutiva (biodeterioração) é basicamente inevitável. No entanto, os objetos podem ser protegidos com o auxílio de compostos que impeçam a multiplicação de bactérias ou fungos nos locais relevantes, quer matando-os ou inibindo o seu desenvolvimento.

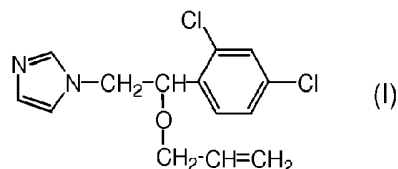
As combinações de fungicidas que compreendem os agentes antifúngicos imazalil, pirimetanil ou tiabendazol, foram divulgados, por exemplo, em EP-0,336,489 que descreve combinações de imazalil e propiconazole, em WO-99/12422 que descreve combinações de imazalil e epoxiconazol e WO-03/011030, que descreve composições fungicidas compreendendo pirimetanil e imazalil.

A patente US-2005/0118280 divulga composições de conservantes de madeira compreendendo um componente inorgânico, como por exemplo a prata, e um ou mais biocidas orgânicos, em que o componente inorgânico ou o componente orgânico, ou ambos, estão presentes na forma de partículas micronizadas. As referidas composições conservantes de madeira proporcionam uma distribuição uniforme no interior da madeira tratada com percolação mínima do componente inorgânico e dos biocidas orgânicos pela madeira. Não é divulgado qualquer efeito sinérgico entre o componente

inorgânico e os biocidas orgânicos nas composições divulgadas.

Verificou-se agora que a combinação de imazalil (aqui doravante designado como componente I) e um ou mais compostos de prata selecionados a partir de acetato de prata, alginato de prata, azida de prata, citrato de prata, lactato de prata, nitrato de prata, perclorato de prata, sulfato de prata, cloreto de prata, tiocianato de prata, fosfato de prata-sódio-hidrogénio-zircónio, sulfadiazina de prata, ácido ciclohexanodiacético de prata e 2,5-dicloro-3,6-di-hidroxi-2,5-ciclohexadieno-1,4-diona de diprata, tem um efeito sinérgico no controlo de microrganismos.

O imazalil, o componente (I), é um fungicida sistémico com ação protetora e curativa e é utilizado para controlar uma vasta gama de fungos em frutos, vegetais, e plantas ornamentais, incluindo o oídio no pepino e a mancha preta em rosas. O imazalil também é utilizado como um tratamento de sementes e para o tratamento pós-colheita de citrinos, bananas e outros frutos para controlar a deterioração de armazenamento. É o nome genérico do composto 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(2-propeniloxy)etil]-1*H*-imidazol, composto esse que pode ser representado pela fórmula



Os componentes (II) são compostos de prata selecionados a partir de acetato de prata, alginato de prata, azida de prata, citrato de prata, lactato de prata, nitrato de prata, perclorato de prata, sulfato de prata, cloreto de prata, tiocianato de prata, fosfato de prata-

sódio-hidrogénio-zircónio, sulfadiazina de prata, ácido ciclohexanodiacético de prata e 2,5-dicloro-3,6-di-hidroxi-2,5-ciclohexadieno-1,4-diona de diprata. Outros componentes de prata (II) são produtos que libertam prata utilizando tecnologias para torná-la gradualmente biologicamente disponível, como por mecanismos de permuta iónica, tais como a utilização de cerâmicas à base de fosfato de zircónio como um reservatório, ou prata fornecida em cerâmica de vidro como reservatório ou veículo, ou prata fornecida com zeólitos, gel de sílica ou dióxido de titânio como um reservatório ou derivado inorgânico contendo prata, incorporado numa composição de plástico para a preparação de produtos moldados, lacados ou pintados, tal como uma resina de amina (por exemplo, resina de ureia-formaldeído, resina de melamina formaldeído...) ou um termoplástico (por exemplo, um poliéster, polietileno, poliacrilato, PVC...), ou fornecido como partículas de nano-prata tipicamente com um tamanho de partícula de 20-1000 nm.

Os componentes (II) podem também ser apresentados como uma modificação da superfície com base em água ou num solvente, um revestimento de superfície de polímero, um revestimento de superfície metálica ou uma combinação dessas tecnologias.

O agente antifúngico imazalil (I) pode estar presente na sua forma de base livre ou sob a forma de um sal de adição de ácido, sendo esta última obtida por reação da forma de base com um ácido apropriado. Os ácidos apropriados compreendem, por exemplo, ácidos inorgânicos, tais como os ácidos hidrohálicos, isto é fluorídrico, clorídrico, bromídrico e iodídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fosfínico e semelhantes; ou ácidos orgânicos, tais como, por exemplo, acético, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxipropanóico, 2-oxo-

propanóico, etanodioico, propanodioico, butanodioico, (Z)-2-butenodióico, (E)-2-butenodióico, 2-hidroxibutanodióico, 2,3-dihidroxi-butanodióico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metano-sulfónico, etano-sulfónico, benzenossulfónico, 4-metilbenzenossulfónico, ciclohexanossulfâmico, 2-hidroxibenzóico, 4-amino-2-hidroxi-benzóico e ácidos semelhantes.

