

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2003.06.12</b>	(73) Titular(es): <b>AUBURN UNIVERSITY</b> <b>AUBRUN , AL 36849-5312</b> <b>HALOSOURCE, INC.</b>	<b>US</b> <b>US</b>
(30) Prioridade(s): <b>2002.06.14 US 388968 P</b> <b>2003.03.24 US 400165</b>		
(43) Data de publicação do pedido: <b>2005.05.18</b>	(72) Inventor(es): <b>SHELBY D. WORLEY</b> <b>YONGJUN CHEN</b> <b>JIA-WANG WANG</b> <b>RONG WU</b> <b>YANJUN LI</b>	<b>US</b> <b>US</b> <b>CN</b> <b>US</b> <b>CN</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2008.02.13</b> <b>101/2008</b>	(74) Mandatário: <b>MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA</b> <b>RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA</b>	<b>PT</b>

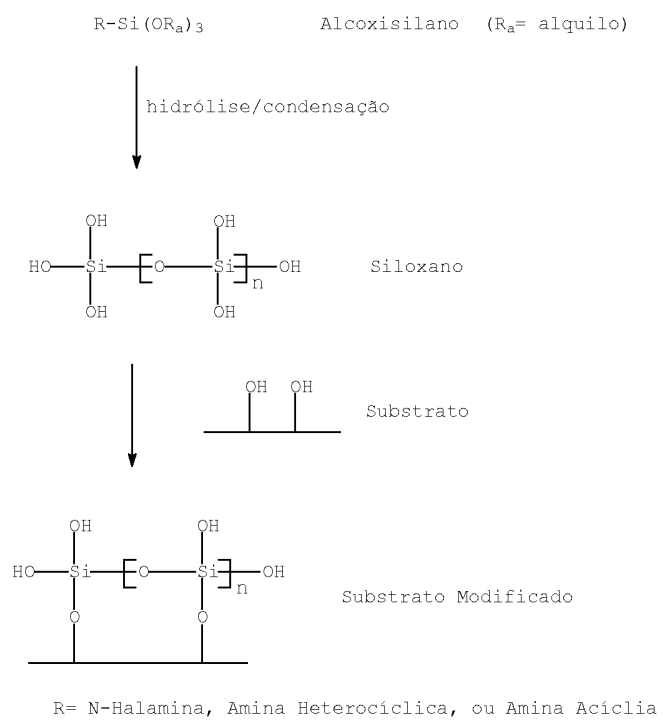
(54) Epígrafe: **SILOXANOS SUBSTITUIDOS COM HALAMINA HETEROCÍCLICA PARA UTILIZAÇÃO EM REVSTIMENTOS E MATERIAIS BIOCIDAS**

(57) Resumo:

## **RESUMO**

### **"SILOXANOS SUBSTITUIDOS COM HALAMINA HETEROCÍCLICA PARA UTILIZAÇÃO EM REVSTIMENTOS E MATERIAIS BIOCIDAS"**

São providenciados monómeros de silano heterocíclicos e acíclicos e polímeros de siloxano, e seus derivados halogenados, com o propósito de funcionalizar superfícies ou materiais de modo a torná-los biocidas por exposição a soluções de halogéneo oxidativas. A função biocida pode ser conferida quer antes ou depois da ligação ou adesão à superfície ou ao material. As superfícies e materiais biocidas podem então ser utilizados para inactivar microrganismos patogénicos tais como bactérias, fungos, e leveduras, bem como partículas de vírus, que podem causar doenças infecciosas, e aqueles microrganismos que causam odores nocivos e coloração desagradável tal como o bolor. Exemplos de superfícies e materiais que podem ser tornados biocidas nesta invenção incluem, mas não estão limitados a, celulose, quitina, quitosana, fibras sintéticas, vidro, cerâmicos, plásticos, borracha, calda de cimento, selante de látex, porcelana, películas acrílicas, vinilo, poliuretanos, tubagem de silicone, mármore, metais, óxidos metálicos, e sílica.



## **DESCRIÇÃO**

### **"SILOXANOS SUBSTITUIDOS COM HALAMINA HETEROCÍCLICA PARA UTILIZAÇÃO EM REVSTIMENTOS E MATERIAIS BIOCIDAS"**

#### **REFERÊNCIA CRUZADA COM PEDIDO RELACIONADO**

Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório U.S. pendente N°. 60/388 968, apresentado em 14 de Junho de 2002, e é uma continuação em parte do Pedido U.S. N°. 10/400 165, apresentado em 24 de Março de 2003.

#### **CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente invenção relaciona-se com a síntese e utilização de compostos de silano e siloxano com o propósito de construir revestimentos e materiais que podem ser tornados biocidas por exposição a soluções de halogéneo quer antes ou após o endurecimento do revestimento ou material. Os revestimentos e materiais biocidas podem assim ser usados para inactivar microrganismos patogénicos tais como bactérias, fungos, e leveduras, e assim como partículas de vírus, que podem causar doenças infecciosas, e aqueles microrganismos que causam odores nocivos e coloração desagradável tal como o bolor. Os revestimentos são compatíveis com uma vasta variedade de substratos incluindo celulose, quitina, quitosana, fibras sintéticas, vidro, cerâmica, plásticos, borracha, calda de cimento, selante de látex, porcelana, películas acrílicas, vinilo, poliuretanos, tubagem de silicone, mármore, metais, óxidos metálicos, e sílica.

#### **FUNDAMENTO DA INVENÇÃO**

As tentativas prévias de incorporar actividade biocida em materiais e revestimentos envolveram primeiramente dois

métodos: (1) mistura física (combinação) de biocidas nos materiais e revestimentos, e (2) ligação química de grupos funcionais biocidas aos polímeros ou co-polímeros compreendido por os materiais e revestimentos. A ligação química deveria ser preferível para a actividade biocida de longo prazo se a funcionalidade biocida envolvida não afectar adversamente as outras propriedades desejadas tais como resistência, aparência, e resistência química do material ou revestimento. Por exemplo, foi realizada uma quantidade significativa de trabalho no sentido de tornar as esponjas com actividade biocida. Isto envolve a encapsulação de uma variedade de biocidas fracos na estrutura porosa da esponja, quer através de mistura física ou ligação química à superfície. As esponjas modificadas desta forma podem exhibir actividade biocida, mas os tempos de contacto necessários para a acção são geralmente longos, e alguns agentes patogénicos não são inactivados mesmo com tempos de contacto de várias horas. Foram preparados poliuretanos anti-incrustantes por incorporação química de tributílo de estanho como descrito na Patente U.S. Nº. 5 194 504 e sais de amónio quaternários (ver, por exemplo, J. Appl. Polym. Sci. 50:663 (1993) e J. Appl. Polym. Sci. 50:671 (1993)). Os revestimentos contendo compostos organo-estanho estão a ser desacreditados devido a constituírem ameaças para o ambiente, e os poli-catiões de amónio quaternário são biocidas fracos que não são regeneráveis. Assim, existe definitivamente uma necessidade de revestimentos e materiais biocidas mais eficazes.

Foi recentemente desenvolvida uma nova classe de monómeros e polímeros biocidas conhecida como *N*-halaminas, que poderá ser útil na produção de revestimentos biocidas. Um material não tóxico, não irritante e de custo reduzido, poli-1,3-

dicloro-5-metil-5-(4'-vinilfenil)hidantoína, é um derivado não dispendioso do poliestireno, que foi descrito primeiramente na Patente U.S. N°. 5 490 983. As revelações subsequentes das suas propriedades biocidas para utilização em aplicações de desinfecção de filtros de água ocorreram recentemente (ver, por exemplo, Ind. Eng. Chem. Res. 33:168 (1994); Water Res. Bull. 32:793 (1996); Ind Eng. Chem. Res. 34:4106 (1995); J. Virolog. Meth. 66:263 (1997); Trends in Polym. Sci. 4:364 (1996); Water Cond. & Pur. 39:96 (1997)). O polímero é eficaz contra um largo espectro de agentes patogénicos incluindo *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Klebsiella terrigena*, poliovírus, e rotavírus, entre outros, causando grandes reduções logarítmicas nos tempos de contacto sendo da ordem de poucos segundos em aplicações de desinfecção de água.

A Patente U.S. N°. 5 490 983 descreve compostos poliméricos biocidas de N-halamina cíclica e métodos de utilização destes, em que os grupos funcionais hidantoínas halogenadas, triazinodionas, imidazolidionas, e pirimidinonas são substituídos em unidades de polímero não dispendiosas, tais como poliestireno, polietileno, e polimetacrilamida modificada.

Sugamat et al., "Polyorganosiloxano-grafted potato starch codeines for protecting aluminum from corrosion" THIN SOLID FILMS corresponde à tecnologia descrita na Patente U.S. N°. 5 844 058. Esta patente descreve uma família de polímeros de enxerto de polissacáridos utilizada como revestimento resistente à corrosão possuindo propriedades anti-microbianas que são úteis em metais leves, tais como alumínio, magnésio, zinco, aço, e suas ligas. Os métodos de

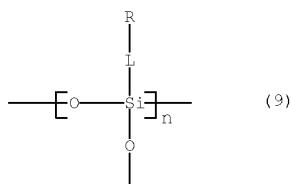
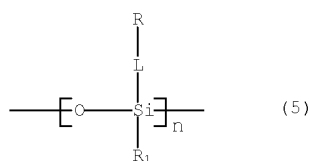
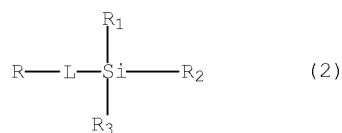
preparar os polímeros com enxerto de polissacárido envolvem a reacção de uma fonte de polissacárido com um agente anti-microbiano sob condições de hidrólise-condensação.

Os grupos funcionais *N*-halamina tais como hidantoínas, oxazolidinonas, e imidazolidinonas foram também empregues recentemente na produção de celulose biocida (Patente U.S. N°. 5,882 357), filmes biocidas em superfícies (Patente U.S. N°. 5,902 818), Nylon biocida (Pedido de Patente U.S. N°. 09/615 184), e poliéster biocida (Pedido de Patente U.S. N°. 09/866 535).

A Patente U.S. N°. 4 412 078 de Berger descreve derivados alquilo e alcoxi de sililpropilhidantoína. Também, foram relatados sililpropilisocianetos para utilização como selantes adesivos (Patente U.S. N°. 3 821 218.) Além disso, foi desenvolvido muito trabalho relativamente a ligar grupos funcionais de amónio quaternário que são biocidas fracos, não regeneráveis a vários compostos de silício que podem em seguida ser ligados a superfícies para as tornar fracamente biocidas (ver, por exemplo, as Patentes U.S. N°.s. 3 560 385; 3 730 701; 3 794 736; 3 814 7394; 3 860 709; 411 928; 4 282 366; 4 504 541; 4 615 937; 4 692 374; 4 408 996; 4 414 268; e 5 954 869). Os derivados *N*-halamina da invenção representam um melhoramento significativo na eficácia biocida relativamente à técnica antecedente em termos de ambos os tempos de contacto requeridos e espectro de actividade aumentado.

