



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0706861-1 A2**

(22) Data de Depósito: 10/01/2007  
(43) Data da Publicação: 12/04/2011  
(RPI 2101)



(51) *Int.Cl.:*  
A61L 2/18  
B05D 5/00

(54) Título: **MÉTODO PARA FABRICAÇÃO DE UM ARTIGO MICROBICIDA EMBALADO, ARTIGOS MICROBICIDAS EMBALADOS E MÉTODO PARA BRANQUEAMENTO DE PELO MENOS UMA PORÇÃO DE UM ARTIGO MICROBICIDA**

(30) Prioridade Unionista: 13/01/2006 US 11/311,867

(73) Titular(es): 3M INNOVATIVE PROPERETIES COMPANY

(72) Inventor(es): David R. Holm, Scott A. Burton

(74) Procurador(es): CAROLINA NAKATA

(86) Pedido Internacional: PCT US2007000594 de 10/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/084295de 26/07/2007

(57) Resumo: MÉTODO PARA FABRICAÇÃO DE UM ARTIGO MICROBICIDA EMBALADO, ARTIGOS MICROBICIDAS EMBALADOS E MÉTODO PARA BRANQUEAMENTO DE PELO MENOS UMA PORÇÃO DE UM ARTIGO MICROBICIDA A presente invenção refere-se a uma composição de prata que compreende sulfato de prata, métodos de preparo de artigos microbicidas, particularmente artigos microbicidas embalados, métodos para branqueamento de artigos microbicidas e artigos microbicidas embalados.



PI0706861-1

1

**"MÉTODO PARA FABRICAÇÃO DE UM ARTIGO MICROBICIDA  
EMBALADO, ARTIGOS MICROBICIDAS EMBALADOS E MÉTODO PARA  
BRANQUEAMENTO DE PELO MENOS UMA PORÇÃO DE UM ARTIGO  
MICROBICIDA"**

5

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

Embora a cicatrização de ferimentos seja mais efetiva em ambientes úmidos, o risco de infecção bacteriana é maior. O uso de antibióticos para tratamento de infecções por bactérias pode criar resistência bacteriana. Compostos de prata são conhecidos por conferir efeitos microbicidas a uma superfície com o mínimo de risco de desenvolver resistência bacteriana. A prata é aplicada à superfície pela liberação sustentada de íons de prata a partir da superfície, quando em contato com ambientes úmidos, como um leito da ferida.

As composições de prata, como nitrato de prata e sulfadiazina de prata, são microbicidas efetivos usados em uma variedade de aplicações. Entretanto, eles são, tipicamente, não estáveis à luz, deixam uma mancha na pele com a qual eles entram em contato, e no caso de nitrato de prata, pode ser rapidamente depletado em um ambiente aquoso. O uso de sais de prata como microbicidas tem incluído o uso de agentes estabilizantes para aumentar a estabilidade à luz, como os descritos na patente n° US 2791.518 (Stokes et al.) (usando uma primeira solução de amônia, nitrato de prata e nitrato de bário; e uma segunda solução de cloreto de sódio e sulfato de sódio); e na patente n° 6.669.981 (Parsons et al.) (um sal de prata em água/solvente orgânico seguido de um ou mais agentes estabilizantes (por exemplo, sais de amônio, tiosulfatos, cloretos e/ou peróxidos)).

**DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO**

A presente invenção é direcionada a métodos de preparo de artigos microbicidas, particularmente artigos microbicidas embalados, métodos

de branqueamento de artigos microbicidas e artigos microbicidas embalados.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método para fabricação de um artigo microbicida embalado. O método inclui: preparar uma composição que compreende sulfato de prata; revestir a composição de sulfato de prata em um substrato; secar o substrato revestido para formar um  
5 artigo microbicida; colocar o artigo microbicida em material para embalagem que tem um conteúdo orgânico volátil de no máximo 100 mg por metro quadrado; e vedar o material para embalagem com o artigo microbicida nele.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método  
10 para branquear, ao menos, uma porção de um artigo microbicida. O método inclui: fornecer um artigo microbicida embalado tendo, ao menos, uma porção colorida além de branca, sendo que o artigo inclui um substrato revestido com uma composição de sal de prata incluindo, ao menos, uma porção de prata no estado zero valente, e sendo que o artigo microbicida é vedado dentro do  
15 material para embalagem, que tem um conteúdo orgânico volátil de no máximo 100 miligramas por metro quadrado ( $100 \text{ mg/m}^2$ ); e irradiar o artigo microbicida embalado para branquear, ao menos, uma porção do artigo microbicida.

Em outras modalidades, a presente invenção fornece artigos microbicidas embalados. Em uma modalidade, um artigo microbicida embalado  
20 inclui: um artigo microbicida incluindo um substrato revestido com uma composição de sulfato de prata; e embalagem tendo o artigo microbicida vedado nela; sendo que a embalagem compreende material tendo um conteúdo orgânico volátil de no máximo  $100 \text{ mg/m}^2$ .

Em determinadas modalidades preferenciais da presente  
25 invenção, os artigos microbicidas apresentam estabilidade de cor, particularmente durante e/ou após a irradiação. Neste contexto, "estabilidade de cor" significa que a cor da composição de sulfato de prata seca aplicada como revestimento sobre um substrato, não exibe uma alteração significativa

na cor e/ou na homogeneidade para o olho humano ao longo do tempo (de preferência ao menos 4 horas, com mais preferência ao menos 8 horas, ainda com mais preferência ao menos 48 horas, e ainda com mais preferência ao menos 1 semana), quando comparada à mesma composição revestida em um substrato que não foi exposto à luz (por exemplo, fluorescente, natural, UV). De preferência, "estabilidade de cor" significa que a cor da composição de sulfato de prata seca aplicada como revestimento sobre um substrato, não exibe uma alteração perceptível na cor e/ou na homogeneidade para o olho humano ao longo do tempo (de preferência ao menos 4 horas, com mais preferência ao menos 8 horas, ainda com mais preferência ao menos 48 horas, e ainda com mais preferência ao menos 1 semana), quando comparada à mesma composição revestida em um substrato que não foi exposto à luz (por exemplo, fluorescente, natural, UV).

A alteração de cor pode ser avaliada de diversas maneiras usando um número de escalas de classificação. Por exemplo, a alteração de cor pode ser avaliada pela classificação visual sob iluminação fluorescente. As amostras são comparadas a padrões de cor e determinadas em um índice com base na comparação visual. Nesta escala de classificação, 0, 1 e 2 são classificadas como "esbranquiçadas" incluindo branco a creme, 3 a 5 são classificadas como "amareladas" incluindo amarelo claro a amarelo dourado e 6 a 10 são classificadas como ferrugem a marrom escuro. A alteração de cor é a diferença no índice obtida pela subtração do índice inicial pelo índice após o tratamento. Os índices positivos representam um escurecimento na aparência e índices negativos representam um clareamento na aparência. Uma alteração de cor nesta escala de 1 ou menos é aceitável, desde que a cor seja substancialmente homogênea. Se a cor for não-homogênea, até mesmo uma alteração de cor de 0,5 é considerada uma alteração "significativa" e não aceitável.

A alteração de cor pode, também, ser medida usando um colorímetro como um cromômetro Minolta (CR-300, produzido pela Konica Minolta Photo Imaging U.S.A., Inc., Mahwah, NJ, EUA) usando valores de triestímulos. Uma alteração de cor nesta escala no valor "Y" de 15% ou menos é aceitável, com tanto que a cor seja homogênea. Se a cor for não-homogênea, até mesmo uma alteração de cor de 5% no valor "Y" é considerada uma alteração "significativa" e não aceitável.

A alteração de cor pode, também, ser medida usando um colorímetro de acordo com ASTM D2244. A diferença de cor CIELAB resultante (DE\*), entre a amostra após exposição por período de tempo indicado e a amostra não exposta, pode ser determinada. Somente com propósitos de referência, uma DE\*, ou alteração de cor de cerca de 2 unidades é detectável simplesmente a olho nu, enquanto que uma DE\* de 20 ou mais representa uma alteração de cor substancial ou "significativa" e não aceitável.

Em determinadas modalidades preferenciais da presente invenção, os artigos microbicidas são mantidos em um ambiente de não mais que 50% de umidade relativa (isto é, uma atividade de água de 0,5) à temperatura ambiente. Em determinadas modalidades preferenciais da presente invenção, os artigos microbicidas são mantidos em um ambiente de não mais que 30% de umidade relativa à temperatura ambiente. Neste contexto "temperatura ambiente" significa uma temperatura ambiente média, tipicamente 23°C +/- 2°C. "Umidade relativa" a razão entre a quantidade de vapor d'água presente na atmosfera e a quantidade que saturaria a atmosfera em determinada temperatura.

Para uso na presente invenção, "um", "uma", "o", "a", "ao menos um", "ao menos uma", "um ou mais" e "uma ou mais" são usados de maneira intercambiável. Para uso na presente invenção, as recitações de faixas numéricas de números inteiros incluem todos os números inclusos dentro desta

faixa (por exemplo, 1 a 5 inclui 1, 1,5, 2, 2,75, 3, 3,80, 4, 5, etc.).

