



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **309554**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ A 61 K 33/18

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19951062	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1993.09.16, PCT/US93/08761
(22) Inng. dag	1995.03.20	(85) Videreføringsdag	1995.03.20
(24) Løpedag	1993.09.16	(30) Prioritet	1992.09.18, US, 947041
(41) Alm. tilgj.	1995.05.09		
(45) Meddelt dato	2001.02.19		

(71) Patenthaver	West Agro Inc, 11100 North Congress Avenue, Kansas City, MO 64133, US
(72) Oppfinner	Murray W. Winicov, Kansas City, MO, US
(74) Fullmektig	Bryns Zacco AS, 0106 Oslo

(54) **Benevnelse** **Vandig detergent-jodgermicid brukssammensetning og konsentrat**

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** **Stabile, vandige detergent-jodgermicide brukssammensetninger og konsentratet tilpasset for påføring på animalsk eller menneskelig hud blir tilveiebragt og disse har ønsket detergent:jodforhold fra ca. 2-4,5. Sammensetningene og konsentratene innbefatter en polyetoksylert polyoksypropylenblokkopolymer (poloksamer) som komplekseringsmiddel der polyoksypropylen-delen har en gjennomsnittlig molekylvekt på minst 2600 og et polyoksyetyleninnhold fra ca. 30%-75 vekt-% i kombinasjon med fra ca. 0,1%-5 vekt-% gjennomsnittlig tilgjengelig jod på en nominell basis. Anvendelse av en definert klasse poloksamerer tillater formuleringer av både høy- og lavtemperaturstabile sammensetninger og konsentrater. Andre ingredienser slik som bløtgjøringsmidler, buffringsmidler og viskositetsforbedrere kan også danne en del av brukssammensetningene og konsentratene.**

Foreliggende oppfinnelse angår i vid forstand forbedrede, stabile, detergent-jodgermicide sammensetninger og konsentrater som kan bli fortynnet for å skaffe tilveie slike sammensetninger, nyttig for topisk påføring på hud til mennesker eller dyr, og som har relativt lavt detergent/gjennomsnittlig tilgjengelig jodforhold. Mer spesifikt angår den slike konsentrater og brukssammensetninger der detergent/-gjennomsnittlig tilgjengelig jodforhold er i området fra 2:1 til 4,5:1, og der detergentfraksjonen omfatter en polyoksypropylen-polyoksyetylen blokkopolymer som har en sentral polyoksypropylen (POP) molekylvekt på minst 2600 og et polyoksyetylen (POE) innhold i størrelsesorden 30-75 vekt-%. Anvendelse av spesifikke detergenter av denne type har vist seg å gi lavt forhold, høy- og lavtemperaturstabile germicide brukssammensetninger og konsentrater.

Germicide detergent-jodprodukter utformet for topisk påføring på huden har vært tilgjengelig lenge. Disse formuleringene blir primært anvendt i produkter sliks om pre-operative antiseptiske preparater, håndrengjørere og i kvegspenebad for å hindre mastitt. Bortsett fra kompleksert detergent-jod, innbefatter disse produktene typisk variable mengder av additiver for å skaffe tilveie pH-kontroll, bløtgjøring, viskositet og i noen tilfeller en farge.

U.S. patent nr. 3,728,449 beskriver et vidt område av detergent-jodgermicide sammensetninger som spesifikt er tilpasset for påføring på spenene til melkedyr for kontroll og forhindring av mastitt. Et antall etoksylerte ikke-ioniske jodkomplekseringsmidler er beskrevet som effektive i dette patentet, ved et minimumforhold av 5 deler kompleksmiddel til hver del gjennomsnittlig tilgjengelig jod. Blant komplekseringsmidlene som er beskrevet i dette patentet er nonyl-fenoletoksylater, polyalkylenglykoletere, polyoksyetylen-sorbitanmonolaurat og monopalmitat, polyvinylpyrrolidon og polyetoksylert polyoksypropylen. Sistnevnte type komplekseringsmiddel blir referert til innenfor fagområdet som

"poloksamer", som er i form av en blokkopolymer basert på en sentral polyoksypropylendel med polyoksyetylengrupper ved respektive ender av sentraldelen. Det finnes en lang rekke kommersielle tilgjengelige poloksamerer som har sentraldeler i området i molekylvekt fra 1000 til 4000, og som inneholder polyoksyetyleninnhold i størrelsesorden 10-80 vekt-% av totalvekt av poloksamer.

For å være pålitelig og nyttig for en sluttbruker, må detergent-jodgermicidbrukssammensetningene og konsentratene være stabile (dvs. forbli homogene) over et vidt temperatur-område. Dersom stabiliteten tapes, og produktene separerer, blir utnyttelse av sammensetningen betydelig svekket og de kan medføre en potensiell fare for brukeren. Generelt menes stabiliteten i forbindelse med dette at et gitt produkt må forbli fullstendig homogent over lengre lagring (f.eks. 1 uke) ved temperaturer så lavt som 2°C (som kan forefinnes i varehus med kalde lagringsområder) eller så høye som 40°C, som kan forekomme under transport i lukkede kjøretøyer. Selv om et gitt produkt kan separere når det er frosset, særlig etter at det er gjennomgått flere fryse-tiningssykluser, må det raskt kunne rekonstitueres som en homogen blanding ved enkel risting eller blanding.

