

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 99 867**

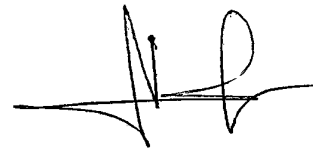
**REQUERENTE:** IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, britânica,  
com sede em Imperial Chemical House, Mill-  
bank, London SW1P 3JF, Inglaterra

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES  
ANTI-MICROBIANAS"

**INVENTORES:** F.F. Morpeth

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883.

Grã-Bretanha apresentado em 20 de Dezembro de 1990, sob o  
N.º. 9027614.8

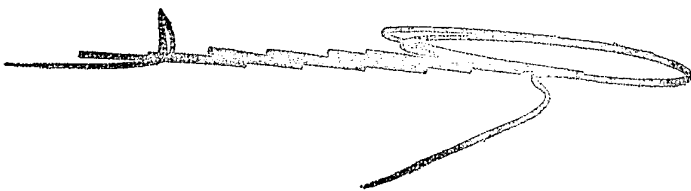


Descrição referente à patente de invenção de **IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC**, britânica, industrial e comercial, com sede em Imperial Chemical House, Millbank, London SW1P 3JF, Inglaterra, (inventor: F.F. Morpeth, residente na Inglaterra), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES ANTI-MICROBIANAS CONTENDO 4,5-POLIMETÍLE NO-4-ISOTIAZOLIN-3-ONA OU UM SEU DERIVADO E UM SAL OU UM COMPLEXO DE 2-MERCAPTO-PIRIDINA-1-ÓXIDO COM UM METAL"

#### DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a composições que possuem actividade anti-microbiana e são úteis como biocidas industriais. Os materiais que possuem actividade anti-microbiana podem ser utilizadas como biocidas industriais para evitar estragos industriais, em particular os que são provocados por bactérias e fungos. Os biocidas industriais encontram aplicação na conservação de tintas, latex, colas, peles, madeira, fluídos para processamento de metais e águas de refrigeração.

Uma das classes de compostos que possuem actividade anti-microbiana e podem ser utilizados como biocidas industriais baseia-se na estrutura da isotiazolinona. Existem muitas patentes sobre derivados de isotiazolinona nas quais se especifica que possuem úteis propriedades biocidas. A patente norte-americana Nº. 3761488 descreve derivados de isotiazolinona em que os grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, ciclo-alquilo, aralquilo ou arilo os quais podem ser facultativamente substituídos, estão ligados ao átomo de azoto e as posições 4 e 5 são insubstituídas ou são substituídas com átomos de halogéneo ou com grupos alquilo inferior. A patente norte americana Nº. 4165318 descreve uma solução de isotiazolin-3-ona num



solvente orgânico polar, em que a solução contém também uma quantidade estabilizadora de formaldeído. A patente inglesa Nº.2087388 descreve 4,5-polimetileno-4-isotiazolin-3-onas em que a cadeia do polimetileno possui 3 ou 4 átomos de carbono.

Uma outra classe de compostos utilizáveis como biocidas industriais é constituída por sais metálicos ou complexos de 1-óxido de 2-mercapto-piridina. Esses compostos foram descritos, por exemplo, nas patentes norte americanas Nºs 2686786, 2758116 e 2809971.

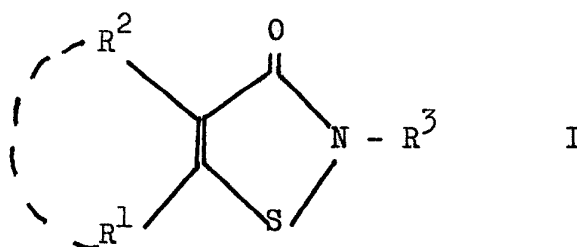
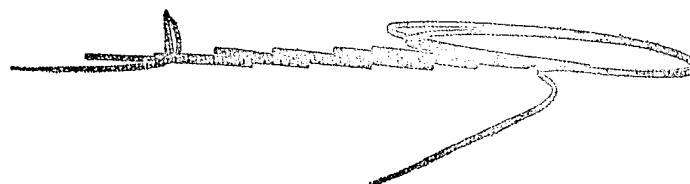
Os compostos e composições dos tipos referidos antes e compostos afins do mesmo tipo geral, são eficazes em grau variável, consoante o composto ou composição particular, contra uma variedade de bactérias e/ou fungos. Todavia, para reduzir o custo de utilização desses compostos é desejável melhorar a sua eficácia com produtos anti-microbianos. Foram já sugeridas composições que contêm mais do que um composto com propriedades anti-microbianas. Em geral essas composições possuem um somatório das propriedades dos compostos nelas contidos. Tipicamente essas composições contêm um composto que exhibe úteis propriedades anti-bacterianas conjuntamente com um composto diferente que exhibe úteis propriedades anti-fúngicas.

Descobriu-se agora surpreendentemente que algumas composições possuem úteis propriedades anti-microbianas, especialmente propriedades anti-bacterianas.