Os termos "compreende" e as variações do mesmo não têm um significado limitador, sendo que esses termos aparecem na descrição e nas reivindicações

5 As palavras "preferencial" e "de preferência" referem-se às modalidades da invenção que podem proporcionar certos benefícios, sob certas circunstâncias. Entretanto, outras modalidades podem, também, ser preferenciais sob as mesmas ou outras circunstâncias. Além disso, a recitação de uma ou mais modalidades preferenciais não implica no desuso de outras  
10 modalidades e não tem a intenção de excluir outras modalidades do escopo da invenção.

O sumário anterior da presente invenção não se destina a descrever cada uma das modalidades apresentadas ou todas as implementações da presente invenção. A descrição a seguir exemplifica mais  
15 particularmente as modalidades ilustrativas.

#### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

A presente invenção é direcionada a métodos de preparo de artigos microbicidas, particularmente artigos microbicidas embalados, métodos de branqueamento artigos microbicidas e artigos microbicidas embalados.

20 Em certas modalidades, os artigos microbicidas são preparados usando uma composição, que inclui sulfato de prata (por exemplo, uma composição de base aquosa), revestindo a composição de sulfato de prata em um substrato, e secando o substrato revestido para formar um artigo microbicida. O artigo microbicida é colocado no material para embalagem e o  
25 material para embalagem vedado com o artigo microbicida nele. Conseqüentemente, a presente invenção fornece um artigo microbicida embalado que inclui um artigo microbicida que inclui um substrato revestido com uma composição de sulfato de prata, e embalagem tendo o artigo

microbicida vedado nela. Em certas modalidades, o artigo microbicida vedado no material para embalagem é irradiado.

Em certas modalidades, a embalagem inclui material que tem um conteúdo orgânico volátil de no máximo 100 miligramas por metro quadrado (mg/m<sup>2</sup>). Em outras modalidades, o conteúdo orgânico volátil é de no máximo 50 mg por metro quadrado. Neste contexto, o "conteúdo orgânico volátil" é definido pela equação: (massa de material para embalagem antes da exposição ao forno - massa de material para embalagem após a exposição ao forno)/área superficial. Isto pode ser determinado usando ASTM D 2369-03 conforme descrito na Seção de Exemplos.

Os materiais para embalagem úteis para a presente invenção podem ser porosos ou não-porosos, enquanto mantém esterilidade do produto após a esterilização. As embalagens úteis podem incluir uma ou mais camadas de materiais. Pode haver uma ou mais embalagens circundantes ao substrato. Por exemplo, pode haver um ou mais sacos de contenção internos dentro de um saco de contenção externo. Em tal situação, o saco de contenção mais interno (isto é, o que está em contato direto com o artigo microbicida) é, de preferência, poroso. A porosidade suficiente pode permitir a transferência de gases liberados durante a irradiação do artigo microbicida embalado. Tipicamente, em tal situação em que o saco de contenção mais interno é poroso, o saco de contenção mais externo do material para embalagem é não-poroso ou de porosidade muito baixa, particularmente em relação à permeabilidade a oxigênio e à permeabilidade de vapor úmido.

Em certas modalidades, a embalagem inclui material que tem uma permeabilidade a oxigênio menor que 0,01 centímetro cúbico por 645 centímetros quadrados por 24 horas. Neste contexto, "permeabilidade a oxigênio" é definida como o volume de gás oxigênio que se espalha através de 645 centímetros quadrados (100 polegadas quadradas) de película de

embalagem durante 24 horas. Isto pode ser determinado usando ASTM D3985.

Em certas modalidades, a embalagem inclui material que tem uma taxa de transmissão de vapor de umidade (MVTR) menor que 0,01 g por 645 centímetros quadrados por 24 horas. Neste contexto, o MVTR é a massa de água que se espalha através de 645 centímetros quadrados (100 polegadas quadradas) de película de embalagem durante 24 horas. Isto pode ser determinado usando ASTM F1249.

Os materiais para embalagem que têm tais propriedades incluem as construções em TPC-0765B/TPC-0760B (Tolas Health Care; Feasterville, PA, EUA) e embalagem Techni-Pouch (Technipaq, Inc., Crystal Lake, IL, EUA) com uma construção de material PET (poliéster)/Papel alumínio/LDPE (polietileno linear de baixa densidade).

Em certas modalidades, a embalagem inclui um material poroso que tem uma porosidade Gurley Hill menor que 100 segundos por 100 centímetros cúbicos de ar (100 s/100 cc ar). Em certas modalidades, a porosidade é pelo menos 5 segundos por 100 centímetros cúbicos de ar. Os materiais para embalagem porosos que têm essa propriedade incluem os comercialmente disponíveis sob o nome comercial de TYVEK como TYVEK 1073B/TPF-0501A (uma construção de película/TYVEK) disponível junto à Tolas Health Care Packaging, Feasterville, PA, EUA; e construção de embalagem tipo papel ou película como a disponível sob o nome comercial de CONVERTERS Sterilization Pouches (por exemplo, com o tamanho de 7,5 cm x 20 cm (3 polegada x 8 polegada); Catalog 90308) distribuído pela Cardinal Health of McGaw Park, IL, EUA.

Em certas modalidades, o material para embalagem inclui um saco de contenção interno e um saco de contenção externo, sendo que o saco de contenção tem uma porosidade Gurley Hill menor que 100 s/100 cc de ar (de preferência 5 s a 100 s/100 cc de ar), e o saco de contenção externo tem

uma permeabilidade a oxigênio menor que 0,01 centímetro cúbico por 645 centímetros quadrados por 24 horas e/ou uma taxa de transmissão de vapor de umidade menor que 0,01 g por 645 centímetros quadrados por 24 horas.

5                    Em certas modalidades, um artigo microbicida é produzido pela dissolução do sulfato de prata em uma composição de base aquosa, revestimento da composição em um substrato e secagem do substrato revestido. Em certas modalidades, o substrato revestido com sulfato de prata permanece estável à luz (por exemplo, visível, UV) e aquecido sem a adição de

10                    agentes estabilizantes tradicionais tal como a amônia, sais de amônio (por exemplo, acetato de amônio, sulfato de amônio e carbonato de amônio), tiosulfatos, sais insolúveis em água de metais (por exemplo, haletos como cloretos), peróxidos, trisilicato de magnésio e/ou polímeros. De preferência, qualquer componente que funcionaria como um agente estabilizante está

15                    presente em quantidades menores que 100 partes por milhão (ppm), com mais preferência menores que 50 ppm, com a máxima preferência menores que 20 ppm, com base no peso total da composição de sulfato de prata. Alternativamente, qualquer componente que funcionaria como um agente

20                    estabilizante está presente em quantidades menores que 1000 ppm, com mais preferência menores que 500 ppm, com a máxima preferência menores que 100 ppm, com base no peso total do artigo microbicida que compreende uma composição de sulfato de prata seca aplicada como revestimento sobre um substrato.

                          A solução resultante que contém a solução de sulfato de prata

25                    pode ser aplicada como revestimento sobre um substrato, de preferência um substrato absorvente, embora substratos não absorventes possam, também, ser usados. O substrato revestido é secado para expelir os componentes voláteis, como água e solventes orgânicos (por exemplo, metanol, etanol,

isopropanol, acetona ou outros solventes orgânicos que são miscíveis em água). A secagem pode ser realizada à temperatura ambiente ou pelo aquecimento do substrato revestido. O calor irá acelerar o processo de secagem. Em uma modalidade preferencial, o substrato revestido é secado a 5 temperaturas abaixo de 190°C, com mais preferência abaixo de 170°C, com mais preferência ainda abaixo de 140°C, para minimizar a redução dos compostos de prata e, também, evitar a oxidação de um material celulósico, quando usado como um substrato.

Além disso, a resistência à tração de um substrato oxidável (como 10 algodão) é maximizada quando a composição de sulfato de prata sobre o substrato é secada em baixa temperatura, de preferência menos de 140°C, com mais preferência menos de 100°C e com a máxima preferência, menos que 70°C.

Uma vez secado, o substrato permanece revestido com o sulfato 15 de prata. A composição revestida contém, tipicamente, sulfato de prata em maior quantidade. Os baixos teores de metal prata (isto é, prata zero valente) podem estar presentes em quantidades, de preferência menores que 20%, em peso, e com mais preferência, menores que 10%, em peso, com base no peso total dos componentes de prata na composição. Em algumas modalidades, a 20 escolha de materiais de partida e temperaturas de secagem resulta em um revestimento que não deixa resíduos, essencialmente apenas o sulfato de prata fica sobre o substrato, e todos os outros componentes da solução de prata são removidos do substrato mediante secagem.

Quando aplicada, a solução de sulfato de prata penetra e 25 impregna o interior do substrato. Por exemplo, quando se usa gaze, a solução de prata impregna entre as fibras da gaze.