I tillegg har alle detergent-jodformuleringer noe jodidion tilstede, og dette kan variere etter ønske fra relativt høye konsentrasjoner som beskrevet i U.S. patent nr. 3,028,299 til relativt lave, stabiliserte verdier som beskrevet i U.S. patent nr. 4,271,149. Generelt er jodidionnivåer i området fra 0,3-1 del jodid pr. del jod i tidligere formuleringer.

Som angitt over, blir detergent-jodproduktene utformet for topisk påføring på huden formulert med en mengde av et bløtgjøringsmiddel. De mest vanlige bløtgjøringsmidlene som blir benyttet er glycerin, lanolin og dens derivater, sorbitol, fettsyreestere av polyhydroksylerte forbindelser, og propylenglykol. Disse bløtgjøringsmidlene ble anvendt ved

nivåer som er i området fra under 1% til så mye som 10% i brukssammensetningene. Glycerin er det mest brukte bløtgjøringsmidlet i kvegspenebad og blir også anvendt i stor grad ved lave nivåer i humane topiske detergent-jod og povidon-jodformuleringer.

Andre ønskede funksjonelle karaktertrekk for detergent-jodgermicide sammensetninger som er utformet for topisk påføring, er evnen til å spre seg jevnt på huden og ikke renne av så raskt at den hindrer utilstrekkelig germicidkontaktid. Mange av de vanlige ingrediensene i detergent-jodprodukter bidrar til viskositet. Det er imidlertid vanlig for topiske produkter å bli formulert med en spesifikk tykner for å skaffe tilveie øket viskositet. Det er mange viskositetsmodifiserere som er kompatible med detergent-systemet, slik som karboksymetylcellulosederivater, polyakrylatderivater, alginater, xantater og polysakkarider. Disse blir typisk anvendt ved nivåer under 1 vekt-% i sluttbrukssammensetningen. Disse ingrediensstypene, valgt riktig, har en ubetydelig effekt på homogeniteten i en gitt brukssammensetning. På den annen side, der fortynnbare konsentrater er ønskelig, kan viskositets-modifiserende additiver bli et problem og spesielt hensyn må tas ved valg av de spesifikke midlene og bruksnivåene i konsentratene.

Som angitt over er den kjente teknikk full av eksempler med detergent-jodformuleringer som har relativt høye detergent/gjennomsnittlig tilgjengelig jod forhold på over 5:1. Patentnr. 3,728,449 beskriver et enkelt eksempel med et forhold på 5:1, som utgjøres av PVP som et kompleksmiddel. Neste eksempel med lavt forhold i dette patentet anvender en nonylfenoletoksyilat ved et forhold på 7,5:1. Eksempel IIID beskriver en sammensetning som er laget opp til og med 5 deler av en poloksamer (Pluronic P123), men total detergent/gjennomsnittlig tilgjengelig jod forholdet i dette eksemplet er 8:1.

Det er et antall potensielle fordeler ved anvendelse av meget lave detergent/gjennomsnittlig tilgjengelig jod forhold i germicide jodkonsentrater og brukssammensetninger utformet for hud eller vevpåføringer. For eksempel, i et lavt produktforhold av denne type, vil det være mindre organisk stoff å reagere med jod, og dermed gjøre sammensetningene mer stabile relativt til merket eller nominell tilgjengelig jodinnhold. En annen fordel er at den reduserte mengden detergent vil forvente å være mindre irriterende på huden og vil således kreve mindre mengder bløtgjøringsmiddel. Sammensetninger med lavere detergent/gjennomsnittlig tilgjengelig jod forhold kan bli formulert slik at den har høyere og mer stabile, fri eller ikke kompleksbundet jodnivåer. Anvendelse av minimale mengder detergent vil også gi mulighet for redusert vanninnhold i konsentrater, og dermed tilsvarende redusert pakking, transport og lagringskostnader.

U.S. patent nr. 2,759,869 beskriver syresammensetninger utformet for signifikant fortynning før bruk. Som syrekonsentrater, særlig med tilsatt alkohol, kan eksemplene som er beskrevet i dette patentet innbefatter detergent/gjennomsnittlig tilgjengelig jod forhold mindre enn 5:1. Disse sammensetningene har imidlertid en meget lav pH i størrelsesorden 0-1, og er slik det er ikke egnet for påføring på hud eller vev; de blir derimot anvendt som harde overflategermicider etter fortynning til ca. 1:100 eller mer.

Patent nr. 2,759,869 beskriver anvendelse av en poloksamer, Pluronic L-62, som kan gi klare oppløsninger ved et forhold under 5:1, særlig i meget lave pH-syreformuleringer. Man har imidlertid funnet at Pluronic L-62 (som har en polyoksypropylengjennomsnittlig molekylvekt på ca. 1700 og et polyoksyetyleninnhold på ca. 20%) og dens ekvivalenter ikke er akseptable som et jodkomplekseringsmiddel ved 4,5:1 (eller lavere forhold) og gjennomsnittlig tilgjengelige jodnivåer ved pH som er nødvendig for et germicid som er tilpasset for

bruk på menneske eller animalsk hud, ved at det separerer ved temperaturer under 22°C. På tilsvarende måte vil 5:1 forholdsammensetninger som beskrevet i patent nr. 3,028,299 ikke ha nødvendig stabilitet for et ferdig produkt, som kan
5 markedsføres.

