

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2007.10.29	(73) Titular(es): BUCKMAN LABORATORIES INTERNATIONAL, INC. 1256 NORTH MCLEAN BOULEVARD MEMPHIS, TN 38108-0305 US
(30) Prioridade(s): 2006.11.01 US 555301	
(43) Data de publicação do pedido: 2009.09.02	
(45) Data e BPI da concessão: 2015.03.11 079/2015	(72) Inventor(es): STEPHEN D. BRYANT US
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES MICROBICIDAS SINÉRGICAS INCLUINDO UM CIANODITIOCARBIMATO E UM SEGUNDO MICROBICIDA, E MÉTODOS PARA A SUA UTILIZAÇÃO**

(57) Resumo:

DESCREVE-SE COMPOSIÇÕES MICROBICIDAS, INCLUINDO (A) CIANODITIOCARBIMATO E (B) UM COMPOSTO N-ALQUIL HETEROCÍCLICO. UM COMPOSTO DE TRIAZOLE OU UM SEU SAL OU UM SEU COMPLEXO DE METAL; UM MICROBICIDA COM UM ÁTOMO DE HALOGÉNEO ACTIVADO OU UM COMPOSTO QUE LIBERTA FORMALDEÍDO; 1,4- BIS(BROMOACETOXI)-2-BUTENO; 2-(TIOCIANOMETILTIO)BENZOTIAZOLE; UM METILENO-BIS(TIOCIANATO); UMA ACETOFENONA HALOGENADA; UM COMPOSTO DE HALOGENOPROPINILO; UMA IODOSSULFONA; UM FENOL; UM COMPOSTO DE HALOGENOCIANOACETAMIDA E/OU COMPOSTO DE AMÓNIO QUATERNÁRIO. OS COMPONENTES (A) E (B) PODEM ESTAR PRESENTES NUMA QUANTIDADE SINERGICAMENTE EFICAZ PARA CONTROLAR O CRESCIMENTO DE PELO MENOS UM MICRORGANISMO. TAMBÉM SE DESCREVE MÉTODOS PARA CONTROLAR O CRESCIMENTO DE MICRORGANISMOS COM AS COMPOSIÇÕES.

RESUMO**"COMPOSIÇÕES MICROBICIDAS SINÉRGICAS INCLUINDO UM
CIANODITIOCARBIMATO E UM SEGUNDO MICROBICIDA, E MÉTODOS
PARA A SUA UTILIZAÇÃO"**

Descreve-se composições microbicidas, incluindo (a) cianoditiocarbimato e (b) um composto N-alkil heterocíclico. um composto de triazole ou um seu sal ou um seu complexo de metal; um microbicida com um átomo de halogéneo activado ou um composto que liberta formaldeído; 1,4-bis(bromoacetoxi)-2-butenol; 2-(tiocianometiltio)benzotiazole; um metileno-bis(tiocianato); uma acetofenona halogenada; um composto de halogenopropinilo; uma iodossulfona; um fenol; um composto de halogenocianoacetamida e/ou composto de amónio quaternário. Os componentes (a) e (b) podem estar presentes numa quantidade sinergicamente eficaz para controlar o crescimento de pelo menos um microrganismo. Também se descreve métodos para controlar o crescimento de microrganismos com as composições.

DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÕES MICROBICIDAS SINÉRGICAS INCLUINDO UM
CIANODITIOCARBIMATO E UM SEGUNDO MICROBICIDA, E MÉTODOS
PARA A SUA UTILIZAÇÃO"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a composições e métodos para controlar o crescimento de microrganismos numa variedade de meios, substratos e em sistemas aquosos. Mais particularmente, a invenção refere-se a uma combinação de um cianoditiocarbimato com um ou mais microbicidas.

Muitos materiais industriais e meios quando molhados ou submetidos a tratamento em água são susceptíveis deterioração ou degradação bacteriana, fúngica e/ou por algas. Uma grande variedade de materiais ou produtos comerciais, industriais, agrícolas e de madeira estão sujeitos a ataque ou degradação microbiológica que reduz ou destrói o seu valor económico. Estes materiais industriais e meios incluem, mas não estão limitados a, por exemplo, pasta de papel, aparas de madeira, madeira de construção, adesivos, revestimentos, peles de animais, licores de fábricas de papel, formulações farmacêuticas, formulações cosméticas, formulações de produtos de higiene, lubrificantes para perfuração geológica, produtos

petroquímicos, composições agroquímicas, tintas, couros, plásticos, sementes, plantas, madeira, fluidos de metalurgia, águas de arrefecimento, águas de recreio, águas industriais afluentes, águas residuais, pasteurizadores, esterilizadores para alimentação, licores ou soluções de curtimenta, amido, materiais proteicos, emulsões de tintas de latex e acrílicas e têxteis. As várias temperaturas às quais esses materiais ou produtos são fabricados, armazenados ou utilizados bem como as suas características intrínsecas tornam-os susceptíveis ao crescimento, ataque e degradação por microrganismos comuns como algas, fungos, leveduras e bactérias. Estes microrganismos podem ser introduzidos durante o fabrico ou outro processo industrial, por exposição ao ar, tanques, tubagens, equipamentos e seres humanos. Também podem ser introduzidos enquanto se utiliza um material ou produto, por exemplo, por múltiplas aberturas e fechos de embalagens ou por agitação ou remoção de material com objectos contaminados.