A concentração de sulfato de prata sobre o substrato é uma função da quantidade de sulfato de prata na solução, a quantidade total de

solução aplicada sobre uma área de unidade do substrato e a temperatura de secagem. A concentração de sulfato de prata sobre o substrato é, tipicamente, menor que 30 mg/cm<sup>2</sup> e, em certas modalidades, menor que 5 mg/cm<sup>2</sup>. Em uma modalidade preferencial, a concentração de sulfato de prata sobre o substrato fica na faixa de 0,001 mg/cm<sup>2</sup> a 5 mg/cm<sup>2</sup> e, em certas modalidades, de 0,001 mg/cm<sup>2</sup> a 1 mg/cm<sup>2</sup>.

O substrato pode ser um tecido ou um material não-tecido (por exemplo, uma gaze) produzida de compostos sintéticos ou naturais. O substrato pode ser uma película porosa ou não porosa. Pode ser um tecido de malha, uma espuma ou um hidrocolóide, por exemplo.

Em certas modalidades, o substrato é um substrato oxidável de nitrato de prata. Em certas modalidades, o substrato inclui um material celulósico. Exemplos de materiais celulósicos incluem polissacarídeos ou polissacarídeos modificados, celulose regenerada (como raiom), papel, algodão, estes materiais estão disponíveis sob o nome comercial de TENCEL, carbóxi metil celulose e similares.

Outros materiais podem ser usados, incluindo por exemplo, polivinil pirrolidona, álcool polivinílico, éter polivinílico, poliacrilato, poliacrilamida, colágeno e gelatina. Os substratos não absorventes podem, também, ser usado incluindo, mas não se limitando a, náilon, poliéster, polietileno e polipropileno.

Outros materiais adequados para o substrato incluem poliacrilonitrilo, difluoreto de polivinilideno, politetrafluoro etileno, polióxido metileno, cloreto de polivinila, policarbonato, elastômero de estireno-etileno - butileno-estireno, elastômero de estireno-butileno-estireno, elastômero de estireno-isopreno-estireno e combinações dos mesmos. Outros materiais de substrato são descritos mais adiante neste documento. Várias combinações de materiais podem estar incluídos dentro do substrato. Em certas modalidades, o

substrato inclui um material selecionado do grupo consistindo em material celulósico, náilon, fibra de poliéster e combinações dos mesmos. Em certas modalidades, o substrato inclui um material celulósico. Em certas modalidades, o substrato celulósico inclui algodão.

5 O método fornece uma solução de sulfato de prata para revestir em um substrato sem o uso de ácido. A presença de ácido pode hidrolisar o material celulósico. Este aspecto do processo permite que o revestimento seja aplicado sem enfraquecer o substrato celulósico. De preferência a solução para revestimento tem um pH de pelo menos 4, com mais preferência pelo menos 5.  
10 De preferência, a solução para revestimento tem um pH de no máximo 9.

As temperaturas elevadas podem, também, acelerar a oxidação da celulose por um sal de prata, resultando em efeitos como diminuição da resistência à tração e alteração de cor da composição de sulfato de prata sobre o substrato. A alteração de cor em um material celulósico, como algodão, se dá, provavelmente devido à redução de sal de prata para metal de prata com um acompanhamento da oxidação do substrato de celulose. O algodão oxidado tem resistência à tração mais baixa.

Se o sulfato de prata for revestido em um substrato celulósico ou em outro substrato facilmente oxidável (por exemplo, um substrato oxidável de nitrato de prata), o artigo irá ter sua cor alterada em proporção à temperatura de secagem e o tempo no dispositivo de secagem, como um forno. Geralmente, não se observa alteração na cor quando o substrato revestido com a composição de sulfato de prata é secado abaixo de aproximadamente 100°C durante 15 minutos. Por exemplo, quando o algodão umedecido é secado em um forno com temperatura maior que aproximadamente 100°C, o substrato de algodão escurece proporcionalmente à temperatura do forno e se torna amarelo, e então marrom e depois marrom escuro.

Se um substrato sintético como poliéster, que não é facilmente

oxidado, é revestido com a solução para revestimento de sulfato de prata e secado, o poliéster permanece branco, mesmo quando secado à temperatura acima de 100°C. De maneira similar, quando poliéster ou outro material de substrato como poliéster, náilon, polietileno, polipropileno, difluoreto de polivinilideno, politetrafluoro etileno, polióxido metileno, cloreto de polivinila, polycarbonato, elastômero de estireno-etileno - butileno-estireno, elastômero de estireno-butileno-estireno ou elastômero de estireno-isopreno-estireno, irradiado após ser revestido com a solução para revestimento de sulfato de prata e secado, o material, tipicamente, não altera sua cor.

10 As composições de prata, uma vez revestidas, são de preferência estáveis em cor (isto é, estável à luz conforme aqui definidos). Além disso, de preferência as composições são, também, estáveis a, ao menos, um dos seguintes: calor e/ou umidade. Com relação à escolha do substrato, de preferência a composição de sulfato de prata apresenta estabilidade de cor. A cor inicial que a solução de sulfato de prata desenvolve após a secagem a uma temperatura específica irá permanecer sem alteração perceptível ao longo do tempo (por exemplo, de preferência ao menos 4 horas, com mais preferência ao menos 8 horas, ainda com mais preferência ao menos 48 horas e ainda com mais preferência ao menos, 1 semana) mesmo com ou sem exposição à luz.

20 Em certas situações, entretanto, o sulfato de prata revestido irá ter sua cor alterada. Por exemplo, em certas situações, a irradiação de um artigo microbicida após o artigo ser colocado na embalagem e o material para embalagem ser vedado, ocasionará a alteração de cor. Isto ocorre muitas vezes quando o substrato do artigo microbicida inclui um material celulósico. A radiação inclui, tipicamente, radiação gama e/ou radiação por feixe de elétrons. Tal radiação é usada, tipicamente, para esterilizar os artigos microbicidas. Dessa forma, os níveis de radiação típicos incluem os que forem necessários para assegurar um nível de garantia de esterilidade de  $10^{-6}$ , com base no

método AAMI de garantia de esterilidade.

Descobriu-se que esta alteração de cor mediante à irradiação pode ocorrer em certas situações na embalagem padrão com um conteúdo orgânico volátil relativamente alto (isto é, com um conteúdo orgânico volátil (VOC - volatile organic content) maior que 100 mg/m<sup>2</sup>). Exemplos de tais embalagens padrão incluem as disponíveis junto à Phoenix Healthcare Products, LLC, Milwaukee, WI, EUA e VP Group, Feuchtwangen, Alemanha. O uso de material para embalagem tendo um conteúdo orgânico volátil de no máximo 100 mg/m<sup>2</sup> conforme descrito na presente invenção, entretanto, em certos situações irá reduzir, e muitas vezes eliminar, tal alteração de cor induzida pela radiação.

Embalagem com baixo VOC pode ser particularmente útil quando a cor do artigo é alterada de sua cor inicial (por exemplo, esbranquiçada) para uma cor amarelada ou algumas cores diferentes de outra cor esbranquiçada. O calor pode ocasionar alteração de cor para um estado que é mais estável à irradiação que a cor inicial. Por exemplo, uma composição de sulfato de prata que é secada para um estado esbranquiçado se tornará escura quando irradiada na embalagem, com relação ao conteúdo orgânico volátil; entretanto, quando esta for aquecida a uma temperatura que ocasione a alteração de cor para amarelado, este estado é, em geral, mais estável à irradiação e, tipicamente, não irá alterar a cor quando irradiada em uma embalagem de baixo VOC (isto é, como no máximo 100 g/m<sup>2</sup> VOC), particularmente quando forem usadas condições de baixa umidade para embalar o artigo, embora este esteja em uma embalagem de alto VOC (salvo se grandes quantidades de material de substrato material forem usadas em relação à quantidade de material para embalagem). Para certas modalidades, a presente invenção fornece um método para fabricação de um artigo microbicida embalado que inclui a secagem do substrato revestido a uma temperatura, que ocasiona o

desenvolvimento de uma cor amarelada da composição de sulfato de prata (tipicamente devido à formação de prata no estado de valência zero durante a secagem), que apresenta estabilidade na cor durante e/ou após a irradiação (tipicamente, após irradiação, e de preferência durante e após a irradiação).

5 Isto é particularmente verdadeiro para artigos amarelados em uma embalagem de baixo VOC (isto é, não maior que  $100 \text{ g/m}^2$  VOC) durante e após a irradiação por feixes de elétrons, ou para artigos amarelados em uma embalagem de baixo VOC após a irradiação gama (embora possa ocorrer uma alteração de cor durante a irradiação gama), ou para artigos amarelados em  
10 uma embalagem de baixo VOC durante ou após a irradiação gama quando forem usadas as condições de baixa umidade de embalagem (por exemplo, 30% de umidade relativa ou inferior).

Artigos esbranquiçados não apresentam, necessariamente, estabilidade de cor como os artigos amarelados, sob condições semelhantes;  
15 Entretanto, os artigos esbranquiçados podem apresentar estabilidade de cor em embalagens de baixo VOC com carvão ativado na embalagem, particularmente após a irradiação por feixes de elétrons ou gama. Dessa forma, a presente invenção fornece um método para fabricação de um artigo microbicida embalado que inclui: preparar uma composição que inclui sulfato  
20 de prata; revestir a composição de sulfato de prata em um substrato; secar o substrato revestido a uma temperatura que induz a composição de sulfato de prata a desenvolver uma cor esbranquiçada; colocar o artigo microbicida em material para embalagem que tem um conteúdo orgânico volátil de no máximo 100 mg por metro quadrado; e vedar o material para embalagem com o artigo  
25 microbicida nele; sendo que o carvão ativado está presente na embalagem, e o artigo microbicida apresenta estabilidade de cor durante ou após a irradiação.

