

(11) *Número de Publicação:* PT 91628 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A01N059/12 A

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i>	1989.09.04	(73) <i>Titular(es):</i> EUROCELTIQUE, SA 122 BOULEVARD DE LA PETRUSSE LUXEMBURGO LU
(30) <i>Prioridade:</i>	1988.11.30 US 278197	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i>	1990.05.31	(72) <i>Inventor(es):</i> DILEEP BHAGWAT US OLIVER INY US FRANCK PEDI JR. US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i>	11/94 1994.11.10	(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT
(54) <i>Epígrafe:</i>	PROCESSO PARA MELHORAR A ESTABILIDADE DE IODOFORO E MINIMIZAR A LIXIVIAÇÃO DO IODO	
(57) <i>Resumo:</i>		

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 91 628

REQUERENTE: EUROCELTIQUE, S.A., luxemburguesa, industrial
com sede em 122 Boulevard De La Petrusse, Lu-
xemburgo.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA MELHORAR A ESTABILIDADE DE
IODOFORO E MINIMIZAR A LIXIVIAÇÃO DO IODO"

INVENTORES: Dileep Bhagwat, Oliver Iny e Frank Pedi Jr.

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

Estados Unidos da América com o n.º. 278.197
em 30 de Novembro de 1988.

69856

Ref: CODE 1431

PATENTE Nº 91628



"Processo para melhorar a estabilidade de iodo e minimizar a lixiviação do iodo"

para que

EUROCELTIQUE, S.A. pretende obter privilégio de invenção em Portugal

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo para minimizar a lixiviação do iodo, através de embalagem contendo uma solução de iodo orgânica, pela introdução, na embalagem, de uma quantidade de iodeto adicional que minimiza a lixiviação do iodo através da embalagem e estabiliza a solução de iodo nele existente. O iodo orgânico é, preferivelmente, iodo polivinilpirrolidona.

MEMÓRIA DESCRITIVA

O presente invento refere-se à minimização da perda de iodo de uma solução de iodoformo, nomeadamente, o iodoformo de polivinilpirrolidona, que é armazenada num recipiente. Mais especificamente, o presente invento refere-se a um processo para minimizar esta perda e a uma embalagem para esse efeito, onde se inclui uma pequena quantidade adicional de iodeto, adicionalmente à solução de iodoformo, o que evita ou minimiza a perda de iodo através da própria embalagem.

Designam-se ^{por} iodoformos as combinações de iodo elementar com certos polímeros orgânicos, por exemplo, polivinilpirrolidona e polímeros detergentes. Os polímeros orgânicos usados para formar um iodoformo compreendem uma gama grande de pesos moleculares, e de tamanhos de cadeia, e podem ter carácter iónico ou não iónico, bem como podem possuir propriedades surfactantes ou não surfactantes. Para formar um complexo forma-se uma ligação fraca entre o iodo e o polímero orgânico. Podem preparar-se soluções aquosas com um teor de iodo até 30% .

O processo geral para preparação de um complexo de iodoformo compreende pôr em contacto íntimo, iodo elementar diatómico com o polímero seleccionado, quer na forma de pó ou na forma seca, quer na presença de um solvente adequado.

Pode usar-se calor para acelerar a formação de complexo. Após a reacção estar completa, obtem-se o complexo de iodoformo do veículo polimérico respectivo com iodo em certas proporções reprodutíveis de um e de outro.

As preparações de iodoformo são descritas em termos de iodo disponível ou titulável considerando-se ser o iodo libertado do complexo que exerce a acção germicida daí derivada. Contudo estas determinações de iodo disponível não reflectem nem o conteúdo total de iodo no iodoformo, nem a sua potência germicida. A porção iodo do complexo polivinilpirrolidona (povidona)-iodo está presente numa solução iodoformosa aquosa na forma de diferentes espécies aniónicas de iodo, termodinamicamente estáveis, e de iodo diatómico. As formas aniónicas de iodo são capazes de gerar iodo

diatômico no decorrer das respectivas reacções de equilíbrio. As espécies aniônicas não se distribuem elas próprias num solvente de extracção que remove apenas o iodo não iônico. Este iodo é gerado no decorrer da reacção de equilíbrio do iodo e a sua extracção por um solvente fracciona o estado de equilíbrio. A reacção de equilíbrio perturbada é rapidamente restabelecida de modo a restaurar a nova espécie de iodo aniônica, mas agora com um nível de concentrações diferentes uma vez que o conteúdo anterior de iodo aquoso da solução foi reduzido pelo solvente de extracção.

Uma vez que o iodo do iodoformo que exerce a acção microbica existe em solução em equilíbrio dinâmico com espécies iônicas de iodo, a remoção de uma ou mais espécies de iodo resulta na formação de novas formas de equilíbrio. Um solvente extracção remove ou consome iodo da solução de iodoformo de uma forma semelhante à carga microbiana ou orgânica durante o uso para desinfecção de uma solução de iodoformo. A quantidade de iodo disponível para acção germicida numa preparação de iodoformo é pois a quantidade de iodo em equilíbrio na solução no momento de utilização. Este teor de iodo em equilíbrio representa a potência germicida da preparação, mas não o teor total de iodo titulado na preparação nem a distribuição aparente das formas de iodo. Embora as soluções de iodoformo tenham sido testadas na arte para determinar o iodo disponível ou titulável, é o iodo no equilíbrio, que é a forma particular de iodo presente na solução de iodoformo, que está instantaneamente disponível para exercer acção microbica. Esta forma de iodo difere do iodo titulável e das outras espécies de iodo presentes na solução de iodoformo. Deste modo, o teor de iodo em equilíbrio numa solução de iodoformo deve ser distinguido do seu teor em iodo titulável.

O teor em iodo titulável de uma preparação de iodoformo inclui o iodo de reserva da preparação de iodoformo (iodo-povidona) bem como o iodo de equilíbrio em solução.

$$\text{iodo titulável} = \text{iodo de reserva} + \text{iodo de equilíbrio}$$

Contudo, é o iodo de equilíbrio sozinho que exerce a ac-

ção microbici da preparação num dado instante. A porção do teor em iodo titulável que resta após subtração da quantidade de iodo presente em equilíbrio, serve de iodo de reserva para gerar novo iodo em equilíbrio em solução à medida que este é consumido pela carga microbiana e bio-orgânica no decorrer da actividade microbici da, mas não exerce ele próprio esta acção germici da.

O povidona-iodo (polivinilpirrolidona-iodo ou PVP-I) USP (U.S. Pharmacopeia) é a matéria prima usada na preparação de todas as formulações contendo PVP-I. O povidona-iodo é um complexo de iodo com povidona. Contem não menos de 9%, em peso, e não mais que 12%, em peso, de iodo disponível (iodo titulável) calculado numa base seca. O Iodeto de Povidona USP tem uma especificação para o ião iodeto de não mais de 6,6% em peso numa base seca.

O nível de iões iodeto inerentemente presentes em qualquer formulação de PVP-I usando PVP-I como matéria prima, depende, deste modo, da quantidade de ião iodeto presente na matéria prima de PVP-I usada. Por exemplo, numa base teórica, se o PVP-I contiver 6%, em peso, de ião iodeto, então uma formulação contendo 10%, em peso, de PVP-I conterá 0,6%, em peso, de ião iodeto. Contudo, a matéria prima de PVP-I contendo um nível de ião iodeto superior ao das especificações da U.S. Pharmacopeia pode também ser usado na formulação de um produto contendo PVP-I.

Assim a quantidade mínima de ião iodeto inerentemente presente numa formulação de PVP-I poderá ser tão baixa como 0,0% em peso, enquanto que a quantidade máxima de ião iodeto inerentemente presente numa tal formulação de PVP-I será a quantidade fornecida pela matéria prima de PVP-I usada para formular a mesma. Por exemplo, numa base, teórica, se a formulação contem 0,36%, em peso, de PVP-I, e se o PVP-I contem a quantidade máxima de iodeto permitida de 6,6% em peso, então a formulação terá 0,0237%, em peso, de iodeto presente.