Para controlar a deterioração ou degradação causada por microorganismos, são utilizados vários microbicidas industriais. Os trabalhadores deste sector têm continuado a procurar biocidas melhorados que tenham baixa toxicidade, sejam rentáveis e também sejam capazes de apresentar um efeito biocida prolongado contra uma grande variedade de microrganismos com o uso regular.

Os sistemas aquosos também estão altamente sujeitos ao crescimento, ataque e degradação micro-

biológica. Estes sistemas aquosos podem ser sistemas de água doce, salobra ou salgada. Sistemas aquosos exemplificativos incluem, mas não estão limitados a latexes, tensoactivos, dispersantes, estabilizadores, espessantes, adesivos, amidos, ceras, proteínas, agentes emulsionantes, produtos de celulose, fluidos para metalurgia, água de arrefecimento, águas residuais, emulsões aquosas, detergentes aquosos, composições de revestimento, composições de tintas e resinas formuladas em soluções, emulsões ou suspensões aquosas. Estes sistemas frequentemente contêm quantidades relativamente grandes de água e material orgânico fazendo com que sejam ambientes adequados para o crescimento microbiológico e portanto para o ataque e degradação.

A degradação microbiológica de sistemas aquosos pode manifestar-se como uma variedade de problemas, como perda de viscosidade, formação de gás, cheiros desagradáveis, pH diminuído, separação de emulsões, alteração de cor e gelificação. Além disso, a deterioração microbiológica de sistemas aquosos pode causar conspurcação do sistema de gestão de água relacionado, o que pode incluir torres de arrefecimento, bombas, permutadores de calor e condutas, sistemas de aquecimento, sistemas de depuração e outros sistemas semelhantes.

Outro fenómeno objectionável que ocorre em sistemas aquosos, particularmente em fluidos de processos industriais aquosos, é a formação de lodo. A formação de

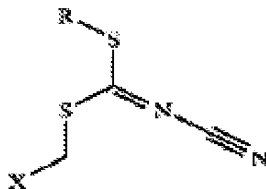
lodo pode ocorrer em sistemas de água doce, salobra ou salgada. O lodo consiste em depósitos emaranhados de microrganismos, fibras e detritos. Pode ser fibroso, pastoso, semelhante a borracha, semelhante a tapioca, ou duro, e pode ter um cheiro característico indesejável que é diferente do cheiro do sistema aquoso em que se formou. Os microrganismos envolvidos na sua formação são principalmente diferentes espécies de bactérias formadoras de esporos e não formadoras de esporos, particularmente formas capsuladas de bactérias que segregam substâncias gelatinosas que envolvem ou encerram as células. Os microrganismos do lodo também incluem bactérias filamentosas, fungos filamentosos do tipo dos bolores, leveduras e organismos semelhantes a leveduras. O lodo reduz os rendimentos da produção e causa colmatação, espessamento e outros problemas em sistemas de águas industriais.

Apesar da existência desses microbicidas, a indústria está constantemente à procura de tecnologia mais rentável que ofereça igual ou melhor protecção a um custo menor e concentração mais baixa. Por exemplo, o WO 96/25044 descreve misturas de compostos de S-aril cianimidotio com outros agentes protectores para a protecção de materiais de engenharia. A concentração de microbicidas convencionais e os correspondentes custos do tratamento para essa utilização podem ser relativamente elevados. Factores importantes na pesquisa de microbicidas rentáveis incluem a duração do efeito microbicida, a facilidade de utilização e a eficácia do microbicida por unidade de peso.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Uma característica desta invenção é proporcionar uma composição microbicida capaz de controlar o crescimento de pelo menos um fungo, durante períodos de tempo curtos ou prolongados. Uma característica adicional desta invenção é proporcionar composições dessas que sejam económicas de usar. Os métodos de controlo do crescimento de pelo menos um fungo são também características desta invenção.

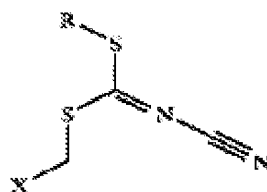
A presente invenção proporciona uma composição compreendendo (a) um cianoditiocarbimato de Fórmula (I)



em que X é Cl e R é um grupo hexilo e (b) pelo menos um segundo microbicida seleccionado de 1,4-bis(bromoacetoxi)-2-buteno, 2-(tiocianometiltio)benzotiazole, um metileno-bis(tiocinonato), N-dodecilmorfolina, carbamato de iodopropargilbutilo, 4,5-dicloro-2-N-octil-4-isotiazolin-3-ona, 2-N-octil-4-isotiazolin-3-ona, um sal de amónio bis-quaternário; p-cloro metacresol, o-fenilfenol, diiodometil-p-tolilsulfona, diiodometil-p-clorofenilsulfona, ou bronopol.

A presente invenção também proporciona um método

para controlar o crescimento de pelo menos um fungo num ou sobre um produto, material ou meio susceptível de ataque pelo microrganismo. Este método inclui o passo de adição ao produto, material ou meio de (a) um cianoditiocarbimato de Fórmula I



em que X é Cl e R é um grupo hexilo e (b) pelo menos um segundo microbicida seleccionado de 1,4-bis(bromoacetoxi)-2-butenol, 2-(tiocianometiltio)benzotiazole, um metileno-bis(tiocinonato), N-dodecilmorfolina, carbamato de iodopropargilbutilo, 4,5-dicloro-2-N-octil-4-isotiazolin-3-ona, 2-N-octil-4-isotiazolin-3-ona, um sal de amónio bis-quaternário; p-clorometacresol, o-fenilfenol, diiodometil-p-tolilsulfona, diiodometil-p-clorofenilsulfona, ou bronopol.