As formas particulares de sal do imazalil (I) são os sais de sulfato, fosfato, acetato, nitrato ou de fosfito.

O imazalil (I) possui um átomo de carbono assimétrico e pode, portanto, ser utilizado nas composições incorporadas sob a forma de uma mistura de ambos os enantiómeros, em particular uma mistura racêmica, ou sob a forma de um enantiómero (R)- ou (S)- substancialmente puro. O termo "substancialmente puro", tal como aqui utilizado anteriormente significa um grau de pureza (ou química ou ótica), como determinado por métodos convencionais utilizados na técnica tais como a cromatografia líquida de alta eficiência ou métodos de ótica, de pelo menos cerca de 96%, de preferência pelo menos 98% e mais preferencialmente pelo menos 99%.

As composições da presente invenção têm atividade biocida contra uma ampla gama de microrganismos tais como bactérias, fungos, leveduras e vírus. As bactérias incluem bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Os fungos incluem, por exemplo, fungos que descoloram a madeira, fungos xilófagos, e fungos fitopatogénicos. Os vírus incluem VIH, SARS e gripe das aves.

As composições biocidas da presente invenção são úteis na preservação da madeira, produtos de madeira, couro, têxteis naturais ou sintéticos, fibras, não tecidos,

têxteis técnicos, materiais termoplásticos plastificados e não plastificados como polipropileno, policloreto de vinilo, etc..., papel, papel de parede, material de isolamento, laminados, compostos amina de moldagem, tintas e revestimentos, tecidos, revestimentos de pavimentos, fibras sintéticas como polímeros plastificados, serapilheira, cordas e cordéis e materiais biodegradáveis e proteger os referidos materiais contra o ataque e a destruição por bactérias ou fungos. Como madeira ou produtos de madeira que podem ser preservados com as composições de acordo com a presente invenção são considerados, por exemplo, produtos de madeira, tais como madeira, madeira serrada, travessas, postes telefónicos, cercas, revestimentos de madeira, vime, janelas e portas, contraplacados, aglomerados, *waferboards*, *chipboard*, ensambladura, madeira utilizada acima do solo em ambientes expostos como em deques e madeira utilizada em contacto com o solo ou ambientes de água doce ou água salgada, pontes ou produtos de madeira que são geralmente usados em construção de casas, construção civil e carpintaria. Como materiais biodegradáveis, para além da madeira, que podem beneficiar do tratamento com as composições da invenção inclui-se o material celulósico tal como algodão.

As composições biocidas da presente invenção são úteis na prevenção da contaminação microbiana ou na formação de biofilmes em diversos processos industriais tais como juntas de tubos e tubagens em contacto com fluidos ou envolvidas no transporte de fluidos, correias transportadoras, as superfícies e os componentes de plástico utilizados em transporte, processamento ou de produção de alimentos, e em atividades médicas, como equipamentos e dispositivos médicos como cateteres, *pacemakers*, implantes, equipamentos de cirurgia e têxtil estéril.

As composições biocidas da presente invenção são úteis na prevenção de problemas de higiene como o crescimento indesejado de bactérias, fungos ou de algas em superfícies, os problemas de segurança, como a presença de *Legionella* em sistemas de água fechados, infecções nosocomiais em hospitais, a presença de *Staphylococcus aureus* multirresistente (MRSA), problemas de odor como em tecidos como meias, toalhas, uniformes de proteção, forros de sapatos ou em filtros ou revestimentos para pavimentos. A invenção é também possível para proteger as áreas ou itens revestidos com um polímero ultra-higiênico como no fabrico de dispositivos elétricos tais como interruptores de luz e placas do interruptor; material sanitário, tais como assentos sanitários; e maçanetas, corrimões, mesas mudafaldas de bebés, telefones e outras aplicações de uso final, onde são necessários os níveis mais elevados de proteção sanitária.

As composições biocidas da presente invenção são úteis na prevenção do crescimento de bactérias, fungos ou algas em superfícies e, concomitantemente, causando problemas estéticos para os materiais considerados.

Numa forma de realização, a presente invenção refere-se a um método de controlo do crescimento microbiano em madeira, produtos de madeira e materiais biodegradáveis, que compreende a aplicação de uma quantidade antimicrobiana eficaz de uma composição que compreende uma combinação do componente (I) e um ou mais componentes (II) nas respetivas proporções para proporcionar um efeito biocida sinérgico, à madeira, produtos de madeira, couro, têxtil natural ou sintético, fibras, não tecidos, têxteis técnicos, materiais plastificados e termoplásticos não-plastificados como polipropileno, policloreto de vinilo, etc..., papel, papel de parede, material de isolamento, laminados, compostos amina

de moldagem, tintas e revestimentos, tecidos, revestimentos de pavimentos, de fibras sintéticas como polímeros plastificados, serapilheira, cordas e cordéis.

As composições biocidas da presente invenção também são úteis para proteger materiais de engenharia contra microrganismos. Os materiais de engenharia que se destinam a ser protegidos podem ser colas, espessantes, tintas e artigos de plástico, lubrificantes de refrigeração, fluidos hidráulicos aquosos e outros materiais não vivos, que podem ser infestados ou decompostos por microrganismos.