#### **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

Os compostos de acordo com a presente invenção possuem as seguintes estruturas:

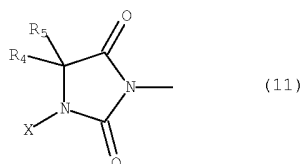


Para as estruturas (2) e (5) acima,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ , e  $\text{R}_3$  são independentemente seleccionados a partir de um grupo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alquilo, arilo,  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alcoxi, hidroxí, cloro, ou grupo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  éster, em que pelo menos um de  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ , ou  $\text{R}_3$  é um grupo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alcoxi, hidroxí, cloro, ou  $\text{C}_1\text{-C}_4$  éster, e  $\text{R}$  é definido adiante.

$\text{L}$  é um grupo ligante que liga  $\text{R}$  à unidade  $\text{Si}$ .  $\text{L}$  é um grupo ligante alcileno, amina, ou éter, compreendido por 1-13 átomos de carbono, 0-3 de azoto ou oxigénio, ou  $\text{L}$  é um grupo alcileno ligante de 1-13 carbonos e um carbamato, tiocarbamato, ou grupo funcional ureia.

O Grupo  $\text{R}$  adequado para as estruturas (2), (5), e (9) acima é o grupo (11).

Hidantoína Ligada por Imida



em que  $R_4$  e  $R_5$  são independentemente seleccionados a partir de um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquilo, arilo, ou hidroximetilo; e em que  $X$  é pelo menos um de cloro ou bromo para a estrutura (2), e  $X$  é pelo menos um de hidrogénio, cloro ou bromo para as estruturas (5) e (9).

Os compostos representativos possuindo o grupo (11) são aqueles em que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  são independentemente seleccionados a partir de um grupo metilo, etilo, fenilo, metoxi, etoxi, ou hidroxí; em que pelo menos um de  $R_1$ ,  $R_2$ , ou  $R_3$  é um grupo metoxi, etoxi, ou hidroxí; e em que  $R_4$  e  $R_5$  são independentemente seleccionados a partir de um grupo metilo, etilo, hidroximetilo ou fenilo.

Os compostos representativos possuindo o grupo (11) são aqueles em que  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são um grupo metoxi ou etoxi;  $R_4$  e  $R_5$  são um grupo metilo, e  $L$  é um grupo ligante alcileno, amina, ou éter, compreendido por 1-7 átomos de carbono e 0-1 azoto ou oxigénio, ou  $L$  é um grupo alcileno ligante, compreendido por 1-7 carbonos e um grupo funcional carbamato, tiocarbamato, ou ureia.

Os compostos representativos possuindo o grupo (11) são aqueles em que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  são um grupo metoxi;  $X$  é cloro; e  $L$  é um alcileno ligante compreendido por 3 carbonos.

Os compostos representativos possuindo o grupo (11) são aqueles em que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  são um grupo metoxi;  $X$  é bromo; e  $L$  é um alcileno ligante compreendido por 3 carbonos.

Os compostos representativos possuindo o grupo (11) são aqueles em que  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são um grupo etoxi; X é cloro; e L é um alcileno ligante compreendido por 3 carbonos.

Os compostos representativos possuindo o grupo (11) são aqueles em que  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são um grupo etoxi; X é bromo; e L é um alcileno ligante compreendido por 3 carbonos.

Os compostos representativos possuindo o grupo (11) são aqueles em que  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são um grupo metoxi; X é cloro; e L é um grupo ligante amina ou éter compreendido por 4 carbonos, e 1 átomo de azoto ou oxigênio.

Os compostos representativos possuindo o grupo (11) são aqueles em que  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são um grupo metoxi; X é bromo; e L é um grupo ligante amina ou éter compreendido por 4 carbonos, e 1 átomo de azoto ou oxigênio.

Os compostos representativos possuindo o grupo (11) são aqueles em que  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são um grupo etoxi; X é cloro; e L é um grupo ligante amina ou éter compreendido por 4 carbonos, e 1 átomo de azoto ou oxigênio.

Os compostos representativos possuindo o grupo (11) são aqueles em que  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são um grupo etoxi; X é bromo; e L é um grupo ligante amina ou éter compreendido por 4 carbonos, e 1 átomo de azoto ou oxigênio.

Os compostos representativos possuindo o grupo (11) são aqueles em que  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são um grupo metoxi; X é cloro; e L é um grupo alcileno ligante compreendido por 4 carbonos e um grupo funcional carbamato, tiocarbamato, ou ureia.

Os compostos representativos possuindo o grupo (11) são aqueles em que  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são um grupo metoxi; X é bromo; e L é um grupo alcileno ligante compreendido por 4 carbonos e um grupo funcional carbamato, tiocarbamato, ou ureia.

Os compostos representativos possuindo o grupo (11) são aqueles em que  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são um grupo etoxi; X é cloro; e L é um grupo alcileno ligante compreendido por 4 carbonos e um grupo funcional carbamato, tiocarbamato, ou ureia.

Os compostos representativos possuindo o grupo (11) são aqueles em que  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são um grupo etoxi; X é bromo; e L é um grupo alcileno ligante compreendido por 4 carbonos e um grupo funcional carbamato, tiocarbamato, ou ureia.

A presente invenção providencia numerosas vantagens, incluindo a capacidade de tornar superfícies e materiais biocidas quando os compostos da invenção são ligados a estes, e a unidade amina possui um grupo *N*-cloro ou um *N*-bromo.

#### **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

Os aspectos que se seguem e muitas das vantagens acompanhantes desta invenção irão tornar-se mais prontamente entendidas por referência à seguinte descrição detalhada, quando tomada em conjunto com os desenhos acompanhantes, em que:

A figura única é uma ilustração de uma concretização de um mecanismo reaccional para modificar um substrato de acordo com a presente invenção.

#### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA CONCRETIZAÇÃO PREFERIDA**

A presente invenção poderá ser compreendida mais prontamente por referência à seguinte descrição detalhada de concretizações específicas e aos seus exemplos incluídos.

Um silano ou um composto de silano pode ser um monómero para produzir polímeros ou siloxanos. Os silanos e siloxanos possuem unidades amina heterocíclicas e acíclicas. As unidades amina heterocíclicas estão ligadas por um grupo ligante. As unidades amina heterocíclicas e acíclicas podem conferir funcionalidade biocida quando as unidades possuem um grupo *N*-cloro ou um *N*-bromo. Os silanos e siloxanos podem estar ligados a substratos, e os substratos tornados biocidas. Um composto de siloxano pode ser um oligómero ou um polímero.

Como utilizado aqui, "o substrato modificado" refere-se a uma superfície ou material à qual um silano ou composto de siloxano possuindo a estrutura (2) ou (5) foi ligado através de uma ou mais das unidades  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$ . Se X no grupo amina for Cl ou Br ou suas combinações, a superfície ou material será biocida; se X no grupo amina for H, a superfície ou material não será biocida, mas a superfície ou material podem ser tornados biocidas por sua exposição a uma fonte de cloro ou bromo oxidativa. Os substratos são representados pela estrutura (9).

O composto de silano não halogenado da invenção pode ser sintetizado por reacção de uma amina heterocíclica com uma base num solvente, tal como etanol, seguida por reacção do sal de metal alcalino resultante com um halogenoalquilsilano num solvente tal como dimetilformamida

(DMF) anidra de modo que o ligante L constitua um grupo alcileno.

Alternativamente, um composto de silano não halogenado da invenção pode ser preparado por reacção de uma amina heterocíclica contendo um substituinte hidroximetilo com um aminoalquilsilano, um halogenoalquilsilano, um isocianatoalquilsilano, um isotiocianatoalquilsilano, ou uma sililureia num solvente tal como dimetilformamida anidra tal que o ligante L constitua uma unidade amina ou éter, um carbamato de alcileno, um tiocarbamato de alcileno, ou uma ureia de alcileno, respectivamente.

Alternativamente, o composto de silano não halogenado da invenção pode ser ele próprio um alcilenoamino ou alcileno-poli-amino silano ao qual não está ligada qualquer amina heterocíclica. Em geral, os materiais de partida utilizados na síntese dos compostos de silano da invenção são não dispendiosos e disponíveis comercialmente a partir de vendedores tais como Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Fisher Scientific (Pittsburgh, PA), Gelest Inc. (Tullytown, PA), Acros, Inc. (Pittsburgh, PA), e TCI America (Portland, OR).

Para o grupo 11, por exemplo, a 5,5-dimetilhidantoína pode primeiro ser sujeita a reacção com hidróxido de potássio em etanol, seguida por reacção do sal de potássio da hidantoína com cloropropiltrimetoxisilano em dimetilformamida anidra para produzir 5,5-dimetil-3-trimetoxisililpropilhidantoína de acordo com o método de Berger na Patente U.S. N°. 4 412 078. Todos os reagentes de partida necessários para preparar este monómero estão disponíveis comercialmente.

Os compostos de silano podem ser tornados biocidas por reacção dos compostos silano não halogenados correspondentes, dissolvidos em água, à temperatura ambiente com cloro livre a partir de tais fontes como cloro gasoso, branqueador de hipoclorito de sódio, hipoclorito de cálcio, cloroisocianuratos, e diclorohidantoínas. No caso das diclorohidantoínas, a unidade cloro no azoto imida deveria transferir-se para o azoto amida mais estável, se disponível. Igualmente, os compostos de silano bromados podem ser preparados por sua exposição em solução aquosa à temperatura ambiente a bromo livre a partir de fontes tais como bromo molecular líquido, brometo de sódio na presença de um oxidante tal como peroximonossulfato de potássio, e hidantoínas bromadas. A halogenação pode também ser efectuada em solventes orgânicos empregando agentes halogenantes de radical livre tais como o hipoclorito de *t*-butilo.

Os compostos de silano não halogenados ou halogenados podem ser ligados ou imobilizados a uma superfície ou material através de quer ligação covalente ou uma interacção adesiva dependendo da natureza da superfície ou material para providenciar uma superfície modificada com os compostos de silano não halogenados ou halogenados. Isto pode ser acompanhado por exposição da superfície ou material a uma solução do composto de silano não halogenado a temperaturas na gama de 0 a 300 °C, mais preferencialmente 20 a 150 °C, dependendo da natureza da superfície ou do material. A imobilização dos compostos de silano halogenados pode ser acompanhada por exposição da superfície ou do material a uma solução do composto a temperaturas na gama de 0 a 60 °C, mais preferencialmente, 20 a 40 °C, dependendo da natureza da superfície ou do material. O solvente para os

compostos de silano deverá conter pelo menos 50 % de água para ser utilizado na conversão de quaisquer grupos alcoxi (compreendendo os grupos  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  na estrutura II) em grupos hidroxilo de modo a providenciar sítios de ligação à superfície ou ao material. Podem também ser utilizados solventes orgânicos tais como dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, dimetilformamida, álcoois, acetona, acetato de etilo, e cloreto de metileno em conjunção com água para os compostos de silano, embora os álcoois sejam menos úteis para os compostos de silano halogenados porque protonam parcialmente o azoto do anel heterocíclico ou do grupo alcilenoamino libertando halogéneo. Pode também ser adicionada base às soluções aquosas para intensificar a solubilidade dos compostos de silano. Se a água for o único solvente utilizado, o pH deveria ser ajustado para superior a 12. Podem ser introduzidos outros aditivos nas soluções dos compostos de silano para fortalecer a ligação à superfície ou aos materiais, e.g., tiocianato de potássio para ligação a celulose. As soluções contendo os compostos de silano podem ser expostos às superfícies ou aos materiais por imersão, pulverização, difusão, e semelhantes. Após secagem da solução na superfície, deveria ser realizado o endurecimento a alguma temperatura (que depende da composição da superfície ou do material, e.g., 25 °C para papel, 95 °C para fibras de algodão e vidro) durante 15 a 30 minutos.