A presente invenção também incorpora a adição separada do cianoditiocarbimato e o segundo microbicida aos produtos, materiais ou meios. De acordo com esta forma de realização, os componentes são adicionados individualmente aos produtos, materiais ou meios de modo que a quantidade final de cada componente presente no momento da utilização é a quantidade sinergicamente eficaz para controlar o crescimento de pelo menos um microrganismo.

As composições da presente invenção são úteis na

conservação ou controlo do crescimento de pelo menos um fungo em vários tipos de produtos industriais, meios ou materiais susceptíveis ao ataque por fungos. Esses meios ou materiais incluem, mas não estão limitados a, por exemplo, corantes, pastas, madeira de construção, couros, têxteis, pasta de papel, aparas de madeira, banhos de curtimenta, licor de fábrica de papel, emulsões de polímeros, tintas, papel e outros agentes de revestimento e colagem, fluidos de metalurgia, lubrificantes para perfurações geológicas, petroquímica, sistemas de refrigeração, águas de recreio, águas industriais afluentes, águas residuais, pasteurizadores, esterilizadores de alimentos, formulações farmacêuticas, formulações cosméticas e formulações de produtos de higiene.

A composição também pode ser útil em formulações agroquímicas para fins de protecção de sementes ou colheitas contra a deterioração microbiana.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DE CERTAS FORMAS DE REALIZAÇÃO

As composições da presente invenção proporcionam um método para controlar o crescimento de pelo menos um fungo num ou sobre um produto, material ou meio susceptível ao ataque pelo microrganismo. Este método inclui o passo de adicionar ao produto, material ou meio uma composição da presente invenção, em que os componentes da composição podem estar presentes em

quantidades sinergicamente eficazes para controlar o crescimento do microrganismo.

A quantidade sinergicamente eficaz varia de acordo com o material ou meio a ser tratado e pode, para uma aplicação específica, ser determinada de forma rotineira por um perito na técnica tendo em conta a descrição aqui proporcionada.

Em vez de adicionar a composição da presente invenção a um material ou meio a ser tratado, o cianoditiocarbimato e o segundo microbicida podem ser adicionados separadamente ao material ou meio a ser tratado. Estes componentes são adicionados individualmente de modo a que a quantidade final da mistura de cianoditiocarbimato e do segundo microbicida no momento de utilização pode ser essa quantidade sinergicamente eficaz para controlar o crescimento de pelo menos um fungo.

Como afirmado anteriormente, as composições da presente invenção são úteis na conservação de vários tipos de produtos, meios ou materiais industriais susceptíveis ao ataque por pelo menos um fungo. As composições da presente invenção também são úteis em formulações agroquímicas para fins de protecção de sementes ou colheitas contra a deterioração microbiana. Estes métodos de conservação e protecção são realizados por adição da composição da presente invenção aos produtos, meios ou materiais numa quantidade que pode ser sinergicamente eficaz para

conservar os produtos, meios ou materiais do ataque por pelo menos um fungo ou proteger eficazmente as sementes ou culturas contra a deterioração microbiana.

De acordo com os métodos da presente invenção, o controlo ou inibição do crescimento de pelo menos um fungo inclui a redução e/ou a prevenção desse crescimento.

Deve ainda entender-se que por "controlo" (i.e., prevenção) do crescimento de pelo menos um microrganismo fúngico é inibido o crescimento do microrganismo. Por outras palavras, não há crescimento ou essencialmente nenhum crescimento do microrganismo. "Controlar" o crescimento de pelo menos um microrganismo mantém a população de microrganismos num nível desejado, reduz a população a um nível desejado (mesmo até limites indetectáveis, e.g., população zero) e/ou inibe o crescimento do microrganismo. Assim, numa forma de realização da presente invenção, os produtos, materiais ou meios susceptíveis de ataque por pelo menos um microrganismo são preservados deste ataque e a deterioração resultante e outros efeitos nocivos causados pelo microrganismo. Além disso, entender-se-á também que "controlar" o crescimento de pelo menos um microrganismo também inclui reduzir e/ou manter biostaticamente um baixo nível de pelo menos um microrganismo de tal modo que o ataque pelo microrganismo e qualquer deterioração resultante ou outros efeitos prejudiciais são mitigados, i.e., a velocidade de crescimento do microrganismo ou

velocidade do ataque ao microrganismo é retardada e/ou eliminada.

Quando dois microbicidas químicos são misturados e adicionados ao produto, ou adicionados separadamente, são possíveis três resultados:

1) Os produtos químicos no produto vão produzir um efeito aditivo (neutro).

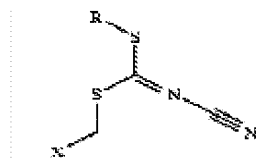
2) Os produtos químicos no produto vão produzir um efeito antagonista, ou

3) Os produtos químicos no produto vão produzir um efeito sinérgico.

