



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1011886-1 B1



(22) Data do Depósito: 15/06/2010

(45) Data de Concessão: 03/05/2022

(54) Título: SOLUÇÃO ANTIMICROBIANA DE BAIXO PH

(51) Int.Cl.: A01N 59/00; A61K 33/00; A01N 25/02.

(30) Prioridade Unionista: 15/06/2009 US 61/268,764.

(73) Titular(es): INVEKRA, S.A.P.I DE C.V..

(72) Inventor(es): ROBERT NORTHEY.

(86) Pedido PCT: PCT US2010038697 de 15/06/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/148004 de 23/12/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 15/12/2011

(57) Resumo: SOLUÇÃO ANTIMICROBIANA DE BAIXO PH, USO DA MESMA, MÉTODO DE DESINFECÇÃO DE UMA SUPERFÍCIE E PROCESSO PARA PRODUÇÃO DA REFERIDA SOLUÇÃO. A presente invenção refere-se a soluções antimicrobianas de baixo pH que compreendem ácido hipocloroso, água, e, opcionalmente, um tampão. As soluções antimicrobianas de baixo pH inventivas têm um pH de cerca de 4 a cerca de 6 e são úteis para o tratamento de tecido danificado ou prejudicado e para desinfecção de superfícies. Os processos químicos para a produção de soluções antimicrobianas de baixo pH são também proporcionadas, em quais o cloro gasoso é adicionado à solução tampão contendo um agente tamponante e água. A presente invenção também proporciona um processo eletroquímico para a produção das soluções antimicrobianas de baixo pH.

“SOLUÇÃO ANTIMICROBIANA DE BAIXO pH”

CAMPO DA INVENÇÃO

[001]A presente invenção diz respeito a soluções antimicrobianas de baixo pH e métodos de usar tais soluções.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002]Soluções aquosas de cloro livre disponível (FAC), também conhecidas como soluções aquosas super-oxidadas, têm mostrado grande uso como desinfetantes e terapias de tratamento de feridas por causa de sua rápida e alta atividade antimicrobiana contra uma ampla gama de bactérias, vírus e esporos. Soluções aquosas FAC são, normalmente, ambientalmente seguras e, assim, evitam a necessidade de procedimentos de descarte caros. Além disso, as soluções aquosas FAC não promovem a resistência ou tolerância microbiana que possam ser desenvolvidas, com terapia convencional de antibiótico. Estas soluções têm tipicamente um pH entre 5 e 7 e contêm uma elevada concentração de um número de espécies altamente reativas de cloro (por exemplo, ácido hipocloroso, hipoclorito de sódio, etc) e outras espécies oxidativas que fornecem propriedades antimicrobianas.

[003]Embora as soluções aquosas padrão FAC sejam desinfectantes eficazes, elas geralmente têm um prazo de validade extremamente limitado (geralmente apenas algumas horas), devido à reatividade do cloro e espécies oxidantes presentes nele. Como resultado desta curta vida útil, a produção de FAC aquosa deve ocorrer frequentemente na proximidade de onde a FAC aquosa será usada como um desinfetante. Isto significa que uma unidade de saúde, como um hospital, deve comprar, estocar e manter os equipamentos necessários para produzir a FAC aquosa. Além disso, dada a sua natureza altamente reativa e não seletiva, as soluções aquosas FAC padrão muitas vezes podem ser inativadas por uma carga orgânica presente no local da ferida, limitando, assim, a sua eficácia

como terapias de tratamento de feridas.

[004] Assim, ainda existe uma necessidade de novos desinfetantes e terapias de tratamento de feridas que abordem as deficiências das soluções aquosas padrão de FAC discutidas acima. A invenção fornece tais métodos. Estas e outras vantagens da invenção, bem como recursos inventivos adicionais, serão evidentes a partir da descrição da invenção fornecida neste.

BREVE RESUMO DA INVENÇÃO

[005] A presente invenção refere-se a soluções antimicrobianas de baixo pH compreendendo ácido hipocloroso e água. O soluções antimicrobianas de baixo pH inventivas têm um pH de cerca de 4 a cerca de 6 e podem ainda compreender um tampão. Tais soluções podem ser usadas para tratar o tecido prejudicado ou danificado e para desinfetar a superfície de objetos biológicos e/ou inanimados.

[006] A invenção ainda fornece processos para a produção de soluções antimicrobianas de baixo pH compreendendo ácido hipocloroso e água. Um processo inventivo compreende um procedimento químico em que cloro gasoso é adicionado a uma solução tampão contendo um agente tamponante e água. Em outra modalidade, as soluções antimicrobianas de baixo pH podem ser produzidas usando um processo eletroquímico. Em certos aspectos da invenção, ambos os processos químico e eletroquímico podem ser contínuos.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DOS DESENHOS

[007] A presente invenção será descrita com referência ao desenho anexado por meio de apenas um exemplo, não limitante, em que:

[008] A Figura 1 mostra um gráfico de linha de regressão estabelecido para o teste do prazo de validade acelerado do cloro livre disponível (FAC) (40°C) da solução antimicrobiana de pH baixo da presente invenção.

[009] A Figura 2 mostra uma micrografia eletrônica indicando a topografia celular de um tratamento posterior de amostra de *Pseudomonas aeruginosa* com a

solução antimicrobiana de pH baixo da presente invenção.