As soluções de iodoformo, nomeadamente de povidona-iodo, têm sido embaladas para uso medicinal, por ex., em garrafas ou

em recipientes de plástico mole que podem ser usados para vários objectivos medicinais, por ex. para duchas. Contudo encontrou-se um problema grave que se verifica com estas soluções de iodoformo embaladas, consiste no facto de o iodo elementar (iodo em equilíbrio) se perder através da própria embalagem. Este facto resulta num decréscimo da estabilidade e da capacidade medicinal da solução de iodoformo contida na embalagem, e torna também difícil o manuseamento de tais embalagens uma vez que o iodo elementar que se perde através da embalagem provoca manchas e queimaduras ao ser tocado. Contudo, verificou-se agora, surpreendentemente, que a introdução separada de iodeto adicional, para além do iodeto já presente na referida solução de iodoformo, reduz realmente e elimina mesmo totalmente a perda de qualquer iodo elementar da solução de iodoformo através da embalagem.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Deste modo um dos objectivos deste invento é o de melhorar a estabilidade de soluções de iodoformo embaladas, tais como, soluções de povidona-iodo.

É também um objectivo do presente invento reduzir e até mesmo eliminar totalmente a possibilidade de perda de iodo de uma solução de iodoformo embalada, através da própria embalagem.

Outro objectivo do presente invento consiste em manter a capacidade medicinal da solução de iodoformo que foi embalada especialmente num recipiente ou numa embalagem de plástico.

Um objectivo adicional do presente invento consiste em reduzir e mesmo eliminar totalmente os efeitos de deterioração, tais como a diminuição de estabilidade e das capacidades medicinais, que ocorrem quando o iodo se perde através da embalagem contendo uma solução de iodoformo de iodo, o que pode provocar manchas e queimaduras quando tocado.

Estes e outros objectivos são atingidos pelo presente invento que é dirigido a uma embalagem contendo uma solução orgânica de iodoformo, e uma quantidade adicional de iodeto que melhora

a estabilidade do iodoformo e que minimiza a perda do iodo através da embalagem. O iodoformo é preferencialmente um iodoformo de polivinilpirrolidona. A embalagem é de preferência formada por polietileno, e é de preferência um recipiente de plástico fechado, por ex. uma garrafa de esguicho de plástico maleável.

Preferencialmente, pelo menos 0,01% em peso de iodeto adicional, baseado na solução de iodoformo, é introduzido na embalagem. A embalagem contém preferencialmente até cerca de 4,0% de iodeto adicional, mais preferencialmente até cerca de 1,5% de iodeto adicional, e, mais preferencialmente, até cerca de 1,0% de iodeto adicional, baseado na solução de iodoformo. A embalagem também contém preferencialmente pelo menos cerca de 0,02% de iodeto adicional e, mais preferencialmente, pelo menos cerca de 0,07% de iodeto adicional com base na solução de iodoformo.

A solução de iodoformo ela própria compreende preferencialmente cerca de 0,01 - 0,03% de iodeto, para além da quantidade adicional de iodeto que foi introduzida, esta quantidade de iodeto adicional sendo preferencialmente KI.

Além disso, o presente invento refere-se também a um processo para melhorar a estabilidade do iodoformo e minimizar a perda de iodo da solução de iodoformo através de embalagem que a contém, que compreende a introdução, na embalagem, de uma quantidade adicional de iodeto o que melhora a estabilidade do iodoformo e minimiza a perda de iodo através da embalagem.

DESCRIÇÃO DAS CONCRETIZAÇÕES PREFERIDAS

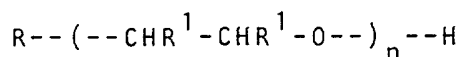
Uma preparação de iodoformo convencional, por ex. povidona-iodeto, pode ser preparada de um modo convencional apresentado nos Antecedentes do presente invento e pode depois ser introduzida, de qualquer forma conveniente, na embalagem apropriada. A quantidade mínima de iodeto adicional (por ex., iodeto de potássio), que deve ser adicionada a uma formulação como esta é muito preferencialmente de cerca de 0,076% em peso, baseada na própria solução de iodoformo, enquanto a quantidade máxima de io-

deto adicional a ser adicionada a tal formulação é ditada pela natureza da própria formulação e da embalagem. Em qualquer caso, pode adicionar-se à própria embalagem, preferivelmente até um máximo de cerca de 1,5%, em peso, de iodeto, baseado na solução de iodoformo.

A quantidade preferida de iodeto adicionada à referida formulação de iodoformo depende da natureza da formulação e da embalagem. Por exemplo, uma quantidade ótima de iodeto adicional a ser adicionada resultaria numa formulação contendo cerca de 0,36% de PVP-I e cerca de 0,91% em peso/volume de iodeto quando a formulação fosse embalada numa embalagem de polietileno de baixa densidade (todas as percentagens aqui usadas são peso/volume se não se indicar o contrário). Esta formulação particular resulta na estabilidade desejada, como se documenta na Tabela X seguinte (Exemplo 12). Os dados de 3 Meses/40°C na Tabela X mostram que nos Exemplos 12, 13 e 14, a percentagem de iodo disponível mostra uma estabilidade aceitável, enquanto os Exemplos 10 e 11 não mostram uma estabilidade tão boa. Contudo, a mesma formulação numa embalagem diferente pode requerer um nível diferente e preferido de iodeto.

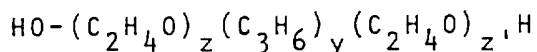
O presente invento é aplicável a todos os haloformos, incluindo iodoformos, sendo os iodoformos qualquer material libertador de iodo, incluindo iodoformos surfactantes. Embora o PVP-I seja o iodoformo preferido, o presente invento é aplicável a qualquer material libertador de iodo. Por exemplo, outros complexos iodoformos compreendem veículos detergentes não-iônicos, catiónicos e aniônicos. Um composto iodoformo pode ser preparado com um agente tensioactivo não-iônico comercialmente disponível tal como, por exemplo, os agentes tensioactivos líquidos, não-iônicos, do tipo éter de poliglicol que são obtidos por condensação de óxidos de alquileno com compostos orgânicos insolúveis em água contendo pelo menos 6 átomos de carbono e possuindo um hidrogénio activo, tais como compostos de hidroxilo orgânicos, por ex., alcoois, fenóis, tiofeno, aminas primárias e secundárias, ácidos carboxílicos e sulfônicos e as suas amidas. Os agentes tensioac-

tivos não-iônicos, do tipo éter de poliglicol, desta classe são bem conhecidos na arte e estão descritos, conjuntamente com métodos para a sua preparação, nas Patentes americanas n.ºs 1 970 578 e 2 213 477. Estes agentes podem ser representados pela fórmula geral:



onde R representa o resíduo de composto orgânico contendo um hidrogênio activo, R^1 representa hidrogênio ou alquilo inferior e "n" representa um inteiro de 3 a 100 ou maior, mas habitualmente de 6 a 50. Estes compostos são facilmente obtidos pelos métodos que se descrevem nas Patentes Americanas 1 970 578 e 2 213 477 acima citadas, por condensação de um éter de poliglicol contendo o número de grupos alquilenoxilo necessário, ou um óxido de alquilenos, normalmente óxido de etileno, óxido de propileno ou óxido de butileno, com um composto orgânico insolúvel em água contendo pelo menos 6 átomos de carbono e possuindo um hidrogênio activo, tal como, por exemplo, um alquilfenol.