Numa forma de realização, a presente invenção refere-se a um método de controlo do crescimento microbiano em materiais de engenharia, o qual compreende a aplicação de uma quantidade antimicrobiana eficaz de uma composição que compreende uma combinação de componente (I) e um ou mais componentes (II) em proporções respetivas para proporcionar um efeito biocida sinérgico aos materiais de engenharia a serem tratados.

As composições biocidas de acordo com a presente invenção também podem ser utilizadas para proteger plantas, ou partes de plantas, por exemplo, frutos, flores, folhagem, caules, raízes, estacas, tubérculos de plantas, frutos e sementes.

Como exemplos da ampla variedade de plantas de cultura em que as combinações de componentes (I) e (II) de acordo com a presente invenção podem ser utilizadas, podem ser denominados por exemplo cereais, por exemplo, trigo, cevada, centeio, aveia, arroz, sorgo e semelhantes; beterrabas, por exemplo beterraba sacarina e beterraba forrageira; pomo e drupa e bagas, por exemplo, maçãs, peras, ameixas, pêssegos, amêndoas, cerejas, morangos,

framboesas e amoras; plantas leguminosas, por exemplo, feijões, lentilhas, ervilhas, feijões de soja; plantas oleaginosas, por exemplo colza, mostarda, papoila, azeitona, girassol, coco, mamona, cacau, amendoins; cucurbitáceas, por exemplo, abóboras, pepinos *gherkin*, melões, pepinos, abóbora-menina; plantas fibrosas, por exemplo algodão, linho, cânhamo, juta; citrinos, por exemplo, laranja, limão, toranja, tangerina; legumes, por exemplo, espinafre, alface, espargo, brassicáceas tais como couves e nabos, cenouras, cebolas, tomates, batatas, pimentos e malaguetas; plantas do tipo loureiro, por exemplo, abacate, canela, árvore de cânfora; ou plantas tais como milho, tabaco, nozes, café, cana-de-açúcar, chá, videiras, lúpulos, bananas, plantas da borracha, assim como plantas ornamentais, por exemplo, flores, arbustos, árvores de folha caduca e árvores de folha perene, como as coníferas. Esta enumeração de plantas de cultura é dada com o propósito de ilustrar a invenção e não para a delimitar a estas.

Numa forma de realização, a presente invenção refere-se a um método de controlo do crescimento microbiano nas plantas, partes de plantas, frutos e sementes, o qual compreende a aplicação de uma quantidade antimicrobiana eficaz de uma composição que compreende uma combinação de componente (I) e um ou mais componentes (II) em proporções respetivas para proporcionar um efeito biocida sinérgico, para as plantas, partes de plantas, frutos e sementes a serem tratadas.

As proporções relativas do componente (I) e um dos componentes (II) em composições que compreendem uma combinação do componente (I) e um dos componentes (II) são aquelas proporções que resultam num efeito biocida sinérgico, quando comparado com uma composição incluindo,

como ingrediente ativo, qualquer um dos componentes (I) isolado ou um dos componentes (II) isolados. Como será entendido pelos peritos na técnica, o referido efeito sinérgico pode ser obtido dentro de várias proporções de componentes (I) e (II) na composição, dependendo do tipo de microrganismo para o qual efeito é medido e o substrato a ser tratado. Com base nos ensinamentos do presente pedido de patente, a determinação do efeito sinérgico de tais combinações pode ser realizado de acordo com os procedimentos do ensaio de placa de veneno, tal como descrito na Experiência 1. As proporções em peso da quantidade do componente (I) para componente (II) na composição ativa está na gama de 8:2 até 2:8, mais particularmente, de 3:1 a 1:3, ou 2:1 a 1:2. Outra proporção particular de componente (I) para componente (II) nas composições da presente invenção é uma razão de 1:1 entre o componente (I) e um dos componentes (II).

A quantidade de cada um dos ingredientes ativos estará nas composições de acordo com a presente invenção de modo a que seja obtido um efeito biocida sinérgico. Em particular, está contemplado que as composições prontas a usar da presente invenção compreendem o componente (I) numa gama desde 10 até 50 000 mg/L. O componente (II) está presente numa quantidade variando de 10 a 50 000 mg/L ou mg/kg, dependendo da atividade específica do componente (II) selecionado.

A concentração do componente (I) e dos componentes (II), nas composições prontas a usar, também está dependente das condições específicas em que essas composições são utilizadas. Por exemplo, em tratamento foliar uma solução é pulverizada diretamente sobre as folhas em que a concentração do componente (I) varia de 100 mg a 250 mg/L. As batatas são tratadas com uma composição

compreendendo o componente (I) numa quantidade de cerca de 7500 mg/L, de tal modo que uma solução de 2 litros é utilizada no tratamento de 1 000 kg. No tratamento de sementes as composições usadas compreendem o componente (I) numa quantidade de cerca de 50 g/L, de tal maneira que 100 kg de semente sejam tratados com uma solução de 100 mL a 200 mL. No tratamento de pós-colheita de fruta são utilizadas composições compreendendo o componente (I) numa quantidade que varia de 250 a 500 mg/L no tratamento de imersão, desde 500 a 1 000 mg/L no tratamento de pulverização, e de 1 000 a 2 000 mg/L no tratamento de cera.