Det er således et virkelig og utilfredsstilt behov innenfor fagområdet for forbedrede lavforholddetergent-jodbrukssammensetninger (og deres fortynnbare konsentrat motparter) som har
10 nødvendig stabilitet og germicidisk nytte og som kan bli påført direkte på animalsk eller menneskelig hud.

Foreliggende oppfinnelse overvinner problemene som er angitt over og tilveiebringer ønskede vandige, stabile, lav-forhold, poloksamer-jodkompleksert brukssammensetninger og konsentrater for hud og vevspåføringer. Foreliggende oppfinnelse er delvis rettet mot oppdagelsen av at en viss begrenset klasse av poloksamerer kan anvendes som en del av slike lavforholdformuleringer uten å ofre stabilitet eller andre
15 ønskelige egenskaper.
20

Generelt innbefatter oppfinnelsen en vandig detergent-jodgermicid brukssammensetning, kjennetegnet ved at den omfatter fra 0,1-1,3 vekt-% gjennomsnittlig tilgjengelig jod
25 på en nominell basis, og fra ialt 2 til 4,5 deler komplekseringsmiddel pr. del tilgjengelig jod, nevnte komplekseringsmiddel omfatter en polyetoksyliert polyoksypropylen med en polyoksypropylendel med en gjennomsnittlig molekylvekt på minst 2600 og et polyoksyetyleninnhold fra 30 til 75 vekt-%, eventuelt i kombinasjon med andre typer av komplekseringsmidler, forutsatt at en hvilken som helst kombinasjon av polyetoksyliert polypropylen med andre typer av komplekseringsmidler inneholder en tilstrekkelig mengde polyetoksyliert polyoksypropylen slik at kombinasjonen er i stand til å
30 kompleksdanne og oppløseliggjøre den totale mengde av det tilgjengelige jod ved det valgte forhold av total kom-
35

plekseringsmiddel til tilgjengelig jod, sammensetningen har en pH fra 2 til 7.

Videre omfatter oppfinnelsen et vandig detergent-jodgermicid-konsentrat tilpasset for fortynning med vann for å danne en stabil brukssammensetning, kjennetegnet ved at konsentratet omfatter fra 1 til 5 vekt-% gjennomsnittlig tilgjengelig jod på en nominell basis, og fra 2 til 4,5 deler komplekseringsmiddel pr. del tilgjengelig jod, komplekseringsmiddelet innbefatter en polyetoksyliert polyoksypropylen som har en polyoksypropylendel med en gjennomsnittlig molekylvekt på minst 2600 og et polyoksyetyleninnhold fra 30 til 75 vekt-%, forutsatt at en hvilken som helst kombinasjon av polyetoksyliert polypropylen med andre typer av komplekseringsmidler inneholder en tilstrekkelig mengde av polyetoksyliert polyoksypropylen slik at kombinasjonen er i stand til å kompleksdanne og oppløseliggjøre den totale mengde av det tilgjengelige jod ved det valgte forhold av total komplekseringsmiddel til tilgjengelig jod, nevnte konsentrat har en pH på 2-7.

I foretrukkede former blir poloksameren valgt slik at polyoksypropylendelen derav har en gjennomsnittlig molekylvekt fra 2600-4000, og mer å foretrekke fra 3000-4000, mens polyoksyetyleninnhold kan være i området fra 40-70 vekt-% for visse typer sammensetninger, og fra 30-50 vekt-%, eller 30-40 vekt-% for andre typer sammensetninger innenfor rekkevidden av oppfinnelsen. pH i de vandige brukssammensetningene er fordelaktig fra 2-6,5, og kan være i området fra 2-4 eller 4-6,5, avhengig av den aktuelle sammensetningen; generelt gir lavere pH-verdier mer stabile sammensetninger. Sammensetningene kan også inneholde fra 0,1-1 og mere foretrukket fra 0,3-0,5 deler jodid pr. del tilgjengelig jod.

Sammensetningene i oppfinnelsen kan også innbefatte et antall andre ingredienser, f.eks. et bløtgjøringsmiddel som typisk

kan være tilstede ved et nivå fra 0,1-10 vekt-%, og mer å foretrekke fra 1-5 vekt-%. Velegnede bløtgjøringsmidler kan bli valgt fra gruppen bestående av glycerin, sorbitol, propylenglykol, lanolin, etoksylerte lanolinderivater og
5 blandinger av disse. På tilsvarende måte vil et bufringsmiddel slik som de som blir valgt fra gruppen bestående av saltene av sitronsyre, melkesyre, eddiksyre og fosforsyre og blandinger av disse også normalt være tilstede for pH-kontroll, typisk ved et nivå fra 0,1-1,0 vekt-%, og mer å
10 foretrekke fra 0,2-0,5 vekt-%.