[0010]A Figura 3 mostra uma micrografia eletrônica indicando a topografia celular de um tratamento posterior de amostra de *Pseudomonas aeruginosa* com uma solução do estado da técnica de pH 7,5.

DESCRÍÇÃO DA INVENÇÃO

[0011]A presente invenção refere-se a soluções antimicrobianas de baixo pH compreendendo ácido hipocloroso e água. As soluções antimicrobianas de baixo pH da invenção podem ser de qualquer pH ácido de cerca de 1 a cerca de 7. Neste sentido, as soluções antimicrobianas podem ser de qualquer pH baixo de modo que possam ser aplicadas com segurança em quantidades adequadas às superfícies sem danificar as superfícies ou objetos prejudicados, como a pele humana, que entram em contato com as soluções. Normalmente, o pH da solução antimicrobiana é de cerca de 4 a cerca de 6. Em uma outra modalidade, as soluções antimicrobianas da presente invenção têm um pH de cerca de 4,9 a cerca de 5,6. As soluções antimicrobianas têm um pH de cerca de 4,5 a cerca de 5,6 em outra encarnação.

[0012]A água utilizada nas soluções antimicrobianas de baixo pH pode ser qualquer água adequada. Por exemplo, a água pode ser qualquer água medicamente ou farmaceuticamente aceitável, incluindo água purificada e água de grau USP. De preferência, a água purificada é água deionizada ou água de osmose reversa. Outras fontes exemplares de água podem ser águas comerciais, residenciais ou industriais municipalmente fornecidas. Em uma modalidade preferida, a água é água purificada que é purificada por um processo como osmose reversa, deionização ou destilação.

[0013]Várias espécies iônicas e outras podem estar presentes nas soluções antimicrobianas de baixo pH da presente invenção. Por exemplo, as soluções antimicrobianas podem conter cloro. De preferência, as espécies de cloro presentes

são cloro livre. Acredita-se que a presença de uma ou mais espécies de cloro pode contribuir para a capacidade antimicrobiana e desinfetante das soluções.

[0014]O cloro livre tipicamente inclui, mas não é limitado a ácido hipocloroso (HClO), íons hipoclorito (ClO^-), cloro gasoso dissolvido (Cl_2), e outras espécies de radical cloro.

[0015]O ácido hipocloroso e o hipoclorito existem em um equilíbrio dependente do pH. Assim, embora de modo algum a limitar a presente invenção, acredita-se que o controle do pH, conforme estabelecido acima permite uma solução antimicrobiana estável na qual os íons hipoclorito (por exemplo, hipoclorito de sódio) e cloreto estão presentes em quantidades baixas e teor de ácido hipocloroso é maximizado. Isto está em contraste com as soluções que contêm cloro comumente conhecidas que devem sua atividade biocida a altas concentrações relativas de hipoclorito e cloreto (que leva à formação de mais espécies de cloro de rápida reatividade), e não o ácido hipocloroso.

[0016]Nesse sentido, as soluções antimicrobianas de baixo pH da presente invenção compreendem ácido hipocloroso em qualquer quantidade adequada necessária para alcançar a atividade antimicrobiana desejada. Normalmente, as soluções compreendem ácido hipocloroso em uma quantidade de cerca de 5 mg/L a cerca de 200 mg/L. Em uma outra modalidade da presente invenção, as soluções compreendem ácido hipocloroso em uma quantidade de cerca de 7 mg/L a cerca de 110 mg/L.

[0017]As espécies de cloro livre disponível (FAC) (ou seja, cloro diatômico, ácido hipocloroso e hipoclorito) podem estar presentes nas soluções antimicrobianas de baixo pH da presente invenção em qualquer quantidade adequada de tal forma que a atividade antimicrobiana desejada seja alcançada. Normalmente, as soluções da invenção têm um teor de FAC de cerca de 10 mg/L a cerca de 250 mg/L. Em uma outra modalidade da presente invenção, o cloro livre disponível está presente em

uma quantidade de cerca de 60 mg/L a cerca de 150 mg/L.

[0018]Como discutido acima, as soluções antimicrobianas de baixo pH da presente invenção compreendem íons cloreto em uma quantidade baixa em relação às soluções antimicrobianas que contêm conhecidas previamente. O teor de íons cloreto pode ser qualquer quantidade adequada de tal forma que os níveis de ácido hipocloroso nas soluções da invenção possam ser mantidos na quantidade necessária para fornecer a atividade antimicrobiana desejada. Soluções antimicrobianas de baixo pH exemplares contêm íons cloreto em uma quantidade de cerca de 4 mg/L a cerca de 120 mg/L. Em uma outra modalidade da presente invenção, os íons cloreto estão presentes em uma quantidade de cerca de 4 mg/L a cerca de 75 mg/L. Mais preferivelmente, os íons cloreto estão presentes nas soluções da invenção presente em uma quantidade de cerca de 4 mg/L a cerca de 65 mg/L.