Um efeito aditivo não tem qualquer vantagem económica em relação aos componentes individuais. O efeito antagonista teria um impacto negativo. Só um efeito sinérgico, que é menos provável do que um efeito aditivo ou antagonista, iria produzir um efeito positivo e, por conseguinte, ter vantagens económicas.

É conhecido na literatura microbicida que não existe nenhum método teórico para antecipar os efeitos aditivo, antagonista ou sinérgico quando dois biocidas são misturados para produzir uma nova formulação. Nem existe um método para prever as proporções relativas necessárias dos diferentes biocidas para produzir um dos três efeitos descritos acima.

O cianoditiocarbimato tem a fórmula (I)



em que X é Cl e o substituinte R é um grupo hexilo.

O cianoditiocarbimato de fórmula (I) é por isso cianoditiocarbimato de hexilo e clorometilo.

O cianoditiocarbimato utilizado na presente invenção pode ser preparado de acordo com a Publicação do Pedido de Patente U.S. Nº 2005/0109975. Métodos sintéticos publicados para cianoditiocarbimatos também estão descritos em C. Fieseler, W. Walek e U. Thust, Tag.-Ber. Akad. Landwirtsch.-Wiss. DDR, Berlin (1990) 291. 317-321; e patente alemã DD 275433 CIANOIMIDODITIOCARBONATOS COMO CONSERVANTES DE MADEIRA de W. Walek, J. Nauman, HD Pfeiffer, U. Thust, K. Trautner, C. Fieseler, M. Heschel, R. Hesse, H. Kirk e D. Mielke.

A quantidade eficaz a estar presente com um segundo microbicida(s) pode ser facilmente determinada por um perito na técnica. Para uma aplicação específica, a quantidade de eleição pode ser determinada por ensaios de rotina de várias quantidades antes do tratamento do substrato ou sistema. Em geral, uma quantidade eficaz

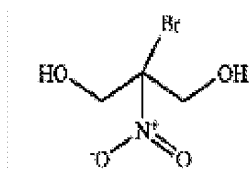
utilizada num substrato ou meio varia de cerca de 0,0001% a cerca de 4% (p/p); preferencialmente cerca de 0,0001% a cerca de 0,2%. Com sistemas aquosos, uma quantidade eficaz pode variar de cerca de 5 a cerca de 1000 partes por milhão do sistema aquoso, preferencialmente de cerca de 10 a cerca de 500 partes por milhão, e mais preferencialmente ser de cerca de 300 partes por milhão.

Nos métodos da invenção, o cianoditiocarbimato de fórmula (I) podem ser formulados em várias formas conhecidas na técnica. Por exemplo, pode ser preparado em forma líquida como uma solução, dispersão, emulsão ou suspensão aquosa, uma dispersão ou suspensão num solvente não aquoso, ou como uma solução por dissolução do(s) composto(s) a ser utilizado(s) num solvente ou combinação de solventes. Os solventes adequados incluem, mas não estão limitados a éteres metílicos de glicóis, M-pirol™ ou destilados do petróleo. Diluentes como produtos de origem vegetal incluindo óleos de: soja, pinheiros, sementes de algodão, milho, canola, amendoim, palma, arroz, azeitona, noz de tungue, sementes de rícino, sementes de linhaça, citrinos ou caroços de tâmara. O cianoditiocarbimato pode ser preparado como um concentrado para diluição antes da sua utilização pretendida. Aditivos comuns como tenso-ativos, emulsionantes, dispersantes e outros semelhantes podem ser utilizados como é conhecido na técnica para aumentar a solubilidade numa composição ou sistema líquido, como uma composição ou sistema aquoso. Em muitos casos, o composto cianoditiocarbimato utilizado pode ser solubilizado por simples agitação.

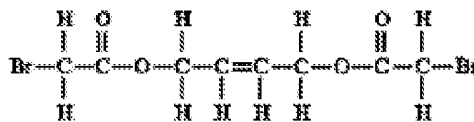
As composições contendo um cianoditiocarbimato para ser utilizado na presente invenção também podem ser formuladas em forma sólida, por exemplo como um pó ou comprimido, utilizando meios conhecidos na técnica. Uma forma líquida pode ser depositada num veículo como terra de diatomáceas, zeólitos, caulino, ou uma matriz de sal solúvel em água para formar um pó ou comprimido.

No que diz respeito aos segundos microbicidas, o composto N-alquil heterocíclico que pode ser utilizado na presente invenção é N-dodecilmorfolina (DDM). A DDM é fabricada pela BASF GmbH e por Buckman Laboratories International Inc., Memphis, Tenn.

Um microbicida com um átomo de halogéneo activado pode ser utilizado como o segundo microbicida, nomeadamente bronopol. O bronopol é também conhecido como 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol. O bronopol está disponível como MYACIDE® de ANGUS Chemical Company, Northbrook Ill. A fórmula química do bronopol é:



O 1,4-bis(bromoacetoxi)-2-buteno (BBAB) pode ser utilizado como o segundo microbicida na presente invenção e pode ter a seguinte fórmula:



A síntese deste composto está descrita na patente U.S. N° 2840598. O N° CAS para o BBAB é 20679-58-7. O BBAB tem um peso molecular de 330 e que está disponível comercialmente de Bromine Compounds Ltd. como um produto de qualidade técnica. Na análise por HPLC, a qualidade técnica do BBAB é cerca de 87% de BBAB, 4% de 1-bromoacetoxi-4-dibromoacetoxi-2-buteno (MBAB) e 4% de 1-bromoacetoxi-4-hidroxi-2-buteno (BAHB). Todos estes compostos são ingredientes activos e são considerados microbicidas. Para os fins da presente invenção, o BBAB pode incluir a presença de um ou mais destes outros compostos em pequenas quantidades.