Oppfinnelsen omfatter også vandige germicide konsentrater tilpasset for fortynning med vann for å danne en resulterende brukssammensetning. I et slikt tilfelle bør konsentratet
15 omfatte fra 1-5 vekt-% gjennomsnittlig tilgjengelig jod på en nominell basis, og fra 2-4,5 deler poloksamerkomplekseringsmiddel av den typen som er beskrevet over pr. del gjennomsnittlig tilgjengelig jod. Andre variable bestanddeler av konsentratet vil tilsvare i tilsvarende høyere mengde, til
20 de som er beskrevet over i forbindelse med sluttbruksammensetningen.

Sammensetningene i oppfinnelsen er unike i og med at de representerer de mest effektive jodkompleksor-oppløseliggjørere som noen gang er beskrevet. Det er ingen andre kjente
25 organiske substanser av noen type, som kan oppløseliggjøre jod ved slike lave kompleksor/jod-forhold i sammensetningene som er egnet for påføring på hudvev. Den eneste substansen som er noe mer effektiv når det gjelder oppløsning av jod på vektbasis, er jodid (I^-) ionet selv. Så lite som ca. 1:1
30 jodid/jod kan bli anvendt for å løse jod i vann, slik at den velkjente topiske 2% jod-løsningen (USP), men slike preparater er av liten praktisk anvendelse i dag, ved at de betraktes å være irriterende på hudvevet.

35 Foretrukkede poloksamerer som er nyttige i oppfinnelsen kan avledes fra en hvilken som helst kommersiell kilde. Passende

pluronicpoloksamerer kommersialisert av BASF Chemical Co. har blitt funnet å være særlig egnede, så lenge det er medlemmer i denne familien velges og som har den nødvendige polyoksypropylenmolekylvekten (POP mol.vekt) og det nødvendige polyoksyetyleninnholdet (POE vekt-%). Pluronicpoloksamerer blir beskrevet i BASF brosjyren med tittel "Typical Properties of Block Copolymer Surfactants", og denne brosjyren er med dette innbefattet her ved referanse. Det er underforstått i denne forbindelse at poloksamerer som har en POP molekylvekt over ca. 4500 ikke for tiden er tilgjengelig, men at slike typer forventes å være nyttig i forbindelse med foreliggende oppfinnelse. Et hvert medlem av den definert klassen poloksamerer i foreliggende oppfinnelse er ikke nødvendigvis ikke egnet for et hvert lavt forhold av poloksamer til gjennomsnittlig tilgjengelig jodid, ved et hvert jodnivå. Generelt er, når det gjelder sluttbrukssammensetningen, et noe høyere forhold av poloksamer til gjennomsnittlig tilgjengelig jod nødvendig ved 0,1% tilgjengelig jodnivå, sammenlignet med de minimale forhold som er nødvendig ved høyere tilgjengelige jodnivåer. Alle medlemmer av denne definert klassen som har blitt studert kan imidlertid bli anvendt ved et forhold på 4,5:1 eller under. Man kan til slutt gjøre bruk av andre typer komplekseringsmidler i kombinasjon med et eller flere medlemmer av den definert klassen poloksamerer. Komplekseringsmidler slik som alkoholetoksylater, nonylfenoletoksylater og polyvinylpyrrolidon kan f.eks. bli anvendt i forbindelse med de definerte poloksamerene, særlig der sistnevnte er tilstede som hovedkompleksorkomponent.

Det er videre underforstått at de fleste detergent-jodsammensetningene formulert for hudpåføring kan inneholde minimum 0,1% tilgjengelig jod og maksimum 1,3% tilgjengelig jod, og vanligvis kan dette maksimum betraktes å være i størrelsesorden ca. 1% tilgjengelig jod. Det er detergent-jodsammensetningen, som har nominelt tilgjengelige jodverdier, med faktisk inneholder betydelig mer gjennomsnittlig tilgjengelig

jod. Et nominelt 1% tilgjengelig jodprodukt kan f.eks. faktisk inneholde så mye som 1,2% eller til og med 1,25 vekt-% tilgjengelig jod. Dette forekommer fordi nesten hver sammensetning vil inneholde et "overskudd" av tilgjengelig jod når det blir fremstilt, slik at det tillater jodtap i løpet av produktets levetid. Det er underforstått at referansen her til gjennomsnittlig tilgjengelig jod på en nominell basis dekker slike overskuddsmengder.

Sammenstningene i oppfinnelsen vil også inneholde jodid som vanligvis kan variere avhengig av formulering, fra ca. 0,2-1 del jodid ion pr. del gjennomsnittlig tilgjengelig jod. De nye sammensetningene i oppfinnelsen er imidlertid ikke jodidavhengig så lenge det angår mengden av jodid. Mengden av jodid tilstede kan i noen tilfeller ha en effekt på stabilitet og homogenitet av en gitt brukssammensetning. De nye poloksamer:jodforholdene kan imidlertid romme nivåer av jodid som tidligere er utnyttet innenfor fagområdet.