[0019]Os níveis das várias espécies iônicas e outras presentes nas soluções antimicrobianas de baixo pH da presente invenção podem ser medidos por qualquer método adequado conhecido no estado da técnica. Por exemplo, o teor de cloro pode ser medido através de métodos, tais como o método colorimétrico DPD (Lamotte Company, Chestertown, Maryland) ou outros métodos conhecidos estabelecidos pela Agência de Proteção Ambiental. No método colorimétrico DPD, a cor amarela é formada pela reação do cloro livre com a N,N-dietil-p-fenilenodiamina (DPD) e a intensidade é medida com um calorímetro calibrado que fornece a saída em partes por milhão. A adição posterior de iodeto de potássio torna a solução em uma solução de cor rosa para fornecer o valor de cloro total. Outro método conhecido para medir o cloro livre é medir a absorção de luz ultravioleta (UV) em comprimentos de onda específicos. Este método permite a medição de ácido hipocloroso e hipoclorito individualmente visto que cada espécie tem um espectro de absorção único.

[0020]Em uma modalidade da presente invenção, as soluções antimicrobianas de baixo pH da presente invenção podem ainda compreender um agente tamponante. O agente tamponante pode estar presente em qualquer quantidade adequada de modo a manter o pH nos níveis desejados acima estabelecidos. Da mesma forma, qualquer agente tamponante adequado ou a combinação de agentes tamponantes pode ser usado em conexão com a composição da invenção. Exemplos de agentes tamponantes adequados incluem acetato, citrato, succinato, borato, formiato, benzoato, carbonato, propionato, fosfato, sais dos mesmos e combinações dos mesmos. Em uma modalidade, as soluções antimicrobianas de baixo pH da presente invenção contêm um tampão de fosfato. Em uma modalidade preferida, o agente tamponante é um fosfato selecionado de um grupo consistindo de fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, e combinações do mesmo. Mais preferivelmente, o agente tamponante é uma combinação de fosfato de sódio monobásico e fosfato de sódio dibásico.

[0021]A presente invenção adicionalmente proporciona um método de tratamento de tecido prejudicado ou danificado, cujo método compreende contatar o tecido danificado ou prejudicado com uma quantidade terapeuticamente eficaz da solução antimicrobiana de pH baixo da presente invenção.

[0022]Como usado aqui, uma "quantidade terapeuticamente eficaz" da solução administrada ao tecido de um paciente (por exemplo, um animal, particularmente um ser humano) no contexto da presente invenção deve ser suficiente para afetar a resposta terapêutica ou profilática no tecido ao longo de um prazo razoável. A dose pode ser prontamente determinada usando métodos que são bem conhecidas no estado da técnica. Um técnico no assunto reconhecerá que o nível de dosagem específica para qualquer tecido particular dependerá de uma variedade de fatores. Por exemplo, a dose pode ser determinada com base na força da solução antimicrobiana de pH baixo particular empregada, a gravidade da

doença, o peso corporal do paciente, a idade do paciente, a condição física e mental do paciente, a saúde em geral, sexo, dieta e assim por diante. O tamanho da dose também pode ser determinado com base na existência, natureza e extensão de quaisquer efeitos colaterais adversos que podem acompanhar a administração de uma solução antimicrobiana de pH baixo particular. É desejável, sempre que possível, manter os efeitos colaterais adversos minimizados.

[0023]Os fatores que podem ser tomados em conta para uma dosagem específica podem incluir, por exemplo, o perfil de biodisponibilidade metabólico, tempo de administração, via de administração, taxa de excreção, farmacodinâmica associada com uma solução antimicrobiana de pH baixo particular em um paciente em particular , e assim por diante. Outros fatores podem incluir, por exemplo, a potência ou a eficácia da solução com relação ao prejuízo ou dano particular a ser tratado, a gravidade dos sintomas apresentados antes ou durante o curso do tratamento, e assim por diante. Em alguns casos, o que constitui uma quantidade terapeuticamente eficaz também pode ser determinada, em parte, pelo uso de um ou mais dos ensaios, por exemplo, bioensaios, que são razoavelmente previsíveis clinicamente da eficácia de uma solução antimicrobiana de pH baixo particular para o tratamento de tecido prejudicado ou danificado.

[0024]Um técnico no assunto reconhecerá que a solução antimicrobiana de pH baixo da presente invenção pode ser usada para contatar o tecido prejudicado ou danificado mesmo sozinha ou em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos. Em uma modalidade, um ou mais outros agentes terapêuticos são administrados com a mesma finalidade da solução antimicrobiana de pH baixo (isto é, para tratar o tecido prejudicado ou danificado). Em ainda outra modalidade, um ou mais outros agentes terapêuticos são administrados para tratar ou prevenir uma doença relacionada, como, por exemplo, doenças inflamatórias ou reações alérgicas.

[0025] Da mesma forma, a solução antimicrobiana de pH baixo da presente invenção pode ser administrada em combinação com um ou mais transportadores, veículos, adjuvantes, excipientes ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis, que são conhecidos no estado da técnica. Um técnico no assunto pode determinar a formulação apropriada e o modo de administração para administrar a solução de acordo com a presente invenção.

[0026] Qualquer método adequado pode ser usado para entrar em contato com o tecido prejudicado ou danificado, de modo a tratar o tecido danificado ou prejudicado de acordo com a presente invenção. Por exemplo, o tecido prejudicado ou danificado pode ser tratado de acordo com a invenção irrigando o tecido com a solução antimicrobiana de pH baixo da invenção, de modo que entre em contato com o tecido danificado ou prejudicado com a solução. Alternativamente (e adicionalmente), a solução antimicrobiana de pH baixo da presente invenção pode ser administrada como um vapor ou um spray, ou por nebulização aerossol, ou atomização, como descrito aqui, de modo que entre em contato com o tecido danificado ou prejudicado com a solução.