Deste modo, de acordo com a presente invenção proporciona-se uma composição que compreende:

- (a) pelo menos uma 4,5-polimetileno-4-isotiazolin-3-ona ou um seu derivado, e
- (b) pelo menos um sal ou um complexo de 1-óxido de 2-mercapto-piridina com um metal que seja pelo menos divalente.

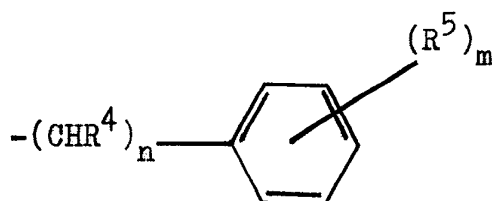
O derivado 4,5 polimetileno-4-isotiazolin-3-ona que é o componente a) da composição é tipicamente um composto de fórmula geral I.



em que:

O radical  $R^1$  e  $R^2$  considerados em conjunto representam uma cadeia de polimetileno possuindo 3 ou 4 átomos de carbono ou uma cadeia de polimetileno possuindo 3 ou 4 átomos de carbono substituídos pelo menos por um radical alquilo inferior possuindo entre 1 e 4 átomos de carbono;

O radical  $R^3$  representa o átomo de hidrogénio ou representa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 12 átomos de carbono ou representa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 3 átomos de carbono substituído por um ou vários grupos hidróxilo ou representa um grupo alquenilo possuindo entre 3 e 6 átomos de carbono ou representa um radical de fórmula



em que

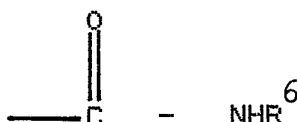
O símbolo  $n$  representa o inteiro 0 ou 1;

O símbolo  $m$  representa o inteiro 1 ou 2;

O radical  $R^4$  representa o átomo de hidrogénio ou representa um grupo alquilo inferior; e

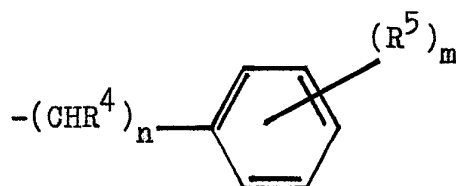
O radical  $R^5$  representa o átomo de hidrogénio ou representa um grupo alquilo inferior, nitro ou trifluoro-metilo ou

representa um átomo de halogéneo, de preferência um átomo de cloro, bromo ou iodo, ou representa um grupo ciclo-alquilo possuindo entre 3 e 6 átomos de carbono; ou representa um radical de fórmula



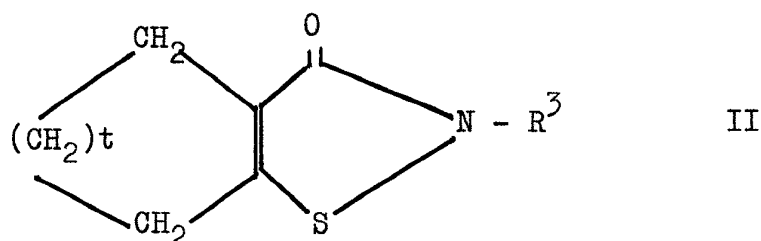
em que

O radical  $R^6$  representa o átomo de hidrogénio ou representa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 12 átomos de carbono ou representa um radical de fórmula geral



tal como definido antes, e seus sais ou complexos com um mineral ou com um ácido orgânico ou com uma base.

De acordo com o aspecto preferencial da presente invenção é possível representar um composto 4,5-polimetileno-4-isotiazolin-3-ona pela fórmula geral II



em que o símbolo  $t$  representa o inteiro 1 ou 2 e o radical  $R^3$  possui as significações definidas antes. Estes compostos são

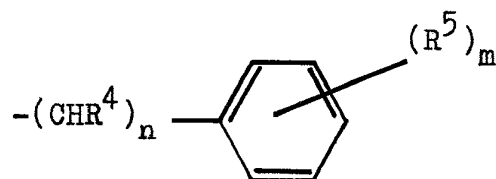
consequentemente derivados de 4,5-trimetileno ou 4,5-tetrametilen-4- isotiazolin-3-onas.

O radical  $R^3$  nas fórmulas I e II pode representar um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada tal como um grupo metilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, hexilo, octilo ou dodecilo.

No caso de o radical  $R^3$  representar um grupo alquilo substituído por um ou vários grupos hidróxilo pode ser, por exemplo, um grupo hidróxi-metilo, 2-hidróxi-etilo, 2-hidróxi-propilo e 1,2-di-hidróxi-propilo.

Como exemplo de um grupo alqueno representado pelo radical  $R^3$  refere-se um grupo alilo.