Tilstedeværelse av buffringsmiddel(er) er generelt ønskelig i sammensetningene og konsentratene i overensstemmelse med foreliggende oppfinnelse, og de saltene som er beskrevet tidligere er foretrukket. Natriumcitrat er det mest foretrukke buffringsmidlet. Mengden av buffringsmiddel som er benyttet i en spesiell formulering blir valgt på basis av pH-stabilitetskaraktertrekk bestemt over en tidsperiode. I brukssammensetningene har den lille mengden buffringsmiddel som er tilstede liten eller ingen effekt på produkthomogenitet og stabilitet. Som kontrast, kan imidlertid der buffringsmiddel er tilstede ved høye nivåer og vannivået er betydelig lavere, valg av buffringsmiddel utgjøre en betydelig forskjell.

Sammensetningen i oppfinnelsen kan også innbefatte viskositetsmidler som vanlig blir benyttet i tidligere formulering. Valg av mengde av slike midler er igjen avhengig av de spesielle karaktertrekk som er ønsket for en gitt formuler-

ing, og om sammensetningen er i fortynnet form for sluttbruk, eller solgt som et konsentrat.

5 Sammensetningene i oppfinnelsen kan også innbefatte små mengder oppløsningsmidler slik som alkoholer og glykoler, som kan fungere ved å modifisere viskositet og å hjelpe til i fremstilling av konsentratene.

10 Følgende eksempler beskriver visse foretrukkede sammensetninger og konsentrater ifølge oppfinnelsen, såvel som fremgangsmåte for å fremstille og stabilitetsteste disse formuleringene. Det er underforstått at eksemplene bare er skaffet tilveie som illustrasjon, og skal ikke tas som en begrensning på den samlede rekkevidden av oppfinnelsen.

15

Eksempel 1

En serie av vandige detergent-jodsammensetninger ifølge oppfinnelsen ble fremstilt, hver innbefattende 4,5 vekt-% av en poloksamer, et gjennomsnittlig tilgjengelig jodinnhold på
20 ca. 1% (dermed gitt et poloksamer:tilgjengelig jod forhold på 4,5), 0,4 vekt-% jodid, 2,0 vekt-% glyserin, og 0,5 vekt-% natriumcitratbuffer for å gi en justert pH til ca. 5. Balansen av sammensetningen ble gjort opp med vann. I noen prøver hadde den anvendte poloksameren tilstrekkelig
25 molekylvekt og prosent polyoksyetylenverdier i overensstemmelse med oppfinnelsen, og i andre prøver, ble forskjellige typer poloksamerer anvendt.

Hver prøve ble fremstilt ved å blande en passende kommersiell
30 Pluronic poloksamer (eller en blanding av kommersielle kvaliteter for å oppnå poloksamerene med mellomliggende verdier) med et vandig jodkonsentrat inneholdende tilnærmet 57 vekt-% jod og 20 vekt-% jodid som natriumjodid. En liten mengde vann ble deretter tilsatt etterfulgt av glyserin og
35 natriumcitratbuffer. Etter litt blanding, ble den gjenværende formelmengden vann tilsatt. Etter formuleringen, ble homogenitet i sammensetningen observert ved romtemperatur, og

5 deler av hver prøve ble undersøkt for høy- og lavtemperaturstabilitet. Ved lavtemperaturstabilitetstesten, ble de respektive prøvene anbragt i et kjøleskap ved 2°C i en uke, og ved høytemperaturtesten ble prøvene plassert i en konstant temperaturovn ved 40°C. På slutten av testuken ble både lav- og høytemperaturtestprøvene observert for utfelling og sløring; og en hver som utviste sløring eller utfelling ble forkastet.

10 Følgende tabell 1 angir poloksamermolekylvekt og prosentdel polyoksyetylen for testprøvene, såvel som resultatene av stabilitetstestene, der "O.K." representerer et akseptabelt produkt og "X" representerer et uakseptabelt produkt.

15

20

25

30

35

Tabell 1

	Prøve nr.	POP molvekt ¹	POE % ²	Stabilitet
5	1	2600	50	O.K.
	2	3200	30	O.K.
	3	3200	40	O.K.
	4	3200	50	O.K.
	5	4000	30	O.K.
10	6	4000	70	O.K.
	7	1300	40	X
	8	1700	20	X
	9	1700	40	X
	10	1700	50	X
15	11	1700	80	X
	12	2100	50	X
	13	2300	40	X
	14	2300	50	X
	15	2300	70	X

¹ POP mol.vekt = gjennomsnittlig molekylvekt av den sentrale polyoksypropylengruppen av poloksamerblokkopolymeren.

² POE % = gjennomsnittlig polyoksyetyleninnhold av poloksamerblokkopolymer, basert på totalvekt av kopolymeren, dvs. 50% = ca. 50 vekt-% av total poloksamer utgjør POE.

Data over demonstrerer at en gjennomsnittlig POP molekylvekt i størrelsesorden ca. 2500 opptil ca. 4000, sammen med et POE innhold på fra ca. 25%-75 vekt-%, er viktig for å oppnå et stabilt produkt som har et relativt lavt poloksamer:tilgjengelig jod forhold.