Outros membros do grupo dos surfactantes não-iônicos podem também ser usados para preparar iodoforos tais como, por exemplo, a classe dos surfactantes não iônicos caracterizados pela condensação de polioxipropilenoglicol com óxido de etileno contendo vários comprimentos de cadeia. Estes agentes não-iônicos são descritos e reivindicados na Patente Americana 2 674 619 e têm a fórmula geral:



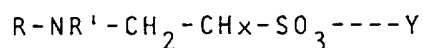
em que Y é igual a pelo menos 15; e $(C_2H_4O)_{z+z'}$ é igual a 20-90 por cento do peso total do composto. Estes agentes tensioactivos não iônicos são adquiríveis comercialmente com a marca registada Pluronic, um produto da Wyandotte Chemicals Corporation de Wyandotte, Michigan e para efeitos de brevidade estes compostos não-iônicos serão aqui designados por Pluronic.

Pode preparar-se um complexo iodoformo surfactante, não iônico, adequado dissolvendo em água acidificada uma quantidade suficiente, por exemplo, entre 90 e 99 por cento em peso, de a-

gente surfactante activo, não-iônico, seleccionado tal como, por exemplo, octilfenoxipoli-(etileneoxi) etanol, onde R é um grupo octilfenoxilo, R' é um hidrogênio e n é nove, e adicionando 1 a 12 gramas de ião iodeto obtido a partir de um sal de iodeto solúvel incluindo ácido iodídrico, e desde 0,1 a 1,0 por cento em peso de ião iodato, mantendo o pH da solução abaixo de 3. Desenvolve-se instantaneamente uma cor castanha escura forte, à medida que se processa a reacção exotérmica, e a mistura é agitada enquanto o pH é controlado e se adicionam pequenos incrementos de ião iodato até não haver mais ião iodeto disponível após determinação. Continua-se a agitação durante pelo menos uma hora, após o que se evapora o solvente.

Em vez do octilfenoxipoli-(etileneoxi)etanol acima referido, este pode ser substituído por outros membros desta classe de detergentes não-iônicos como por exemplo, nonilfenoxipoli(etilenoxi)etanol.

Verificou-se também que pode preparar-se iodo aniônico complexado utilizando membros do grupo dos agentes tensioactivos aniônicos representados pela fórmula:



onde R é o radical $C_xH(2x+1)CO$; sendo x um inteiro de 5 a 17, sendo R seleccionado de entre o grupo consistindo de hidrogênio, alquilo (C_1-C_4) e radicais ciclo-hexilo e Y seleccionado de entre o grupo consistindo de catiões formadores de sais. Os compostos detergentes aniônicos preferidos são^{qs} dos grupos bem conhecidos de agentes tensioactivos aniônicos conhecidos por tauratos de alcanóilo e sulfonatos de alquilarilo tais como o alquilbenzenossulfonato de sódio e alquilnaftil-sulfonato de sódio.

Quando se desejar utilizar agentes detergentes aniônicos como veículos para o iodo na preparação de iodoforos, misturam-se então 90 a 99 por cento, em peso, do veículo aniônico de iodo seleccionado com 1 a 10 por cento em peso de ião iodeto e dissolve-se o conjunto em água acidulada. Adiciona-se depois lentamente 0,1 a 1,0 por cento de ião iodato até não estar presente mais ião iodeto na solução o que é verificado por análise. O sol-

vente é evaporado para recuperar o complexo de iodoformo formado numa forma substancialmente pura.

Quando se deseja utilizar um iodoformo de detergente catiônico como transportador de iodo, podem usar-se compostos surfactantes catiônicos bem conhecidos, tais como, por exemplo, sais de amônio quaternário, tais como os que se formam por alquilação de aminas gordas; sais de aminas gordas de cadeia linear com um tamanho de cadeia de 8 a 18 átomos de carbono, tais como, por exemplo, octadecilamina; aminoamidas e imidazolinias. O processo de preparação acima referido é usado para obter uma preparação de iodoformo superior às que eram até agora conhecidas através dos métodos descritos em artes anteriores.

Quando se prepara um iodoformo de detergente catiônico, usam-se as mesmas proporções de reagentes, isto é, dissolvem-se 90 a 99 por cento, em peso, de composto do detergente catiônico seleccionado numa solução aquosa acidulada e adiciona-se de 1 a 10 por cento, em peso, de ião iodeto conjuntamente com 0,01 a 1,0 por cento de ião iodato. A mistura é agitada até não se detectar ião iodeto após análise. O iodoformo de detergente catiônico formado é recuperado numa forma substancialmente pura e exibe uma estabilidade extraordinária.

A quantidade de iodeto presente nas formulações de iodoformo provém da quantidade de iodeto inerente, presente nos iodoformos. A quantidade mínima de iodeto adicional (por ex. iodeto de potássio) que deve ser adicionada a uma tal formulação de iodoformo, é preferencialmente, de cerca de 0,0765%, com base na solução de iodoformo global, enquanto uma quantidade máxima de iodeto adicional que deve ser adicionada a uma tal formulação, e que é ditada pela natureza da formulação e da embalagem, é, preferencialmente, de cerca de 1,5% com base na preparação de iodoformo.

Uma quantidade de iodeto preferida a ser adicionada a uma formulação depende naturalmente da natureza da formulação e do componente embalagem como acima se referiu. O objectivo é uma quantidade de iodeto que confira características óptimas desejadas (estabilidade) a uma formulação para um componente embalagem par-

ticular. Uma quantidade preferida de iodeto adicionado situa-se, preferencialmente, entre cerca de 0,076% e 1,5%, dependendo da embalagem.

Exemplos de sais de iodo que podem ser adicionados a tais preparações de iodoformo incluem iodeto de sódio, iodeto de potássio, iodeto de cálcio e iodeto de zinco, sendo o iodeto de potássio especificamente preferido. O presente invento é extremamente eficaz com todos os tipos de embalagem que têm sido usados para conter formulações de PVP-I, por ex., a maior parte dos tipos de materiais plásticos que são permeáveis ao iodo, tais como polietileno de baixa densidade, polietileno de alta densidade, etc. A perda de iodo é uma função do tipo de plástico, da espessura da parede do recipiente, e também da temperatura.

A preparação iodoformo com o iodeto adicional pode ser preparada da seguinte forma:

(i) Num tanque de aço inoxidável adequado, recolhe-se aproximadamente 90% da água purificada necessária para a carga. Inicia-se a agitação mecânica.

(ii) O pó de iodoformo (povidona-iodo) é adicionado no vortice criado no misturador;

(iii) Num recipiente de aço inoxidável separado dissolve-se o iodeto adicional (na forma de sal, tal como sal de potássio ou sódio), em água purificada representando aproximadamente 5% do volume total da carga. Adiciona-se esta solução à carga e mistura-se;

(iv) Adiciona-se, lentamente, surfactante à carga e mistura-se

(v) Adiciona-se água purificada suficiente para levar a carga a 90% do volume final. Adiciona-se o perfume, se for caso disso, e mistura-se.

(vi) O pH da carga é ajustado ao valor desejado. Usa-se uma solução de hidróxido de sódio a 5% para ajustar o pH quando

este está abaixo do valor desejado. Usa-se uma solução de ácido clorídrico diluído para ajustar o pH quando este está acima do valor desejado; e

(vii) Adiciona-se água purificada suficiente para levar a carga ao seu volume final e mistura-se, seguindo-se a embalagem em recipientes.

Variações deste processo também atingirão os mesmos resultados. Por exemplo, o iodeto poderia ser adicionado em qualquer passo do processo de preparação, tal como (1) antes da povidona-iodo, (2) com a povidona-iodo na forma de um pó ou de uma solução, ou (3) após a adição do surfactante e perfume. O iodeto adicional poderia, alternativamente, ser adicionado à matéria prima de iodoformo durante a preparação ou após a preparação.