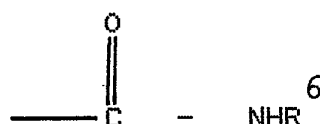
No caso do radical  $R^3$  representar um grupo de fórmula



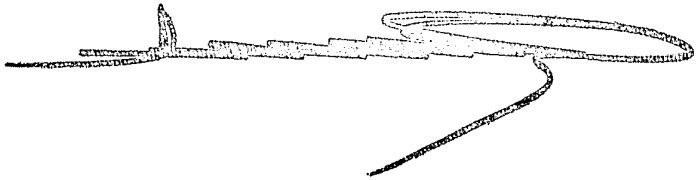
este pode ser, por exemplo, um grupo fenilo, cloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, benzilo, 4-cloro-benzilo ou 2,4-dicloro-benzilo.

No caso do radical do  $R^3$  representar um grupo cicloalquilo que possua entre 3 e 6 átomos de carbono, este pode ser, por exemplo, um grupo ciclo-propilo, ciclo-butilo, ciclo-pentilo ou ciclo-hexilo.

No caso do radical  $R^3$  representar um grupo de fórmula



pode ser um grupo carbamoilo, N-metil-carbamoilo, N-etil-carbamoilo, N-isopropil-carbamoilo, N-propilo-carbamoilo, N-fenil-carbamoilo, N-ciclo-hexil-carbamoilo, N-butilo-carbamoilo ou N-octil-carbamoilo.



Finalmente no caso de um composto de fórmula geral I formar um complexo com uma base, então o radical  $R^3$  é um catião. Este catião pode possuir uma valência superior à unidade, mas é particularmente um catião monovalente tal como um catião de um metal alcalino, uma amina ou um catião de amónio quaternário.

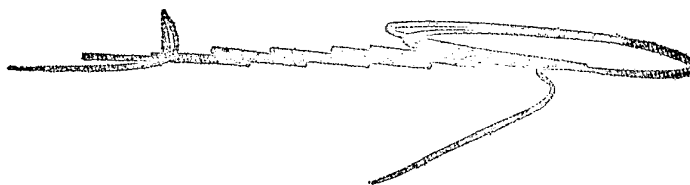
Os sais formados entre um composto de fórmula geral I e um ácido de origem mineral ou orgânica e os complexos formados entre um composto de fórmula geral I e uma base são geralmente solúveis em água pelo que podem ser utilizados em soluções aquosas.

O termo "alquilo inferior" a que se refere o radical  $R^4$  referido antes engloba os grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo até 4 átomos de carbono tais como os grupos metilo, etilo, isopropilo, butilo e butilo terciário.

Como exemplos específicos de compostos que podem ser utilizados como componentes (a) das composições da presente invenção refere-se os compostos 2-metil-4,5-trimetileno-isotiazolin-3-ona (fórmula geral II, na qual o símbolo t representa o inteiro 1 e o radical  $R^3$  representa o grupo metilo) e 4,5-trimetileno-isotiazolin-3-ona (fórmula geral II, na qual o símbolo t representa o inteiro 1 e o radical  $R^3$  representa o átomo de hidrogénio).

O componente (b) da composição da presente invenção é pelo menos um sal ou um complexo de 1-óxido de 2-mercaptopiridina com um metal (M) que seja pelo menos divalente. O metal M é um metal pertencente aos grupos IIIA a VA ou IB a VIIB do quadro periódico desde que esse metal se encontre pelo menos num estado divalente. As referências aqui efectuadas ao quadro periódico significam que nos estamos a referir ao quadro periódico de Mendelæeff especificado na face interna da contracapa da publicação "Handbook of Chemistry and Physics" 49ª Edição (1968-1969) editada por "The Chemical Rubber Co, Cleveland, Ohio, USA". Foram obtidos compostos que possuem propriedades úteis quando o metal é um metal do grupo IIB, por exemplo, o zinco.

O sal ou o complexo que constitui o componente (b) da



composição da presente invenção pode ser preparado recorrendo a técnicas conhecidas para a preparação de complexos ou de sais de metais. Convenientemente prepara-se o complexo metálico fazendo reagir um sal do metal com 1-óxido de 2-mercapto-piridina.

O sal do metal M é utilizado preferencialmente sob a forma de uma solução num solvente adequado. Deste modo, o sal pode ser um acetato tal como o acetato de zinco o qual se dissolve num álcool, por exemplo, em metanol.

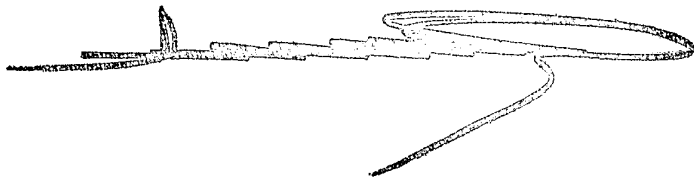
A reacção efectua-se convenientemente misturando conjuntamente as soluções no mesmo solvente contendo o sal de metal e de 1-óxido de 2-mercapto-piridina. As soluções podem ser misturadas sem aquecer a mistura. Todavia, embora a reacção possa ser efectuada praticamente à temperatura ambiente (15-20°C), é possível recorrer a temperaturas superiores ou inferiores, por exemplo, é possível trabalhar a temperaturas compreendidas entre 0°C e 100°C, embora seja geralmente preferível não utilizar uma temperatura superior a 50°C.