Eksempel 2

I andre serier av tilsvarende tester, ble vandig detergent-jodsammensetninger fremstilt og disse har varierende sammensetninger med forskjellige nivåer av poloksamer,

bløtgjøringsmidler og pH, og de ovenfor beskrevne stabilitetstestene ble gjennomført. Hver prøve inneholdt en passende poloksamer, et gjennomsnittlig tilgjengelig jodinnhold på ca. 1,0%, og 0,5 vekt-% natriumsitratbuffer; prøvene ble laget i 5 trinnene som er angitt i eksempel 1, og balansen av hver sammensetning var vann. Resultatene av disse testene er fremsatt i tabell 2.

10

15

20

25

30

35

Tabell 2

Prøve nr.	POP mol.vekt	POE %	Vekt-% poloksamer	Jodid	Vekt-% glyserin	pH	Stabilitet
1	3200	50	4,5	0,4	2	3	O.K.
2	3200	50	4,5	0,4	2	4	O.K.
3	3200	50	4,5	0,4	10	5	O.K.
4	3200	50	2,5	0,4	0	5	O.K.
5	3200	50	2,5	0,4	5	5	O.K.
6	3200	50	2,5	0,4	2	5	O.K.
7	3200	40	4,5	0,4	2	6	O.K.
8	3200	40	4,5	0,4	2	7	O.K.
9	3200	40	3,5	0,4	0	5	O.K.
10	3200	30	3,0	0,4	5	5	O.K.
11	3200	50	4,5	1,0	10	5	O.K.

5 Dette eksemplet viser at bløtgjøringsmiddelinnhold, jodid og pH-nivåer kan variere over vide områder, mens det fremdeles tilveiebringes akseptable sammensetninger som har lave detergent-jodforhold.

Eksempel 3

10 I denne testen ble et antall vandige detergent-jodsammensetninger fremstilt og stabilitetstestet som fremsatt i eksempel 1. I hvert tilfelle hadde poloksameren en POP molvekt på 3200, og et POE innhold på 50% (unntatt prøve nr. 2 som hadde et POE innhold på 40%); alle hadde et gjennomsnittlig tilgjengelig jodinnhold på 0,5 vekt-%, et jodidinnhold på 0,2 vekt-%, et natriumcitratinnhold på 0,25 vekt-%, og en pH på ca. 5. Mengdene av poloksamer og glyserin ble variert, men i alle tilfeller ble balansen av de respektive sammensetningene oppgjort av vann. Disse resultatene er fremsatt under.

20 Tabell 3

Prøve nr.	Vekt-% poloksamer	Poloksamer/ Gj. I ₂	Glyserin vekt-%	Stabilitet
1	1,25	2,5	2	O.K.
2	1,25	2,5	2	O.K.
25 3	1,0	2,0	5,0	O.K.
4	1,0	2,0	10	O.K.

Eksempel 4

30 En ytterligere serie av sammensetninger blir fremstilt og stabilitetstestet, ved å anvende forskjellige kommersielle kvalitetspoloksamerer (eller blandinger av disse) ved forskjellige nivåer, med et gjennomsnittlig jodinnhold på ca. 0,25 vekt-%, 0,2 vekt-% natriumcitratbuffer og med en pH på ca. 5. Sammensetningene ble laget og testet som i eksempel 1 og balansen av hver sammensetning var vann. Data fra disse seriene er anført i tabell 4.

Tabell 4

Prøve nr.	POP mol.vekt	POE vekt-%	Vekt-% poloksamer	Poloksamer/gj. I ₂	Vekt-% jodid	Vekt-% glyserin	Stabilitet
1	3200	50	0,625	2,5	0,1	1	O.K.
2	4000	30	0,625	2,5	0,1	1	O.K.
3	3200	50	0,5	2,0	0,1	10	O.K.
4	4000	30	0,5	2,0	0,1	10	O.K.
5	4000	30	0,625	2,5	0,25	1	O.K.

Eksempel 5

I dette eksemplet ble en serie av lavforhold, pH = 5 vandig
5 poloksamerdetergent-jodsammensetninger inneholdende 0,25
vekt-% gjennomsnittlig tilgjengelig jod og 0,2 vekt-%
natriumcitratbuffer fremstilt og stabilitetstestet som
anført i eksempel 1; balansen av alle sammensetningene var
vann. Resultatene er fremsatt i følgende tabell, og må
10 sammenlignes med resultatene fra tabell 4.

15

20

25

30

35

Tabell 5

Prøve nr.	POP mol.vekt	POE vekt-%	Vekt-% poloksamer	Poloksamer/Gj. I ₂	Vekt-% jodid	Vekt-% glyserin	Stabilitet
1	2300	50	0,625	2,5	0,1	1	X
2	2300	50	1,0	4	0,1	1	X
3	2300	50	1,125	4,5	0,1	10	X
4	1700	50	1,0	4	0,1	1,0	X

Slik det er fremsatt over var tilnærmet 0,25% tilgjengelig jodsammensetninger som har POP molekylvekter lavere enn ca. 2600 utilfredsstillende, mens de sammensetningene som er fremsatt i tabell 4 laget med POP-deler med høyere molekylvekt var stabile.

Eksempel 6

En annen serie av sammensetninger ble fremstilt som alle hadde 0,45 vekt-% poloksamer, et tilgjengelig jodinnhold på ca. 0,1 vekt-%, og et jodinnhold på ca. 0,04 vekt-% og en pH på ca. 5. Disse sammensetningene ble laget og testet som fremsatt i eksempel 1, der balansen av hver sammensetning var vann.