As composições de acordo com a presente invenção compreendem uma combinação do componente (I) e do componente (II) nas respectivas proporções para proporcionar um efeito biocida sinérgico, e além disso, um ou mais veículos aceitáveis.

Estes veículos são qualquer material ou substância com os quais a composição dos componentes (I) e (II) é formulada a fim de facilitar a sua aplicação/disseminação no local a ser tratado, por exemplo dissolvendo, dispersando ou difundindo a dita composição, e/ou para facilitar a sua armazenagem, transporte ou manuseamento sem prejudicar a sua eficácia antifúngica. Os referidos veículos aceitáveis podem ser um sólido ou um líquido ou um gás que tenha sido comprimido para formar um líquido, isto é, as composições da presente invenção podem ser adequadamente utilizadas como concentrados, emulsões, concentrados emulsionáveis, concentrados de suspensão miscíveis em óleo, líquidos miscíveis em óleo, concentrados solúveis, soluções, granulados, poeiras, *sprays*, aerossóis, pastilhas ou pós.

Em muitos casos, as composições biocidas para ser utilizadas diretamente podem ser obtidas a partir de concentrados, tais como por exemplo, concentrados emulsionáveis, concentrados em suspensão, ou concentrados solúveis, após diluição com meios aquosos ou orgânicos, tais concentrados destinados a serem cobertos pelo termo composição como utilizado nas definições da presente invenção. Tais concentrados podem ser diluídos como uma mistura pronta a utilizar num tanque de pulverização imediatamente antes da utilização. De preferência, as composições da invenção deveriam conter desde cerca de 0,01 a 95% em peso da combinação de componentes (I) e (II). Mais preferencialmente esta gama é de 0,1 a 90% em peso. Mais preferencialmente esta gama é desde 1 até 80% em peso, dependendo do tipo de formulação a ser selecionada para efeitos específicos de aplicação, tal como explicado em detalhes mais adiante.

Um concentrado emulsionável é uma formulação líquida, homogênea dos componentes (I) e (II) a ser aplicada como uma emulsão após diluição em água. Um concentrado de suspensão é uma suspensão estável das substâncias ativas num fluido destinado a diluição com água antes da utilização. Um concentrado solúvel é uma formulação líquida homogênea para ser aplicada como uma solução verdadeira das substâncias ativas após diluição em água.

As composições fungicidas da presente invenção também podem ser formuladas como ceras para utilização como cobertura ou revestimento de, por exemplo frutos, em particular citrinos.

As composições biocidas de acordo com a presente invenção podem ser de uso no tratamento de pós-colheita de frutos, especialmente citrinos. Neste último caso, os

frutos serão pulverizados ou mergulhados ou embebidos numa formulação líquida ou o fruto pode ser revestido com uma composição de cera. Esta última composição cerosa é convenientemente preparada misturando bem um concentrado em suspensão com uma cera adequada. As formulações para aplicação por pulverização, imersão ou embebição podem ser preparadas por diluição de um concentrado tal como, por exemplo, um concentrado emulsionável, um concentrado em suspensão ou um líquido solúvel, com um meio aquoso. Tal concentrado na maioria dos casos consiste em ingredientes ativos, um agente dispersante ou agente de suspensão (surfactante), um agente espessante, uma pequena quantidade de um solvente orgânico, um agente molhante, opcionalmente algum agente anticongelante, e água.

As composições biocidas da presente invenção também podem ser utilizadas para proteger sementes contra fungos. Para esse efeito, as presentes composições fungicidas podem ser revestidas sobre as sementes, caso em que os grãos de sementes são embebidos consecutivamente com uma composição líquida dos ingredientes ativos ou, se eles são revestidos com uma composição previamente combinada. As composições podem também ser pulverizadas ou atomizadas sobre a semente utilizando, por exemplo, um atomizador de disco rotativo.

A combinação de componentes (I) e (II) é preferencialmente aplicada na forma de composições em que ambos os referidos componentes são misturados intimamente, a fim de assegurar a administração simultânea sobre os materiais a serem protegidos. A administração ou aplicação de ambos os componentes (I) e (II) também pode ser uma administração ou aplicação "sequencial-combinada", isto é, o componente (I) e o componente (II) são administrados ou aplicados alternativamente ou sequencialmente no mesmo lugar de tal maneira que eles ficarão necessariamente

misturados em conjunto no local a ser tratado. Isto será alcançado nomeadamente caso a administração ou aplicação sequencial tenha lugar num curto período de tempo, por exemplo em menos de 24 horas, de preferência menos do que 12 horas. Este método alternativo pode ser realizado por exemplo utilizando um único pacote adequado que compreende pelo menos um recipiente cheio com uma formulação compreendendo o componente ativo (I) e, pelo menos, um recipiente cheio com uma formulação que compreende um componente ativo (II). Por conseguinte, a presente invenção engloba também um produto contendo:

- (a) uma composição que compreende o componente (I) (isto é, imazalil) e
- (b) uma composição que compreende um componente (II), selecionado a partir de acetato de prata, alginato de prata, azida de prata, citrato de prata, lactato de prata, nitrato de prata, perclorato de prata, sulfato de prata, cloreto de prata, tiocianato de prata, fosfato de prata-sódio-hidrogénio-zircónio, sulfadiazina de prata, ácido ciclohexanodiacético de prata e 2,5-dicloro-3,6-di-hidroxi-2,5-ciclohexadieno-1,4-diona de diprata; como uma combinação para utilização simultânea ou sequencial, em que as referidas composições (a) e (b) estão em proporções respetivas para proporcionar um efeito biocida sinérgico. Outros componentes (II) de prata adequados são produtos que libertem prata utilizando tecnologias para torná-la gradualmente biologicamente disponível, como por mecanismos de permuta iónica, tais como a utilização de cerâmicas à base de fosfato de zircónio como um reservatório, ou prata fornecida em cerâmica de vidro como reservatório ou veículo, ou prata fornecida com zeólitos, gel de sílica ou dióxido

de titânio como um reservatório ou um derivado inorgânico contendo prata, incorporado numa composição de plástico para a preparação de produtos moldados, lacados ou pintados, tal como uma resina de amina (por exemplo, resina de ureia-formaldeído, resina melamina formaldeído...) ou um termoplástico (por exemplo, um poliéster, polietileno, poliacrilato, PVC...), ou fornecido como partículas nano-prata, tipicamente com um tamanho de partículas de 20-1000 nm. Tais produtos podem consistir num pacote apropriado compreendendo recipientes separados, em que cada recipiente compreende o componente (I) ou um dos componentes (II), de preferência em forma formulada. Tais formas formuladas, em geral, têm a mesma composição conforme descrito para as formulações contendo ambos os ingredientes ativos.

Os veículos e adjuvantes apropriados para utilização nas composições da presente invenção podem ser sólidos ou líquidos e correspondem a substâncias adequadas conhecidas na técnica de formulação, tais como, por exemplo, substâncias minerais naturais ou regeneradas, solventes, dispersantes, surfactantes, agentes molhantes, adesivos, espessantes, ligantes, adubos ou agentes anticongelantes.

Além de ambos os componentes acima mencionados (I) e (II), as composições de acordo com a presente invenção podem ainda compreender outros ingredientes ativos, por exemplo, outros microbicidas, em particular fungicidas, e também inseticidas, acaricidas, nematocidas, herbicidas, reguladores de crescimento de plantas e fertilizantes.

Os componentes (I) e (II) são utilizados na forma não modificada ou, preferencialmente, em conjunto com os adjuvantes convencionalmente empregues na técnica da formulação. Eles são, portanto, formulados de acordo com procedimentos conhecidos na técnica para concentrados emulsionáveis, soluções diretamente pulverizáveis ou diluíveis, emulsões diluídas, pós molháveis, pós solúveis, poeiras, granulados, e também encapsulações em por exemplo, substâncias poliméricas. Tal como acontece com a natureza das composições, os métodos de aplicação, tais como pulverização, atomização, polvilhação, dispersão ou vazamento, são escolhidos de acordo com os objetivos pretendidos e as circunstâncias prevalecentes.

As formulações, isto é, as composições, preparações ou misturas compreendendo os ingredientes ativos e, sempre que adequado, um adjuvante sólido ou líquido, são preparadas de maneira conhecida, por exemplo, misturando e/ou moendo homogeneamente os ingredientes ativos com extensores, por exemplo, solventes, veículos sólidos e, quando apropriado, compostos tensioativos (surfactantes).

Os solventes adequados são hidrocarbonetos aromáticos, preferencialmente as frações contendo 8 a 12 átomos de carbono, por exemplo, misturas de dimetilbenzeno ou naftalenos substituídos, ftalatos, tais como ftalato de dibutilo ou ftalato de dioctilo, hidrocarbonetos alifáticos ou alicíclicos, tais como ciclohexano ou parafinas, álcoois e glicóis e seus éteres e ésteres, tais como etanol, etileno glicol, etileno glicol monometilo ou éter monoetílico, cetonas tais como ciclohexanona, solventes fortemente polares, tais como *N*-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido ou dimetilformamida, assim como óleos vegetais ou óleos vegetais epoxidados tais como óleo de coco epoxidado ou óleo de soja; ou água.

Os veículos sólidos usados, por exemplo, para poeiras e pós dispersíveis são normalmente agentes de enchimento minerais naturais tais como calcite, talco, caulino, montmorilonite ou atapulgite. A fim de melhorar as propriedades físicas é também possível adicionar ácido silícico altamente disperso ou polímeros absorventes altamente dispersos. Os veículos absorventes granulados adequados são do tipo poroso, por exemplo pedra-pomes, tijolo partido, sepiolite ou bentonite; e veículos não adsorventes adequados são materiais tais como calcite ou areia. Além disso, um grande número de materiais pré-granulados de natureza inorgânica ou orgânica podem ser usados, por exemplo, especialmente dolomite ou resíduos de plantas pulverizados.

Os compostos tensioativos adequados para serem utilizados nas composições da presente invenção são surfactantes não iônicos, catiónicos e/ou aniônicos que possuem boas propriedades emulsionantes, dispersantes e molhantes. O termo "surfactantes" irá também ser entendido como compreendendo misturas de surfactantes.