No entanto, a embalagem de baixo VOC não é necessariamente exigida com um artigo amarelado quando a quantidade de substrato do artigo

for maior que 2 mg por centímetro quadrado no interior do material para embalagem. Dessa forma, a presente invenção fornece um artigo microbicida embalado que apresenta estabilidade de cor (e um método de fabricação) que inclui: um artigo microbicida incluindo um substrato revestido com uma  
5 composição de sulfato de prata; e embalagem tendo o artigo microbicida vedado nela; sendo que a embalagem inclui um material tendo um conteúdo orgânico volátil de no máximo 100 mg por metro quadrado. e a razão entre o substrato do artigo microbicida e o material para embalagem é maior que 2 mg de substrato por centímetro quadrado no interior do material para embalagem.  
10 O substrato revestido seco inclui prata no estado de valência zero, tem uma cor amarelada e, de preferência, apresenta estabilidade de cor após a irradiação.

A estabilidade de cores da composição de sulfato de prata revestida proporciona diversas vantagens. A estabilidade de cores proporciona uma indicação ao usuário final que o produto apresenta uma qualidade  
15 altamente consistente. Portanto, a estabilidade de cores indica que a forma de prata sobre o substrato não se alterou consideravelmente, indicando que seu desempenho (isto é, atividade microbicida por liberação de prata) é essencialmente constante com o passar do tempo na embalagem (por exemplo, de preferência, ao menos 1 mês, com mais preferência, ao menos 2  
20 meses, com mais preferência ainda, ao menos 6 meses, e, com mais preferência ainda, ao menos 1 ano). Dessa forma, o usar de embalagens conforme descrito na presente invenção é desejável quando os artigos microbicidas da presente invenção forem irradiados e, essa estabilidade de cores for desejável.

25 Essas composições são úteis em artigos médicos, particularmente, bandagens para ferimentos e materiais para cobertura de ferimentos, muito embora uma ampla variedade de outros produtos possa ser revestida pelas composições de sulfato de prata.

A estabilidade do substrato revestido por sulfato de prata é prolongada e/ou aumentada quando a umidade relativa (UR) à temperatura ambiente (particularmente durante o processo de embalagem) for mantida a 50% ou inferior; com mais preferência, a 30% ou inferior; e, com a máxima preferência, a 20% ou inferior. A umidade relativa pode ser reduzida para 30%, e, de preferência, para 20%, ou inferior, para o substrato revestido por sulfato de prata através de uma série de métodos que incluem: 1) colocar o substrato revestido em um ambiente que tenha uma umidade relativa de 30% ou inferior, e, de preferência, 20% ou inferior, e, então, embalar o produto no mesmo ambiente; 2) secar a rede em um forno, então, embalar imediatamente a rede; e 3) adicionar um dessecante dentro da embalagem. De preferência, para manter uma umidade relativa baixa na composição seca de sulfato de prata, o artigo deveria ser embalado em uma embalagem com uma taxa de transmissão de vapor de umidade baixa (MVTR), como um pacote Techni-Pouch (Technipaq, Inc., Crystal Lake, IL, EUA) com uma construção de material PET/papel alumínio/LLDPE. A baixa umidade relativa aumenta a estabilidade térmica do algodão tratado com sulfato de prata.

Em certas situações, pode ser desejável obter vantagem da alteração de cor mediante à irradiação (por exemplo, radiação gama e/ou radiação por feixe de elétrons) que pode ocorrer na embalagem com um conteúdo orgânico volátil maior que  $100 \text{ mg/m}^2$ . Dessa forma, a presente invenção fornece, também, um método para branquear ao menos uma porção de um artigo microbicida. Por exemplo, se um artigo microbicida tiver ao menos uma porção colorida além da esbranquiçada, sendo que o artigo inclui um substrato revestido por uma composição de sal de prata que inclui ao menos uma porção da prata no estado de valência zero, a irradiação pode branquear a porção colorida.

Os compostos de prata, inclusive o sulfato de prata, fornecem

uma liberação sustentada de íons de prata com o passar do tempo com base, em parte, nas suas condições de equilíbrio de solubilidade limitada e dissociação inerente. A composição de sulfato de prata pode ter outros sais de prata, inclusive aqueles que não apresentam estabilidade de cores, em quantidades variadas, desde que a composição, quando revestida sobre o substrato, permaneça apresentando estabilidade de cores. Em adição ao sulfato de prata, outros compostos de prata que podem ser aplicados como revestimento sobre um substrato além do sulfato de prata incluem óxido de prata, acetato de prata, nitrato de prata, citrato de prata, cloreto de prata, lactato de prata, fosfato de prata, estearato de prata, tiocianato de prata, carbonato de prata, sacarinato de prata, antranilato de prata, benzoato de prata e combinações dos mesmos. O metal de prata pode, também, estar presente sobre o substrato. De preferência, a quantidade de compostos de prata além do sulfato de prata é menor que 20%, em peso, com mais preferência, menor que 10%, em peso, com base na porcentagem em peso total (% em peso,) dos componentes de prata na composição de sulfato de prata revestida sobre o substrato.

O substrato revestido por sulfato de prata permanece estável quando ele contiver sulfato de prata em combinação com outros sais de prata com estabilidade de cores limitada. De preferência, a quantidade de sulfato de prata é pelo menos 60%, em peso, com mais preferência, ao menos 75%, em peso, e, com a máxima preferência, ao menos 90%, em peso, com base na porcentagem em peso total (% em peso) dos componentes de prata na composição de sulfato de prata revestida sobre o substrato.

Os artigos podem ser preparados através do uso da solução de prata aqui descrita de acordo com uma variedade de métodos de revestimento. Quando um substrato poroso for revestido, o processo usado tipicamente permite que os fios, filamentos ou películas, como películas perfuradas ou

microporosas, sejam revestidos, embora deixem a maioria das aberturas desobstruídas pela composição. Dependendo do estrutura do suporte usado, a quantidade de solução empregada irá variar em uma ampla gama.

A solução para revestimento de sulfato de prata pode ser preparada misturando-se sulfato de prata e água destilada. A solução para revestimento de sulfato de prata pode ter uma faixa de concentrações até uma solubilidade em água de cerca de 0,6% à temperatura ambiente. Opcionalmente, pode-se obter concentrações mais altas de sulfato de prata dissolvendo-se o sulfato de prata em água quente. Opcionalmente, pode-se adicionar sulfato em outras formas, como sulfato de sódio.

O processo pode ser realizado como um processo contínuo, ou pode ser realizado em uma única etapa ou com uma única solução para revestimento. O processo para aplicação do revestimento não exige temperaturas elevadas, e pode ser aplicado a temperaturas abaixo de 70°C. A solução para revestimento pode ser mantida em um pH abaixo de 9, e, de preferência, menor que 7, para minimizar efeitos adversos ao substrato. A solução para revestimento pode ser mantida em um pH acima de 4.

De acordo com uma variante deste processo, um substrato pode ser passado através de um banho da composição de prata. O substrato revestido pela composição de sulfato de prata é, então, seco, por exemplo, em um forno a uma temperatura suficiente para evaporar os constituintes da solução. A temperatura é, de preferência, menor que 190°C, com mais preferência, menor que 170°C e, com a máxima preferência, menor que 140°C.

A solução de sulfato de prata pode ser, também, revestida sobre uma rede carreadora ou um reforço (descrito a seguir) utilizando-se uma técnica de revestimento, como revestimento por gravura, revestimento por cortina, revestimento por matriz, revestimento por facas, revestimento por cilindro ou revestimento por aspersão. Um método de revestimento preferencial

é o revestimento por gravura.

### ARTIGOS MÉDICOS

As composições de prata da presente invenção podem ser usadas em uma ampla variedade de produtos, muito embora elas sejam preferencialmente usadas em artigos médicos. Esses artigos médicos podem estar sob a forma de bandagens para ferimentos, materiais para cobertura de ferimentos ou outros materiais que sejam diretamente aplicados em um ferimento. Outros produtos em potencial incluem vestuário, roupas de cama, máscaras, panos contra poeira, elemento de inserção em sapatos, fraldas e materiais hospitalares, como cobertores, pensos e camisolas cirúrgicas.

As composições de prata podem ser revestidas sobre várias reforços (isto é, um substrato de suporte). O reforço ou substrato de suporte pode ser poroso ou não-poroso. A composição da presente invenção pode ser revestida sobre o substrato de suporte ou impregnada nele, por exemplo.