O ponto de ebulição do BBAB é cerca de 135-136°C a 0,005 mm Hg, e o ponto de congelação do BBAB é inferior a -20°C. A solubilidade do BBAB em água é extremamente baixa. O BBAB é solúvel em dimetilformamida e éter monometílico de etilenoglicol. O BBAB também é solúvel em isopropanol, n-butanol, glicerol, etilenoglicol, propilenoglicol e dietilenoglicol. A densidade relativa do BBAB de qualidade técnica é de 1,74 a 20°C.

Dado que o BBAB tem uma densidade relativa elevada, tem uma densidade superior à da água o que aumenta o problema de o BBAB não se dispersar bem em sistemas

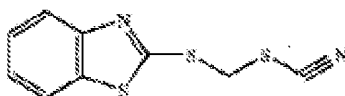
aquosos como água. Por outras palavras, o BBAB pode ser considerado insolúvel em água.

A formulação concentrada emulsionada da presente invenção contém pelo menos BBAB como um ingrediente activo. A formulação também pode conter um emulsionante não iónico que tem uma gama de pesos moleculares de cerca de 500 a cerca de 8000, preferencialmente de cerca de 800 a cerca de 7000 e mais preferencialmente de cerca de 1000 a cerca de 6000; e um valor do HLB de cerca de 7 a cerca de 24, preferencialmente de cerca de 10 a cerca de 20, e mais preferencialmente de cerca de 13 a cerca de 18. A formulação pode conter um óleo epoxidado, um solvente hidrófilo e/ou um emulsionante aniónico.

O emulsionante não iónico está geralmente presente numa quantidade de cerca de 1% em peso a cerca de 10% em peso, e preferencialmente cerca de 5% em peso. Pode ser utilizada a formulação de BBAB descrita na U.S. 5681581, aqui incorporada por citação.

O 2-(tiocianometiltio)benzotiazole (TCMTB) pode ser utilizado como o segundo microbicida. O TCMTB é útil para controlar bactérias e fungos em vários sistemas aquosos e encontra-se disponível comercialmente de Buckman Laboratories, Inc., Memphis, Tenn., com as marcas comerciais BUSAN® 30WB e BUSAN® 1030 como um ingrediente activo a 30%, e o produto BUSAN® 30L e o produto BUSAN® 1118. A preparação e utilização de 2-(tiocianome-

tiltio)benzotiazole como microbicida e conservante está descrita nas patentes U.S. N°s 3520976, 4293559, 4866081, 4595691, 4944892, 4839373, 5073638 e 4479961. A patente U.S. N° 5413795 descreve composições que têm TCMTB adsorvido num veículo sólido. O TCMTB tem a seguinte estrutura química:



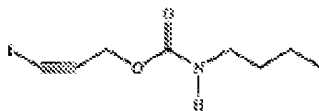
O metileno-bis(tiocianato) (MTC) pode ser utilizado como um segundo microbicida, e está descrito na patente U.S. N° 3524871. O 2-(tiocianometiltio)benzotiazole e o metileno-bis(tiocianato) estão ambos disponíveis comercialmente e também são facilmente sintetizados a partir de matérias primas disponíveis comercialmente. O MTC é também conhecido como 2-metileno-bis(tiocianato).

A mistura de 2-(tiocianometiltio)benzotiazole e metileno-bis(tiocianato) é vendida em várias concentrações com marcas comerciais como Busan® 1009, MECT, etc. Estes produtos comerciais estão disponíveis de Buckman Laboratories International, Inc., e outros distribuidores. O Busan® 1009 é um concentrado emulsionável a 10% em peso de 2-(tiocianometiltio)benzotiazole e 10% em peso de metileno-bis(tiocianato). As quantidades dos ingredientes activos na mistura utilizada como um componente nesta invenção pode variar preferencialmente de cerca de 1% a cerca de 80%, preferencialmente de cerca de 1% a cerca de

40%, em peso de 2-(tiocianometiltio)benzotiazole e de cerca de 1% a cerca de 80%, preferencialmente de 1% a cerca de 40%, em peso de metileno-bis(tiocianato).

Um composto de halogenopropinilo que pode ser utilizado na presente invenção é carbamato de 3-iodo-2-propinil butilo (CBIP).

O IPBC também é conhecido como butil carbamato de iodopropargilo. O IPBC pode ser obtido de Troy Chemical, Newark, NJ. O IPBC está descrito na patente U.S. N° 3923870 e 5219875, aqui incorporadas por citação. O IPBC tem a seguinte fórmula química:



A composição pode incluir um ou mais fenóis como o segundo microbicida. Os fenóis adequados são o-fenilfenol (OPP); e para-cloro-meta-cresol (vendido com a marca comercial PCMC por Howard Hall Div. R. W. Greeff and Co., Inc.).