Os veículos e adjuvantes apropriados para utilização nas composições da presente invenção podem ser sólidos ou líquidos e correspondem a substâncias adequadas conhecidas na técnica para a preparação de formulações para o tratamento de plantas ou os seus locais, ou para o tratamento de produtos vegetais, em particular no tratamento da madeira, tais como, por exemplo, substâncias minerais naturais ou regeneradas, solventes, dispersantes, surfactantes, agentes molhantes, adesivos, espessantes, ligantes, fertilizantes, agentes anticongelantes, repelentes, aditivos corantes, inibidores de corrosão, agentes hidrofóbicos, secantes, estabilizadores de UV e outros ingredientes ativos.

Os tensioativos aniônicos adequados podem ser quer sabões solúveis em água e compostos tensioativos sintéticos solúveis em água.

Os sabões adequados são os sais de metais alcalinos, sais de metais alcalinoterrosos ou sais de amônio não substituídos ou substituídos de ácidos gordos superiores (C_{10} - C_{22}), por exemplo, os sais de sódio ou potássio de ácido oleico ou esteárico, ou de misturas naturais de ácidos gordos que podem ser obtidos por exemplo, a partir de óleo de coco ou óleo de sebo. Além disso, podem também ser mencionados os sais de metiltaurina de ácido gordo.

Mais frequentemente, contudo, são usados os chamados agentes tensioativos sintéticos, especialmente sulfonatos gordos, sulfatos gordos, derivados de benzimidazole sulfonados ou alquilarilsulfonatos. Os sulfonatos ou sulfatos gordos estão geralmente sob a forma de sais de metais alcalinos, sais de metais alcalinoterrosos ou sais de amônio não substituídos ou substituídos e contêm um radical alquilo possuindo de 8 a 22 átomos de carbono, o alquilo referido compreendendo também radicais derivados de radicais acilo, por exemplo, o sal de sódio ou de cálcio de ácido lignossulfônico, de dodecilsulfato ou de uma mistura de sulfatos de álcool gordo obtidos a partir de ácidos gordos naturais. Estes compostos também compreendem os sais de ésteres de ácido sulfúrico e ácidos sulfônicos de adictos de álcool gordo/óxido de etileno. Os derivados sulfonados de benzimidazole contêm preferencialmente 2 grupos de ácido sulfônico e um radical de ácido gordo contendo 8 a 22 átomos de carbono. Exemplos de alquilarilsulfonatos são os sais de sódio, cálcio ou trietanolamina do ácido dodecilbenzeno sulfônico, do ácido dibutilnaftalenossulfônico, ou de um produto de condensação de ácido naftaleno-sulfônico/formaldeído. São

também adequados os fosfatos correspondentes, por exemplo sais do éster de ácido fosfórico de um adicto de p-nonilfenol com 4 a 14 moles de óxido de etileno, ou fosfolípidos.

Os tensioativos não-iônicos são derivados de preferência de éter de poliglicol de álcoois alifáticos ou cicloalifáticos, ou ácidos gordos saturados ou insaturados e alquilfenóis, os referidos derivados contendo 3 a 10 grupos éter de glicol e 8 a 20 átomos de carbono na porção de hidrocarboneto (alifático) e 6 a 18 átomos de carbono na porção alquilo dos alquilfenóis.

Surfactantes não-iônicos adequados adicionais são os adictos solúveis em água de óxido de polietileno com polipropileno-glicol, etilenodiaminopolipropileno-glicol contendo 1 a 10 átomos de carbono na cadeia alquilo, cujos adictos contêm 20 a 250 grupos éter de etilenoglicol e 10 a 100 grupos éter de propileno glicol. Estes compostos geralmente contêm 1 a 5 unidades de etileno glicol por unidade de propileno glicol.

Exemplos representativos de surfactantes não-iônicos são etanóis nonilfenolpolietoxi, éteres de poliglicol de óleo de rícino, adictos de óxido de polipropileno/polietileno, tributilfenoxipolietoxietanol, polietileno glicol e octilfenoxipolietoxietanol. Os ésteres de ácidos gordos de sorbitano de polietileno, tais como trioleato de sorbitano de polioxietileno, são também surfactantes não-iônicos adequados.

Os aditivos particularmente vantajosos úteis para melhorar a aplicação e reduzir a dose dos ingredientes ativos, são os fosfolípidos naturais (animais ou vegetais) ou sintéticos do tipo cefalina ou lecitina tais como, por

exemplo, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerina, lisolecitina, ou cardiolipina. Tais fosfolípidos podem ser obtidos a partir de células animais ou vegetais, em especial a partir de tecidos de cérebro, de coração ou de fígado, gema de ovo ou feijão de soja. Tais fosfolípidos adequados são, por exemplo, misturas de fosfatidilcloro. Os fosfolípidos sintéticos são, por exemplo, dioctanilfosfatidilcolina e dipalmitoilfosfatidilcolina.