Os materiais adequados são, de preferência, flexíveis, e podem ser tecidos, não-tecidos ou mantas poliméricas tecidas, películas de polímero, hidrocolóides, espumas, folhas metálicas, papel e/ou combinações dos mesmos. De forma mais específica, gazes de algodão são úteis nas composições de prata da presente invenção. Para certas modalidades, é desejável usar um substrato permeável (por exemplo, em relação ao vapor de umidade) e com aberturas (isto é, uma talagarça). Para certas modalidades, o substrato pode ser um hidrocolóide, como um polímero hidrofílico ou matriz de polímero hidrofóbico contendo partículas hidrofílicas, conforme descrito nos pedidos de publicação de patentes U.S. n°s.2004/0180093 e 2005/0124724.

Os substratos (isto é, reforços) são, de preferência, porosos para permitir a passagem de fluidos de ferimentos, vapor de umidade e ar. Em certas modalidades, os substratos são substancialmente impermeáveis a líquidos, especialmente a exsudatos de ferimentos. Em certas modalidades, os

substratos são capazes de absorver líquidos, especialmente exsudatos de ferimentos. Em certas modalidades, o substrato é um substrato com aberturas permeável a líquidos.

Os substratos porosos adequados incluem malhas, tecidos (por exemplo, talagarça e gaze de algodão), não-tecidos (inclusive não-tecidos de 5 fiação contínua e BMF (microfibras sopradas), folhas porosas extrudadas e folhas perfuradas. As aberturas (isto é, orifícios) nos substratos porosos têm tamanho e número suficientes para facilitar a alta permeabilidade ao ar. Para certas modalidades, os substratos porosos têm ao menos 1 abertura por 10 centímetro quadrado. Para certas modalidades, os substratos porosos não têm mais que 225 aberturas por centímetro quadrado. Para certas modalidades, as aberturas têm um tamanho médio de abertura (isto é, a maior dimensão da abertura) de ao menos 0,1 milímetro (mm). Para certas modalidades, as aberturas têm um tamanho médio de abertura (isto é, a maior dimensão da 15 abertura) não maior que 0,5 centímetro (cm).

Para certas modalidades, os substratos porosos têm um peso base de ao menos 5 gramas/metro<sup>2</sup>. Para certas modalidades, os substratos porosos têm uma gramatura não maior que 1000 gramas/metro<sup>2</sup>, e, em algumas modalidades, não maior que 200 gramas/metro<sup>2</sup>.

Os substratos porosos (isto é, reforços) são, de preferência, 20 flexíveis e resistentes à ruptura. Para certas modalidades, a espessura dos substratos porosos é de ao menos 0,0125 milímetro (mm). Para certas modalidades, a espessura dos substratos porosos não é maior que 15 mm, e, para outras modalidades, não maior que 3 mm.

Os materiais do reforço ou substrato de suporte incluem uma 25 ampla variedade de materiais inclusive papel, fibras naturais ou sintéticas, filamentos e fios produzidos a partir de materiais, como algodão, raiom, lã, cânhamo, juta, náilon, poliésteres, poliacetatos, poliacrílicos, alginatos,

borrachas de etileno-propileno-dieno, borracha natural, poliésteres, poliisobutilenos, poliolefinas (por exemplo, copolímeros de polipropileno polietileno, etileno-propileno, e copolímeros de etileno butileno), poliuretanos (inclusive espumas de poliuretano), vinilas inclusive cloreto de polivinila e acetato de vinil etileno, poliamidas, poliestirenos, fibras de vidro, fibras cerâmicas e/ou combinações dos mesmos.

O reforço pode ser, também, dotado de propriedades de liberação por extensão. O termo liberação por extensão refere-se à propriedade de um artigo adesivo caracterizado pelo fato de que, quando o artigo for puxado de uma superfície, o mesmo se desprende da superfície sem deixar resíduos significativos visíveis. Por exemplo, um reforço de película pode ser formado a partir de uma composição altamente extensível e altamente elástica que inclui copolímeros de bloco elastoméricos e termoplásticos A-B-A, tendo um baixo módulo de borracha, um alongamento longitudinal de pelo menos 200% até romper, e 50% de um módulo de borracha não maior que 13,8 megapascais (MPa) (2.000 libras/polegada quadrada). Esses reforços são descritos na patente U.S. nº 4.024.312 (Korpman). Alternativamente, o reforço pode ser altamente extensível e substancialmente não-recuperável, como o descrito na patente U.S. nº 5.516.581 (Kreckel et al).

Em certas modalidades, os substratos revestidos da presente invenção são não-aderentes, muito embora deve-se compreender que um adesivo (por exemplo, um adesivo sensível à pressão) poderia ser adicionado a um artigo revestido pela solução. Para uso na presente invenção, as composições de prata da presente invenção quando aplicadas como revestimento sobre um substrato não se aderem significativamente a um tecido ferido, de tal modo que elas não causem dor e/ou destruição do tecido ferido mediante a remoção e exibem uma resistência ao descolamento de 180° menor que 1 N/cm do aço, conforme descrito no pedido de publicação de

patente U.S. nº 2005/0123590.

Em certas modalidades, os substratos revestidos pela composição de prata podem ser revestidos sobre um ou ambos os lados por uma camada externa permeável não-aderente para reduzir a adesão e fixação à ferida. A camada não-aderente pode ser fixada ao substrato, como por  
5 revestimento ou laminação. Alternativamente, o substrato revestido pode ficar encerrado no interior de uma camada não-aderente, como uma luva. A camada não-aderente pode ser produzida a partir de materiais tecidos ou não-tecidos, como revestimentos de náilon ou de materiais perfluorados sobre gazes de  
10 algodão. A camada não-aderente evita a fixação de materiais no encerrado substrato revestido por prata. Ao mesmo tempo, a camada não-aderente não afeta, de maneira adversa, a liberação sustentada de prata a partir do substrato revestido.

Em outra modalidade, o reforço ou substrato de suporte podem ser composto por materiais não-aderentes. Por exemplo, um polímero  
15 hidrofílico não-aderente pode ser usado como o reforço ou material de suporte, ou aplicado como revestimento sobre um substrato poroso permeável, conforme descrito nas publicações de patente U.S. nos. 2004/0180093, 2005/0123590 e 2005/0124724.

Se for desejado, o substrato revestido pode ser coberto por duas  
20 películas protetoras (por exemplo, películas de poliéster delgadas). Essas películas podem opcionalmente incluir um tratamento antiaderente e podem funcionar para facilitar a extração a partir de uma embalagem e o manuseio do artigo. Se for desejado, o substrato revestido pode ser cortado em compressas  
25 individuais, de tamanhos adequados ao uso, embaladas em sachês lacrados, e esterilizadas.

Os adesivos sensíveis à pressão usados em artigos médicos podem ser usados nos artigos da presente invenção. Ou seja, um material

adesivo sensível à pressão poderia ser aplicado ao artigo desta invenção, por exemplo, em torno da periferia, com a finalidade de aderir o artigo à pele.

#### EXEMPLOS

Os objetivos e vantagens desta invenção são ilustrados, ainda, pelos exemplos a seguir, porém, os materiais e quantidades particulares relatadas nestes exemplos, bem como outras condições e detalhes, não devem ser construídas para limitar desnecessariamente esta invenção. Exceto onde indicado em contrário, todas as partes e porcentagens se encontram em uma base de peso, toda água é água destilada e todos os pesos moleculares são pesos moleculares médios ponderais.

#### PROTOCOLOS DE TESTE

##### CONTEÚDO ORGÂNICO VOLÁTIL

O conteúdo orgânico volátil (VOC) pode ser determinado através do uso de um ASTM D 2369-03. Três sacos de contenção foram colocados em uma sala com temperatura e umidade constantes (CTH) (50% de umidade relativa a 23°C) durante 48 horas. Seis amostras foram extraídas com uma matriz de punção de 8,9 cm por 8,9 cm para cada material de saco de contenção. Cada amostra foi pesada em uma balança Mettler. As amostras foram colocadas com o polietileno voltado para cima sobre bandejas de alumínio e postas em um forno com circulação forçada de ar a  $110 \pm 5^\circ\text{C}$  durante 60 minutos (min). As amostras foram reequilibradas na sala com temperatura e umidade constantes durante 48 horas e, então, repesadas.

##### ALTERAÇÃO DE COR

A alteração de cor foi avaliada por classificação visual sob iluminação fluorescente (Philips, F32T8/TL735, Universal/Hi-Vision, E4). As amostras foram comparadas a padrões de cor e determinadas em um índice com base na comparação visual. A alteração de cor foi a diferença no índice obtida pela subtração do índice inicial pelo índice após o tratamento. Os índices

positivos representam um escurecimento na aparência e índices negativos representam um clareamento na aparência.

As amostras com classificações de cor (1 a 10) das amostras de algodão revestidas por prata também foram medidas através do uso de um Minolta Chroma Meter (CR-300, produzido pela Konica Minolta Photo Imaging U.S.A., Inc., Mahwah, NJ, EUA) e apresentaram os seguintes resultados.

Tabela 1. Classificações de cor e cor medida			
Classificação visual de cor	Valores de triestímulos CIE		
	X	Y	Z
Padrão branco	92,98	94,95	108,54
1	71,9	72,97	52,43
3	59,74	59,48	33,84
4	50,77	50,00	23,68
5	41,92	39,87	23,07
7	28,88	26,82	18,78
8	26,90	24,81	17,22
10	26,4	24,88	19,42

#### **MEDIÇÕES DE PRATA**

##### **PRATA TOTAL**

O teor de prata na bandagem foi medido através do uso do Procedimento EPA, EPA 6010B com detecção ICP-AES.