A reacção efectua-se preferencialmente num líquido que seja um solvente para os reagentes mas que não seja um solvente para o complexo metálico obtido. O complexo metálico é tipicamente um sólido que se forma como precipitado durante a reacção. Esse sólido é facilmente separável da mistura de reacção, por exemplo, por filtração. Depois procede-se à lavagem do sólido para remoção das impurezas, por exemplo, utilizando água, utilizando o solvente aplicado para a preparação ou ambos, sequencialmente e/ou sob a forma de mistura.

A reacção efectua-se convenientemente misturando as soluções dos dois reagentes e agitando para auxiliar a reacção. Quando o complexo metálico se separar sob a forma de um sólido manter-se-á a mistura de reacção sob agitação durante um intervalo de tempo variável entre 0.1 e 10 horas, por exemplo entre 0.5 e 2 horas. Depois interrompe-se a agitação e procede-se à separação do sólido, convenientemente por filtração, mas também é possível utilizar outras técnicas tal como permitir a sedimentação do sólido e remover a fase líquida sobrenadante.

O sal metálico e o 1-óxido de 2-mercapto-piridina reagem convenientemente em conjunto quando misturados em





quantidades praticamente estequiométricas necessárias para proporcionar o desejado complexo ou sal metálico. Deste modo, a razão molar entre o composto 1-óxido e 2-mercapto-piridina e o sal metálico está compreendido atípicamente entre  $0.9x:1$  a  $1.1x:1$  e especialmente está compreendida entre  $0.95x:1$  a  $1.05x:1$ , em que o símbolo  $x$  representa a razão molar entre o óxido de piridina e o metal no sal ou no complexo e corresponde tipicamente à valência do metal.

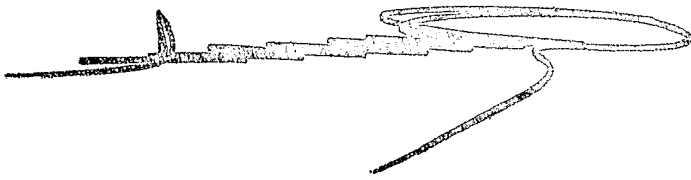
Como aspecto particular da presente invenção proporciona-se uma composição constituída por 2-metil-4,5-trimetileno-4-isotiazolina-3-ona e por um complexo na proporção de 2:1 contendo 1-óxido de 2-tio-piridina e zinco.

Nos diversos tipos de aplicações é frequentemente necessário ou conveniente formular o composto 4,5-polimetileno-4-isotiazolin-3-ona em solução, especialmente utilizando água ou utilizando solventes orgânicos polares tais como os alcoóis.

Quando se utilizar os compostos 4,5-polimetileno-4-isotiazolin-3-onas em solução aquosa, a sua solubilidade pode ser melhorada obtendo os seus sais com ácidos fortes e/ou com ácidos inorgânicos tais como os ácidos clorídrico, sulfúrico, succínico e cítrico.

As proporções relativas dos componentes da composição podem variar e essa composição contém tipicamente os componentes (a) e (b) em proporções relativas, calculadas em relação ao peso, variáveis entre 100:1 e 1:100. De um modo geral a composição contém os componentes (a) e (b) em proporções calculadas em relação ao peso, variáveis entre 50:1 e 1:50, especialmente compreendidas entre 10:1 e 1:10. A composição para a qual se verificou que possuía úteis propriedades anti-microbianas contém os componentes (a) e (b) numa proporção de 1:2 calculada relativamente ao peso.

As composições da presente invenção possuem propriedades anti-microbianas. Verificou-se agora que as composições de acordo com a presente invenção são activas simultaneamente contra bactérias e fungos. Além disso, as composições de acordo com a presente invenção são tais que a soma das concentrações inibidoras fraccionais (CIF) para todos os componentes da



composição, é inferior à unidade e no caso das composições preferenciais é mesmo inferior a 0.9. As composições especialmente preferenciais são aquelas em que a soma dos valores CIF para todos os componentes da composição não é superior a 0.7. O valor CIF é a razão entre a concentração de um componente individual e a concentração inibidora mínima desse componente. Faz-se observar que o valor da soma dos valores CIF para todos os componentes da composição é inferior à unidade, pelo que a composição tem características sinérgicas sendo a intensidade dessa sinergia indicada pelo diferencial entre a unidade e a soma dos valores CIF. Descobriu-se que algumas composições em conformidade com a presente invenção se caracterizam pelo facto de a soma dos valores CIF ser inferior a 0.7.