Os compostos de silano não halogenados ou halogenados podem também ser polimerizados para formar compostos de siloxano antes de os ligar a superfícies por sua exposição a um ácido tal como ácido clorídrico em misturas de etanol e água, ou apenas água. A reacção é ilustrada na FIGURA. As

unidades heterocíclicas podem ser introduzidas antes ou depois da polimerização.

A superfície ou o material podem ser tornados biocidas se o silano ou os compostos de siloxano não halogenados forem imobilizados na superfície por exposição a uma fonte de halogéneo oxidativo, tal como uma solução aquosa de branqueador de hipoclorito de sódio, hipoclorito de cálcio, cloroisocianuratos, e diclorohidantoínas; ou uma solução orgânica de hipoclorito de *t*-butilo, para cloração, ou uma solução aquosa de bromo molecular líquido, brometo de sódio na presença de um oxidante tal como peroximonossulfato de potássio, e hidantoínas bromadas para bromação. Por exemplo, pode ser utilizada uma solução aquosa de CLOROX a 10 % para cloração eficiente que pode ser consumada à temperatura ambiente por pulverização ou imersão da superfície ou material na mesma. Após a halogenação, a superfície ou material deveria ser deixada secar ao ar a temperaturas até 40 °C (é preferível a temperatura ambiente se o tempo o permitir) e enxaguada com água. A superfície ou material modificado irá em seguida exibir propriedades biocidas para vários períodos de tempo dependentes da composição da superfície ou material, do padrão de utilização (contacto com organismos e necessidade de halogéneo), e da temperatura de armazenagem. Quando o teor de halogéneo ligado se torna demasiado baixo para actividade biocida eficiente, a superfície ou material modificado podem ser recarregados com halogéneo da mesma maneira que no carregamento original indicado acima.

Uma concretização alternativa de ligar as unidades biocidas a superfícies é ligar primeiro um silano ou um composto siloxano contendo um grupo funcional alquilo nucleofílico

substituído à superfície, e em segundo lugar, ligar o grupo *N*-halamina heterocíclica ou amina heterocíclica ao silano ou siloxano ligado através de uma reacção de substituição nucleofílica. Por exemplo, o aminopropiltriethoxysilano pode estar ligado a uma superfície, e em seguida a funcionalidade amino pode ser sujeita a reacção com 3-hidroxiethylhydantoina para produzir uma hidantoina ancorada que pode em seguida ser halogenada *in situ* como descrito acima para tornar a superfície biocida. Alternativamente, o aminopropiltriethoxysilano ligado poderia ser directamente halogenado *in situ* como descrito acima para se conseguir uma superfície biocida. Em geral, o halogéneo será estabilizado numa extensão maior quando ligado a azoto numa unidade heterocíclica como oposto a uma unidade acíclica.

Crê-se que mecanismo de acção das superfícies e materiais biocidas produzidos como descrito aqui seja um resultado de contacto superficial do organismo com cloro ou bromo ligado covalentemente aos grupos funcionais heterocíclicos no silano ligado. Os átomos de cloro ou bromo são transferidos para as células dos microrganismos onde causam inactivação através de um mecanismo não completamente compreendido, mas provavelmente envolvendo a oxidação de grupos essenciais contidos nas enzimas que compreendem os organismos.

Uma vantagem marcada das superfícies e materiais biocidas desta invenção sobre a tecnologia anterior é que as superfícies e materiais possuem uma actividade biocida muito mais efectiva contra microrganismos patogénicos, tais como *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, encontrados em aplicações médicas que os biocidas

comerciais tais como os sais de amónio quaternário. As superfícies e materiais biocidas servem uma função dual:

(1) inactivação de agentes patogénicos provocadores de doença, e (2) inactivação de microrganismos provocadores de odor. Por esta razão, a invenção irá possuir utilização generalizada em instalações médicas tais como hospitais, serviços de enfermagem, e laboratórios de investigação. Deveria também ser útil para aplicações biocidas numa variedade de outras instalações industriais, e assim como em casa.

As superfícies e materiais representativos que podem ser tornados biocidas com esta invenção incluem envelopes, batas cirúrgicas, máscaras, e luvas, placas, ligaduras, esponjas, protecções de expositores e de mesa, artefactos de vidro, e assim como artigos feitos de plástico, fibras sintéticas, madeira, quitina, quitosana, calda de cimento, selante de látex, porcelana, películas acrílicas, vinilo, poliuretanos, tubagem de silício, mármore, e metais.

## **EXEMPLOS**

### **EXEMPLO 1**

#### **PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO SILANO NÃO HALOGENADO REPRESENTATIVO**

Foram preparados dois derivados de trialcoxisililpropilhidantoína de acordo com um procedimento semelhante ao descrito na Patente U.S. Nº. 4 412 078.

Um balão de fundo redondo de três tubuladuras de um litro, foi adaptado com um condensador, ampola de adição, e

termómetro. Ao balão foi adicionada uma mistura de 500 mL de etanol, 64,0 g (0,5 mol) de 5,5-dimetilhidantoína (Acros, Inc.), e 28,0 g (0,5 mol) de hidróxido de potássio. A mistura foi aquecida ao ponto de ebulição até a solução se tornar transparente. Em seguida o sal de potássio sólido da 5,5-dimetilhidantoína foi isolado por evaporação do solvente etanol e da água produzida na reacção sob pressão reduzida. Este sal foi seco sob vácuo a 60 °C durante quatro dias para formar o sal de potássio anidro. O sal seco foi em seguida colocado novamente no balão de um litro onde foi misturado com 500 mL de *N,N*-dimetilformamida (DMF) anidra, e a mistura foi aquecida a 60 °C até ser formada uma solução transparente. Em seguida foram adicionados 120,4 g (0,5 mol) de 3-cloropropiltriétoxisilano (Aldrich Chemical Company) gota a gota durante um período de uma hora com agitação à temperatura ambiente. A mistura foi em seguida aquecida a 95 °C durante 4 horas, arrefecida, e o cloreto de potássio produzido na reacção foi removido por filtração. O solvente DMF foi removido por destilação para produzir 150,0 g de um óleo viscoso, castanho identificado como 3-triétoxisililpropil-5,5-dimetilhidantoína, sendo o rendimento 90,3 % do teórico. O produto foi purificado adicionalmente por destilação sob pressão reduzida (16 mm Hg, fracção recolhida a 235 - 238 °C) para caracterização elementar e espectroscópica. Anal. Calcd. para  $C_{14}H_{28}SiN_2O_5$ : C, 50,6; H, 8,4; N, 8,4. Encontrada: C, 50,3; H, 8,4; N, 9,0.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  0,61 (2H), 1,22 (9H), 1,43 (6H), 1,73 (2H), 3,48 (2H), 3,82 (6H), 7,17 (1H). IR (KBr) 740, 813, 1081, 1104, 1713, 1774, 2879, 2989, 3279, 3485  $cm^{-1}$ . MS (CI/ $CH_4$ )  $m+1$ , 333.

Um procedimento análogo ao descrito acima utilizando 3-cloropropiltrimetoxisilano (Aldrich Chemical Company)

providenciou 3-trimetoxisisilylpropyl-5,5-dimetilohidantoína como um óleo castanho (8 mm Hg, fracção recolhida 194-195 °C), sendo o rendimento 92,0 % do teórico.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,62 (2H), 1,43 (6H), 1,71 (2H), 3,53 (11H), 7,07 (1H). IR (KBr) 740, 812, 1091, 1450, 1712, 1773, 2835, 2959, 3000-3400  $\text{cm}^{-1}$ .

## EXEMPLO 2

### PREPARAÇÃO E EFICÁCIA BIOCIDA DE UM COMPOSTO SILANO CLORADO REPRESENTATIVO

Uma porção (6,11 g, 0,021 mol) de 3-trimetoxisisililpropilhidantoína, preparado como descrito no Exemplo 1, foi dissolvida em 30 mL de cloreto de metileno num Erlenmeyer de 125 mL. Em seguida 2,30 g (0,021 mol) de hipoclorito de *tert*-butilo, preparado de acordo com o método de Mintz, *et al.* (Org. Syn. 1969, 49:9-12), foram adicionados à temperatura ambiente, e o balão foi rolhado, e a mistura foi deixada em repouso à temperatura ambiente durante 3 horas com exclusão da totalidade da luz. Foi empregue evaporação sob vácuo para remover o álcool *tert*-butilico produzido na reacção. O produto, 1-cloro-3-trimetoxisisililpropil-5,5-dimetilhidantoína, foi produzido como um óleo amarelo com um rendimento de 89,7 %. Foi armazenado a 4 °C na ausência de luz até à utilização. O teor de cloro total foi determinado ser 10,36 % por titulação iodométrica/tiossulfato quando comparado ao valor teoricamente possível de 10,94 %. O sinal de  $^1\text{H}$  RMN a  $\delta$  7,07 para 3-trimetoxisisililpropilhidantoína extinguiu-se por cloração indicando a presença de cloro na posição 1 da unidade hidantoína.

Uma solução do composto silano clorado 100,8 mg/L, preparada como descrito acima, contendo um teor de cloro total de 11,02 mg/L em água livre de demanda de cloro a pH 7 foi exposta a bactérias *S. aureus* (ATCC 6538) durante tempos de contacto de 5, 10, 30, e 60 min à temperatura ambiente. Após o contacto com as bactérias, a acção desinfectante subsequente foi extinta por adição de tiosulfato de sódio 0,02 N. Diluições em série foram em seguida colocadas em placas sobre de agar de soja tripticase, e as contagens das colónias foram efectuadas após 48 horas de incubação a 37 °C. Não foi detectado crescimento nas placas indicando uma inactivação completa (> 4,9 logs) para todos os tempos de contacto. Assim, o composto de silano clorado é biocida sob as condições testadas. Não foram avaliados tempos de contacto inferiores, nem concentrações inferiores.