##### **LIBERAÇÃO DE ÍONS DE PRATA DA BANDAGEM**

A liberação de íons de prata da bandagem após 30 minutos de imersão em água destilada foi determinada através do uso de um eletrodo íon-seletivo de Ag (Orion, disponível VWR International, Batavia, IL, EUA). Dois discos com 3,175 cm de diâmetro foram cortados da manta, pesados e colocados em 98 mililitros (mL) de água destilada e 2 mL de 5M NaNO<sub>3</sub> foram

adicionados à garrafa âmbar. A garrafa foi tampada com uma tampa forrada por TEFLON e colocada sobre um cilindro recipiente. Após 30 minutos, um eletrodo seletivo de íon e um eletrodo de referência de junção dupla foram colocados na solução. A temperatura foi de 21,2°C. A tensão através do eletrodo foi medida. Uma curva padrão foi determinada representando-se graficamente o log (concentração de íons de prata) versus milivolts (mV) para dois padrões, 1 micrograma ( $\mu\text{g}$ )  $\text{Ag}^+/\text{mL}$  e 10  $\mu\text{g}$   $\text{Ag}^+/\text{mL}$  e, utilizando essa curva para determinar a liberação amostral de íons de prata convertendo-se mV em concentração de íons de prata.

#### CONTEÚDO DE ÂNION DE SUBSTRATO

O conteúdo de ânion dos substratos foi determinado utilizando-se o seguinte procedimento.

Extração: As amostras foram pesadas em tubos de centrifugação de polipropileno de 50 mL, com 25 mL de água pipetada com 18 M $\Omega$ . As amostras foram extraídas durante 24 horas à temperatura ambiente, nesse período o algodão foi removido. A amostra foi analisada em triplicata com controles em triplicata utilizando-se cromatografia de Íons (IC).

IC: As soluções foram transferidas para frascos de autoamostragem de 0,7 mL. Depois, uma alíquota de 30  $\mu\text{L}$  foi injetada a partir de cada frasco de autoamostragem em um cromatógrafo de íons DIONEX DX500 utilizando-se um autoamostrador AS3500. O cromatógrafo DIONEX utilizou uma bomba de gradiente GP40 e um gerador de eluente EG40 para estabelecer um fluxo de eluente (gradiente KOH 10 a 54 mM de água com 18M $\Omega$ ) de 1 mL por minuto. Utilizaram-se um detector de condutividade (ED40), um supressor auto-regenerativo e colunas AS18 (analítica) e AG18 (guarda). A concentração de ânions extraíveis em unidades de partes por milhão (ppm,  $\mu\text{g}/\text{g}$ ) foi determinada através do uso de soluções padrão com a finalidade de calibrar o sistema para fluoreto, acetato, formiato, cloreto, sulfato,

brometo nitrato e fosfato.

Vários substratos foram avaliados para conteúdo de ânion antes de serem revestidos por sais de prata. O conteúdo de ânion foi determinado através do uso de cromatografia de íons pelo procedimento descrito acima que forneceu os resultados na tabela 2.

**TABELA 2. CONCENTRAÇÃO DE ÂNIONS EXTRAÍVEIS EM UNIDADES DE PARTES POR MILHÃO (PPM, µG/G).**

Amostra	fluoreto	acetato	formiato	cloreto	sulfato	brometo	nitrato	fosfato
algodão spuntech	2 (±1)	31,3 (±0,3)	32 (±2)	588 (±6)	124 (±2)	1,2 (±0,2)	11,8 (±0,4)	ND <10 ppm
algodão Unitika- COTTOASE	0,9 (±0,3)	5,7 (±0,6)	11,5 (±0,3)	6,9 (±0,1)	11,0 (±2)	3,4 (±0,4)	7,9 (±1,0)	ND <10 ppm
Exemplo 4 não-tecidos	1,7 (±0,2)	11,7 (±1,2)	42 (±2)	44,5 (±0,6)	30,8 (±0,9)	4,2 (±0,8)	5,9 (±0,7)	ND <10 ppm
algodão Nisshinbo	0,28 (±0,02)	32 (±4)	ND <1 ppm	42 (±3)	23,8 (±0,7)	0,9 (±0,2)	13,5 (±3,6)	22,9 (±0,2)

TABELA 3. MATERIAIS		
DESIGNAÇÃO	DESCRIÇÃO	FONTE/ENDEREÇO
P-1	Saco de contenção não-descolável Topo: papel/LDPE (polietileno de baixa densidade)/alumínio/adesivo/LDPE Fundo: papel/LDPE/alumínio/adesivo/LDPE conteúdo de VOC 166 mg/m <sup>2</sup>	Pheonix Healthcare Products, LLC, Milwaukee, WI, EUA
To-1	Saco de contenção de folha metálica descolável Topo: CTP-0765B PET/LDPE/folha metálica/Ionômero Fundo: CTP-0760B PET/LDPE/folha metálica/LDPE/selante removível conteúdo de VOC 23 mg/m <sup>2</sup>	Tolas Health Care Packaging, Feasterville, PA, EUA

TABELA 3. MATERIAIS		
DESIGNAÇÃO	DESCRIÇÃO	FONTE/ENDEREÇO
To-2	Saco de contenção não-descolável poliéster/LDPE/folha metálica/ionômero Topo: CTP-0765B PET/LDPE/folha metálica/ionômero Fundo: CTP-0765B PET/LDPE/folha metálica/ionômero conteúdo de VOC 15 mg/m <sup>2</sup>	Tolas Health Care Packaging, Feasterville, PA, EUA
Te-1	Saco de contenção de folha metálica descolável Topo: PET/ PP branco opaco/folha metálica/PE Fundo: PET/ PP branco opaco/folha metálica/PE descolável conteúdo de VOC 25 mg/m <sup>2</sup>	Technipaq; produzido pela Technipaq Inc., Crystal Lake, IL, EUA
Te-2	Saco de contenção de folha metálica não- descolável Topo: PET/ PP branco opaco/folha metálica/PE Fundo: PET/ PP branco opaco/folha metálica/PE conteúdo de VOC 22 mg/m <sup>2</sup>	Technipaq; produzido pela Technipaq Inc., Crystal Lake, IL, EUA
V-1	Saco de contenção descolável Topo: papel/LDPE/alumínio/adeseivo/LDPE Fundo: papel/LDPE/alumínio/adeseivo/LDPE/ revestimento com descolamento total conteúdo de VOC 258 mg/m <sup>2</sup>	VP Group, Feuchtwangen, Alemanha
ACC	Tubo de carvão ativado	SorbiCap; Multisorb Technologies, Inc. Buffalo, NY, EUA; número de peça 02- 01803BG02

**EXEMPLO 1****SULFATO DE PRATA REVESTIU ÂNION SUPERIOR CONTENDO SUBSTRATO DE ALGODÃO**

Uma solução para revestimento de sulfato de prata foi produzida misturando-se sulfato de prata (Colonial Metals Inc., Elkton, MD, EUA) e água

para produzir uma solução de 0,1333 g de  $\text{AgSO}_4$  por 100 g de água. A manta de algodão 100% hidroentrelaçada ( $50 \text{ g/m}^2$ ; com 30,48 cm de largura, produzida pela Spuntech Industries, Upper Tiberius, Israel) foi revestida por uma matriz em fenda. A velocidade da bomba era de 316 mL/min. A manta  
 5 revestida foi seca a  $180^\circ\text{C}$  ( $356^\circ\text{F}$ ). O comprimento do forno era de 15,24 metros (m). A velocidade da manta foi de 3,048 m/min. A manta seca era amarelo-dourado. A manta foi enrolada e colocada em um saco de contenção de folha metálica termoselável. Obteve-se 4,7 mg totais de prata por grama de bandagem (método: EPA 6010B utilizando-se ICP-AES). A liberação de íons de  
 10 prata foi determinada em  $4,2 \text{ mg de Ag}^+/\text{g}$  de bandagem pelo método definido.

As bandagens foram cortadas por matriz e colocadas em várias materiais para embalagem a uma atividade de água = 0,5 e a embalagem foi termoselada. As bandagens de prata embaladas foram irradiadas por feixe de elétrons a 30 kGy ou irradiadas por raios gama a 38 kGy. As amostras foram  
 15 armazenadas à temperatura ambiente durante 1 a 8 semanas antes de se avaliar a alteração de cor. A tabela 4 apresenta os resultados dessas avaliações.