Parte experimental

Experiência 1: ensaio de placa de veneno

Nome do composto primário:	- imazalil (I)	
Nome do sal de prata:	- nitrato de prata ou perclorato de prata	
Da solução origem:	1000 ppm em DMSO	
Combinações de teste:	% de produto A	+ % de produto B
	100	+ 0
	80	+ 20
	66	+ 33
	50	+ 50
	33	+ 66
	20	+ 80
	0	+ 100

As concentrações de ingrediente ativo total nas combinações:

uma primeira série de concentrações cada vez maiores com passos de 1/3: 2,11 - 2,82 - 3,75 - 5,01 - 6,67 - 8,90 - 11,87 - 15,82 - 21,09 - 28,13 - 37,50 - 50,00 ppm uma segunda série de concentrações cada vez maiores com passos

de 1/3: 21,12 - 28,16 - 37,54 - 50,06 - 66,74 - 88,99 - 118,65 - 158,20 - 210,94 - 281,25 - 375,00 - 500,00 ppm

Meio de Cultura:	Bactérias: Triptose Agar (TA): 20g bacto triptose, 5g de cloreto de sódio, 1g bacto dextrose e 15g de bacto agar em 1 litro de água desionizada	
	Fungos e levedura: Dextrose de Batata Agar (PDA): 4g de infusão de batata, 20g bacto dextrose e 15g bacto agar em 1 litro de água desionizada	
Configuração experimental:	placas de 24 poços	
Espécie de ensaio:	Bactérias	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NCIB 8295
	<i>Escherichia coli</i>	SSB I 8
	<i>Staphylococcus aureus</i>	LMG 8064
	Fungos e leveduras	
	<i>Aspergillus versicolor</i>	CNCM 1187-79
	<i>Penicillium purpurogenum</i>	CBS 170.60
	<i>Rhodoturula rubra</i>	B 52183
	<i>Stachybotris chartarum</i>	CBS 328.37
	<i>Ulocladium atrum</i>	IMI 214669a
	<i>Trichoderma longibrachiatum</i>	ATCC 13631
Inóculo:	com uma suspensão de esporos/micélio (2 µL) ou um pequeno pedaço de agar a partir da margem de uma colónia em crescimento ativo	

Condições de cultura:	Bactérias: 27°C, 70% de humidade relativa, no escuro. Fungos: 22°C, 70% de humidade relativa, no escuro
Avaliação:	Avaliação após uma semana para as bactérias, após duas semanas para os fungos

Os valores de CIM (concentração inibitória mínima em ppm de ingrediente ativo total) foram anotados e a sinergia foi calculada utilizando o método de Índice de Sinergia descrito por Kull et al. (Kull, F.C., P.C. Eismann, H.D. Sylvestrowicz, e R.L. Mayer (1961) "Mixtures of quaternary ammonium compounds and long-chain fatty acids as antifungal agents" Applied Microbiology 9: 538-541; ver também Zwart Voorspuij, A.J., e C.A.G. Nass (1957) "Some aspects of the notions additivity, synergism and antagonism in the simultaneous activity of two antibacterial agents in vitro" Arch. intern. Pharmacodynamie 109: 211-228; Steinberg, D.C. (2000) "Measuring synergy" cosmetics and Toiletries 115(11): 59-62; e Lada, A., A.N. Petrocci, H.A. Green, e J.J. Merianos (1977) "Antimicrobial composition" US Patent 4061750, 3pp.):

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

em que:

- Q_A é a concentração do composto A em ppm, atuando isoladamente, que produziu um ponto final (por exemplo, CIM),

- Q_a é a concentração do composto A em ppm, na mistura, que produziu um ponto final (por exemplo, CIM),
- Q_B é a concentração do composto B em ppm, atuando isoladamente, que produziu um ponto final (por exemplo, CIM),
- Q_b é a concentração do composto B em ppm, na mistura, que produziu um ponto final (por exemplo, CIM).

Quando o Índice de Sinergia é superior a 1,0, é indicado antagonismo. Quando o IS é igual a 1,0 é indicado aditividade. Quando o IS é inferior a 1,0, é demonstrado sinergismo.

Tabela 1: valores de CIM (concentração inibitória mínima em ppm) e índice de sinergia das combinações de imazalil com nitrato de prata

	% imazalil + % nitrato de prata	Valores de CIM em ppm	Índice de Sinergia
<i>Penicillium purpurogenum</i>	100 + 0	158	-
	80 + 20	89	0,48
	66 + 33	89	0,42
	50 + 50	119	0,47
	33 + 66	119	0,37
	20 + 80	211	0,52
	0 + 100	667	-
<i>Rhodoturula rubra</i>	100 + 0	158	-
	80 + 20	119	0,64
	66 + 33	119	0,56
	50 + 50	158	0,62
	33 + 66	211	0,66
	20 + 80	281	0,69
	0 + 100	667	-

	% imazalil + % nitrato de prata	Valores de CIM em ppm	Índice de Sinergia
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100 + 0	667	-
	80 + 20	281	0,97
	66 + 33	158	0,75
	50 + 50	158	1,01
	33 + 66	119	0,95
	20 + 80	89	0,83
	0 + 100	89	-

Tabela 2: valores de CIM (concentração inibitória mínima em ppm) e índice de sinergia das combinações de imazalil com perclorato de prata