[0027] Quando a solução antimicrobiana de pH baixo da invenção é administrado por nebulização, aerossol ou atomização, ela é preferencialmente administrada na forma de gotículas com um diâmetro na faixa de cerca de 1 micrôn a cerca de 10 micrões. Métodos e dispositivos, que são úteis para nebulização, aerossol e atomização, são bem conhecidas no estado da técnica. Os nebulizadores medicinais, por exemplo, têm sido utilizados para fornecer uma dose calibrada de um líquido fisiologicamente ativo em um vapor de gás de inspiração para a inalação por um destinatário. Ver, por exemplo, a patente U. S. No. 6598602. Os nebulizadores medicinais podem operar para gerar gotículas de líquido, que formam um aerossol com o gás de inspiração. Em outras circunstâncias nebulizadores medicinais podem ser usados para injetar gotículas de água em um vapor de gás de

inspiração para fornecer gás com um teor de umidade adequado para um destinatário, que é particularmente útil se o vapor de gás de inspiração é fornecido por um aparelho de respiração mecânica, como um respirador, ventilador ou sistema de liberação de anestesia.

[0028]Um nebulizador exemplar é descrito, por exemplo, no WO 95/01137, que descreve um dispositivo de segurar manual que opera para ejetar gotículas de um líquido medicinal em um fluxo de ar que passa (fluxo de gás inspiração), que é gerada por inalação de um destinatário através de uma bocal. Outro exemplo pode ser encontrado na patente U.S. No. 5388571, que descreve um sistema de ventilação de pressão positiva, que fornece controle e aumento da respiração de um paciente com insuficiência respiratória e que inclui um nebulizador para a entrega de partículas de medicamentos líquidos para as vias aéreas e alvéolos dos pulmões do paciente. A patente U.S. No. 5.312.281 descreve um nebulizador ultra-sônico de onda, que atomiza a água ou líquido a baixa temperatura e supostamente pode ajustar o tamanho de névoa. Além disso, a patente U.S. No. 5287847 descreve um aparelho de nebulização pneumático com taxas de fluxo escaláveis e volumes de saída para a liberação de um aerossol medicinal para recém-nascidos, crianças e adultos. Além disso, a patente U.S. No. 5063922 descreve um atomizador ultra-sônica.

[0029]O método da presente invenção pode ser usado no tratamento de tecidos, que foram prejudicados ou danificados, por exemplo, pela cirurgia. Em uma modalidade, o método da presente invenção pode ser usada para o tratamento de tecidos que foram prejudicados ou danificados por uma incisão. Em modalidades adicionais, o método da presente invenção pode ser usada para o tratamento de tecidos, que foram prejudicados ou danificados por cirurgia oral, cirurgia de enxerto, a cirurgia de implante, cirurgia de transplante, cauterização, amputação, radioterapia, quimioterapia e combinações das mesmas. A cirurgia oral podem

incluir, por exemplo, cirurgia dentária, tais como, por exemplo, cirurgia de canal, extração dentária, cirurgia de gengiva, e assim por diante.

[0030]O método da presente invenção também inclui os tecidos tratamento, que foram prejudicados ou danificado por meios não cirúrgicos. Por exemplo, a solução antimicrobiana de pH baixo da presente invenção pode ser usada para tratar um ou mais queimaduras, cortes, escoriações, arranhões, erupções cutâneas, úlceras, perfurações, combinações dos mesmos, e assim por diante, que não são necessariamente causadas por cirurgia. O método da presente invenção também pode ser usado para o tratamento do tecido prejudicado ou danificado, que está infectado, ou tecido prejudicado ou danificado devido a infecção. Tal infecção pode ser causada por um ou mais agentes infecciosos, tais como, por exemplo, um ou mais microorganismos selecionados do grupo que consiste de vírus, bactérias, fungos e combinações dos mesmos, conforme descrito neste.

[0031]Os vírus podem incluir, por exemplo, um ou mais vírus selecionados do grupo consistindo de adenovírus, vírus da imunodeficiência humana (HIV), rinovírus, vírus da gripe (por exemplo, influenza A), hepatite (por exemplo, hepatite A), coronavírus (responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS)), rotavírus, vírus sincicial respiratório, vírus da herpes simplex, vírus varicela zoster, vírus da rubéola, e outros vírus suscetíveis. As bactérias podem incluir, por exemplo, uma ou mais bactérias selecionadas do grupo consistindo de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus athrophaeus*, *Streptococcus pyogenes*, *Salmonella choleraesuis*, *Shingella dysenteriae*, *Mycobacterium tuberculosis*, e outras bactérias sensíveis. Os fungos e leveduras que podem ser tratados com a solução antimicrobiana de pH baixo da presente invenção pode incluir, por exemplo, um ou mais de *Candida albicans*, *Bacillus subtilis*, *Trichophyton mentagrophytes*, e *Bacillus athrophaeus*.