### **EXEMPLO 3**

#### **PREPARAÇÃO DE PAPEL BIOCIDA**

Pequenos pedaços de envelopes de escritório comercial brancos e castanhos foram cortados em quadrados pequenos. Uma solução aquosa alcalina a 2 % (pH 3 por adição de NaOH) de 3-trietoxisisililpropil-5,5-dimetilhidantoína, foi preparada como descrito no Exemplo 1, e pulverizada a partir de um frasco atomizador em ambos os lados das amostras de papel até que se tornaram saturados. Em seguida as amostras húmidas foram curadas até à secura a 60 °C durante 15 minutos. As amostras curadas foram em seguida pulverizadas em ambos os lados com branqueador CLOROX a 10 % até à saturação, deixadas repousar à temperatura ambiente durante 10 minutos, enxaguadas 5 vezes com porções de 50 mL de água livre de demanda de cloro, e secas à temperatura

ambiente. As amostras foram armazenadas num exsiccador de vácuo até utilização para caracterização analítica e microbiológica.

Foi utilizado um procedimento de titulação iodométrica/tiossulfato para determinar os carregamentos de cloro nos quadrados dos dois tipos de papel como uma função do tempo depois da cloração. Os dados são apresentados na Tabela 1.

TABELA 1. ESTABILIDADE DO CLORO EM AMOSTRAS DE PAPEL

Tipo de Amostra	Tempo desde a Cloração (d)	% de Carregamento de Cl	Carregamento de Cl mg/cm <sup>2</sup>
Branco	0	0,823	0,055
Branco	14	0,82	0,049
Branco	21	0,79	0,047
Branco	28	0,79	0,0454
Branco	36	0,781	0,0448
Castanho	0	0,51	0,0344
Castanho	14	0,50	0,032
Castanho	21	0,499	0,034
Castanho	28	0,488	0,033
Castanho	36	0,464	0,032

A partir dos dados da Tabela 1, pode ser concluído que as amostras de papel tratadas estabilizaram o cloro muito bem durante um período de 36 dias.

As amostras de papel clorado recentemente (branco e castanho) foram também expostas a bactérias de *S. aureus* (ATCC 6538). As amostras de controlo consistiram em papel tratado, mas não clorado, e papel clorado, mas não tratado. Os dados são apresentados na Tabela 2.

TABELA 2. INACTIVAÇÃO DE *S. AUREUS* POR AMOSTRAS DE PAPEL

Tipo de Amostra	Redução Logarítmica em 1 Min	Redução Logarítmica em 5 Min	Redução Logarítmica em 10 Min	Redução Logarítmica em 30 Min
Branco contr.	0	0	0	0
Branco Cl	0,1	3,0	> 5,4 <sup>a</sup>	> 5,4
Castanho Contr.	0	0	0	0
Castanho Cl	1,9	4,6	> 5,3	> 5,3
<sup>a</sup> Os > indicam que não puderam ser detectadas colónias sobreviventes				

A partir dos dados da Tabela 2, pode ser concluído que ambos tipos de papel tratado foram eficazes na destruição das bactérias. Um controlo não tratado que foi sujeito ao mesmo procedimento de cloração produziu uma redução logarítmica de cerca de 1 durante 1 hora de contacto, mas é claro que a maioria da inactivação da bactéria pelas amostras tratadas cloradas pode ser atribuída à ligação cloro na unidade hidantoína.

Foram obtidos resultados semelhantes com pastas de arquivo de papel comercial.

#### EXEMPLO 4

##### PREPARAÇÃO DE ALGODÃO BIOCIDA

Amostras de tecido de Roupas Estampadas de Algodão 100% Branqueado Estilo 400 (Testfabrics, Inc.) foram tratadas com 3-trietoxisililpropil-5,5-dimetilhidantoína, preparada como descrito no Exemplo 1, da seguinte maneira. Um banho de tratamento foi preparado contendo 5,0 g de 3-trietoxisililpropil-5,5-dimetilhidantoína, 3,0 g de tiocianato de potássio, 50 ml de etanol, e 50 ml de água. Após 1 hora de equilíbrio da mistura do banho, as amostras

de tecido de algodão foram impregnadas no banho durante 10 min. Após secagem parcial ao ar à temperatura ambiente, as amostras de tecido foram curadas durante 1 hora a 95 °C. As amostras de tecido foram seguidamente imersas numa solução de detergente líquido a 0,5 % durante 15 min, lavadas com água da torneira, e deixadas secar ao ar à temperatura ambiente. Foi descoberto que este tratamento produziu uma percentagem média no ganho de peso das amostras de tecido de  $5,5 \pm 0,6$  %; para um tratamento idêntico excepto com a omissão de KSCN a média do ganho de peso foi de  $4,7 \pm 0,3$  %. As amostras de tecido foram carregadas com cloro por imersão numa solução de CLOROX a 10 % durante 30 min à temperatura ambiente, lavadas completamente com água livre de demanda de cloro até as tiras de teste mostrarem menos que 0,2 mg/l de cloro livre na água de lavagem, e seguidamente secas ao ar à temperatura ambiente. Foi descoberto que o carregamento de cloro médio nas amostras de tecido foi de  $0,61 \pm 0,14$  %; sem a utilização de KSCN o carregamento de cloro médio foi  $0,49 \pm 0,07$  %. As amostras de tecido foram guardadas num exsiccador de vácuo até utilização.

Para fins de comparação, foi também utilizado um composto de amónio quaternário biocida (cloreto de dimetiloctadeciltrimetoxisililpropilamónio, Aldrich Chemical Company) para tratar amostras de tecido de algodão num banho semelhante ao que descrito acima (com e sem KSCN). A % de adição de peso média foi de 14,7 %.

As amostras de tecido de algodão tratado foram expostas a *S. aureus* (ATCC 6538) e *Escherichia coli* (ATCC 2666) a uma concentração de entre  $10^8$  e  $10^9$  CFU/ml em solução tampão de fosfato a pH 7 utilizando uma versão modificada de AATCC

Método 100. As amostras de tecido forma extintas com solução de tiossulfato de sódio 0,02 N a tempos de contacto de 10, 30, 60, e 120 min. Diluições em série das soluções que contactam as amostras de tecido foram colocadas em placas de nutriente de agar, incubadas durante 48 horas a 37 °C, e foram feitas contagens das placas para determinar a presença de bactérias viáveis. Foi descoberto que todas as colónias de *S. aureus* (> 5,7 logs) foram inactivadas pelas amostras de tecido tratado com 3-trietoxisililpropil-5,5-dimetilhidantoína (com ou sem KSCN no banho de tratamento) no intervalo de tempo de contacto de 10-30 minutos; enquanto que, as amostras de tecido tratadas com o sal de amónio quaternário experimentaram após uma redução logarítmica de 1,8 aos 30 minutos. A amostra de controlo (algodão embebido em branqueador a 10 %, enxaguado e seco) originou apenas uma redução logarítmica de 0,4 aos 30 minutos. Foi descoberto que todas as *E. coli* (> 5,9 logs) foram inactivadas pelas amostras de tecido tratadas com 3-trietoxisililpropil-5,5-dimetilhidantoína (com ou sem KSCN no banho de tratamento) no intervalo de tempo de contacto de 60-120 minutos; enquanto que, as amostras de tecido tratadas com o sal de amónio quaternário só experimentaram uma redução logarítmica de 2,5 neste intervalo de tempo de contacto. A amostra de controlo (algodão embebido em branqueador a 10 %, enxaguado, e seco) originou uma redução logarítmica de 0 aos 120 minutos.

Pode ser concluído que o tecido de algodão tratado com 3-trietoxisililpropil-5,5-dimetilhidantoína (com ou sem KSCN no banho de tratamento) é biocida. Além disso, o derivado de hidantoína é mais eficaz que o biocida quaternário, e parece ser um pouco mais eficaz contra a bactéria Gram

positiva *S. aureus* que contra a bactéria Gram negativa *E. coli*.

Os testes de lavagem demonstraram que o tecido de algodão tratado pela 3-trietoxisililpropil-5,5-dimetilhidantoína retém cerca de 34 % do seu cloro ligado após 50 ciclos de lavagem. Pode ser utilizada uma solução de branqueador a 1% para cloração se o tempo de contacto for 30 minutos.

Um teste de estabilidade durante a armazenagem a seco foi também conduzido em amostras de algodão revestido com 3-trietoxisililpropil-5,5-dimetilhidantoína. Metade das amostras foram revestidas num banho contendo 8 % da 3-trietoxisililpropil-5,5-dimetilhidantoína em etanol a 50 % em solução aquosa. A outra metade foi tratada da mesma maneira excepto que foi adicionado KSCN ao banho de tratamento como descrito acima. As condições de cloração e o método analítico de medição dos carregamentos de cloro foram os mesmos que discutidos acima. As amostras foram guardadas em sacos de plástico à temperatura ambiente; os sacos não foram fechados hermeticamente. O carregamento de cloro médio para as amostras tratadas na presença de KSCN declinou de 0,776 % para 0,680 % durante um período de 50 dias. Para as amostras não tratadas na presença de KSCN, o declínio foi de 0,620 % para 0,540 % durante o mesmo período de 50 dias. Pode ser concluído que as amostras de algodão revestido foram razoavelmente estáveis à perda de cloro na armazenagem a seco.

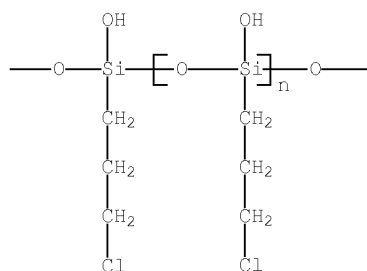
Finalmente, foram realizados testes de resistência à tracção em fibras de algodão revestido. Foi descoberto que o declínio médio na resistência à tracção por revestimento das fibras de algodão com 3-trietoxisililpropil-5,5-

dimetilhidantoína foi cerca de 8,7 %; a cloração causou uma perda adicional de apenas 0,6 %. Neste caso as medições foram feitas no dia de cloração. Deveria ser esperado um declínio adicional na resistência com o tempo após a cloração e com a frequência de recloração, uma vez que o branqueamento é conhecido provocar degradação lenta nas fibras de algodão.

#### EXEMPLO 5

##### PREPARAÇÃO E TESTE DE UM COMPOSTO DE SILOXANO REPRESENTATIVO

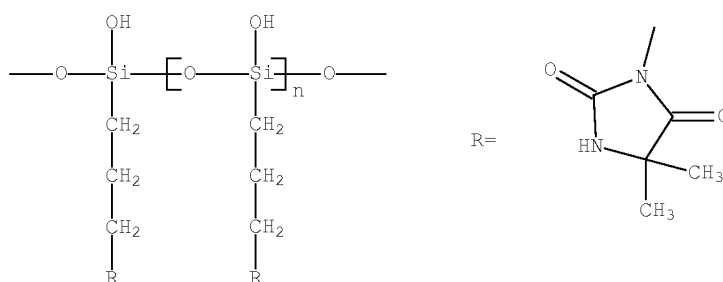
Uma forma polimérica de 3-cloropropilsiloxano foi preparada como se segue. Num balão de 500 ml, foram misturados 72,14 g (0,3 mol) de 3-cloropropiltrietoxissilano com 100 ml de etanol, e enquanto a mistura é agitada, foram adicionados 77,8 g de ácido clorídrico concentrado gota a gota. A mistura foi seguidamente sujeita a refluxo durante 5 horas seguido de remoção de água e etanol para produzir um óleo viscoso. O óleo foi mantido a 80 °C sob vácuo de cerca de 4000 Pa (30 mm Hg) durante 15 horas. O polímero (41,0 g) foi obtido num rendimento de 99 % por unidade baseado na estrutura proposta adiante.