	% imazalil + % perclorato de prata	Valores de CIM em ppm	Índice de Sinergia
<i>Penicillium purpurogenum</i>	100 + 0	158	-
	80 + 20	50	0,27
	66 + 33	89	0,42
	50 + 50	89	0,35
	33 + 66	119	0,37
	20 + 80	211	0,52
	0 + 100	667	-
<i>Rhodoturula rubra</i>	100+0	119	-
	80 + 20	67	0,47
	66 + 33	89	0,54
	50 + 50	89	0,44
	33 + 66	119	0,45
	20 + 80	281	0,81
	0 + 100	667	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100 + 0	667	-
	80 + 20	119	0,50
	66 + 33	9	0,53
	50 + 50	9	0,73
	33 + 66	67	0,70
	20 + 80	50	0,61

	% imazalil + % perclorato de prata	Valores de CIM em ppm	Índice de Sinergia
	0 + 100	67	-

Lisboa, 14 de outubro de 2015

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição compreendendo uma combinação de imazalil ou um sal respetivo, como o componente (I), e como um componente (II) um composto de prata selecionado a partir de acetato de prata, alginato de prata, azida de prata, citrato de prata, lactato de prata, nitrato de prata, perclorato de prata, sulfato de prata, cloreto de prata, tiocianato de prata, fosfato de prata-sódio-hidrogénio-zircónio, sulfadiazina de prata, ácido ciclohexanodiacético de prata e 2,5-dicloro-3,6-di-hidroxi-2,5-ciclohexadieno-1,4-diona de diprata;
em que a proporção em peso do componente (I) para o componente (II) varia entre 4:1 a 1:4 para proporcionar um efeito biocida sinérgico.
2. Uma composição conforme reivindicado na reivindicação 1 em que o componente (II) é nitrato de prata ou perclorato de prata.
3. Uma composição compreendendo uma combinação de imazalil ou um sal respetivo, como o componente (I), e como um componente (II) um produto que liberte prata utilizando tecnologias utilizando tecnologias para torná-la gradualmente biologicamente disponível, tal como por mecanismos de permuta iónica, tais como a utilização de cerâmicas à base de fosfato de zircónio como um reservatório, ou prata fornecida em cerâmica de vidro como reservatório ou veículo, ou prata fornecida com zeólitos, gel de sílica ou dióxido de titânio como um reservatório ou um derivado inorgânico contendo prata, incorporado numa composição de

plástico para a preparação de produtos moldados, lacados ou pintados, tal como uma resina de amina ou um termoplástico, ou fornecido como partículas de nano-prata;

em que a proporção em peso do componente (I) para o componente (II) varia entre 4:1 a 1:4 para proporcionar um efeito biocida sinérgico.

4. Uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 em que a proporção em peso do componente (I) para o componente (II) varia entre 3:1 a 1:3.
5. Uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 em que a quantidade de componente (I) está presente numa gama desde 10 a 50000 mg/L e a quantidade de componente (II) está presente numa gama desde 10 a 50000 mg/L.
6. Um método para controlar o crescimento microbiano em madeira, produtos de madeira e materiais biodegradáveis, que compreende a aplicação de uma quantidade eficaz antimicrobiana de uma composição conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, à madeira, aos produtos de madeira e aos materiais biodegradáveis a serem tratados.
7. Um método para controlar o crescimento microbiano em materiais de engenharia, que compreende a aplicação de uma quantidade eficaz antimicrobiana de uma composição conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, aos materiais de engenharia a serem tratados.

8. Um processo de preparação de uma composição sinérgica conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por o componente (I) e um dos componentes (II) estarem intimamente misturados entre si.

9. Um produto contendo

- (a) uma composição compreendendo o componente (I); e
- (b) uma composição compreendendo um componente (II) selecionado a partir de acetato de prata, alginato de prata, azida de prata, citrato de prata, lactato de prata, nitrato de prata, perclorato de prata, sulfato de prata, cloreto de prata, tiocianato de prata, fosfato de prata-sódio-hidrogénio-zircónio, sulfadiazina de prata, ácido ciclohexanodiacético de prata e 2,5-dicloro-3,6-di-hidroxi-2,5-ciclohexadieno-1,4-diona de diprata, como uma combinação para utilização simultânea ou sequencial, em que as referidas composições (a) e (b) estão em proporções respetivas tais que a proporção em peso do componente (I) para o componente (II) varia entre 4:1 a 1:4 para proporcionar um efeito biocida sinérgico.

10. Um produto contendo

- (a) uma composição compreendendo o componente (I); e
- (b) uma composição compreendendo um componente (II) selecionado um produto que liberte prata utilizando tecnologias para torná-la gradualmente biologicamente disponível, tal como por mecanismos de permuta iónica, tais como a utilização de cerâmicas à base de fosfato de zircónio como um reservatório, ou prata fornecida

em cerâmica de vidro como reservatório ou veículo, ou prata fornecida com zeólitos, gel de sílica ou dióxido de titânio como um reservatório ou um derivado inorgânico contendo prata, incorporado numa composição de plástico para a preparação de produtos moldados, lacados ou pintados, tal como uma resina de amina ou um termoplástico, ou fornecido como partículas de nano-prata, como uma combinação para utilização simultânea ou sequencial, em que as referidas composições (a) e (b) estão em proporções respetivas tais que a proporção em peso do componente (I) para o componente (II) varia entre 4:1 a 1:4 para proporcionar um efeito biocida sinérgico.

Lisboa, 14 de outubro de 2015