[0032]Em ainda mais uma modalidade, a solução antimicrobiana de pH

baixo da presente invenção é eficaz contra uma ampla gama de organismos gram-positivos e gram-negativos, como aqui estabelecidos, mesmo na presença de moderada a altos níveis de carga orgânica (por exemplo, o material biológico em decomposição no local de uma ferida). Tal atividade está em contraste com as soluções que contêm cloro previamente conhecidas, em quais moderados a altos níveis de carga orgânica são conhecidos por inibir a atividade antimicrobiana.

[0033]A presente invenção também fornece um método de desinfecção de uma superfície, cujo método compreende contatar a superfície com uma quantidade eficaz da solução antimicrobiana de pH baixo da presente invenção. De acordo com o método da presente invenção, a superfície pode ser contatada usando qualquer método adequado. Por exemplo, a superfície pode ser contactada irrigando a superfície com a solução da invenção, de modo a desinfetar a superfície, em acordo com a invenção. Além disso, a superfície pode ser contatada através da aplicação da solução antimicrobiana de pH baixo da presente invenção na superfície como vapor ou um spray, ou por nebulização, aerossol ou atomização, como aqui descrito, de forma a desinfetar a superfície, em acordo com a invenção. Além disso, a solução da presente invenção pode ser aplicada à superfície através de um substrato, como, por exemplo, uma lenço de limpeza, pano, esponja, escova, etc.

[0034]Para desinfectar uma superfície de acordo com a presente invenção, a superfície deve ser limpa de microorganismos infecciosos, tais como, por exemplo, vírus, bactérias, fungos e combinações dos mesmos, como descrito aqui. Alternativamente (ou adicionalmente), a solução antimicrobiana de pH baixo da presente invenção pode ser aplicada à superfície para fornecer uma barreira à infecção, assim, desinfectando uma superfície de acordo com a presente invenção.

[0035]O método da presente invenção pode ser utilizado para a desinfectar uma superfície, que é biológica, inanimada, ou uma combinação destes. As superfícies biológicas podem incluir, por exemplo, tecidos dentro de uma ou mais

cavidades do corpo, como, por exemplo, a cavidade oral, a cavidade do seio, a cavidade craniana, a cavidade abdominal, e a cavidade torácica. Os tecidos dentro da cavidade oral incluem, por exemplo, o tecido tecidos da boca, a gengiva, o tecido da língua e a garganta. O tecido biológico também pode incluir tecido muscular, tecido ósseo, o tecido do órgão, tecido da mucosa, e combinações dos mesmos. De acordo com o método da presente invenção, as superfícies dos órgãos internos, vísceras, músculos, etc, que possam estar expostos durante a cirurgia, podem ser desinfectados, por exemplo, para manter a esterilidade do ambiente cirúrgico. Superfícies inanimadas incluem, por exemplo, dispositivos cirurgicamente implantáveis, dispositivos protéticos e dispositivos medicinais. Exemplos adicionais de superfícies inanimadas incluem qualquer superfície não-biológica, que pode exigir a desinfecção, como, por exemplo, pisos, balcões, utensílios domésticos relacionados a superfícies duras, circuitos, discos rígidos, etc

[0036]A solução antimicrobiana de pH baixo da presente invenção é geralmente estável por pelo menos vinte horas e, normalmente, por pelo menos dois dias. Mais tipicamente, a solução é estável durante pelo menos uma semana (por exemplo, uma semana, duas semanas, três semanas, quatro semanas, etc), e de preferência durante pelo menos dois meses. Mais preferivelmente, a solução é estável durante pelo menos seis meses após a sua preparação. Ainda mais preferivelmente, a solução é estável durante pelo menos um ano, e mais preferivelmente durante pelo menos três anos.

[0037]Como usado aqui, o termo geralmente estável se refere à capacidade da solução antimicrobiana aquosa de pH baixo permanecer adequada para o uso pretendido, por exemplo, em descontaminação, desinfecção, esterilização, limpeza antimicrobial e limpeza de ferida, para um determinado período de tempo após a sua preparação em condições normais de armazenagem (ou seja, temperatura ambiente). Neste sentido, a solução antimicrobiana de pH baixo da presente

invenção também é estável quando armazenada em condições aceleradas, normalmente cerca de 30 °C a cerca de 60 °C, durante pelo menos 90 dias, e de preferência 180 dias.

[0038]As concentrações de espécies iônicas e outras presentes na solução são geralmente mantidas durante o prazo de validade da solução antimicrobiana de pH baixo. Normalmente, as concentrações das espécies cloro livre disponível são mantidas em cerca de 70% ou mais da sua concentração inicial em pelo menos dois meses após o preparo da solução antimicrobiana de pH baixo. Preferencialmente, estas concentrações são mantidas em cerca de 80% ou mais da sua concentração inicial em pelo menos dois meses após o preparo da solução. Mais preferivelmente, as concentrações estão em cerca de 90% ou mais da sua concentração inicial em pelo menos dois meses após o preparo da solução, e mais preferivelmente, cerca de 95% ou maior.

[0039]A estabilidade da solução antimicrobiana de pH baixo da presente invenção pode ser determinada com base na redução da quantidade de microorganismos vivos presentes em uma amostra após exposição à solução. A medição da redução da concentração de organismos pode ser realizada usando qualquer organismo adequado, incluindo bactérias, fungos, leveduras ou vírus, como aqui descritos. A solução antimicrobiana de pH baixo é igualmente útil como um desinfetante de baixo nível capaz de uma redução de quatro log (10^4) na concentração de microorganismos vivos e um desinfetante de alto nível capaz de uma redução de seis log (10^6) na concentração de microorganismos vivos.