Outra classe de segundos microbicidas são iodossulfonas, em particular diidometil-p-tolilsulfona (N° de registo CAS 20018-09-01) e diiodometil-p-clorofenilsulfona (N° de registo CAS 20018-12-6) e as suas misturas. Estas sulfonas são conhecidas pelas suas respectivas marcas comerciais da AMICAL 48 e AMICAL 77; AMICAL FLOWABLE (N° de registo EPA 48301-24, de Angus Chem. Co.) é o preferido. Podem ser utilizadas as iodossulfonas AMICAL, em geral.

Outra classe de um segundo microbicida são compostos de amónio quaternário, em particular sais de bis-amónio quaternário (exemplos de produtos incluem 1,10-bis-(2-metil-4-cloreto de aminoquinolínio)-decano, 1,6-bis{1-metil-3-(2,2,6-trimetilciclo-hexil)-cloreto de propildimetilamónio}hexano ou ou cloreto de triclobisónio, e o bisquat referido como CDQ por Beckman Brochures).

Além disso, exemplos de segundos microbicidas que podem estar presentes de acordo com a invenção são isotiazolonas, como N-octilisotiazolona (e.g. Kathon 893 = 45% de N-octilisotiazolona em 1,2-propilenoglicol) e 4,5-dicloro-N-octilisotiazolona.

Os microbicidas na composição desta invenção podem ser utilizados "como tal" ou podem primeiro ser formulados com um solvente ou um veículo sólido. Os solventes adequados incluem, por exemplo, água; glicóis, como etilenoglicol, propilenoglicol, dietilenoglicol, dipropilenoglicol, polietilenoglicol e polipropilenoglicol; éteres de glicol; álcoois, como metanol, etanol, propanol, álcool fenético e fenoxipropanol; cetonas, como acetona e metiletilcetona; ésteres como acetato de etilo, acetato de butilo, citrato de triacetilo e triacetato de glicerol; carbonatos, como carbonato de propileno e carbonato de dimetilo; e as suas misturas. É preferido que o solvente seja seleccionado de água, glicóis, éteres de glicol, ésteres e as suas misturas. Os veículos sólidos adequados

incluem, por exemplo, ciclodextrina, sílicas, terra de diatomáceas, ceras, materiais celulósicos, sais (e.g., cloreto, nitrato, brometo, sulfato) de metais alcalinos e alcalino-terrosos (e.g., sódio, magnésio, potássio) e carvão.

Um componente microbicida também pode ser formulado na forma de uma dispersão. O componente solvente da dispersão pode ser um solvente orgânico ou água, preferencialmente água. Essas dispersões podem conter adjuvantes, por exemplo, co-solventes, espessantes, agentes anticongelantes, dispersantes, enchimentos, pigmentos, tensoactivos, biodispersantes, sulfossuccinatos, terpenos, furanonas, policatiões, estabilizadores, inibidores de incrustações e aditivos anticorrosão.

Quando um componente microbicida é formulado num solvente, a formulação pode opcionalmente conter tensoactivos. Quando essas formulações contêm tensoactivos, estão geralmente na forma de concentrados emulsivos, emulsões, concentrados microemulsivos ou microemulsões. Os concentrados emulsivos formam emulsões por adição de uma quantidade suficiente de água. Os concentrados microemulsivos formam microemulsões por adição de uma quantidade suficiente de água. Esses concentrados emulsivos e microemulsivos são geralmente bem conhecidas na técnica; é preferido que essas formulações estejam isentas de tensoactivos. Pode ser consultada a patente U.S. 5444078 para mais pormenores gerais e específicos sobre a preparação de várias microemulsões e concentrados microemulsivos.

Como descrito acima, os componentes (a) cianoditiocarbimato e (b) o segundo microbicida pode ser utilizados em quantidades sinergicamente eficazes. As proporções em peso de (a) para (b) variam dependendo do tipo de microrganismos e produto, material ou meio a que é aplicada a composição. Considerando a presente invenção, um perito na técnica pode facilmente determinar, sem recurso a experimentação desnecessária, as proporções em peso apropriadas para uma aplicação específica. A proporção de componente (a) para componente (b) varia preferencialmente de 1:99 a 99:1, mais preferencialmente de 1:30 a 30:1 e mais preferencialmente ainda de 1:2 a 2:1.

Dependendo da aplicação específica, a composição pode ser preparada em forma líquida por dissolução da composição em água ou num solvente orgânico, ou em forma seca por adsorção num veículo adequado, ou preparada numa forma de comprimido. O conservante contendo a composição da presente invenção pode ser preparado numa forma de emulsão por emulsionação em água ou, se necessário, adicionando um tensoactivo. Produtos químicos adicionais, como insecticidas, podem ser adicionados às preparações anteriores, dependendo da utilização pretendida para a preparação.

O modo bem como as taxas de aplicação da composição desta invenção podem variar dependendo da utilização a que se destina. A composição poderia ser aplicada por pulverização ou pincelagem no material ou

produto. O material ou produto em questão também podia ser tratado por imersão breve numa formulação adequada da composição. Num meio líquido ou semelhante a líquido, a composição podia ser adicionada ao meio vertendo, ou medindo com um dispositivo adequado de modo que possa ser produzida uma solução ou uma dispersão da composição.

A actividade sinérgica das associações descritas acima foi confirmada utilizando técnicas laboratoriais correntes como ilustrado adiante. Os exemplos seguintes destinam-se a ilustrar, não a limitar, a presente invenção.