**TABELA 4. ALTERAÇÃO DE COR DO EXEMPLO 1.**

Tratamento	Tempo após o tratamento (semanas)	Material do saco de contenção				
		P-1	Te-1	Te-2	To-1	To-2
feixes de elétrons	1	1*	0	1	0	0,5
feixes de elétrons	8	0,5%	1	1	0,5	1
gama	1	1*	1*	2	1	0,5
gama	8	2*	1*	2*	2*	2*

\* indica que a bandagem após a irradiação não foi homogênea em cores  
 20 devido ao branqueamento em listras ou nas bordas; cor de pré-irradiação = 4

**EXEMPLO 2****SULFATO DE PRATA REVESTIU ÂNION INFERIOR CONTENDO SUBSTRATO DE ALGODÃO**

A bandagem do exemplo 2 foi produzida de acordo com o exemplo 1 exceto pelo fato de que a manta de algodão 100% hidroentrelaçada foi produzida pela Unitika Ltd., Osaka, Japão; sob a designação comercial COTTOASE, 280 milímetros (mm) de largura; 50 gramas por metro quadrado (g/m<sup>2</sup>). Isso resultou em uma bandagem com 5,5 mg de prata total por grama da bandagem (método: EPA 6010B utilizando-se ICP-AES) e uma liberação de ions de prata de 3,6 mg Ag<sup>+</sup>/g da bandagem foi medida pelo método nos 10 Protocolos de Teste. A bandagem seca apresentou cor amarela.

As bandagens foram cortadas por matriz e colocadas em várias materiais para embalagem a uma atividade de água = 0,5 e a embalagem foi termoselada. As bandagens de prata embaladas foram irradiadas por feixe de elétrons a 30 kGy ou irradiadas por raios gama a 38 kGy. As amostras foram 15 armazenadas à temperatura ambiente durante 1 a 8 semanas antes de se avaliar a alteração de cor. A tabela 5 apresenta os resultados dessas avaliações.

**TABELA 5. ALTERAÇÃO DE COR DO EXEMPLO 2.**

Tratamento	Tempo após o tratamento (semanas)	Material do saco de contenção				
		P-1	Te-1	Te-2	To-1	To-2
feixes de elétrons	1	0*	0	0	0	0
feixes de elétrons	8	-0,5*	0	0,5	0,5	0
gama	1	-0,5*	1	1*	2*	0*
gama	8	-0,5*	2*	3*	1*	1*

\* indica que a bandagem após a irradiação não foi homogênea em cor devido ao branqueamento em listras ou nas bordas; cor de pré-irradiação = 3

**EXEMPLO 3****SULFATO DE PRATA REVESTIU ÂNION INFERIOR CONTENDO SUBSTRATO DE ALGODÃO**

A bandagem do exemplo 3 foi preparada de acordo com o exemplo 2 exceto pelo fato de que a temperatura de secagem foi de 79°C (175°F). O algodão revestido por sulfato de prata seco era branco. Obteve-se 5,3 mg totais de prata por grama de bandagem (método: EPA B utilizando-se ICP-AES) e a liberação de íons de prata na bandagem foi de 3,5 mg de Ag<sup>+</sup>/g de bandagem pelo método definido no protocolo de teste. As bandagens foram cortadas por matriz e colocadas nos vários materiais para embalagem em uma atividade de água = 0,5 e um tubo de carvão ativado (ACC) inserido foi, então, adicionado e a embalagem termoselada, embalagens com bandagem e sem elementos de inserção também foram preparadas. As bandagens de prata embaladas foram irradiadas por feixe de elétrons a 30 kGy ou irradiadas por raios gama a 38 kGy. As amostras foram armazenadas à temperatura ambiente durante 1 a 8 semanas antes de se avaliar a alteração de cor. A tabela mostra o efeito que o carvão ativado presente nas embalagens tem sobre o material de bandagem branca do exemplo 3 em vários materiais para embalagem.

**TABELA 6. ALTERAÇÃO DE COR DO EXEMPLO 3.**

Tratamento	Elemento de inserção	Tempo após o tratamento (semanas)	Material do saco de contenção				
			P-1	Te-1	Te-2	To-1	To-2
feixes de elétrons	Nenhum	1	2.	1,5	1,75	1	1,75
feixes de elétrons	ACC	1	0,75*	0,5	0,5	0,5	0,5
feixes de elétrons	Nenhum	8	2.	2	1,5	2	1
feixes de elétrons	ACC	8	1.	0,5	0,5	1	0,5

Tratamento	Elemento de inserção	Tempo após o tratamento (semanas)	Material do saco de contenção				
			P-1	Te-1	Te-2	To-1	To-2
gama	Nenhum	1	3,5*	4.	5,75*	3	2,75
gama	ACC	1	0,75*	1	0,75	0,75	0,75
gama	Nenhum	8	4.	7*	6*	4.	3.
gama	ACC	8	1.	0,5	1	1	0,5

\* indica que a bandagem após a irradiação não foi homogênea em cor devido ao branqueamento em listras ou nas bordas; cor de pré-irradiação = 0

#### **EXEMPLO 4**

##### **NÃO-TECIDO COM MÚLTIPLOS COMPONENTES REVESTIDOS POR SULFATO DE PRATA**

5 O sulfato de prata revestido no substrato foi preparado como no exemplo 1 exceto pelo fato de que a manta era uma manta multicomponente composta de fibra de liocel de Tencel/fibra bicomponente CELBOND tipo 254 (PET/Copoliéster, 2,0 denier): 95/5 A fibra de liocel de Tencel foi produzida pela Lenzing AG. A fibra bicomponente CELBOND tipo 254 foi produzida pela  
10 Trevira, Spartanburg, SC. Obteve-se 4,7 mg totais de prata por grama de bandagem (método: EPA 6010B utilizando-se ICP-AES). A liberação de íon de prata foi medida como 2,5 mg Ag<sup>+</sup>/g de bandagem pelo procedimento de teste descrito na seção de Protocolo de teste.

15 As bandagens do exemplo 4 não apresentaram estabilidade em 8 semanas na embalagem P-1 após a irradiação por feixe de elétrons ou irradiação gama em uma atividade de água de 0,5 ou em uma atividade de água próxima 1.

20 As bandagens do exemplo 4 não apresentaram estabilidade a 50% de umidade relativa ou a 100% de umidade relativa na embalagem To-1 após o feixe de elétrons.

**EXEMPLO 5**

Uma solução para revestimento de sulfato de prata foi preparada colocando-se 0,289 g de sulfato de prata e 200 g de água destilada em uma garrafa de vidro, tampando-a e agitando à temperatura ambiente de um dia para o outro. A solução de sulfato de prata resultante (aproximadamente 1000 µg Ag/g) foi revestida em uma rede de não-tecido hidroentrelaçado com 100% de algodão (COTTOASE, contendo menos de 20 ppm de cloreto) transferindo-se a solução por pipeta para saturar a rede que estava contida em um prato de poliestireno. Cada peça de rede não-tecida (50 gramas por metro quadrado (gsm)) foi tratada com aproximadamente 5,5 g da solução em uma peça de rede de 11,11 cm x 11,11 cm (4,375 polegadas por 4,375 polegadas). Aproximadamente um grama de solução para revestimento foi escoada da rede antes de a rede ser suspensa no forno para secagem. Alguma solução adicional escoou da rede no forno (estimado em 1 g). A rede revestida foi seca em um forno com circulação forçada de ar (Mettler Universal Oven, disponível junto à Wisconsin Oven Company, East Troy, WI, EUA) aquecendo-se a 170°C durante 12 minutos. A cor das amostras após a secagem era amarelo-dourado. As amostras foram colocadas em um saco de contenção de folha metálica (Tolas Health Care Packaging, construção TPC-0765B/TPC-0760B) após a secagem e mantidas a uma umidade relativa dentro do saco de contenção menor que 25%. As amostras também foram seladas no saco de contenção de folha metálica após a secagem e, então, expostas à irradiação gama (32,9 a 33,5 kGy). As amostras foram removidas dos sacos de contenção for para medição de cor em 2 e 29 dias após a irradiação. Os valores de triestímulos CIE de cor das amostras foram medidos através do uso de um cromômetro Minolta (CR-300, produzido pela Konica Minolta Photo Imaging U.S.A., Inc., Mahwah, NJ, EUA). Os resultados são mostrados na Tabela 7.

**TABELA 7. COR DO EXEMPLO 5.**

Gama irradiado	Dias após irradiação	Cor da amostra	Valores de triestímulos CIE		
			X	Y	Z
Não	-----	amarelo-dourado	50,6	49,42	21,09
Sim	2	amarelo-dourado	47,21	45,57	20,87
Sim	29	amarelo-dourado	53,53	53,89	28,78

**EXEMPLO 6**

As amostras foram preparadas da mesma forma mostrada no exemplo 5, exceto pelo fato de o substrato foi o não-tecido de algodão 100% disponível junto à Suntec Union, Japan (Nissinbo, AN20601050, 60 gsm). A cor das amostras era um amarelo-dourado uniforme. Os resultados são mostrados na Tabela 8.

**TABELA 8. COR DO EXEMPLO 6.**

Gama irradiado	Dias após irradiação	Cor da amostra	Valores de Triestímulos CIE		
			X	Y	Z
Não	-----	amarelo-dourado	42,6	41,3	16,48
Sim	2	amarelo-dourado	45,08	44,29	19,35
Sim	29	amarelo-dourado	38,25	36,58	15,32

**EXEMPLO 7**

As amostras foram preparadas na mesma forma dos exemplos 5 e 6 e foram, então, medidas para liberação de prata em uma solução de água destilada e nitrato de sódio usando um eletrodo íon-seletivo de prata (Orion, disponível junto à VWR International, Batavia, IL, EUA). Nitrato de sódio é usado como um adaptador de força iônica. A liberação foi medida conforme

descrito na seção de protocolo de teste. Os resultados dessas medições estão na Tabela 9.