O presente invento será seguidamente descrito com maior detalhe, por referência aos exemplos seguintes que foram conduzidos para ilustrar o presente invento, e em relação aos quais o presente invento não é suposto ser limitado, no que se refere aos seus detalhes específicos. Nestes exemplos, todos os ingredientes são adquiríveis comercialmente e as composições foram todas preparadas como anteriormente se referiu, com a estabilidade do produto sendo determinada pelo controlo da percentagem em peso/volume de iodo disponível durante o tempo, a uma temperatura particular, e para uma embalagem particular. A percentagem de iodo disponível foi determinada pelo método descrito na U.S. Pharmacopeia XXI em relação a solução local de povidona-iodo (pág. 864). O tamanho da amostra foi aumentado para 50 ml com a correção apropriada nos cálculos quando se testaram soluções diluídas. Todos os componentes de embalagem de plásticos tinham espessura de parede na gama de cerca de 0,750 mm a aproximadamente 0,305 mm.

EXEMPLO 1

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,5 (0,5 g em 100 ml de formulação)
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,01
Água purificada	
até	100
Iodeto presente na solução de iodoformo era de cerca de 0,025%.	
Não se adicionou iodeto suplementar	

A solução resultante foi examinada quanto à sua estabilidade nas seguintes embalagens a 40°C:

1. Polietileno de baixa densidade (PEBD)
2. Polietileno de alta densidade (PEAD)
3. Vidro

Os perfis de estabilidade são apresentados na Tabela I

TABELA IPERFIL DE ESTABILIDADE DO EXEMPLO 1 EM PEBD, PEAD e VIDRO A 40°C

% Iodo disponível			
TEMPO	PEBD	PEAD	VIDRO
Inicial	0,048	0,048	0,048
1 Mês/40°C	0,023	0,034	0,041
2 Meses/40°C	0,015	0,025	0,041
3 Meses/40°C	0,007	0,023	0,040

Como se pode observar, a estabilidade do produto é uma função da embalagem a uma dada temperatura.

O presente invento demonstrará, como a seguir se documen-

ta, que a estabilidade (mesmo nas piores situações quando embalado em Polietileno de Baixa Densidade) pode ser grandemente melhorada quando se inclui na formulação uma quantidade adicional de Iodeto.

EXEMPLO 2

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,6
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Água purificada até	100

O iodeto presente na solução iodofora era de cerca de 0,03%. Não se adicionou iodeto suplementar.

A solução resultante foi examinada quanto à sua estabilidade em garrafas de 60% de Polietileno de Alta Densidade e 40% de Polietileno de Baixa Densidade.

O perfil de estabilidade a 40°C é apresentado na Tabela II:

TABELA II

PERFIL DE ESTABILIDADE DO EXEMPLO 2 NUMA EMBALAGEM CONTENDO

60% PEAD e 40% PEBD

<u>TEMPO</u>	<u>% Iodo disponível</u>
Inicial	0,060
1 Mês/40°C	0,041
2 Meses/40°C	0,025
3 Meses/40°C	0,024

A estabilidade numa embalagem contendo 60% de PEAD e 40% de PEBD é melhor que quando embalado em 100% PEBD, mas não é tão boa como quando embalado em 100% de PEAD (Exemplo 1)

EXEMPLO 3

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,6
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Iodeto	0,076
Água purificada até	100

O iodeto presente na solução de iodoformo era de cerca de 0,03%. O iodeto adicionado foi de 0,076%.

A solução resultante foi examinada quanto à sua estabilidade nos seguintes recipientes a 40°C:

1. Vidro
2. Polietileno de alta densidade
3. Polietileno de baixa densidade revestido com poli(álcool vinílico)
4. Polietileno de baixa densidade revestido com poli-cloreto de vinilideno
5. Garrafa de polietileno de baixa densidade fluorado (#8187 - 95); garrafa de PEBD com uma superfície modificada com flúor em contacto com o produto).
6. Garrafa de polietileno de baixa densidade fluorada (#8187 - 96; garrafa de PEBD especialmente tratada com uma formulação de gás experimental).

Os perfis de estabilidade a 40°C são apresentados na Tabela III:

TABELA III

PERFIL DE ESTABILIDADE DO EXEMPLO 3 EM PEBD, PEAD e VIDRO A 40°C

% Iodo disponível
Embalagem #

TEMPO	1	2	3	4	5	6
Inicial	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
1 Mês/40°C	0,057	0,053	0,041	0,046	0,042	0,051
2 Meses/40°C	0,057	0,050	0,033	0,038	0,033	0,045
3 Meses/40°C	0,057	0,047	0,028	0,023	0,027	0,043

EXEMPLO 4

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,36
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Água purificada até	100

O iodo presente na solução iodoform era de cerca de 0,018%.
Não se adicionou iodo suplementar.

A solução resultante foi examinada quanto à sua estabilidade nas seguintes embalagens a 40°C

<u>EMB</u> <u>#</u>	<u>Tipo</u>
1.	Vidro
2.	Polietileno de Baixa Densidade
3.	Polietileno de Baixa Densidade proveniente de máquina de moldagem e enchimento automático
4.	Polietileno de Alta Densidade (Natural)
5.	Polietileno de Alta Densidade (Branco)

Os "recipientes provenientes de máquinas de moldagem e enchimento automáticos" são embalagens plásticas que são fabricadas a partir de um granulado termoplástico cheias, e fechadas na mesma máquina automática. Em operação, um tubo de plástico é extrudido a partir de granulado plástico fundido. Depois por um processo de moldagem de plástico designado moldagem por sopro, injecta-se ar comprimido no tubo, afastando as paredes de plástico quentes até elas se confinarem à forma do molde que as rodeia. Uma quantidade doseada de produto é introduzida no recipiente for-

mado. O recipiente é fechado, o molde abre e o recipiente cheio é libertado para um transportador.

O Polietileno "Natural" não contém qualquer pigmento adicionado. O polietileno "Branco" contém um pigmento (tal com Dióxido de Titânio) para tornar o plástico branco.

Os perfis de estabilidade a 40°C são apresentados na Tabela IV.

TABELA IV

PERFIL DE ESTABILIDADE DO EXEMPLO 4 EM PEBD, PEAD e VIDRO A 40°C

TEMPO	% Iodo disponível Embalagem #				
	1	2	3	4	5
Inicial	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036
1 Mês/40°C	0,036	0,016	0,008	0,027	0,027
2 Meses/40°C	0,035	0,009	0,007	0,022	0,022
3 Meses/40°C	0,034	0,002	0,005	0,018	0,020

EXEMPLO 5

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,36
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Iodeto	0,15
Água purificada até	100

O iodeto presente na solução iodoform foi de cerca de 0,010%. O iodeto adicionado foi de 0,15%.

A solução resultante foi examinada quanto à sua estabilidade nas seguintes embalagens a 40°C

<u>EMB</u> <u>#</u>	<u>Tipo</u>
1.	Vidro
2.	Polietileno de Baixa Densidade

3. Polietileno de Baixa Densidade proveniente de máquina de moldagem e enchimento automático
4. Polietileno de Alta Densidade (Natural)
5. Polietileno de Alta Densidade (Branco)

Os perfis de estabilidade a 40°C são apresentados na Tabela V:

TABELA V

PERFIL DE ESTABILIDADE DO EXEMPLO 5 EM PEBD, PEAD e VIDRO A 40°C

TEMPO	% Iodo disponível				
	Embalagem *				
	1	2	3	4	5
Inicial	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036
1 Mês/40°C	0,036	0,031	0,029	0,033	0,033
2 Meses/40°C	0,035	0,028	0,024	0,031	0,031
3 Meses/40°C	0,034	0,025	0,020	0,031	0,031

EXEMPLO 6

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,36
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Iodeto	0,228
Água purificada até	100

O iodeto presente na solução de iodoformo era de 0,018%. O iodeto adicionado foi 0,228%.