As composições da presente invenção possuem propriedades anti-microbianas e são adequadas para utilização como biocidas industriais. Exibem boas características de conservação em estado húmido pelo que podem ser utilizadas como conservante dos fluídos de corte e também em aplicações de água para refrigeração. Também podem ser utilizadas em fluídos das fábricas de papel. Por outro lado essas composições podem ser utilizadas para conservar formulações industrialmente importantes, especialmente formulações de base aquosa, as quais são úteis para coloração tais como os produtos de tinturaria e as tintas de impressão. Também podem ser utilizadas nas indústrias agroquímicas para conservar formulações tais como os herbicidas e os pesticidas fluidificáveis.

Há ainda outras aplicações importantes das composições da presente invenção que englobam a sua utilização conjuntamente com fluídos hidrocarbonetos tais como o gasóleo combustível. Também podem ser incorporadas em diversas colas com o objectivo de inibir a deterioração microbiana.

A conservação de madeira e de peles constitui uma outra aplicação importante destas composições.

É especialmente importante a utilização dessas composições da presente invenção em tintas, particularmente em latex de base aquosa.

Uma aplicação particularmente preferencial das



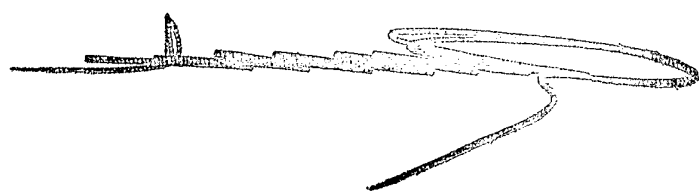
composições da presente invenção reside na conservação de acrilato de polivinilo e particularmente no caso do latex acrílico, especialmente quando o valor do pH é superior a 7, e especialmente quando contém amónia ou aminas.

Os materiais que constituem o componente (a) e o componente (b) da composição da presente invenção são solúveis em muitos solventes polares, embora essa solubilidade esteja dependente da natureza dos compostos que se encontram presentes na composição. Todavia, muitos desses compostos são solúveis em água, alcoóis, éteres, cetonas e noutros solventes polares ou suas misturas.

As composições da presente invenção podem ser utilizadas isoladamente como produto anti-microbiano mas também podem ser utilizadas em associação com um veículo adequado.

Deste modo, como aspecto adicional da presente invenção, proporciona-se uma composição biocida constituída por um veículo e por uma quantidade eficaz de uma composição de componentes (a) e (b) de acordo com a invenção.

O veículo é tipicamente uma substância com fraca ou mesmo nenhuma actividade anti-microbiana e pode ser, ou pode incorporar, uma substância que seja sensível ao desenvolvimento de microrganismos, particularmente das bactérias. O veículo é preferencialmente o meio líquido e a composição biocida pode ser uma solução, uma suspensão ou uma emulsão da composição de componentes (a) e (b) num veículo líquido. Esse veículo pode ser a água na qual são solúveis um ou dois componentes (a) e (b), ou pode ser um líquido tal como o ácido acético, a N,N-dimetil-formamida, o propileno-glicol, o dimetil-sulfóxido, ou a N-metil-2-pirrolidona em que pelo menos um e preferencialmente os dois componentes (a) e (b) são solúveis. Em alternativa é possível utilizar uma mistura de líquidos, sendo um deles solvente para o componente (a) e para o componente (b) e sendo o outro uma substância não solvente para os dois componentes, e se se utilizar essa mistura a composição é constituída tipicamente por uma emulsão ou por gotículas de uma solução dos componentes (a) e (b) no correspondente solvente em dispersão na substância não solvente. No caso de se utilizar uma suspen-



são ou uma emulsão, esta conterá convenientemente um agente tensio-activo que seja eficaz para manter a fase não contínua sob a forma de uma suspensão ou de uma emulsão. Neste tipo de sistema é possível utilizar qualquer agente tensio-activo conhecido para utilização em composições biocidas, por exemplo, os aductos à base de óxido de alquilenos com alcoóis gordos, alquil-fenóis e aminas tais como a etileno-diamina.

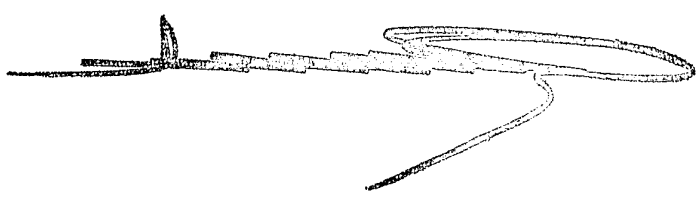
Embora seja vantajoso adicionar às composições da presente invenção o componente (a) e o componente (b) simultaneamente, faz-se observar que em algumas circunstâncias pode ser benéfico adicionar o componente (a) e o componente (b) sequencialmente.

A quantidade de composição que se encontra presente na composição biocida pode ser apenas a suficiente para proporcionar um efeito anti-microbiano, ou a composição pode estar presente numa proporção substancialmente superior. Faz-se observar que a composição biocida pode ser proporcionada sob a forma de uma solução concentrada a qual é depois diluída para utilização como produto anti-microbiano. As concentrações mais elevadas de composição biocida são úteis, por exemplo, para o transporte da composição a granel. Deste modo, a quantidade de composição de componentes (a) e (b) que se encontra presente na composição biocida varia tipicamente entre 0.0001% e 30%, em peso, da composição biocida.