[0040]Em uma modalidade da presente invenção, a solução antimicrobiana de pH baixo é capaz de produzir pelo menos uma redução de quatro log (10^4) na concentração total de organismos após a exposição por um minuto, quando medida pelo menos dois meses após o preparo da solução . De preferência, a solução é capaz de tal redução de concentração de organismos quando medidos pelo menos

seis meses após o preparo da solução. Mais preferivelmente, a solução é capaz de tal redução de concentração de organismos quando medidos pelo menos um ano após a sua preparação, e mais preferivelmente, quando medido pelo menos três anos após a preparação.

[0041]Em uma outra modalidade da presente invenção, a solução antimicrobiana de pH baixo é capaz de produzir pelo menos uma redução de seis log (10^6) na concentração de organismos dentro de um minuto de exposição, quando medido pelo menos dois meses após o preparo da solução. De preferência, a solução aquosa FAC é capaz de alcançar essa redução, quando medido pelo menos seis meses após o preparo, e mais preferivelmente, pelo menos um ano após a preparação. De preferência, a solução aquosa FAC é capaz de, pelo menos, uma redução de sete log (10^7) na concentração de microorganismos vivos dentro de um minuto de exposição, quando medido pelo menos dois meses após a preparação.

[0042]A presente invenção também fornece processos para produzir as soluções antimicrobianas de baixo pH da presente invenção. Em uma modalidade, as soluções antimicrobianas de baixo pH podem ser produzidas por um processo de oxidação-redução (ou seja, uma reação eletrolítica ou redox) em que a energia elétrica é usada para produzir uma mudança química em uma solução aquosa. Energia elétrica é introduzida e transportadas através da água pela condução de carga elétrica de um ponto a outro na forma de uma corrente elétrica. Para que a corrente elétrica surja e subsista, devem existir transportadores de carga na água, e deve existir uma força que faz mover os transportadores. Os transportadores de carga podem ser elétrons, como no caso de metais e semi-condutores, ou eles podem ser íons positivos e negativos, no caso de soluções.

[0043]No caso da presente invenção, as soluções antimicrobianas de baixo pH podem ser produzidas usando pelo menos uma célula de eletrólise compreendendo uma câmara de ânodo, uma câmara de cátodo e câmara de

solução salina localizada entre as câmaras do ânodo e do cátodo. A reação de redução ocorre no cátodo, enquanto uma reação de oxidação ocorre no ânodo no processo para preparar uma solução de acordo com a invenção. As reações redutora e oxidante específicas que ocorrem são descritas no pedido internacional WO 03/048421 A1. Como usado aqui a água produzida em um ânodo é referida como água do ânodo e água produzida em um cátodo é referida como água do cátodo. Água do ânodo contém espécies oxidadas produzidas a partir da reação eletrolítica enquanto que a água de cátodo contém espécies reduzidas da reação.

[0044]A água do ânodo geralmente tem um pH baixo tipicamente de cerca de 1 a cerca de 6,8. A água do ânodo geralmente contém cloro em várias formas, incluindo, por exemplo, cloro gasoso, íons cloreto, ácido clorídrico e/ou ácido hipocloroso. Oxigênio em várias formas também está presente, incluindo, por exemplo, gás oxigênio, peróxidos e/ou ozônio. A água de cátodo geralmente tem um pH elevado normalmente de cerca 7,2 a cerca de 11. A água de cátodo geralmente contém gás hidrogênio, íons hidroxila e/ou íons de sódio.

[0045]A fonte da água para a câmara de ânodo e câmara de cátodo da célula de eletrólise pode ser qualquer abastecimento de água adequado. A água pode ser de um abastecimento de água municipal ou, alternativamente, pré-tratada antes da sua utilização na célula de eletrólise. De preferência, a água pré-tratada é selecionada do grupo consistindo de água amaciada, água purificada, água destilada e água deionizada. Mais preferencialmente, a fonte de água pré-tratada é água ultrapura obtida utilizando equipamentos de purificação de osmose reversa.

[0046]A solução salina aquosa para uso na câmara de água salina pode ser qualquer solução salina aquosa que contém espécies iônicas adequadas para produzir a solução antimicrobiana de pH baixo. De preferência, a solução aquosa salina é uma solução aquosa de cloreto de sódio (NaCl), também comumente referido como uma solução de soro fisiológico. Outras soluções salinas adequadas

incluem outros sais de cloreto, tais como cloreto de potássio, cloreto de amônio e cloreto de magnésio, bem como sais de halogênio, tais como sais de potássio e bromo. A solução salina pode conter uma mistura de sais.

[0047]As soluções antimicrobianas de baixo pH da presente invenção compreendem uma mistura de água de ânodo e água de cátodo produzida no processo eletroquímico descrito acima. Assim, em uma modalidade preferida, a célula eletroquímica acima descrita compreende ainda um tanque de mistura conectado e a jusante da câmara de ânodo e da câmara de cátodo. Além disso, o tanque de mistura pode opcionalmente incluir dispositivos adequados para o monitoramento do nível e pH da solução. Desta forma, a água de ânodo, água de cátodo e, opcionalmente, um agente tamponante, podem ser misturados em qualquer proporção adequada de modo a proporcionar o pH desejado, como descrito acima.