Tabell 5

Prøve nr.	POP mol.vekt	POE vekt-%	Poloksamer/Gj. I ₂	Glyserin vekt-%	Natriumcitrat vekt-%	Stabilitet
1	3200	50	4,5	-	0,1	O.K.
2	3200	50	4,5	1	0,1	O.K.
3	4000	30	4,5	2	0,1	O.K.
4	4000	50	4,5	-	0,1	O.K.
5	4000	50	4,5	5	0,1	O.K.
6	3200	50	4,5	-	0,05	O.K.

Eksempel 7

En serie av vandige detergent-jodsammensetninger ble laget ved å anvende et antall forskjellige poloksamerer, alle har POP molekylvekter under 2600. I alle tilfeller ble 0,45 vekt-% poloksamer anvendt, og sammensetningene inneholdt ca. 0,1 vekt-% tilgjengelig jod, 0,04 vekt-% jodid, 0,2 vekt-% glyserin og 0,05 vekt-% natriumsitrat; alle sammensetninger hadde en pH på 5. Alle sammensetningene var stabile enten ved romtemperatur eller ved kjøligere temperaturer. I disse seriene av sammensetninger, ble poloksamerer som har følgende POP molekylvekt/POE prosentdelistribusjoner anvendt: 1300/40%; 1700/20%; 1700/40%; 1700/50%; 1700/80%; 2100/50%; 2300/40% og 2300/70%.

Eksempel 8

Som beskrevet tidligere, er jodkonsentrasjonen til jodsammensetningen tilpasset for topisk påføring på huden hovedsakelig innenfor området fra ca. 0,1-1% gjennomsnittlig jod. Det er ofte ønskelig å lage konsentrater av slike sammensetninger, som er velegnet for fortynning før bruk. Slike konsentrater tilbyr mulighet for å begrense fremstilling, innpakking, transport og lagringskostnader. Detergentjodsammensetningene ifølge oppfinnelsen er særlig egnet for slike konsentrater, siden de anvender et minimum av samlede faste stoffer i konsentratet og maksimaliserer derfor mengde av vann som kan være tilstede. Uten tilstrekkelig vann, er mange konsentrater meget viskøse, og det kan være vanskelig å tilveiebringe riktig pH buffring.

Generelt inneholder konsentrater vanligvis fra 1-5 vekt-% tilgjengelig jodid, og blir vanligvis formulert for å tilveiebringe 4,8 og 16 ganger opprinnelig konsentratvolum, etter fortynning med en passende vannmengde.

En sammensetning tilpasset for fortynning med 3 deler vann for å gi et 1% tilgjengelig jodnivå kan bli formulert ved å anvende en poloksamer som har et POP molvekt/POE vekt-% verdi

på 3200/50% ved et nivå på 12%; 4,3 vekt-% gjennomsnittlig tilgjengelig jod; et jodidinnhold på 1,5 vekt-% og et pH 3
5 citratbufferinnhold på 0,5 vekt-%. Disse sammensetningene er formulert som fremsatt i eksempel 1.

En annen sammensetning for anvendelse med samme 1+3 fortynningsfaktor for å gi et 1% nominelt tilgjengelig jodnivå, kan
10 bli formulert ved å anvende en poloksamer som har en POP molvekt/POE vekt-% verdi på 3200/54% i et nivå på 16%; 4,1 vekt-% gjennomsnittlig tilgjengelig jod; et jodidinnhold på 1,4 vekt-%; 19 vekt-% glyserin; og et pH 5 citratbufferinnhold på 0,5 vekt-%. Balansen av denne sammensetningen er
15 vann.

Følgende sammensetninger som er vist under kan bli fortynnet med 7 og 15 deler vann for å gi 0,1% gjennomsnittlig tilgjengelig jod. Sammensetningene blir fremstilt som
20 fremsatt i eksempel 1, og balansen av disse i hvert tilfelle er vann.

25

30

35

Tabell 8

Prøve nr.	POP molvekt	POE vekt-%	Vekt-% poloksamer	Forhold	Gjennomsnitt I ₂	Jodid vekt-%	Glyserin vekt-%	Natriumsitrat- buffer	pH
1	3200	50	3,6	4,5	0,8	0,32	-	0,8	5
2	3200	50	3,6	4,5	0,8	0,32	8	0,8	5
3	4000	30	3,6	3,5	0,8	0,32	16	0,8	5
4	3200	50	7,2	4,5	1,6	0,64	16	1,6	5
5	3200	50	7,2	4,5	1,6	0,64	-	1,6	5

Slik man kan se fra de foregående eksempler, tilveiebringer foreliggende oppfinnelse stabile, forbedret poloksamerjod-germicide brukssammensetninger og konsentrater av varierende opplaging. Følgende tabeller hhv. for brukssammensetninger og konsentrater angir typene av de benyttede ingrediensene, såvel som passende områder og foretrukne bruksnivåer av disse.