AValiaÇÃO MICROBICIDA

Avaliação fúngica

Utilizou-se meio de sais minerais-glucose. Para preparar o meio, os seguintes ingredientes foram adicionados a 1 litro de água desionizada: 0,7 g de KH_2PO_4 ; 0,7 g de $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; 1,0 g de HN_4NO_3 ; 0,005 g de NaCl ; 0,002 g de $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; 0,002 g de $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; 0,001 g de $\text{MnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; 10 g de glucose. O pH do meio foi ajustado para 6 com NaOH 1 N. O meio foi distribuído em quantidades de 5 mL em tubos de ensaio e autoclavado a 121°C durante 20 minutos. O fungo, *Aspergillus niger*, foi cultivado em cultura inclinada de agar com batata e dextrose durante 5 a 10 dias e uma suspensão de esporos preparada por remoção por lavagem dos esporos da cultura inclinada para uma solução de soro fisiológico estéril. Após a adição dos

biocidas nas concentrações desejadas em meio estéril de sais minerais-glucose, adicionou-se a suspensão de esporos do fungo. A concentração final de esporos era aproximadamente 10^6 ufc/mL. O meio inoculado foi incubado a 25°C durante 7 dias. A concepção experimental é denominada uma "experiência factual" em que cada concentração de teste de composto A é combinada com cada concentração de teste de composto B.

Nos exemplos seguintes, a sinergia foi demonstrada em experiências separadas por ensaio de combinações do a) cianoditiocarbimato (designado componente A), e b) um composto N-alquil heterocíclico; um microbicida com um átomo de halogéneo activado; 1,4-bis(bromoacetoxi)-2-butenol; 2-(tiocianometiltio)benzotiazole; um metileno-bis(tiocianato); um composto de halogenopropinilo; uma iodosulfona; um fenol; um composto de amónio quaternário (designada componente B) numa série de ensaios em várias proporções e numa gama de concentrações contra o fungo *Aspergillus niger*.

A concentração mais baixa de cada mistura ou composto que impediu completamente o crescimento do fungo durante sete dias foi considerada como o ponto final para os cálculos de sinergia. Os pontos finais para as várias misturas foram então comparados com os pontos finais para os ingredientes activos puros por si sós em frascos ou tubos de ensaio preparados concomitantemente.

A sinergia foi demonstrada pelo método descrito por Kull, E. C. *et al.*, APPLIED MICROBIOLOGY 9:538-541 (1961):

$$\frac{QA}{Qa} + \frac{QB}{Qb}$$

em que

Qa = Concentração do composto A em partes por milhão, actuando por si só, que produziu um ponto final.

Qb = Concentração mais baixa do composto B em partes por milhão, actuando por si só, que produziu um ponto final.

QA = concentração mais baixa do composto A em partes por milhão, na mistura, que produziu um ponto final.

QB = concentração mais baixa do composto B em partes por milhão, na mistura, que produziu um ponto final.

Quando a soma de $\frac{QA}{Qa}$ e $\frac{QB}{Qb}$ é superior a um, é indicado antagonismo. Quando a soma é igual a um, é indicada aditividade. Quando a soma é inferior a um, existe sinergia.

Este procedimento para demonstrar a sinergia das composições desta invenção é um procedimento largamente utilizado e aceitável. Informação mais pormenorizada é facultada no artigo por Kull *et al.* Informação adicional sobre este procedimento está contida na patente U.S. N° 3231509, cuja descrição aqui é dada como integralmente incorporada por citação.

Com base nos critérios acima referidos, uma actividade sinérgica contra fungos é observada quando um cianoditiocarbimato é combinado com os segundos microbidas identificados. Exemplos que mostram resultados sinérgicos podem ser encontrados na tabela adiante.

Em geral, uma resposta fungicida eficaz pode ser obtida quando a combinação sinérgica é utilizada em concentrações na gama de cerca de 0,01 ppm a 1% (i.e., 10000 ppm) do cianoditiocarbimato, preferencialmente 0,1 a 5000 ppm e mais preferencialmente 0,1 ppm a 1000 ppm; e de cerca de 0,01 a 5000 ppm do segundo microbida, preferencialmente 0,1 a 3000 ppm e mais preferencialmente 0,1 a 1000 ppm.

Este estudo examinou a interação entre o S-clorometil-S'-hexilcianoditioimidocarbimato e um segundo microbida seleccionado de TCMTB, MTC, DDM (microbida BUSPERSE® 2180), microbida Busan® 1144 (Bromopol), microbida Busan® 1210 (BBAB), IPBC, 4,5-dicloro-2-N-octil-4-isotiazolin-3-ona, 2-N-octil-4-isotiazolin-3-ona, microbida BUSAN® 1014 (CDQ), Preventol WB (PCMC+OPP) e Amical.