Uma análise elementar baseada na estrutura proposta originou: Calcd. para  $\text{C}_3\text{H}_7\text{SiO}_2\text{Cl}$ : C, 26,00; H, 5,05; Cl,

25,63. Encontrado: C, 28,67; H, 4,85; Cl, 26,56.  $^1\text{H}$  RMN ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  0,76 (2H), 1,79 (2H), 3,33 (1H), 3,60 (2H).

Seguidamente foi preparado o sal de potássio de 5,5-dimetilhidantoína pela adição lenta de 14,98 g (0,267 mol) de hidróxido de potássio a 34,21 g (0,267 mol) de 5,5-dimetilhidantoína em 100 ml de DMF com agitação num balão de 500 ml. A mistura foi agitada adicionalmente à temperatura ambiente durante 30 minutos. Seguidamente foram adicionados 37,0 g (0,267 mol por unidade) do polímero de 3-cloropropilsiloxano em 100 ml de DMF à mistura, que foi mantida a 100 °C durante 6 horas com agitação. O sal de cloreto de potássio produzido e o solvente DMF foram removidos por filtração e evacuação, respectivamente, para originar 59,2 g de rendimento bruto (96,4 %) de óleo viscoso. O óleo viscoso foi mantido adicionalmente a 150 °C sob vácuo de cerca de 4000 Pa (30 mm Hg) durante 8 horas. O produto polimérico foi um sólido branco à temperatura ambiente produzido com um rendimento elevado baseado na estrutura proposta abaixo.



Uma análise elementar baseada na estrutura proposta originou: Calcd. para  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{SiN}_2\text{O}_4$ : C, 41,74; H, 6,09; N, 12,17; Cl, 0,00. Encontrado: C, 41,69; H, 6,14; N, 12,03; Cl, <0,25.  $^1\text{H}$  RMN ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  0,52 (2H), 1,26 (6H), 1,52 (2H), 3,29-3,36 (3H), 8,16 (1H); IV (KBr) 774, 1122, 1281,

1352, 1422, 1452, 1709, 1772, 2935, 2977, 3000-3600  $\text{cm}^{-1}$ . As bandas de infravermelho a 1709 e 1772  $\text{cm}^{-1}$  são indicativas da presença do anel hidantoína no polímero de siloxano.

O polímero de siloxano descrito acima foi revestido com tecido de 100% de algodão. Isto foi consumado por imersão de amostras de tecido do material durante cerca de 2 minutos à temperatura ambiente num banho contendo 5 g de polisiloxano, 70 ml de etanol, e 40 ml de água. As amostras de tecido foram curadas a 130 °C ao ar durante 20 minutos, seguidamente imersas em detergente líquido a 1,5 % durante 15 minutos à temperatura ambiente, e em seguida enxaguadas completamente com água. Depois da secagem ao ar a 50 °C durante 30 minutos, as amostras de tecido foram seguidamente imersas em CLOROX a 5 % à temperatura ambiente durante 45 minutos, enxaguadas completamente com água, e secas ao ar a 50 °C durante 30 minutos para remover qualquer cloro livre presente. Uma titulação iodométrica/tiossulfato indicou um carregamento de cloro no material de algodão de cerca de 0,42 %.

Uma avaliação biocida de amostras de tecido de algodão representativas utilizando o procedimento delineado no Exemplo 4 mostrou que o tratado material produziu uma redução logarítmica de 1,7 de bactérias *S. aureus* num intervalo de tempo de contacto de 10-30 minutos, mas uma redução logarítmica de 7,6 (inactivação total) no intervalo de 30-60 minutos. Assim foi requerido um tempo de contacto mais prolongado para o revestimento de polímero de siloxano clorado que para o revestimento de monómero de silano descrito no Exemplo 4, mas o carregamento de cloro foi

também inferior em 14,3 %, de modo que este resultado não foi inesperado.

TABELA 3. EFEITOS DOS TESTES DE LAVAGEM EM AMOSTRAS DE TECIDO DE ALGODÃO REVESTIDAS

Tipo de Revestimento (Monômero, M) (Polímero, P)	Cloração Antes da Lavagem	Cloração Após a Lavagem	Ciclos de Lavagem	% de Carregamento de Cloro Médio
M	Não	Sim	5	0,26
M	Não	Sim	10	0,15
M	Não	Sim	50	0,03
P	Não	Sim	5	0,21
P	Não	Sim	10	0,18
P	Não	Sim	50	0,05
M	Sim	Não	5	0,42
M	Sim	Não	10	0,41
M	Sim	Não	50	0,10
P	Sim	Não	5	0,25
P	Sim	Não	10	0,20
P	Sim	Não	50	0,13
M	Sim	Sim	5	0,394
M	Sim	Sim	10	0,388
M	Sim	Sim	50	0,133
P	Sim	Sim	5	0,263
P	Sim	Sim	10	0,247
P	Sim	Sim	50	0,146

Finalmente, foi realizado um teste de lavagem em amostras de tecido de algodão contendo o revestimento de monômero de 3-trietoxisililpropil-5,5-dimetilhidantoína e o revestimento de polisiloxano, cada um clorado e não clorado, para fins de comparação. Foram preparados dois banhos de tratamento, um contendo uma solução a 8 % de 3-trietoxisililpropil-5,5-dimetilhidantoína numa solução a 50 % de etanol em água, o outro contendo uma solução a 8 % de polímero siloxano preparada como descrito acima numa solução de etanol a 66,7 % em água. Amostras idênticas de tecido de algodão foram imersas nos dois banhos durante 2,5 minutos à temperatura ambiente, curadas com ar a 130 °C durante 20 minutos, imersas em detergente líquido a 1,5 % à

temperatura ambiente durante 15 minutos, enxaguadas completamente com água, e secas com ar a 50 °C durante 30 minutos. Seguidamente uma metade das amostras de tecido de cada tipo foi clorada por imersão em CLOROX a 5 % à temperatura ambiente durante 45 minutos. Estas amostras cloradas foram enxaguadas completamente com água e secas com ar a 50 °C durante 30 minutos para remover todo o cloro livre adsorvido. Foram realizadas titulações iodométrica/tiossulfato em amostras representativas para determinar os carregamentos iniciais de cloro. O carregamento de cloro médio para as amostras revestidas com monómero de silano foi de 0,61 %; para as amostras revestidas com polímero de siloxano, o carregamento de cloro médio foi de 0,40 %. Seguidamente todos os tipos de amostras de tecido revestidas foram sujeitas a ciclos de lavagem em lavandaria utilizando o Método de Teste 61 da AATCC (Procedimento Teste 2A). As amostras foram avaliadas após 5, 10, e 50 ciclos de lavagem para retenção dos revestimentos. Aquelas amostras não cloradas antes da lavagem foram cloradas pelo procedimento descrito acima de modo a avaliar quanto cloro poderia estar carregado depois de um número variável de ciclos de lavagem. Aqueles clorados antes da lavagem foram divididos em dois grupos sendo metade avaliada relativamente ao carregamento de cloro sem re-cloração, sendo a outra metade re-clorada e em seguida avaliada relativamente ao carregamento de cloro. Três observações são claramente evidentes a partir dos dados da Tabela 3. Primeiro, ambos os revestimentos de silano e de siloxano são parcialmente perdidos por lavagens sucessivas. Segundo, a pré-cloração reduz a taxa da perda, provavelmente devido ao incremento da hidrofobicidade da superfície, reduzindo assim a taxa de hidrólise dos revestimentos de siloxano. Terceiro, o revestimento de

siloxano, que não é clorado a um nível elevado como o do silano por cloração inicial, é perdido a uma velocidade menor que é o revestimento de silano. Para todos os revestimentos, a eficácia biocida seria pelo menos parcialmente regenerada por re-cloração após 50 ciclos de lavagem. Muito provavelmente, uma concentração baixa de branqueador adicionado a ciclos de lavagem deveria manter a actividade biocida do material de algodão durante o tempo de vida útil do material.

#### **EXEMPLO 6**

##### **PREPARAÇÃO ALTERNATIVA E TESTE DE UM COMPOSTO DE SILOXANO REPRESENTATIVO**

A um balão de fundo redondo de uma tubuladura foram adicionados 35 g de 3-trietoxisisililpropil-5,5-dimetilhidantoína, preparada como descrito no Exemplo 1, 18 ml de etanol, 36 ml de água, e 0,25 a 0,5 ml de ácido clorídrico diluído (1:1 em volume) tal que o pH final estava no intervalo 3,5 a 5,5. A mistura foi sujeita a refluxo com agitação durante 5 horas e seguidamente colocada num copo de precipitação aberto que foi deixado num forno de vácuo a 60 °C durante 3 horas, seguidamente a 100 °C durante 3 horas, em seguida a 130 °C durante 2 horas, e finalmente a 170 °C durante 2 horas. O sólido brilhante resultante estava numa forma polimérica de 3-trihidroxisisililpropil-5,5-dimetilhidantoína. O material não foi caracterizado a não ser pelo seu desempenho como notado abaixo.

O material polimérico preparado como descrito acima foi seguidamente utilizado para revestir as superfícies de tendas militares, madeira, vidro, alumínio, e algodão. Para

o material das tendas militares, foram dissolvidos 2 g de polímero em 40 ml de etanol para produzir uma solução a 5 %. Amostras de tecido do material das tendas cortadas em rectângulos de 3 cm x 4 cm foram imersas na solução de polímero durante 2 a 3 minutos e seguidamente secas à temperatura ambiente durante 48 horas. Seguidamente o revestimento de polímero foi clorado por imersão das amostras de tecido em CLOROX a 10 % durante 30 minutos à temperatura ambiente. Após lavagem e secagem à temperatura ambiente, o carregamento de cloro na superfície de cada amostra de tecido foi determinado utilizando titulação iodométrica/tiossulfato. O carregamento foi em média de  $4,2 \times 10^{16}$  átomos de Cl por  $\text{cm}^2$  após a cloração inicial. Algumas das amostras de tecido foram reduzidas em tiossulfato e recarregadas. O carregamento de cloro médio após a recarga foi de  $5,3 \times 10^{16}$  átomos de Cl por  $\text{cm}^2$ . As amostras de tecido não foram testadas relativamente à eficácia biocida, mas na nossa experiencia, qualquer superfície contendo um carregamento de cloro de pelo menos  $1 \times 10^{16}$  átomos por  $\text{cm}^2$  será biocida.