[0048]Em uma outra modalidade da presente invenção, as soluções antimicrobianas de baixo pH da presente invenção pode ser produzida por processos químicos em que o cloro é adicionado a uma solução tampão contendo um agente tamponante e água.

[0049]A fonte da água para o processo químico pode ser qualquer abastecimento de água adequado. A água pode ser de um abastecimento de água municipal ou, alternativamente, pré-tratadas antes da sua utilização na célula de eletrólise. De preferência, a água pré-tratada é selecionada do grupo consistindo de água amaciada, água purificada, água destilada e água deionizada. Mais preferencialmente, a fonte de água pré-tratada é água ultrapura obtida utilizando equipamentos de purificação de osmose reversa.

[0050]O cloro pode ser adicionado à solução tampão sob qualquer forma adequada. Por exemplo, o cloro pode ser adicionado à solução tampão como uma solução aquosa ou um gás. Preferencialmente, o cloro é adicionado à solução

tampão como um gás. Da mesma forma, o cloro pode ser adicionado por todos os meios adequados. Um meio exemplar para a adição de cloro para a solução tampão incluem, por exemplo, pulverização contínua e borbulhante. Mais preferivelmente, o cloro gasoso é borbulhado na solução tampão. Cloro pode ser adicionado à solução tampão em qualquer quantidade adequada e taxa tal que o pH desejado e teor de componente (por exemplo, o cloro livre disponível) sejam obtidos.

[0051]Na sequência da sua preparação, a solução antimicrobiana de pH baixo da presente invenção pode ser transferida para um recipiente selado para distribuição e venda para usuários finais, tais como, por exemplo, instalações de saúde incluindo hospitais, asilos, consultórios médicos, centros ambulatoriais cirúrgicos, consultórios odontológicos e afins. Qualquer recipiente selado adequado pode ser usado, que mantém a esterilidade e estabilidade da solução antimicrobiana de pH baixo mantida no contêiner. O recipiente pode ser construído de qualquer material que seja compatível com a solução e deve ser geralmente não-reativo, para que os íons presentes na solução não reajam com o recipiente em uma amplitude apreciável.

[0052]Preferivelmente, o recipiente é feito de plástico ou vidro. O plástico pode ser rígido para que o container seja capaz de ser armazenado em uma prateleira. Alternativamente, pode ser de plástico flexível, como uma bolsa flexível. Plásticos adequados incluem polietileno polipropileno, tereftalato (PET), poliolefina, ciclolefina, policarbonato, resinas ABS, polietileno, policloreto de vinila, e misturas dos mesmos. De preferência, o recipiente compreende polietileno selecionado do grupo consistindo de polietileno de alta densidade (HDPE), polietileno de baixa densidade (PEBD) e polietileno de baixa densidade linear (PEBDL). Mais preferivelmente, o recipiente é o polietileno de alta densidade ou polietileno tereftalato.

[0053]O recipiente tem uma abertura para permitir a distribuição da solução

antimicrobiana de pH baixo. A abertura do recipiente pode ser selada de qualquer forma adequada. Por exemplo, o recipiente pode ser fechado com uma tampa de abertura fácil ou rolha. Opcionalmente, a abertura pode ser ainda selada com uma camada de alumínio.

[0054]O gás do espaço vazio do recipiente vedado pode ser ar ou outros gases adequados que não reajam com a solução antimicrobiana de pH baixo. O gás do espaço vazio adequado inclui nitrogênio, oxigênio, e misturas dos mesmos.

[0055]Os exemplos a seguir ilustram ainda mais a invenção, mas, naturalmente, não devem ser interpretados como limitantes ao escopo da presente invenção.

EXEMPLO 1

[0056]Este exemplo demonstra uma modalidade da presente invenção em que um litro de solução antimicrobiana de pH baixo é produzida por um processo químico que compreende a adição de cloro a uma solução tampão. 1,0 g de sódio monobásico (NaH_2PO_4) e 1,08 g de sódio dibásico ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) são adicionados a um litro de água purificada (água RO, DI, ou destilada) e agitados para fornecer uma solução tampão diluída com um pH de aproximadamente 8,0. Cloro gasoso (Cl_2) está sendo borbulhado lentamente na solução tampão, até diluir o teor de cloro livre disponível atingir um nível de 150 mg/L. A solução antimicrobiana de pH baixo resultante tem um pH de 5,6.

EXEMPLO 2

[0057]Este exemplo demonstra uma outra modalidade da presente invenção em qual um processo eletroquímico é empregado para produzir uma solução antimicrobiana de pH baixo.

[0058]Uma solução tampão diluída é preparada por adição de fosfato de sódio monobásico (NaH_2PO_4) e fosfato de sódio dibásico (Na_2HPO_4) a 10 litros de água de processo, com agitação. As quantidades de sais de fosfato que foram

adicionadas à água de processo, dependendo de sua hidratação, são fornecidas abaixo:

Fosfato de sódio monobásico (um dos seguintes):

- 1 - 1430g NaH₂PO₄,
- 2 - 1645g NaH₂PO₄ • H₂O, ou
- 3 - 1859g NaH₂PO₄ • 2H₂O

Fosfato de sódio dibásico (um dos seguintes):

- 1 - 64g Na₂HPO₄
- 2 - 121g Na₂HPO₄ • 7H₂O
- 3 - 161g Na₂HPO₄ • 12H₂O

[0059] Deve-se levar entre 5 a 10 minutos para que os sais dissolvam.