A composição da presente invenção é particularmente eficaz pela sua actividade anti-microbiana. Deste modo, essas composições podem ser utilizadas para tratamento de diversos meios com o objectivo de inibir o crescimento de microrganismos.

Como aspecto adicional da presente invenção proporciona-se um método para inibir o crescimento de microrganismos num determinado meio, o qual consiste em tratar esse meio com a composição de componentes (a) e (b) conforme definido antes.

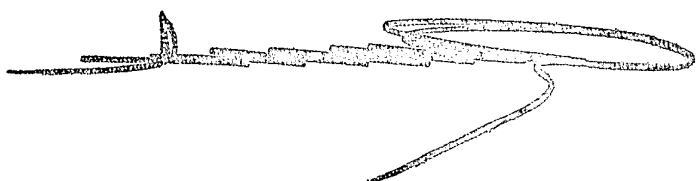
A composição pode ser utilizada em condições em que o crescimento dos microrganismos origine problemas. Os sistemas em que os microrganismos originam problemas são os sistemas líquidos, particularmente os sistemas aquosos tais como os



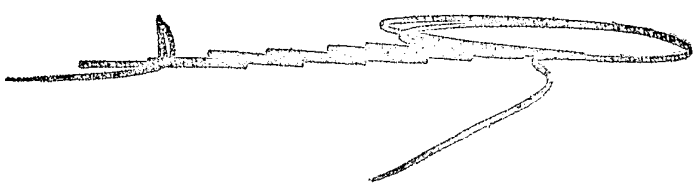
fluidos aquosos de arrefecimento, os fluidos das fábricas de papel, os fluidos do processamento de metais, os lubrificantes para perfurações geológicas, os cosméticos, as emulsões poliméricas e as composições de revestimento superficial tais como as tintas, vernizes e de lacas e também materiais no estado sólido tais como o papel, a madeira, as peles e os produtos de plástico tais como PVC e o poliuretano. A composição da presente invenção pode ser incorporada nesses materiais para proporcionar um efeito anti-microbiano. A quantidade de composição varia tipicamente entre 0.0001 e 10%, de preferência entre 0.001 e 5% e especialmente entre 0.002 e 1%, em peso, da composição relativamente ao sistema ao qual se vai adicionar. Em muitos casos foi conseguida uma inibição microbiana utilizando a composição numa concentração variável entre 0.005% e 0.1%, em peso.

Os componentes (a) e (b) da composição da presente invenção podem ser os únicos compostos anti-microbianos ou podem ser utilizados conjuntamente com outros compostos que possuem também características anti-microbianas. A composição pode conter mais do que um composto que seja componente (a) em conjunto com um ou vários compostos que constituam o componente (b). Em alternativa, uma composição de componentes (a) e (b) em conformidade com a presente invenção pode ser utilizada em conjunto com um ou vários compostos anti-microbianos conhecidos. A utilização de uma mistura de compostos anti-microbianos pode proporcionar uma composição que possua um espectro anti-microbiano alargado e consequentemente uma composição que seja genericamente mais eficaz do que os seus componentes. O agente anti-microbiano conhecido pode ser uma substância que possua características anti-bacterianas, anti-fúngicas, anti-algas, ou outras características anti-microbianas. A mistura da composição da presente invenção com outros compostos anti-microbianos contém tipicamente entre 1 e 99%, em peso, relativamente ao peso total dos compostos activos anti-microbianos, da composição de componentes (a) e (b), e particularmente entre 40 e 60% em peso da composição de componentes (a) e (b).