A solução resultante foi examinada quanto à sua estabilidade nas seguintes embalagens a 40°C:

<u>EMB #</u>	<u>Tipo</u>
1.	Vidro
2.	Polietileno de Baixa Densidade
3.	Polietileno de Baixa Densidade proveniente de máquina de moldagem e enchimento automático
4.	Polietileno de Alta Densidade (Natural)
5.	Polietileno de Alta Densidade (Branco)

Os perfis de estabilidade a 40°C são apresentados na Tabela VI:

TABELA VI

PERFIL DE ESTABILIDADE DO EXEMPLO 6 EM PEBD, PEAD e VIDRO A 40°C

	% Iodo disponível				
	Embalagem #				
TEMPO	1	2	3	4	5
Inicial	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036
1 Mês/40°C	0,036	0,033	0,031	0,034	0,034
2 Meses/40°C	0,036	0,030	0,028	0,033	0,033
3 Meses/40°C	0,034	0,028	0,022	0,0325	0,032

EXEMPLO 7

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,036
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Iodeto	0,342
Água purificada até	100

O iodeto presente na solução de iodoformo era de cerca de 0,018%.
O iodeto adicionado foi de 0,342%.

A solução resultante foi examinada quanto à sua estabilidade nas seguintes embalagens a 40°C.

<u>EMB #</u>	<u>Tipo</u>
1.	Vidro
2.	Polietileno de Baixa Densidade
3.	Polietileno de Baixa Densidade proveniente de máquina de moldagem e enchimento automático
4.	Polietileno de Alta Densidade (Natural)
5.	Polietileno de Alta Densidade (Branco)

Os perfis de estabilidade a 40°C são apresentados na Tabela VII:

TABELA VII

PERFIL DE ESTABILIDADE DO EXEMPLO 7 EM PEBD, PEAD e VIDRO A 40°C

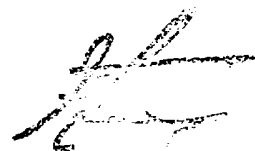
TEMPO	Iodo disponível				
	Embalagem #				
	1	2	3	4	5
Inicial	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036
1 Mês/40°C	0,036	0,034	0,034	0,035	0,033
2 Meses/40°C	0,036	0,032	0,029	0,034	0,034
3 Meses/40°C	0,035	0,031	0,026	0,034	0,0335

EXEMPLO 8

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,45
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Iodeto	0,285
Água purificada até	100

O iodeto presente na solução de iodoforo era de cerca de 0,023%. O iodeto adicionado era 0,285%.

A solução resultante foi examinada quanto à sua estabilidade nas seguintes embalagens a 40°C:



<u>EMB #</u>	<u>Tipo</u>
1.	Vidro
2.	Polietileno de Baixa Densidade
3.	Polietileno de Baixa Densidade proveniente de máquina de moldagem e enchimento automático
4.	Polietileno de Alta Densidade (Natural)
5.	Polietileno de Alta Densidade (Branco)

Os perfis de estabilidade a 40°C são apresentados na Tabela VIII.

TABELA VIII

PERFIL DE ESTABILIDADE DO EXEMPLO 8 EM PEBD, PEAD e VIDRO A 40°C

	% Iodo disponível				
	Embalagem #				
TEMPO	1	2	3	4	5
Inicial	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045
1 Mês/40°C	0,045	0,043	0,041	0,044	0,043
2 Meses/40°C	0,041	0,041	0,041	0,042	0,042
3 Meses/40°C	0,043	0,038	0,038	0,0416	0,041

EXEMPLO 9

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,45
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Iodeto	0,426
Água purificada até	100

O iodeto presente na solução de iodoformo era de cerca de 0,022%. O iodeto adicionado foi 0,426%.

A solução resultante foi examinada quanto à sua estabilidade nas seguintes embalagens a 40°C:

<u>EMB</u> <u>#</u>	<u>Tipo</u>
1.	Vidro
2.	Polietileno de Baixa Densidade
3.	Polietileno de Baixa Densidade proveniente de máquina de moldagem e enchimento automático
4.	Polietileno de Alta Densidade (Natural)
5.	Polietileno de Alta Densidade (Branco)

Os perfis de estabilidade a 40°C são apresentados na Tabela IX:

TABELA IX

PERFIL DE ESTABILIDADE DO EXEMPLO 9 EM PEBD, PEAD E VIDRO A 40°C

	% Iodo disponível				
	Embalagem #				
TEMPO	1	2	3	4	5
Inicial	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045
1 Mês/40°C	0,045	0,043	0,042	0,044	0,044
2 Meses/40°C	0,044	0,041	0,040	0,043	0,043
3 Meses/40°C	0,043	0,040	0,036	0,0426	0,042

EXEMPLO 10

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,36
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Iodeto	0,61
Água purificada até	100

O iodeto presente na solução de iodoformo era de cerca de 0,018%. O iodeto adicionado foi de 0,61%.

A solução resultante foi examinada quanto à sua estabilidade em Polietileno de Baixa Densidade e vidro a 40°C à temperatura ambiente. Após a formulação do Exemplo 14 apresentam-se tabelas comparativas de estabilidade do Exemplo 10 ao Exemplo 14 nas

Tabelas X e XI.

Esta série de exemplos demonstra os efeitos do aumento da quantidade de iodeto na estabilidade na mesma embalagem.

EXEMPLO 11

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,36
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Iodeto	0,76
Água purificada até	100

0 iodeto presente na solução de iodoformo era de cerca de 0,018%. 0 iodeto adicionado foi de 0,76%.

A solução resultante foi examinada relativamente à sua estabilidade em Polietileno de Baixa Densidade e vidro a 40°C e temperatura ambiente.

EXEMPLO 12

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,36
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Iodeto	0,91
Água purificada até	100

0 iodeto presente na solução de iodoformo era de cerca de 0,018%. 0 iodeto adicionado foi de 0,91%.

A solução resultante foi examinada quanto à sua estabilidade em Polietileno de Baixa Densidade e vidro a 40°C à temperatura ambiente.

EXEMPLO 13

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,36
Tensioactivo	0,004

- 24 -

Perfume	0,004
Iodeto	1,14
Água purificada até	100

O iodeto presente na solução de iodoformo era de cerca de 0,018%. O iodeto adicionado foi de 1,14%.

A solução resultante foi examinada quanto à sua estabilidade em Polietileno de Baixa Densidade e vidro a 40°C e temperatura ambiente.

EXEMPLO 14

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,36
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Iodeto	1,52
Água purificada até	100

O iodeto presente na solução de iodoformo era de cerca de 0,018%. O iodeto adicionado foi de 1,52%.

A solução resultante foi examinada quanto à ^{sua} estabilidade em Polietileno de Baixa Densidade e vidro a 40°C e temperatura ambiente.

TABELA X

DADOS COMPARATIVOS DE ESTABILIDADE PARA OS EXEMPLOS 10 A 14
EM POLIETILENO DE BAIXA DENSIDADE A 40°C E TEMPERATURA AMBIENTE

TEMPO	% Iodo disponível				
	Exemplo #				
	10	11	12	13	14
Inicial	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036
1 Mês/40°C	0,029	0,029	0,031	0,034	0,034
2 Meses/40°C	0,025	0,026	0,036	0,034	0,034
3 Meses/40°C	0,022	0,024	0,026	0,032	0,032
3 Mês/T.A.	0,034	0,033	0,035	0,035	0,036

TABELA XIDADOS COMPARATIVOS DE ESTABILIDADE PARA OS EXEMPLOS 10 A 14EM VIDRO A 40°C E TEMPERATURA AMBIENTE

	% Iodo disponível				
	Exemplo #				
TEMPO	10	11	12	13	14
Inicial	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036
1 Mês/40°C	0,033	0,033	0,033	0,034	0,034
2 Meses/40°C	0,032	0,032	0,033	0,034	0,034
3 Meses/40°C	0,032	0,031	0,032	0,032	0,032
3 Mês/T.A.	0,035	0,035	0,036	0,036	0,036

EXEMPLO 15

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,6
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Água purificada até	100

O iodeto presente na solução de iodoformo era de cerca de 0,03%. Não se adicionou iodeto suplementar.