Tabell 9

Brukssammensetninger

<u>Ingredienser</u>	<u>Bredt område</u>	<u>Foretrukket område</u>
1. Deler poloksamer pr. del tilgjengelig I ₂	2-4,5	2,5-4,5
a. POP molvekt	≥2600	3200-4000
b. POE vekt-%	30-75	40-70
2. Gjennomsnittlig tilgjengelig I ₂ ved vekt-%	0,1-1,3%	0,1-1%
3. Deler jodid pr. del tilgjengelig I ₂	0,2-1	0,3-0,5
4. Bløtgjøringsmiddel vekt-%	0-10%	1-5%
5. Buffringsmiddel vekt-%	0,1-1%	0,2-0,5%
6. Vann vekt-%	Q.S.*	Q.S.*
7. pH	2-7	4-6,5

* Mengde tilstrekkelig til å oppnå 100%.

Tabell 10
Konsentrater

5	Ingredienser	Bredt område	Foretrukket område
	1. Deler poloksamer pr.		
	del tilgjengelig I ₂	2-4,5	2,5-4,5
	a. POP molvekt	≥2600	3200-4000
10	b. POE vekt-%	30-75	40-70
	2. Gjennomsnittlig tilgjengelig I ₂ ved vekt-%	1-5%	-
	3. Deler jodid pr. del tilgjengelig I ₂	≥0,2	0,3-0,5
15	4. Bløtgjøringsmiddel vekt-%	0-32%	8-16%
	5. Buffringsmiddel vekt-%	0,2-2%	0,5-1,5%
	6. Vann vekt-%	Q.S.*	Q.S.*
	7. pH	2-7	3-6,5

20

* Mengde tilstrekkelig til å oppnå 100%.

25

30

35

P a t e n t k r a v

5 1.

Vandig detergent-jodgermicid brukssammensetning, k a r a k-
t e r i s e r t v e d at den omfatter fra 0,1-1,3 vekt-%
gjennomsnittlig tilgjengelig jod på en nominell basis, og fra
10 ialt 2 til 4,5 deler komplekseringsmiddel pr. del til-
gjengelig jod, nevnte komplekseringsmiddel omfatter en
polyetoksyliert polyoksypropylen med en polyoksypropylendel
med en gjennomsnittlig molekylvekt på minst 2600 og et
polyoksyetyleninnhold fra 30 til 75 vekt-%, eventuelt i
15 kombinasjon med andre typer av komplekseringsmidler,
forutsatt at en hvilken som helst kombinasjon av polyetoksy-
liert polypropylen med andre typer av komplekseringsmidler
inneholder en tilstrekkelig mengde polyetoksyliert polyoksy-
propylen slik at kombinasjonen er i stand til å kompleksdanne
og oppløseliggjøre den totale mengde av det tilgjengelige jod
20 ved det valgte forhold av total komplekseringsmiddel til
tilgjengelig jod, sammensetningen har en pH fra 2 til 7.

2.

Sammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
25 v e d at nevnte polyoksypropylendel har en gjennomsnittlig
molekylvekt på 2600-4000.

3.

Sammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
30 v e d at det er fra 2 til 3,5 deler komplekseringsmiddel
pr. del tilgjengelig jod.

4.

Sammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
35 v e d at polyoksyetyleninnholdet er fra 40-70 vekt-%.

5.

Sammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at pH er på 4-6,5.

6.

Sammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at den inkluderer en mengde av et bløtgjøringsmiddel.

7.

Sammensetning ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t
v e d at den inkluderer fra 0,2-1 del jodid ion pr. del
tilgjengelig jod.

8.

Vandig detergent-jodgermicidkonsentrat tilpasset for
fortynning med vann for å danne en stabil brukssammensetning,
k a r a k t e r i s e r t v e d at konsentratet omfatter
fra 1 til 5 vekt-% gjennomsnittlig tilgjengelig jod på en
nominell basis, og fra 2 til 4,5 deler komplekseringsmiddel
pr. del tilgjengelig jod, komplekseringsmiddelet innbefatter
en polyetoksyliert polyoksypropylen som har en polyoksypro-
pylendel med en gjennomsnittlig molekylvekt på minst 2600 og
et polyoksyetyleninnhold fra 30 til 75 vekt-%, forutsatt at
en hvilken som helst kombinasjon av polyetoksyliert polypro-
pylen med andre typer av komplekseringsmidler inneholder en
tilstrekkelig mengde av polyetoksyliert polyoksypropylen slik
at kombinasjonen er i stand til å kompleksdanne og opp-
løseliggjøre den totale mengde av det tilgjengelige jod ved
det valgte forhold av total komplekseringsmiddel til til-
gjengelig jod, nevnte konsentrat har en pH på 2-7.

9.

Konsentrat ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t
v e d at polyoksypropylendelen har en gjennomsnittlig
molekylvekt fra 2600-4000.

10.

Konsentrat ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t
5 v e d at polyoksyetyleninnholdet er fra 40-70 vekt-%.

11.

Konsentrat ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t
v e d at nevnte pH er fra 4-6,5.

10

12.

Konsentrat ifølge krav 8, k a r a k t e r i s e r t
v e d at det innbefatter fra 0,2-1 del jodid ion pr. del
tilgjengelig jod.

15

20

25

30

35