Para:

X < 1 A e B são sinérgicos
 X = 1 A e B são aditivos
 X > 1 A e B são antagonistas

Para associações de cianoditiocarbimato com o segundo microbicida seleccionado, os valores calculados de X em cada caso são:

Segundo microbicida	Ensaio 1	Ensaio 2	Ensaio 3
TCMTB	0,27	0,25	0,7
MTC	0,64	0,46	0,29
BUSPERSE 2180	0,62	0,74	---
IPBC	0,86	0,3	---
4,5-dicloro-2N-octil-4-isotiazolin-3-ona	0,7	0,5	---
2-N-octil-4-isotiazolin-3-ona	0,64	---	---
BUSAN 1014	0,27	0,31	≤0,53
PREVENTOL WB	<0,84	≤0,22	≤0,21
AMICAL	0,34	0,65	1,03
BUSAN 1144	0,69	0,57	---
BUSAN 1210	0,59	0,61	---

Exemplos de valores Q observados utilizados no cálculo de uma razão de sinergia:

Composto A = cianoditiocarbimato de S-hexilo S'-clorometilo

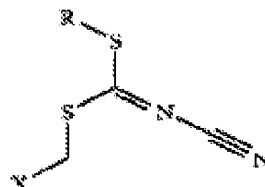
Q = ppm de ingrediente activo

Composto B	Q _A	Q _a	Q _B	Q _b
TCMTB	0,15	0,35	0,05	1,0
MTC	0,05	0,35	0,1	>0,7
Bsp 2180	0,05	0,3	20,0	>140,0
IPBC	0,025	0,25	0,05	0,35
4,5-Dicloro-2-N-octil-iso- tiazolinona	0,05	0,25	0,1	0,2
2-N-octil-isotiazolinona	0,1	0,3	0,025	>0,175
Busan 1014	0,1	0,3	10,0	40,0
Preventol WB	0,15	0,25	20,0	>140,0
Amical	0,025	0,175	0,05	0,1
Busan 1144	0,2	0,3	50,0	>550,0
Busan 1210	0,05	0,3	0,25	>2,75

Lisboa, 1 de abril de 2015

REIVINDICAÇÕES

1. Composição compreendendo (a) um cianoditio-carbimato de Fórmula (I)



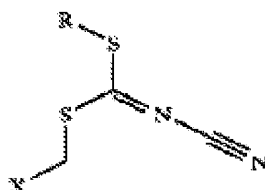
em que X é Cl e R é um grupo hexilo e (b) pelo menos um segundo microbicida seleccionado de 1,4-bis(bromoacetoxi)-2-buteno, 2-(tiocianometiltio)benzotiazole, um metileno-bis(tiocinonato), N-dodecilmorfolina, carbamato de iodo-propargilbutilo, 4,5-dicloro-2-N-octil-4-isotiazolin-3-ona, 2-N-octil-4-isotiazolin-3-ona, um sal de amónio bis-quaternário; p-clorometacresol, o-fenilfenol, diiodometil-p-tolilsulfona, diiodometil-p-clorofenilsulfona, ou bronopol.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que (a) e (b) estão presentes numa proporção em peso de cerca de 1:99 a cerca de 99:1.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que (a) e (b) estão presentes numa proporção em peso de cerca de 1:30 a cerca de 30:1.

4. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que (a) e (b) estão presentes numa proporção em peso de cerca de 1:2 a cerca de 2:1.

5. Método de controlo do crescimento de pelo menos um fungo num ou sobre um produto, material ou meio susceptível ao ataque por um microrganismo, compreendendo o método a adição ao produto, material ou meio de (a) um cianoditiocarbimato de Fórmula (I)



em que X é Cl e R é um grupo hexilo e (b) pelo menos um segundo microbicida seleccionado de 1,4-bis(bromoacetoxi)-2-butenol, 2-(tiocianometiltio)benzotiazole, um metileno-bis(tiocinonato), N-dodecilmorfolina, carbamato de iodopropargilbutilo, 4,5-dicloro-2-N-octil-4-isotiazolin-3-ona, 2-N-octil-4-isotiazolin-3-ona, um sal de amónio bis-quaternário; p-cloro-metacresol, o-fenilfenol, diiodometil-p-tolilsulfona, diiodometil-p-clorofenilsulfona, ou bronopol.

6. Método de acordo com a reivindicação 5, em que o material ou meio é pasta de papel, aparas de madeira, madeira de construção, tintas, couros, adesivos, revestimentos, peles de animais, licores de curtimenta, licores de fábricas de papel, fluidos de metalurgia, produtos petroquímicos, formulações farmacêuticas, águas de arrefecimento, águas de recreio, corantes, argilas, suspensões minerais, tensoactivos catiónicos, formulações com tensoactivos catiónicos, águas afluentes, águas residuais, pasteurizadores, esterilizadores para alimentação, formulações

cosméticas, formulações de produtos de higiene, têxteis, lubrificantes para perfuração geológica ou composições agroquímicas para protecção de colheitas e de sementes.

7. Método de acordo com a reivindicação 5, em que o material ou meio está na forma de um sólido, uma dispersão, uma emulsão ou uma solução.

Lisboa, 1 de abril de 2015

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- | | |
|--------------------|----------------|
| * WO 9625044 A | * US 4839373 A |
| * US 20050109975 A | * US 5073638 A |
| * DE DD275433 | * US 4479961 A |
| * US 2840588 A | * US 5413795 A |
| * US 5881581 A | * US 3524871 A |
| * US 3520976 A | * US 3923870 A |
| * US 4293588 A | * US 5219875 A |
| * US 4866081 A | * US 5444078 A |
| * US 4595891 A | * US 3231509 A |
| * US 4944882 A | |

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- | | |
|---|--|
| * C. FIESELER; W. WALEK; U. THUST. Tag. Ber. Akad. Landwirtschaft.-Wiss. DDR, Berlin, 1980, vol. 291, 317-321 | * KULL, E. C. et al. APPLIED MICROBIOLOGY, 1961, vol. 9, 538-541 |
|---|--|