O mesmo material polimérico foi seguidamente colocado como revestimento em madeira (Tulip Poplar). Neste caso foi utilizada uma solução do polímero a 2,8 % em etanol. Os blocos de madeira possuindo as dimensões de 5 cm X 3,8 cm X 1,9 cm foram revestidos com a solução de polímero utilizando um cotonete de algodão. Os blocos foram secos ao ar e seguidamente endurecidos a 120 °C durante 1 hora. Seguidamente foi realizada a cloração por imersão em CLOROX a 10 % durante 30 minutos à temperatura ambiente. Após lavagem completa com água e secagem ao ar, uma titulação iodométrica/tiossulfato indicou que o carregamento médio de cloro foi de  $1,57 \times 10^{17}$  átomos de Cl por  $\text{cm}^2$ , que deveria

originar eficácia biocida excelente. O tratamento análogo de vidro (lâminas de microscópio FISHER) e alumínio (Folha de alta resistência REYNOLDS) originou carregamentos de cloro que foram em média de  $1,32 \times 10^{17}$  átomos de Cl por  $\text{cm}^2$  e  $1,15 \times 10^{17}$  átomos de Cl por  $\text{cm}^2$ , respectivamente.

Também, uma solução contendo 2,5 g de polímero em 100 ml de etanol (2,5 %) foi agitada numa garrafa de plástico (PET) e seguidamente removida. A solução foi deixada secar na superfície interior da garrafa, seguidamente curada durante 1 hora a 65 °C. Seguidamente a garrafa foi cheia com CLOROX a 10 % durante 30 minutos à temperatura ambiente. Após enxaguagem completa com água e secagem ao ar, uma titulação iodométrica/tiossulfato indicou que o carregamento de cloro médio foi de  $5,3 \times 10^{16}$  átomos de Cl por  $\text{cm}^2$ .

Finalmente, foram testadas amostras de tecido de 100 % de algodão. Neste caso 10 ml da solução de polímero sujeita a refluxo (o sólido não foi isolado) foram misturados com 100 ml de uma solução 50 % de etanol/50 % de água num copo de precipitação. As amostras de tecido de algodão (7 g) foram imersas na solução durante 3 minutos, em seguida parcialmente secas ao ar à temperatura ambiente, e seguidamente curadas a 150 °C durante 30 minutos. Após imersão em CLOROX a 5 % durante 20 minutos, as amostras de tecido foram enxaguadas e secas à temperatura ambiente. O carregamento de cloro médio de diversas amostras de tecido foi determinado por titulação iodométrica/tiossulfato como sendo de 0,438 % de Cl. Seguidamente as outras amostras de tecido tratadas foram sujeitas a ciclos de lavagem em lavanderia utilizando o Método de Teste AATCC 61 (Procedimento de Teste 2A) seguida por determinação analítica do carregamento de cloro como uma função do

número de ciclos de lavagem. Depois de 5, 10, e 50 ciclos de lavagem os carregamentos de cloro foram em média 0,282 %, 0,279 %, e 0,165 %, respectivamente. Um carregamento de mesmo 0,165 % de Cl deveria exibir eficácia biocida razoável.

#### **EXEMPLO 7**

##### **PREPARAÇÃO DE E REVESTIMENTO COM UM COMPOSTO DE SILANO REPRESENTATIVO**

A 100 ml de etanol num balão de 250 ml foram adicionados 76,6 g (0,4 mol) de dicloro-3-cloropropilmetilsilano (Gelest, Inc.) gota a gota à temperatura ambiente durante um período de 30 minutos. A mistura foi seguidamente sujeita a refluxo enquanto era agitada durante 2 horas, e o excesso de etanol foi removido. O produto bruto (cloropropildietoximetilsilano), 81,6 g, foi obtido como um óleo viscoso com um rendimento de 96,9 %. Seguidamente 33,2 g (0,2 mol) de sal de potássio de 5,5-dimetilhidantoína, preparada como descrito no Exemplo 1, foram misturados com 42,1 g (0,2 mol) de cloropropildietoximetilsilano em 150 ml de DMF anidra num balão de 500 ml, e a mistura reaccional foi mantida a 110 °C durante 8 horas. O cloreto de potássio produzido na reacção foi removido por filtração, e o DMF por destilação em vácuo. O produto 3-dietoximetilsililpropil-5,5-dimetilhidantoína (56,47 g, rendimento 93,5 %) foi seguidamente utilizado sem purificação adicional para revestir amostras de tecido de algodão.

As amostras de tecido foram imersas numa solução de 3-dietoximetilsililpropil-5,5-dimetilhidantoína a 10% em etanol a 66,7 % em água durante 2,5 minutos à temperatura

ambiente e seguidamente curada com ar a 140 °C durante 15 minutos. As amostras de tecido tratado foram seguidamente imersas em detergente líquido a 1,5 % à temperatura ambiente durante 15 minutos, enxaguadas completamente com água, e secas com ar a 50 °C durante 30 minutos. As amostras de tecido foram seguidamente cloradas por imersão em CLOROX a 5 % à temperatura ambiente durante 45 minutos, enxaguadas completamente com água, e secas com ar a 50 °C para remover todo o cloro livre adsorvido. O carregamento de cloro foi determinado por titulação iodométrica/tiossulfato como sendo 0,733 %. Esta magnitude de carregamento deveria conferir um desempenho biocida excelente. Adicionalmente, a hidrofobicidade aumentada do revestimento devido à substituição de um grupo etoxi (hidroxi) pelo grupo alquilo metilo poderia tornar a superfície mais resistente à remoção durante a lavagem que para o revestimento descrito no Exemplo 5. Não foram ainda realizados ciclos de lavagem múltipla para o revestimento descrito neste exemplo.

#### **EXEMPLO 8**

##### **PREPARAÇÃO DE E REVESTIMENTO COM UM COMPOSTO DE SILANO REPRESENTATIVO CONTENDO UM GRUPO FUNCIONAL AMINA NO LIGANTE**

A 11,06 g (0,05 mol) de 3-aminopropiltriétoxisilano em 75 ml de etanol foram adicionados 9,52 g (0,05 mol) de 3-(2'-cloroetil)-5,5-dimetilhidantoína. A mistura foi sujeita a refluxo durante 5 horas, e seguidamente o solvente etanol foi removido sob pressão reduzida para originar 18,10 g de um óleo viscoso castanho (rendimento de 87,9 % de cloridrato de 3-[2'-(3'-triétoxisililpropil)aminoetil]-5,5-dimetilhidantoína que foi utilizado sem purificação adicional.

Foi preparado um banho contendo 5,0 g do produto bruto descrito acima em 100 ml de uma solução de etanol/água a 50 %. As amostras de tecido de algodão foram imersas no banho durante 30 minutos. As amostras de tecido foram seguidamente curadas a 95 °C durante 1 hora, seguido pela imersão em detergente líquido a 1,5 % durante 15 minutos, e enxaguadas completamente com água. Depois de secagem a 50 °C, as amostras de tecido foram cloradas com uma solução de CLOROX a 5 % durante 5 minutos à temperatura ambiente. Após uma enxaguagem completa com água, as amostras de tecido foram mantidas a 50 °C ao ar até secarem e seguidamente secas adicionalmente ao ar durante a noite à temperatura ambiente. O carregamento de cloro foi determinado como sendo 0,44 % por titulação iodométrica/tiossulfato.

O produto bruto de acima foi também utilizado para tratar areia. A areia (Areia Padrão de Ottawa, de malha 20-30, Fisher Chemicals) foi agitada num banho contendo 5 % do produto bruto e 100 ml de uma solução de etanol/água a 50 % durante 30 minutos à temperatura ambiente. A areia tratada foi recolhida por filtração, curada a 95 °C ao ar durante 1 hora, imersa em metanol durante 10 minutos, enxaguada com água, e seguidamente seca a 45 °C ao ar durante 2 horas. A areia foi seguidamente clorada por exposição à solução de CLOROX a 50 % durante 15 minutos. Após enxaguagem completa com água e secagem a 50 °C ao ar durante 2 horas, descobriu-se que o carregamento de cloro era de 0,11 % por titulação iodométrica/tiossulfato.

#### **EXEMPLO 9**

**PROPRIEDADES DE CONTROLO DE ODOR DE MATRIZ NÃO TECIDA REVESTIDA COM UM COMPOSTO DE SILANO CLORADO REPRESENTATIVO**

Foi utilizada 3-trietoxisisililpropil-5,5-dimetilhidantoína, preparada como descrito no Exemplo 1, para tratar enchimentos não tecidos tratados consistindo de 1 grama de matriz de polpa de madeira tal como é utilizada em fraldas e nos produtos de incontinência. Uma solução a 5 % preparada numa mistura de água destilada e etanol 1:1 foi aplicada a enchimentos das fibras de polpa de madeira, e foram seguidamente deixados embeber durante 5 minutos. O excesso de solução foi sugado por vácuo a partir dos enchimentos, que foram seguidamente secos num forno a 90 °C durante duas horas. Os enchimentos não tratados foram também sujeitos a exposição a água e etanol como controlos, e foram secos de forma semelhante.

Os enchimentos teste revestidos secos e enchimentos de controlo não revestidos foram seguidamente tratados por exposição a uma solução de hipoclorito de sódio a 10 % durante 15 minutos, após os quais foram enxaguados exaustivamente com água destilada, e seguidamente secos em vácuo para remover qualquer cloro livre, não ligado. Os enchimentos de controlo adicionais consistiram em polpa de madeira revestida com 3-trietoxisisililpropil-5,5-dimetilhidantoína mas não exposta à carga de branqueador de hipoclorito. Estes foram enxaguados completamente juntamente com os artigos teste, e secos sob as mesmas condições. Todos os enchimentos secos foram seguidamente deixados durante 48 horas na bancada de uma câmara de extracção de laboratório antes de serem utilizados nas experiências.

Todos os enchimentos de teste e de controlo foram seguidamente expostos a uma inoculação concebida para gerar odor a amoníaco como um resultado da acção bacteriana na

urina, eventos de simulação de uma fralda de criança ou de adulto. Cada inóculo consistiu em 1 ml de urina feminina combinada, suplementada com 50 mg de ureia, misturada com 0,1 ml de uma cultura de bactérias *Proteus mirabilis*, e dispersa uniformemente sobre a superfície do enchimento. Todos os enchimentos foram seguidamente mantidos a 37 °C durante seis horas em contentores individuais selados com parafilme. No final deste período as amostras foram removidas do incubador, e a quantidade de amoníaco gasoso no espaço de cabeça acima de cada enchimento foi medido como um indicador do grau de odor gerado na urina. As medições de amoníaco foram feitas utilizando um dispositivo de amostragem de gás Drager.