**TABELA 9. LIBERAÇÃO DE ÍONS DE PRATA.**

Número do exemplo	Gama irradiado	Dias após irradiação	Cor da amostra	Liberação de prata mg Ag+/g da amostra em 30 minutos
5	Não	-----	amarelo-dourado	7,9
5	Sim	2	amarelo-dourado	5,7
5	Sim	29	amarelo-dourado	6,6
6	Não	-----	amarelo-dourado	4,1
6	Sim	2	amarelo-dourado	4,0
6	Sim	29	amarelo-dourado	3,5

**EXEMPLO 8**

5 Um substrato não-tecido de algodão 100% hidroentrelaçado de 40 g/m<sup>2</sup> foi revestido por imersão de maneira contínua em uma solução aproximadamente saturada de sulfato de prata, agitado para remover a solução para revestimento excedente, e, então, seco à aproximadamente 175°C. O substrato revestido resultante continha 6 mg totais de prata por grama de

10 substrato e tinha uma cor amarelo-dourado. Amostras de 10 cm x 20 cm (quatro polegadas por 8 polegadas) foram cortadas a partir do substrato revestido, e, então, dobradas em amostras de duas camadas com 10 cm x 10 cm (4 polegadas x 4 polegadas). Essas amostras de duas camadas foram, então, colocadas em embalagens porosas sacos de contenção de

15 descolamento Chevron não-impresos com 14,6 cm x 24,8 cm (5,75" x 9,75"); construção não-revestida TYVEK 1073B/TPF-0501A; Tolas Health Care Packaging, Feasterville, PA, EUA contendo um conteúdo de VOC menor que 50 mg/m<sup>2</sup>), e a embalagem foi termoselada. Alguns dessas amostras

embaladas foram, então, irradiadas por feixes de elétrons em 21,5 a 28,9 kGy por Steris Isomedix em Libertyville, IL, EUA, e algumas dessas amostras embaladas não foram irradiadas.

Três amostras embaladas (irradiadas por feixes de elétrons ou não) foram, então, colocadas em uma segunda embalagem não-porosa (produzidas sob medida pela Technipaq Inc. Crystal Lake, IL EUA; saco de contenção de zíper com entretela inferior /não-impresso; DO de 31,8 cm x 26,7 cm x 6,4 cm (12,5 polegadas x 10,5 polegadas x 2,5 polegadas); Náilon orientado Biax 60 ga/ A / 0,00035 de folha metálica / A / 0,009 cm (3,5 mil) de construção de polietileno linear de baixa densidade) junto com um sachê absorvente de 3,0 g de carvão ativado/gel de sílica (50/50) (Multisorb Technologies, Inc., Buffalo, NY, EUA). Após a adição das amostras embaladas e do sachê absorvente, a segunda embalagem não-porosa foi termoselada, e, então, envelhecida à temperatura ambiente.

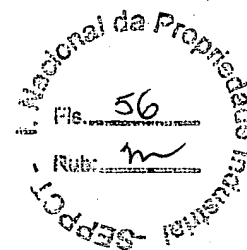
As amostras foram removidas de ambos os sacos de contenção para medição de cor em tempos de envelhecimento específicos conforme descrito na tabela 10. Os valores de triestímulos CIE de cor das amostras foram medidos através do uso de um cromômetro Minolta (CR-300, produzido pela Konica Minolta Photo Imaging U.S.A., Inc., Mahwah, NJ, EUA). Os resultados são mostrados na Tabela 10.

**TABELA 10. COR DO EXEMPLO 8.**

Irradiado com feixes de elétrons	Meses de estudo de envelhecimento	Cor da amostra	Valores de triestímulos CIE		
			X	Y	Z
Não	inicial	amarelo-dourado	57,72	57,58	36,63
Não	inicial	amarelo-dourado	54,79	54,43	31,85
Não	inicial	amarelo-dourado	56,20	56,00	33,03

Irradiado com feixes de elétrons	Meses de estudo de envelhecimento	Cor da amostra	Valores de triestímulos CIE		
			X	Y	Z
Sim	inicial	amarelo-dourado	52,16	51,41	29,58
Sim	inicial	amarelo-dourado	58,23	58,10	35,88
Sim	inicial	amarelo-dourado	56,14	55,85	32,53
Não	3	amarelo-dourado	54,65	54,24	32,58
Não	3	amarelo-dourado	58,66	58,71	38,30
Não	3	amarelo-dourado	58,04	58,07	37,77
Sim	3	amarelo-dourado	56,27	55,99	35,65
Sim	3	amarelo-dourado	59,11	59,10	35,92
Sim	3	amarelo-dourado	58,37	58,27	35,92

As descrições completas das patentes, documentos de patente e publicações citados da presente invenção estão aqui incorporados a título de referência em sua totalidade como se cada um estivesse individualmente incorporado. Várias modificações e alterações a esta invenção tornar-se-ão evidentes aos versados na técnica sem que se divirja do escopo e espírito desta invenção. Deve-se compreender que esta invenção não se destina a ser indevidamente limitada pelas modalidades e exemplos ilustrativos aqui apresentados, e que esses exemplos e modalidades são apresentados apenas a título de exemplo, sendo que o escopo da invenção é destinado a ser limitado apenas pelas reivindicações aqui apresentadas da seguinte forma.



### REIVINDICAÇÕES

1. MÉTODO PARA FABRICAÇÃO DE UM ARTIGO MICROBICIDA EMBALADO, caracterizado pelo fato de que compreende:

preparar uma composição que compreende sulfato de prata;

5 revestir a composição de sulfato de prata com um substrato;

secar o substrato revestido para formar um artigo microbicida;

colocar o artigo microbicida em material para embalagem que tem um conteúdo orgânico volátil de no máximo  $100 \text{ mg/m}^2$ ; e

vedar o material para embalagem com o artigo microbicida nele.

10 2. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o substrato é um substrato oxidável de nitrato de prata.

3. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a secagem do substrato revestido ocorre a uma temperatura que ocasiona o desenvolvimento de uma cor amarelada da composição de sulfato de prata, devido à formação de prata no estado de valência zero e, ainda, em que o artigo microbicida apresenta estabilidade de cor após a irradiação.

20 4. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o artigo microbicida é mantido em um ambiente de não mais que 50% de umidade relativa à temperatura ambiente.

5. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o material para embalagem tem uma permeabilidade a oxigênio menor que  $0,01 \text{ cm}^3/645 \text{ cm}^2/24 \text{ horas}$  e/ou uma taxa de transmissão de vapor de umidade menor que  $0,01 \text{ g}/645 \text{ cm}^2/24 \text{ horas}$ .

25 6. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o material para embalagem compreende um saco de contenção interno e um saco de contenção externo, sendo que o saco de contenção interno tem uma porosidade Gurley Hill menor que  $100 \text{ s}/100 \text{ cm}^3$  de



ar, e o saco de contenção externo tem uma permeabilidade a oxigênio menor que  $0,01 \text{ cm}^3/645 \text{ cm}^2/24$  horas e/ou uma taxa de transmissão de vapor de umidade menor que  $0,01 \text{ g}/645 \text{ cm}^2/24$  horas.

7. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a composição de sulfato de prata compreende, ainda, compostos de prata diferentes de sulfato de prata.

8. ARTIGO MICROBICIDA EMBALADO, caracterizado pelo fato de que é produzido pelo método conforme descrito na reivindicação 1.

9. ARTIGO MICROBICIDA EMBALADO, caracterizado pelo fato de que compreende:

um artigo microbicida que compreende um substrato revestido com uma composição de sulfato de prata; e

embalagem tendo o artigo microbicida vedado nela;

sendo que a embalagem compreende material que tem um conteúdo orgânico volátil de no máximo  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ .

10. MÉTODO PARA BRANQUEAMENTO DE PELO MENOS UMA PORÇÃO DE UM ARTIGO MICROBICIDA, caracterizado pelo fato de que compreende:

fornecer um artigo microbicida embalado tendo, ao menos, uma porção colorida diferente de branco, sendo que o artigo compreende um substrato revestido com uma composição de sal de prata que compreende, ao menos, uma porção de prata no estado de valência zero, e sendo que o artigo microbicida é vedado dentro da embalagem que compreende material tendo um conteúdo orgânico volátil maior que  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ ; e

irradiar o artigo microbicida embalado para branquear pelo menos uma porção do artigo microbicida.



**RESUMO**

**"MÉTODO PARA FABRICAÇÃO DE UM ARTIGO MICROBICIDA  
 EMBALADO, ARTIGOS MICROBICIDAS EMBALADOS E MÉTODO PARA  
 BRANQUEAMENTO DE PELO MENOS UMA PORÇÃO DE UM ARTIGO  
 MICROBICIDA"**

5

A presente invenção refere-se a uma composição de prata que compreende sulfato de prata, métodos de preparo de artigos microbicidas, particularmente artigos microbicidas embalados, métodos para branqueamento de artigos microbicidas e artigos microbicidas embalados.