Como exemplo de compostos anti-microbianos conhecidos



que é possível utilizar em conjunto com a composição da presente invenção refere-se os compostos de mónio quaternário tais como cloreto de dietil-dodecil-benzil-amónio; o cloreto de dimetil-octadecil-(dimetil-benzil)amónio; cloreto de dimetil-didecil-amónio; cloreto de dimetil-didodecil-amónio; cloreto de trimetil-tetradecil-amónio; cloreto de benzil-dimetil(alquil (C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>))-amónio; cloreto de dicloro-benzil-dimetil-dodecil-amónio; cloreto de hexadecil-piridínio; brometo de hexadecil-piridínio; brometo de hexadecil-trimetil-amónio; cloreto de dodecil-piridínio; bissulfato de dodecil-piridínio; cloreto de benzil-dodecil-bis(beta-hidroxi-etil)amónio; cloreto de dodecil-benzil-trimetil-amónio; cloreto de benzil-trimetil(alquil (C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>)) amónio; etil-sulfato de dodecil-dimetil-etil-amónio; cloreto de dodecil-dimetil-(1-naftil-metil)amónio; cloreto de hexadecil-dimetil-benzil-amónio; cloreto de dodecil-dimetil-benzil-amónio e cloreto de 1-(3-cloro-alil)-3,5,7-triaza-1-azónia-adamantano; derivados de uréia tais como 1,3-bis(hidroxi-metil)-5,5-dimetil-hidantoína; bis(hidroxi-metil) uréia; tetraquis (hidroxi-metil)acetileno-diuréia; 1-(hidroxi-metil)-5,5-dimetil-hidantoína e imidazolidinil-uréia; compostos do grupo amino tais como 1,3-bis (2-etil-hexil)-5-metil-5-amino-hexa-hidro-pirimidina; hexametileno-tetra-amina; 1,3-bis (4-amino-fenoxi)propano; e 2-[(hidroxi-metil)-amino]etanol; derivados de imidazol tais como 1-[2-(2,4-dicloro-fenil)-2-(2-propenil-oxi)etil]-1H-imidazol; 2-(metoxi-carbonil-amino)-benzimidazol; compostos do grupo nitrilo tais como 2-bromo-2-bromo-metil-glutaronitrilo, 2-cloro-2-cloro-metil-glutaronitrilo e 2,4,5,6-tetra-cloro-isoftalodinitrilo; derivados de tiocianato tais como o bis-tiocianato de metileno; complexos ou compostos de estanho tais como o óxido, cloreto, naftoato, benzoato ou 2-hidroxi-benzoato de trimetil-estanho; outros derivados de isotiazolin-3-ona tais como 2-metil-isotiazolin-3-ona, 5-cloro-2-metil-isotiazolin-3-ona, benzisotiazolin-3-ona, e 2-metil-benzisotiazolin-3-ona; derivados de tiazol tais como 2-(tio-ciano-metil-tio) benzotiazol; e mercapto-benzotiazol; compostos do grupo nitro tais como tris(hidroxi-metil)nitro-metano; 5-bromo-nitro-1,3-dioxano e 2-bromo-2-nitro-propano-



1,3-diol; compostos de iodo tais como o carbamato de iodo-propinil-butilo e o álcool tri-iodo-alílico; aldeídos e derivados tais como o glutaraldeído (pentanodial) p-cloro-fenil-3-iodo-propargil-formaldeído e glioxal; amidas tais como a cloro-acetamida; N,N-bis(hidroxi-metil) cloro-acetamida; N-hidroxi-metil-cloro-acetamida e ditio-2,2-bis(benzil-metil-amida); derivados de guanidina tais como poli-hexametileno-biguanida e 1,6-hexametileno-bis[5-(4-cloro-fenil)-biguanida]; tionas tais como 3,5-dimetil-tetra-hidro-1,3,5-2H-tiodiazina-2-tiona; derivados de triazina tais como hexa-hidro-triazina e 1,3,5-tri-(hidroxi-etil)-1,3,5-hexa-hidro-triazina; oxazolidina e seus derivados tais como bis-oxazolidina; furano e seus derivados tais como 2,5-di-hidro-2,5-dialcoxi-2,5-dialquil-furano; ácidos carboxílicos e seus sais e ésteres tais como o ácido sórbico e sais correspondentes e o ácido 4-hidroxi-benzóico e seus sais e seus ésteres; fenol e seus derivados tais como 5-cloro-2-(2,4-dicloro-fenoxi)fenol; tio-bis(4-cloro-fenol) e 2-fenil-fenol; derivados de sulfona tais como di-iodo-metil-paratolil-sulfona; 2,3,5,6-tetracloro-4-(metil-sulfonyl)-piridina e hexacloro-dimetil-sulfona.

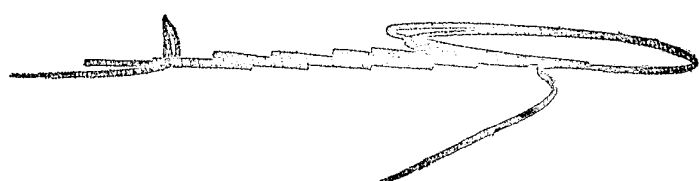
Outros aspectos da presente invenção encontram-se descritos nos exemplos seguintes ilustrativos.

Nos exemplos seguintes as composições em conformidade com a presente invenção são submetidas a avaliação das suas propriedades anti-microbianas. Essa avaliação foi efectuada sob condições estéreis conforme se descreve a seguir:

Para efeitos de avaliação microbiológica as diversas composições foram testadas para determinação das suas propriedades anti-microbianas contra bactérias. A bactéria utilizada foi a *Pseudomonas aeruginosa*.

#### AVALIAÇÃO MICROBIOLÓGICA

Adicionou-se os materiais ou uma mistura desses materiais que se pretendia testar a um caldo nutriente, em quantidades suficientes para proporcionar uma concentração desejada do material adicionado. Esses materiais foram adicio-



nados de modo a obter-se concentrações compreendidas entre zero e o valor superior à concentração inibidora mínima de cada material particular. Nas misturas as concentrações de cada material variaram de uma forma sistemática para proporcionar uma matriz de misturas de diferentes proporções relativas e diferentes concentrações totais.