A solução resultante foi examinada quanto à sua estabilidade em polietileno de baixa densidade a 40°C e à temperatura ambiente. Nas Tabelas XII e XIII apresenta-se um perfil comparativo de estabilidades do Exemplo 15 ao Exemplo 20. Esta série de exemplos demonstra o efeito do iodeto na estabilidade na mesma embalagem.

Na Tabela XIV apresentam-se dados comparativos de irritação vaginal em coelhos para os exemplos 15 a 20 demonstrando que o iodeto adicionado não tem essencialmente qualquer efeito de irritação vaginal em coelhos.

Na Tabela XV apresentam-se dados de tempos de morte in vitro para os Exemplos 15 a 20, demonstrando que o iodeto adicionado não tem essencialmente qualquer efeito na actividade antimicro-

biana.

EXEMPLO 16

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,6
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Iodeto	0,076
Água purificada até	100

0 iodeto presente na solução de iodoformo foi de cerca de 0,03%. 0 iodeto adicionado foi de 0,076%.

EXEMPLO 17

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,6
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Iodeto	0,19
Água purificada até	100

0 iodeto presente na solução de iodoformo foi de cerca de 0,03%. 0 iodeto adicionado foi de 0,019%.

EXEMPLO 18

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,6
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Iodeto	0,38
Água purificada até	100

0 iodeto presente na solução de iodoformo foi de 0,03%. 0 iodeto adicionado foi de 0,038%.

EXEMPLO 19

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,6

Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Iodeto	0,57
Água purificada até	100

O iodeto presente na solução de iodoformo foi de 0,03%.
O iodeto adicionado foi de 0,057%.

EXEMPLO 20

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,6
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Iodeto	0,76
Água purificada até	100

O iodeto presente na solução de iodoformo foi de 0,03%.
O iodeto adicionado foi de 0,076%.

TABELA XII

DADOS COMPARATIVOS DE ESTABILIDADE PARA OS EXEMPLOS 15 A 20
EM POLIETILENO DE BAIXA DENSIDADE A 40°C E TA

% Iodo disponível						
Exemplo ‡						
TEMPO	15	16	17	18	19	20
Inicial	0,060	0,059	0,061	0,059	0,061	0,059
1 Mês/40°C	0,041	0,049	0,054	0,054	0,056	0,057
2 Meses/40°C	0,025	0,041	0,048	0,051	0,053	0,054
3 Meses/40°C	0,024	0,034	0,046	0,047	0,051	0,052
3 Mês/T.A.	0,033	0,057	0,059	0,058	0,060	0,060

TABELA XIII

DADOS COMPARATIVOS DE ESTABILIDADE PARA OS EXEMPLOS 15 A 20

69856

Ref: CODE 1431

- 28 -

EM VIDRO A 40°C E TA

% Iodo disponível

Exemplo #

TEMPO	15	16	17	18	19	20
Inicial	0,060	0,059	0,061	0,059	0,061	0,059
1 Mês/40°C	0,057	0,057	0,059	0,057	0,058	0,058
2 Meses/40°C	0,056	0,057	0,058	0,056	0,057	0,057
3 Meses/40°C	0,055	0,057	0,057	0,056	0,057	0,056
3 Mês/T.A.	0,058	0,059	0,060	0,057	0,060	0,060

TABELA XIVTESTE DE IRRITAÇÃO VAGINAL EM COELHOS PARA OS EXEMPLOS 15 A 20

	Exemplo 15	Exemplo 16	Exemplo 17	Exemplo 18	Exemplo 19	Exemplo 20
% Iodeto	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%
Contido Inerentemente						
% Iodeto Adicionado	0,0%	0,076%	0,19%	0,38%	0,57%	0,76%
Irritação Vaginal em coelhos	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
	irritação nula irritação nula irritação nula irritação nula irritação nula irritação nula					

TABELA XVTESTES DE TEMPO DE MORTE IN VITRO PARA OS EXEMPLOS 15 A 20

	Exemplo 15	Exemplo 16	Exemplo 17	Exemplo 18	Exemplo 19	Exemplo 20
% Iodeto	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%
Contido Inerentemente						
% Iodeto Adicionado	0,0%	0,076%	0,19%	0,38%	0,57%	0,76%
Tempo de morte in vitro						
C. Albicans	<30 seg.	<30 seg.	<30 seg.	1 min.	<30 seg.	<30 seg.
S. Aureus	<30 seg.	<30 seg.	<30 seg.	<30 seg.	<30 seg.	<30 seg.
G. Vaginale	<30 seg.	<30 seg.	<30 seg.	<30 seg.	<30 seg.	<30 seg.
H. Simplex II	1 min.*	1 min.*	1 min.*	1 min.*	1 min.*	1 min.*

* >6 Redução de Log.

Deste modo, os testes comparativos acima documentados, ilustram claramente as melhorias dramáticas na estabilidade, que são obtidas com o presente invento. Em particular, a melhoria de percentagem do valor inicial, após a adição de iodeto de acordo com o presente invento, é muito substancial, como a seguir se ilustra.

Em relação ao Exemplo 4 (formulação sem incluir iodeto adicional), a percentagem de iodo disponível diminui a partir de um valor inicial de 0,036% para 0,034% no recipiente 1, por ex., o controle de vidro após 3 Mo/40°C, nomeadamente, um decréscimo de 5,5%. Contudo, no caso do recipiente 3, nomeadamente a garrafa de polietileno de baixa densidade proveniente de uma máquina de moldagem e enchimento automático, a percentagem de iodeto disponível diminuiu desde um valor inicial de 0,036 para 0,005%, nomeadamente, um decréscimo percentual em iodo disponível de 88,1%.

Quando se considera o Exemplo 5 onde se adicionou 0,15% de iodeto à formulação de iodoformo, de acordo com o presente invento, esta adição não aumentou grandemente a estabilidade no recipiente 1, nomeadamente no recipiente de vidro como se pode verificar na Tabela V, como seria de esperar. Contudo em todos os outros recipientes de plástico verifica-se um aumento dramático de estabilidade, especialmente no recipiente 3. Da Tabela V, pode observar-se que a percentagem de iodo disponível para o recipiente 3 desceu de um nível inicial de 0,036% para 0,020%, nomeadamente, um decréscimo percentual de iodo disponível de 44,4%. Tipicamente, para produtos contendo PVP-I, a U.S. Pharmacopeia permite um excesso de 20% em relação ao declarado e requer um mínimo de 85% do declarado após um teste de estabilidade de 3 Mo/40°C. Isto traduz-se numa queda permitida de 35%. É evidente que, para o recipiente 3, embora se tenha conseguido um melhoramento dramático na estabilidade pela adição de 0,15% de iodeto à formulação, só quando se aumenta o iodeto adicionado para 0,342% (Exemplo 7) é que a percentagem de iodo disponível para o recipiente 3 respeitará as recomendações da U.S. Pharmacopeia.

Por outras palavras, no Exemplo 7, a percentagem de iodo disponível após 3 Mo/40°C respeitante ao recipiente 3, cai para

0,026% de um nível inicial de 0,036%, nomeadamente uma queda de 27,7% do nível inicial o que está dentro das recomendações da U.S. Pharmacopeia, de queda máxima permitida de 35%.