Todas as amostras de controlo no final da incubação mostraram mais que 30 ppm de amoníaco presente no espaço de cabeça acima dos enchimentos. No caso dos enchimentos revestidos com 3-trietoxisililpropil-5,5-dimetilhidantoína e halogenados com cloro, as amostras mostraram amoníaco não detectável (limite de detecção inferior, 0,25 ppm). As amostras de controlo possuíam um forte odor a amoníaco, rapidamente detectável pelo nariz humano, enquanto que as amostras acima dos enchimentos teste tratados não tinham qualquer odor detectável.

Os resultados neste exemplo mostram que a 3-trietoxisililpropil-5,5-dimetilhidantoína halogenada pode revestir fibras de polpa de madeira, e que este revestimento é altamente eficaz na inibição de produção bacteriana de odor por suspensões de bactérias na urina humana. Além disso, uma vez aplicado a fibras, este revestimento antimicrobiano não é rapidamente removido por lavagem extensiva, e secagem subsequente. As matrizes de

polpa de madeira não tecidas revestidas (celulose) e outras fibras deveriam ser excelentes como componentes de fraldas e de dispositivos de enchimento para incontinência que resistirão ao desenvolvimento de odores durante a utilização normal.

#### **EXEMPLO 10**

##### **PROPRIEDADES ANTIVIRAIS DE SUPERFÍCIES REVESTIDAS COM UM COMPOSTO DE SILANO CLORADO REPRESENTATIVO**

Superfícies macias e duras foram tratadas por exposição a uma solução de 3-trietoxisililpropil-5,5-dimetilhidantoína, como preparada no Exemplo 1, e seguidamente halogenadas com branqueador de hipoclorito, antes de serem expostas ao inóculo de um vírus (fagos MS2). Após passagem dos tempos de contacto medidos, foi tentada a recuperação de partículas de vírus infeccioso viáveis a partir de superfícies tratadas e de controlo de modo a demonstrar a eficácia na inactivação das superfícies halogenadas. As superfícies macias utilizadas nestas experiências foram amostras de tecido de têxteis de algodão tecido, e chapas cortadas de uma esponja de cozinha comum. As superfícies duras utilizadas foram azulejos de porcelana e mármore.

Para a preparação de têxteis anti-microbianos, as amostras de tecido e esponja foram imersas numa solução de 3-trietoxisililpropil-5,5-dimetilhidantoína a 5 % e secas num forno por convecção a 90 °C durante duas horas. A cloração de materiais de celulose revestidos foi consumada pela colocação destes numa câmara de lavagem de uma máquina de lavar doméstica, comum, e processados através de um ciclo de carregamento pequeno, normal em água fria, com uma enxaguagem. A solução de lavagem continha 100 ml de CLOROX

ULTRA (hipoclorito de sódio) por carga. Este procedimento foi utilizado para estimular um processo diário que poderia ser utilizado pelo consumidor para carregar fibras revestidas de têxteis tratados num ambiente doméstico. A secagem de cada carga foi feita num secador doméstico durante 30 minutos por regulação de calor média. A cloração bem sucedida de têxteis lavados foi confirmada por titulação iodométrica/tiossulfato do cloro ligado nas amostras de tecido de cada material de teste. Foi utilizado tecido não revestido, normal como um controlo nestas experiências. Os teores de cloro foram calculados e expressos em ppm de  $\text{Cl}^+$ . Estes valores para algodão foram aproximadamente 4000, e para as placas de esponja 1000-2000 ppm.

As amostras de superfícies duras foram expostas à 3-trietoxisisililpropil-5,5-dimetilhidantoína por utilização de uma esponja embebida na solução a 5 %, antes da transferência para um forno de secagem a 90 °C durante duas horas. Alternativamente, os azulejos teste foram imersos na solução a 5 %, antes da secagem. A cloração de superfícies duras foi consumada por imersão da esponja numa solução de branqueador CLOROX a 10%e deixando as amostras repousar até 20 minutos à temperatura ambiente antes de enxaguar exaustivamente com água destilada, e deixando-as secar à temperatura ambiente. Os azulejos não revestidos foram utilizados como controlos; foram expostos a hipoclorito antes da enxaguagem e secagem. Adicionalmente, as superfícies revestidas que permaneceram não carregadas com cloro foram utilizadas como controlos nas experiências de exposição a inóculos. O cloro ligado a superfícies duras foi determinado por titulação iodométrica/tiossulfato, e os teores de cloro foram expressos como  $\mu\text{g}$  de  $\text{Cl}^+$  por  $\text{cm}^2$ .

Estes valores foram de 3,3 para a porcelana, e 6,9 para o azulejo de mármore.

As exposições a inóculos para determinação de actividade antiviral de revestimentos halogenados foram efectuadas com suspensões de vírus MS2 colhidos de células hospedeiro de culturas de bactérias de *Escherichia coli* em placas de agar de soja tripticase (TSA) utilizando métodos comuns. O protocolo de teste utilizado foi uma versão ligeiramente modificada do Método 100-1998 da American Association of Textile Chemists and Colorists (AATCC). Aliquotas de um ml de uma suspensão mãe de vírus de título conhecido foram aplicadas as amostras de tecido de têxteis, 5 cm de diâmetro, para tempos de contacto definidos (ct) à temperatura ambiente. As amostras de tecido foram seguidamente tratadas com solução de tiosulfato de sódio 0,02 M para neutralizar qualquer cloro activo restante, e agitadas em água tamponada com fosfato para recuperação das partículas de vírus infeccioso. A enumeração de organismos recuperados foi consumada por diluições nas placas de cultura da solução de recuperação sobre culturas de *E. coli* em TSA. Cada partícula de vírus infeccioso recuperada neste ensaio originou o aumento de uma placa de células hospedeiro lisadas depois de 24 horas de incubação a 37 °C. Por enumeração de placas visíveis na superfície das placas de agar, foi determinada a proporção a exposição ao inóculo restante depois do contacto com as amostras de tecido. Os resultados são expressos como reduções logarítmicas de base 10 nas amostras teste quando comparadas com a recuperação das amostras de tecido de controlo não tratadas.

A inoculação de superfícies duras foi feita utilizando um protocolo com um princípio semelhante. Este foi modificado

para permitir a retenção dos inóculos da exposição em contacto com a superfície de teste dura durante todo o período de incubação. Este foi consumado pela criação de uma "sanduíche" da suspensão de inóculo entre uma lamela de cobertura de microscópio de vidro e o artigo teste. Por este meio, foram evitadas as perdas de inóculo por evaporação, e a área de superfície exacta em contacto com os organismos expostos foi prontamente calculada. A recuperação de partículas de vírus infeccioso foi novamente conseguida por agitação na solução de recuperação contendo neutralizador de tiosulfato, e os resultados de novo expressos como reduções logarítmicas de base 10 do título de vírus MS2 comparado com os controlos.

Os resultados mostraram que as amostras de celulose têxtil e de esponja revestidas com 3-trietoxisililpropil-5,5-dimetilhidantoína clorada exibiram uma capacidade assinalável para inactivar as partículas virais resistentes de fagos MS2. Reduções de aproximadamente 4 logs foram consistentemente conseguidas com substratos de celulose depois de 24 horas de contacto. Em superfícies duras os títulos foram reduzidos em aproximadamente 2 logs depois de tempos de contacto tão pequenos como 6 horas. Pequenas partículas virais não embebidas são particularmente duráveis no ambiente e geralmente não altamente susceptíveis a desactivação química. Estes dados indicaram portanto que as superfícies anti-microbianas criadas com a 3-trietoxisililpropil-5,5-dimetilhidantoína halogenada irão ter funções anti-virais demonstráveis quando utilizadas como um meio da protecção ambiental de superfícies contra a contaminação persistente por vírus.

#### **EXEMPLO 11**

#### **PROPRIEDADES ANTI-FÚNGICAS DE SUPERFÍCIES REVESTIDAS COM UM COMPOSTO DE SILANO CLORADO REPRESENTATIVO**

As superfícies macias e duras foram tratadas por exposição a uma solução de 3-trietoxisisililpropil-5,5-dimetilhidantoína, preparada como descrito no Exemplo 1. As superfícies macias utilizadas para detecção de propriedades anti-fúngicas foram têxteis tecidos compostos de fibras de polipropileno, algodão (celulose), poliéster, rayon, e placas de uma esponja de cozinha de celulose.

As superfícies duras preparadas foram folhas de cloreto de polivinilo (PVC), e azulejos de porcelana e mármore. A exposição de inóculos de superfícies preparadas consistiu em alíquotas de suspensões mãe de esporos de *Aspergillus niger* (ATCC # 1004), um bolor negro, colhido de culturas cultivadas em placas de Agar Dextrose de Batata (PDA). Os métodos de preparação das superfícies carregadas de halogéneo e os protocolos para exposição foram como descrito no Exemplo 11. Neste caso a recuperação de *Aspergillus* foi consumada pelo método de diluição em placa em PDA, e os resultados foram expressos como reduções logarítmicas de base 10 comparadas com os controlos. Os tempos de contacto variaram de 24 - 72 horas, consideravelmente mais longos que foi permitido para outros organismos devido à durabilidade bem estabelecida dos esporos de bolor negro sob uma vasta gama de condições físicas e químicas.

As concentrações de cloro nas superfícies macias testadas variaram desde aproximadamente 800 em fibras sintéticas até 4000 ppm em tecidos de rayon. As superfícies duras mostraram um intervalo desde 4,1 µg por cm<sup>2</sup> para o PVC, até 6,9 µg por cm<sup>2</sup> para os azulejos de mármore. Todas as

superfícies macias e duras testadas mostraram actividade contra o bolor negro de *Aspergillus*. Após tempos de contacto de 24 horas em algodão, foram observadas reduções de 8 logs nas concentrações de bolor, com uma redução de 4 log registada para as placas de esponja. Em fibras sintéticas foram observadas reduções de 5 log (polipropileno, poliéster) após 72 horas de contacto. Em superfícies duras as reduções logarítmicas correspondentes a 72 horas após a inoculação dos esporos foram 4 (mármore), 5 (porcelana), e 4 (vinilo).

Estes dados indicam que pode ser esperado o controlo eficaz de esporos de fungos por utilização de revestimentos halogenados de 3-trietoxisililpropil-5,5-dimetilhidantoína numa variedade de substratos macios e duros. É provável que as desvantagens de odor e descoloração negra associadas ao crescimento de bolor possam ser evitadas pela utilização destes revestimentos, e sua recarga periódica por exposição a halogéneo livre no branqueador.

## **EXEMPLO 12**

### **PROPRIEDADES ANTI-LEVEDURA DE SUPERFÍCIES REVESTIDAS COM UM SILANO HALOGENADO REPRESENTATIVO**

Superfícies macias e duras foram tratadas por exposição a soluções de 3-trietoxisililpropil-5,5-dimetilhidantoína preparada como descrito no Exemplo 1. A exposição a inóculos para determinação da actividade dirigida contra leveduras consistiu em suspensões de *Candida albicans* (ATCC # 102301) colhidas de placas de PDA. Os procedimentos para a preparação de superfícies carregadas de halogéneo, placas, e a exposição de artigos de teste foram como

descrito no Exemplo 11. A recuperação de *Candida* viável foi consumada pelo método de diluição em placa de PDA.