O efeito sobre a inibição do crescimento das bactérias foi investigado inoculando cada amostra de caldo com uma quantidade suficiente de bactéria testada de modo a proporcionar cerca de  $10^5$  células  $\text{cm}^3$ . A mistura foi incubada à temperatura de  $30^\circ\text{C}$  durante 48 horas. No final do período de ensaio a presença de turvação no caldo indicou que havia ocorrido o desenvolvimento da bactéria testada. A falta de turvação constitui sinal indicativo de que não havia ocorrido crescimento. Os resultados foram utilizados para traçar um isoblograma a partir do qual se pode determinar a soma da concentração inibidora fraccional de uma mistura.

#### EXEMPLO 1

A avaliação microbiológica anteriormente descrita foi efectuada utilizando a bactéria *Pseudomonas aeruginosa*. A composição testada foi uma mistura de 2-metil-4,5-trimetileno-4-isotiazolin-3-ona e de complexo de 1-óxido de 2-mercaptopiridina com zinco na proporção de 2:1.

Desenhou-se um isoblograma utilizando concentrações de 0, 11, 22, 33, 45, 56, 67, 78, 89 e 100 microgramas  $\text{cm}^{-3}$  do complexo e 0, 11, 22, 33, 45, 56, 67, 78, 89 e 100 microgramas  $\text{cm}^{-3}$  de isotiazolinona.

A partir dos resultados obtidos verificou-se que a menor soma da concentração inibidora fraccional (CIF) foi de 0,4 a qual foi conseguida com uma mistura contendo 11 microgramas  $\text{cm}^{-3}$  de complexo e 22 microgramas  $\text{cm}^{-3}$  de 2-metil-4,5-trimetileno-4-isotiazolin-3-ona. É possível comparar este valor com as concentrações inibidoras mínimas (CIM) dos dois componentes individuais relativamente ao mesmo microrganismo na mesma experiência verificando-se que esse valor correspondia a 78



microgramas  $\text{cm}^{-3}$  e 100 microgramas  $\text{cm}^{-3}$ , respectivamente.

- REIVINDICAÇÕES -

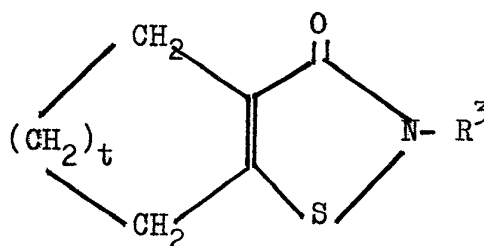
- 1a -

Processo para a preparação de uma composição anti-microbiana caracterizado pelo facto de se incorporar:

- a) uma 4,5-polimetileno-4-isotiazolin-3-ona ou um seu derivado, e
- b) um sal ou um complexo de 2-mercapto-piridina-1-óxido com um metal que seja menos divalente, em que as proporções entre os componentes (a) e (b) variam entre 100:1 e 1:100.

- 2a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o componente a) ser um composto de fórmula geral:



em que

o símbolo  $t$  representa o inteiro 1 ou 2, e

o radical  $\text{R}^3$  representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada possuindo até 12 átomos de carbono.

- 3a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de o componente a) ser alternativamente 4,5-trimetileno-4-isotiazolin-3-ona ou 2-metil-4,5-trimetileno-4-isotiazolin-3-ona.

- 4a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de o componente b) ser um complexo na proporção de 2:1 constituído por 2-mercapto-piridina-1-óxido, e zinco.

- 5a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de incorporar 2-metil-4,5-trimetileno-4-isotiazolin-3-ona e um complexo na proporção de 2:1 de 2-mercapto-piridina-1-óxido e zinco.

- 6a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores caracterizado pelo facto de a soma da concentração inibidora fraccional dos componentes ser inferior a 0.9.

A requerente reivindica a prioridade do pedido de patente britânico apresentado em 20 de Dezembro de 1990, sob o Nº. 9027614.8.

Lisboa, 19 de Dezembro de 1991

AGÊNCIA GERAL DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL





## RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES ANTI-MICROBIANAS CONTENDO 4,5-POLIMETILENO-4-ISOTIAZOLIN-3-ONA OU UM SEU DERIVADO E UM SAL OU UM COMPLEXO DE 2-MERCAPTO-PIRIDINA-1-ÓXIDO COM UM METAL"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de uma composição anti-microbiana que compreende incorporar-se:

- a) uma 4,5-polimetileno-4-isotiazolin-3-ona ou um seu derivado,  
e
- b) um sal ou um complexo de 2-mercapto-piridina-1-óxido com um metal que seja pelo menos divalente, em que as proporções entre os componentes (a) e (b) variam entre 100:1 e 1:100.

As composições antimicrobianas de acordo com a invenção são úteis como biocidas industriais.