Contudo, para os recipientes 4 e 5, a adição de 0,15% de iodeto à formulação é adequada para melhorar a estabilidade para níveis aceitáveis como se documenta nas Tabelas 4 e 5. Para o recipiente 4, quando não se incluiu iodeto na formulação (Exemplo 4 e Tabela 4), a percentagem média de iodo caiu de 0,036% para 0,018% após 3 Mo/40°C, nomeadamente uma queda de 50%. Contudo, quando se adicionou 0,15% de iodeto à formulação de acordo com o presente invento, no Exemplo 5, a percentagem de iodo disponível baixou de 0,036% apenas para 0,031% após 3 Mo/40°C, nomeadamente uma queda de apenas 13,9%, como se documenta na Tabela V.

Similarmente, para o recipiente 5, a percentagem média de iodo cai de 0,036% para 0,020% após 3 Mo/40°C quando não se adiciona iodeto à formulação, como se documenta na Tabela 4 do Exemplo 4, o que significa uma queda de 44,4%. Com 0,15% de iodeto adicionado à formulação, a percentagem de iodo disponível cai de 0,036% para apenas 0,031%, nomeadamente uma queda de apenas 13,9% como se documenta na Tabela V do Exemplo 5.

Uma observação cuidadosa dos testes que a seguir se documentam revela que a mesma tendência se mantém para os resultados acumulados em condições de temperatura elevada, nomeadamente 45°C e 56°C, mas naturalmente sem melhorias tão dramáticas na estabilidade devido a estas temperaturas elevadas.

Exemplo 21

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,36
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Água purificada até	100

0 iodeto presente na solução de iodoformo foi de cerca de 0,18%. Não se adicionou iodeto suplementar.

A solução resultante foi examinada com respeito à sua estabilidade nas seguintes embalagens a 56°C e 45°C

<u>EMB</u> <u>#</u>	<u>Tipo</u>
1.	Vidro
2.	Polietileno de baixa densidade
3.	Polietileno de baixa densidade proveniente de máquina de moldagem e enchimento automático
4.	Polietileno de alta densidade (Natural)
5.	Polietileno de alta densidade (Branco)

Os perfis de estabilidade a 56°C são apresentados na Tabela XVI, e a 45°C na Tabela XVII:

TABELA XVI

PERFIL DE ESTABILIDADE DO EXEMPLO 21 EM PEBD, PEAD E VIDRO A 56°C

% Iodo disponível					
Embalagem #					
TEMPO	1	2	3	4	5
Inicial	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036
1 Mês/56°C	0,021	0,000	0,000	0,009	0,015
2 Meses/56°C	0,019	0,000	0,000	0,001	0,008
3 Meses/56°C	0,017	0,000	0,000	0,000	0,002

TABELA XVII

PERFIL DE ESTABILIDADE DO EXEMPLO 21 EM PEBD, PEAD E VIDRO A 45°C

% Iodo disponível					
Embalagem #					
TEMPO	1	2	3	4	5
Inicial	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036
1 Mês/45°C	0,032	0,008	0,000	0,023	0,025



- 33 -

2 Meses/45°C	0,030	0,008	0,000	0,016	0,018
3 Meses/45°C	0,028	0,000	0,000	0,011	0,011

Exemplo 22

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,36
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Iodeto	0,15
Água purificada até	100

O iodeto presente na solução de iodoformo foi de cerca de 0,18%. O iodeto adicionado foi de 0,15%.

A solução resultante foi examinada em relação à ^{sua} estabilidade nas seguintes embalagens a 56°C e 45°C:

<u>EMB</u> <u>#</u>	<u>Tipo</u>
1.	Vidro
2.	Polietileno de baixa densidade
3.	Polietileno de baixa densidade proveniente de máquina de moldagem e enchimento automático
4.	Polietileno de alta densidade (Natural)
5.	Polietileno de alta densidade (Branco)

Os perfis de estabilidade a 56°C são apresentados na Tabela XVIII, e a 45°C na Tabela XIX:

TABELA XVIIIPERFIL DE ESTABILIDADE DO EXEMPLO 22 EM PEBD, PEAD E VIDRO A 56°C

% Iodo disponível					
Embalagem #					
TEMPO	1	2	3	4	5
Inicial	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036

1 Mês/56°C	0,031	0,013	0,000	0,025	0,026
2 Meses/56°C	0,030	0,004	0,000	0,019	0,021
3 Meses/56°C	0,029	0,001	0,000	0,011	0,019

TABELA XIXPERFIL DE ESTABILIDADE DO EXEMPLO 22 EM PEBD, PEAD E VIDRO A 45°C

% Iodo disponível

Embalagem #

TEMPO	1	2	3	4	5
Inicial	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036
1 Mês/45°C	0,034	0,028	0,026	0,032	0,031
2 Meses/45°C	0,032	0,023	0,020	0,030	0,030
3 Meses/45°C	0,032	0,020	0,017	0,030	0,029

EXEMPLO 23

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,36
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Iodeto	0,228
Água purificada até	100

O iodeto presente na solução de iodoformo foi de cerca de 0,18%. O iodeto adicionado foi 0,228%.

A solução resultante foi examinada em relação à ^{sua}estabilidade nas seguintes embalagens a 56°C e 45°C:

<u>EMB</u> <u>#</u>	<u>Tipo</u>
1.	Vidro
2.	Polietileno de baixa densidade
3.	Polietileno de baixa densidade proveniente de máquina de moldagem e enchimento automático
4.	Polietileno de alta densidade (Natural)
5.	Polietileno de alta densidade (Branco)

Os perfis de estabilidade a 56°C são apresentados na Tabela XX e a 45°C na Tabela XXI:

TABELA XX

PERFIL DE ESTABILIDADE DO EXEMPLO 23 EM PEBD, PEAD E VIDRO A 56°C

% Iodo disponível					
Embalagem #					
TEMPO	1	2	3	4	5
Inicial	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036
1 Mês/56°C	0,032	0,022	0,010	0,028	0,030
2 Meses/56°C	0,031	0,011	0,000	0,023	0,027
3 Meses/56°C	0,030	0,009	0,500	0,020	0,023

TABELA XXI

PERFIL DE ESTABILIDADE DO EXEMPLO 23 EM PEBD, PEAD E VIDRO A 45°C

% Iodo disponível					
Embalagem #					
TEMPO	1	2	3	4	5
Inicial	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036
1 Mês/45°C	0,036	0,030	0,029	0,033	0,032
2 Meses/45°C	0,034	0,026	0,025	0,031	0,015
3 Meses/45°C	0,034	0,024	0,019	0,030	0,030

EXEMPLO 24

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,36
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Iodeto	0,342
Água purificada até	100

O iodeto presente na solução de iodoformo foi de cerca de 0,18%. O iodeto adicionado foi 0,342%.

A solução resultante foi examinada em relação à ^{sua} estabilidade nas seguintes embalagens a 56°C e 45°C.

<u>EMB</u> <u>#</u>	<u>Tipo</u>
1.	Vidro
2.	Polietileno de baixa densidade
3.	Polietileno de baixa densidade proveniente de máquina de moldagem e enchimento automático
4.	Polietileno de alta densidade (Natural)
5.	Polietileno de alta densidade (Branco)

Os perfis de estabilidade a 56°C são apresentados na Tabela XXII e a 45°C na Tabela XXIII

TABELA XXII

PERFIL DE ESTABILIDADE DO EXEMPLO 24 EM PEBD, PEAD E VIDRO A 56°C

% Iodo disponível					
Embalagem #					
TEMPO	1	2	3	4	5
Inicial	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036
1 Mês/56°C	0,032	0,026	0,019	0,030	0,032
2 Meses/56°C	0,032	0,016	-----	0,027	0,028
3 Meses/56°C	0,031	0,013	-----	0,024	0,025

TABELA XXIII

PERFIL DE ESTABILIDADE DO EXEMPLO 24 EM PEBD, PEAD E VIDRO A 45°C

% Iodo disponível

Embalagem #

TEMPO	1	2	3	4	5
Inicial	0,036	0,036	0,036	0,036	0,036
1 Mês/45°C	0,036	0,032	0,030	0,034	0,036
2 Meses/45°C	0,035	0,031	0,028	0,031	0,031
3 Meses/45°C	0,034	0,027	0,025	0,032	0,030

EXEMPLO 25

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,45
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Iodeto	0,285
Água purificada até	100

O iodeto presente na solução de iodoformo foi de cerca de 0,023%. O iodeto adicionado foi 0,285%.