Todas as superfícies carregadas de halogéneo expressaram actividade contra inóculos de organismos de levedura neste teste. As reduções em leveduras viáveis na contagem das placas foram rápidas nas superfícies de algodão (5 logs em duas horas de contacto), mas demoraram mais em têxteis sintéticos (4 logs em 24 horas em poliéster). As reduções em superfícies duras de até 4 logs ocorreram em 6 horas de contacto.

Estes resultados indicam que pode ser esperado que os revestimentos anti-microbianos consistindo em 3-trietoxisisililpropil-5,5-dimetilhidantoína halogenada exerçam actividades anti-levedura poderosas em superfícies macias e duras. As leveduras, tais como *Candida*, são conhecidas por causar irritação dérmica em fraldas, provocar odores severos, e colonizar e persistir em muitas superfícies em camadas de biofilme de verdete. Os produtos contendo estes compostos poderão portanto ser úteis na redução do significado clínico e de perturbação dos micróbios de levedura.

### **EXEMPLO 13**

#### **ACTIVIDADE ANTI ESPOROS DE *BACILLUS* (BACTERIANOS) DE SUPERFÍCIES REVESTIDAS COM UM COMPOSTO DE SILANO REPRESENTATIVO**

Superfícies macias e duras foram tratadas por exposição a soluções de 3-trietoxisisililpropil-5,5-dimethylhidantoína, preparadas como descrito no Exemplo 1, e carregadas com cloro como descrito no Exemplo 10. A exposição aos inóculos

para a detecção de actividade versus esporos bacterianos foi preparada a partir de suspensões de esporos de *Bacillus subtilis*. A recuperação de organismos viáveis a partir de superfícies expostas foi efectuada em placas de TSA, e a enumeração foi consumada pelo método de diluição em placa.

As reduções mais significativas na contagem de esporos de *B. subtilis* viáveis em substratos têxteis foram obtidas após exposições prolongadas em algodão e em poliéster (> 2 logs em 96 horas), enquanto que os esporos em contacto com esponja de celulose foram reduzidos para > 5 logs no mesmo período de contacto. Em superfícies duras foram observadas reduções até 4 logs em mármore, vinilo, e porcelana quando os tempos de contacto foram estendidos até 96 horas.

Estes resultados indicaram que as superfícies anti-microbianas carregadas com cloro preparadas com revestimentos de 3-trietoxisisililpropil-5,5-dimetilhidantoína são eficazes mesmo nos estágios da bactéria mais resistentes, os esporos de organismos anaeróbicos, desde que seja permitido um contacto suficientemente longo. Isto poderá ser útil na destruição de esporos aprisionados na matriz não tecida de filtros de ar, por exemplo, ou na matriz utilizada para filtração de outros dispositivos protectores, em superfícies de condutas de ar, e noutras situações onde a exposição ocupacional de trabalhadores a tais organismos é um risco, ou nas circunstâncias onde a distribuição deliberada de tais esporos poderá ser introduzida em actos de guerra biológica ou terrorismo biológico.

#### **EXEMPLO 14**

#### **LIGAÇÃO POR CLORO DE UM COMPOSTO DE SILANO REPRESENTATIVO EM SUPERFÍCIES DURAS E MACIAS**

Uma variedade de superfícies foi revestida com o monómero de 3-trietoxisililpropil-5,5-dimetilhidantoína, preparado como descrito no Exemplo 1, seguidamente curado a várias temperaturas, e clorado com soluções diluídas de CLOROX utilizando procedimentos semelhantes àqueles discutidos nos exemplos prévios. As superfícies foram seguidamente avaliadas relativamente à sua eficácia no carregamento de cloro quer quantitativamente por titulação iodométrica/tiosulfato ou qualitativamente por visualização colorimétrica da exposição de superfícies a iodeto de potássio e solução de amido. Os materiais macios ligados ao cloro no intervalo de 500 a 5000 ppm expressos como  $\text{Cl}^+$ , enquanto as superfícies duras se ligaram a este no intervalo de  $5,8 \times 10^{16}$  a  $2,5 \times 10^{17}$  átomos de Cl por  $\text{cm}^2$ .

Os materiais seguintes mostraram eficácia na ligação de cloro no estudo: vidro, areia, cerâmica, nylon, acrilonitrilo, borracha de látex, laminados de cloreto de polivinilo, poliéster, poliuretano, TYVEK, sílica gel, quitosana, quitina, Fórmica, porcelana não vidrada, porcelana vidrada, alumínio, tubagem de silicone, películas acrílicas transparentes, aço, calda de cimento, e selante de látex. De facto, nenhum material testado falhou na ligação ao cloro após o tratamento.

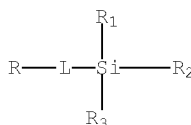
Este exemplo demonstra uma grande versatilidade da ligação de cloro a superfícies tratadas com o monómero de 3-trietoxisililpropil-5,5-dimetilhidantoína. Os outros monómeros de silano e polímeros de siloxano que são assunto desta invenção deveriam comportar-se de modo semelhante, e

se puder ser obtido um carregamento de pelo menos  $1 \times 10^{16}$  átomos de Cl por  $\text{cm}^2$ , as superfícies irão então exibir actividade biocida.

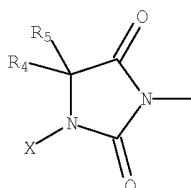
Lisboa, 12 de Maio de 2008

## REIVINDICAÇÕES

1. Um composto possuindo a estrutura



em que  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são independentemente seleccionados a partir de um grupo  $C_1-C_4$  alquilo, arilo,  $C_1-C_4$  alcoxi, hidroxi, cloro, ou  $C_1-C_4$  éster, em que pelo menos um de  $R_1$ ,  $R_2$ , ou  $R_3$  é um grupo  $C_1-C_4$  alcoxi, hidroxi, cloro, ou  $C_1-C_4$  éster; em que L é um grupo ligante; e em que R possui a estrutura



em que  $R_4$  e  $R_5$  são independentemente seleccionados a partir de um grupo  $C_1-C_4$  alquilo, arilo, ou hidroximetilo; e em que X é pelo menos um de cloro ou bromo.

2. O composto da Reivindicação 1, em que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  são independentemente seleccionados a partir de um grupo metilo, etilo, fenilo, metoxi, etoxi, ou hidroxi; em que pelo menos um de  $R_1$ ,  $R_2$ , ou  $R_3$  é um grupo metoxi, etoxi, ou hidroxi; e em que  $R_4$  e  $R_5$  são independentemente seleccionados a partir de um grupo metilo, etilo, hidroximetilo ou fenilo.

3. O composto da Reivindicação 2, em que  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são um grupo metoxi ou etoxi;  $R_4$  e  $R_5$  são metilo, e L é um grupo ligante alcileno, amina, ou éter, compreendido por 1-7

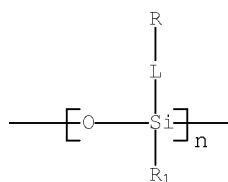
átomos de carbonos e 0-1 azoto ou oxigénio, ou L é um grupo alcileno ligante, compreendido por 1-7 carbonos e um grupo funcional carbamato, tiocarbamato, ou ureia.

4. O composto da Reivindicação 3, em que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  são independentemente seleccionados a partir de metoxi e etoxi; X é cloro ou bromo; e L é um ligante alcileno compreendido por 3 carbonos.

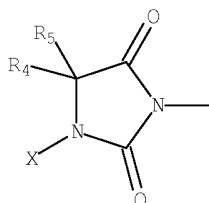
5. O composto da Reivindicação 3, em que  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são independentemente seleccionados a partir de metoxi e etoxi; X é cloro ou bromo; e L é um grupo ligante amina ou éter compreendido por 4 carbonos e 1 átomo de azoto ou oxigénio.

6. O composto da Reivindicação 3, em que  $R_1$ ,  $R_2$ , e  $R_3$  são independentemente seleccionados a partir de metoxi e etoxi; X é cloro ou bromo; e L é um grupo alcileno ligante compreendido por 4 carbonos e um grupo funcional carbamato, tiocarbamato, ou ureia.

7. Um siloxano, compreendendo a estrutura

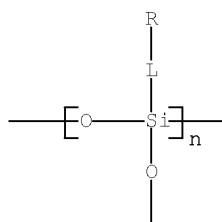


em que,  $n \geq 2$ ;  $R_1$  é pelo menos um de um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquilo, arilo,  $C_1$ - $C_4$  alcoxi, hidroxil, cloro, ou  $C_1$ - $C_4$  éster; em que L é um grupo ligante; e em que R é uma amina heterocíclica, em que R possui a estrutura

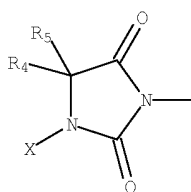


em que  $R_4$  e  $R_5$  são independentemente seleccionados a partir de um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquilo, arilo, ou hidroximetilo; e em que  $X$  é pelo menos um de hidrogénio, cloro, ou bromo.

8. Um substrato quimicamente modificado, compreendendo a estrutura

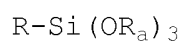


em que,  $n \geq 2$ ;  $L$  é um grupo ligante; e em que  $R$  é uma amina heterocíclica, em que  $R$  possuía a estrutura



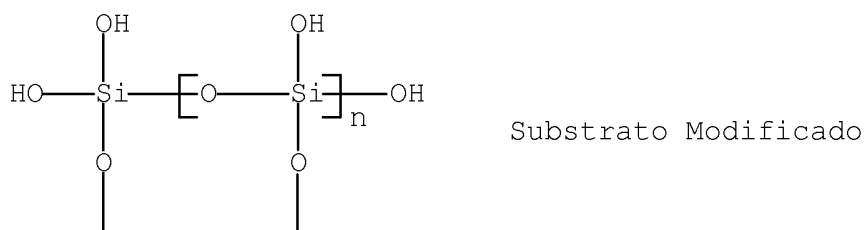
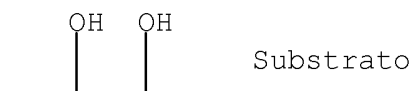
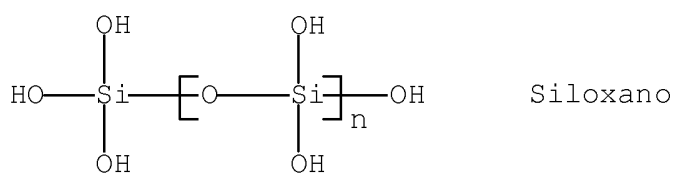
em que  $R_4$  e  $R_5$  são independentemente seleccionados a partir de um grupo  $C_1$ - $C_4$  alquilo, arilo, ou hidroximetilo; and em que  $X$  é pelo menos um de hidrogénio, cloro, ou bromo.

1/1



Alcoxisilano ( $R_a$  = alquilo)

hidrólise/condensação



R= N-Halamina, Amina Heterocíclica, ou Amina Acíclica