A solução resultante foi examinada em relação à ^{sua} estabilidade nas seguintes embalagens a 56°C e 45°C:

<u>EMB</u> <u>#</u>	<u>Tipo</u>
1.	Vidro
2.	Polietileno de baixa densidade
3.	Polietileno de baixa densidade proveniente de máquina de moldagem e enchimento automático
4.	Polietileno de alta densidade (Natural)
5.	Polietileno de alta densidade (Branco)

Os perfis de estabilidade a 56°C são apresentados na Tabela XXIV e a 45°C na Tabela XXV:

TABELA XXIVPERFIL DE ESTABILIDADE DO EXEMPLO 25 EM PEBD, PEAD E VIDRO A 56°C

% Iodo disponível

Embalagem #

TEMPO	1	2	3	4	5
Inicial	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045
1 Mês/56°C	0,041	0,028	0,021	0,038	0,037
2 Meses/56°C	0,040	0,018	-----	0,033	0,034
3 Meses/56°C	0,040	0,010	-----	0,029	0,030

TABELA XXVPERFIL DE ESTABILIDADE DO EXEMPLO 25 EM PEBD, PEAD E VIDRO A 45°C

% Iodo disponível

Embalagem #

TEMPO	1	2	3	4	5
Inicial	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045
1 Mês/45°C	0,044	0,040	0,033	0,042	0,042
2 Meses/45°C	0,043	0,037	0,035	0,041	0,040
3 Meses/45°C	0,042	0,034	0,032	0,040	0,039

EXEMPLO 26

<u>Ingrediente</u>	<u>% p/v</u>
PVP-I	0,45
Tensioactivo	0,004
Perfume	0,004
Iodeto	0,426
Água purificada até	100

O iodeto presente na solução de iodoformo foi de cerca de 0,022%. O iodeto adicionado foi 0,426%.

A solução resultante foi examinada em relação à estabilidade nas seguintes embalagens a 56°C e 45°C:

<u>EMB</u>	<u>Tipo</u>
1.	Vidro
2.	Polietileno de baixa densidade
3.	Polietileno de baixa densidade proveniente de máquina de moldagem e enchimento automático

4. Polietileno de alta densidade (Natural)
5. Polietileno de alta densidade (Branco)

Os perfis de estabilidade a 56°C são apresentados na Tabela XXVI e a 45°C na Tabela XXVII:

TABELA XXVI

PERFIL DE ESTABILIDADE DO EXEMPLO 26 EM PEBD, PEAD E VIDRO A 56°C

% Iodo disponível

Embalagem #

TEMPO	1	2	3	4	5
Inicial	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045
1 Mês/56°C	0,041	0,036	0,028	0,040	0,040
2 Meses/56°C	0,040	0,027	-----	0,036	0,039
3 Meses/56°C	0,040	0,020	-----	0,033	0,036

TABELA XXVII

PERFIL DE ESTABILIDADE DO EXEMPLO 26 EM PEBD, PEAD E VIDRO A 45°C

% Iodo disponível

Embalagem #

TEMPO	1	2	3	4	5
Inicial	0,045	0,045	0,045	0,045	0,045
1 Mês/45°C	0,044	0,041	0,041	0,043	0,042
2 Meses/45°C	0,044	0,038	0,036	0,041	0,041
3 Meses/45°C	0,043	0,036	0,034	0,041	0,040

Embora seja claro que a prevenção contra a perda de iodo ocorre quando a embalagem é de plástico, a melhoria de estabilidade quando a embalagem não é permeável (vidro) é também documentada. Por exemplo, considerando os Exemplos 21, 22 e 23, o exemplo 21 não contém nenhum iodeto adicional, o exemplo 22 contém 0,15% de iodeto adicional, e o exemplo 23 contém 0,228% de iodeto adicional. Quando a estabilidade a 56°C (Tabela XVI, XVIII, XX) em

vidro (um material não permeável ao iodo) é examinada, observa-se uma melhoria de estabilidade com o iodeto adicionado tal como se documenta na Tabela XXVIII seguinte:

TABELA XXVIII

Iodeto adicionado	Exemplo 21	Exemplo 22	Exemplo 23
	Nenhum	0,15%	0,228%
	% Iodo disponível (p/v)		
	Embalagem (#1)		
	Vidro	Vidro	Vidro
Inicial	0,036	0,036	0,036
1 Mês/56° C	0,021	0,031	0,032
2 Meses/56°C	0,019	0,030	0,031
3 Meses/56° C	0,017	0,029	0,030

Uma melhoria de estabilidade a 3 M0/56°C de 33,3% sobre o Exemplo 21

Uma melhoria de estabilidade de 3 M0/56°C de 36% sobre o Exemplo 21

Embora os exemplos acima se refiram a produtos líquidos, outras formas de dosagem (tais como semi-sólidas) também mostrarão uma estabilização de iodoformo e prevenção da perda de iodo através da embalagem com a adição de iodeto.

A descrição anterior do presente invento é meramente exemplificativa e não é suposta limitar o seu alcance.

- 41 -

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1 - Processo para melhorar a estabilidade do iodóforo e minimizar a lixiviação do iodo, de uma solução de iodóforo orgânico, através da embalagem que o contém, em particular uma embalagem de plástico e mais particularmente de polietileno, caracterizado por compreender o passo de introduzir, na embalagem, uma quantidade adicional de iodeto, que melhora a estabilidade do iodoforo e minimiza a lixiviação do iodo através da dita embalagem.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o iodóforo ser polivinilpirrolidona.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por compreender ainda, polietileno, como a dita embalagem.

4 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a dita quantidade adicional de iodeto, que evita a lixiviação, ser de, pelo menos, cerca de 0,01% em peso da solução de iodóforo.

5 - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por a dita quantidade adicional de iodeto ser, de até, cerca de 4,0%.

6 - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por a dita quantidade adicional de iodeto ser, de até, cerca de 1,5%.

7 - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por a dita quantidade adicional de iodeto ser, de até, cerca de 1,0%.

8 - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por a dita quantidade adicional de iodeto ser, de pelo menos, cerca de 0,02%.

9 - Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por a dita quantidade adicional de iodeto ser, de pelo menos, cerca de 0,07%.

69856

Ref: CODE 1431

- 42 -

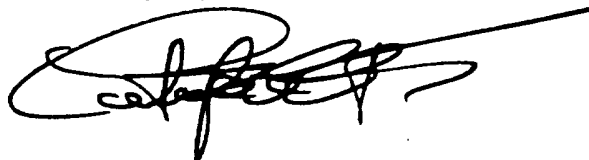
10 - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por compreender ainda proporcionar a dita solução de iodóforo com uma concentração de cerca de 0,01% - 0,03% de iodeto, em adição à introdução da quantidade adicional de iodeto.

11 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a quantidade adicional de iodeto ser de iodeto de potássio.

Lisboa, -4. SET. 1969

Por EUROCELTIQUE, S.A.

- O AGENTE OFICIAL -

A handwritten signature in black ink, appearing to be a stylized name, possibly 'Calafate', written over a horizontal line.