Depois de dissolver os sais, a solução deve ser límpida, sem nenhum sinal de partículas e o pH da solução deve ser de aproximadamente pH 4,7.

[0060] A solução tampão é adicionada separadamente à água de cátodo e água de ânodo fornecidas por uma célula eletroquímica de três câmaras. A solução tampão é adicionada a uma taxa de 1% do fluxo total de cátodo e ânodo (para ambas as células). Por exemplo, se o fluxo de ânodo para cada célula é de 3 litros/minuto e o fluxo de cátodo, 2 litros/minuto, o fluxo total para o sistema é de 10 litros/minuto e o tampão de fosfato seria adicionado a 100mL/min. A solução de fosfato é adicionada usando uma bomba peristáltica aos compartimentos de mistura de água de ânodo e água de cátodo antes da medição de pH e de ORP. A linha de adição é dividida em duas linhas diretamente antes do ponto de adição para que solução tampão seja adicionada a cada compartimento de mistura (ou seja, o compartimento de mistura de água de ânodo e o compartimento de mistura de água de cátodo). A água de ânodo e a água de cátodo são então misturadas para fornecer uma solução com um nível de cloro livre disponível de 140 a 150 ppm e um pH de 5,5 a 5,8.

[0061] A solução antimicrobiana de pH baixo é então embalada em garrafas PET de 120 mL, que podem ser equipadas com tampas de spray de dedo.

EXEMPLO 3

[0062] Esse exemplo demonstra a estabilidade da solução antimicrobiana de pH baixo da presente invenção. Um lote da solução antimicrobiana de pH baixo produzida acima no Exemplo 2 (ou seja, pelo processo eletroquímico) foi submetida a um teste de estabilidade a 40°C, uma (1) amostra por lote; uma (1) amostra por tempo. A solução foi embalada em um recipiente PET de 120 mL com com tampas de spray de dedo que foram asseguradas na garrafa na época de produção. Amostras foram colocadas em uma Câmara de Teste Ambientais regulada a 40°C ± 2°C para um teste acelerado. Dados de liberação de lotes representado T = 0. Cada dado pontual foi representado como uma garrafa fechada.

[0063] Um total de quarenta garrafas, com tampas de spray de dedo, foram testadas em momentos diversos, a fim de estabelecer uma determinação de vida útil acelerada. Uma garrafa foi testada em cada momento. Cada frasco foi testado para teor de cloro livre disponível e pH nos tempo designados. Amostras foram testadas e analisadas para atender os critérios de aceitação a seguir:

Teste	Especificação
Cloro livre disponível (FAC)	70 – 150ppm
pH	Unidades de pH 4,5 – 6,0

[0064] Conforme indicado abaixo na Tabela 1, todas as amostras estavam dentro dos limites de especificação de FAC de 70 ppm - 150 ppm e especificação de faixa de pH de 4,5-6,0 para as amostras testadas

TABELA 1 – Dados de Esabilidade

	Teste		FAC	pH
	Critério de Aceitação		70 - 150	4,5-6,0
Dado	Meses @	Meses	ppm	Unidades

Pontual	<u>40°C</u>	<u>Equivalentes @ 22°C</u>		<u>de pH</u>
1	0	0,0	148,8	5,62
2	0,1	0,4	143,7	5,60
3	0,2	1,1	137,3	5,51
4	0,3	1,7	134,5	5,52
5	0,4	2,5	131,6	5,52
6	0,5	3,1	129,6	5,50
7	0,7	3,8	125,9	5,52
8	0,8	4,4	123,5	5,45
9	0,9	5,1	121,5	5,42
10	1,1	6,5	117	5,42
11	1,3	7,8	114,2	5,38
12	1,6	9,2	109,8	5,40
13	1,8	10,5	108,4	5,38
14	2,0	11,8	101,9	5,30
15	2,3	13,2	101,6	5,28
16	2,5	14,5	98,8	5,28
17	2,8	16,0	95,2	5,23
18	3,0	17,4	93,8	5,17
19	3,2	18,7	89,3	5,17
20	3,5	20,0	86,9	5,16
21	3,7	21,4	84,3	5,11

[0065]Linhas de regressão foram estabelecidas para os dados do prazo de validade acelerado (40 °C) de FAC (Tabela 1) usando Statgraphics (Figura 1). O prazo de validade foi fixado no ponto mais baixo onde o intervalo de confiança de 95% para o produto FAC fabricado no extremo inferior da especificação de fabricação (ou seja, cenário do pior caso) chegou a 70 ppm. Um fator de 5,8 foi estabelecido para correlacionar o prazo de validade obtido a 40 °C a vida útil esperada a 22 °C. A previsão da linha de regressão demonstra uma vida útil potencial de mais de 28 meses.

EXEMPLO 4

[0066]Este exemplo demonstra o aumento da estabilidade da solução antimicrobiana de pH baixo da presente invenção sobre as soluções que contêm cloro de maior pH previamente conhecidas. Mais especificamente, três soluções foram seladas em frascos de vidro e aquecidas a 80 °C para comparar degradação. O primeiro tinha um pH de 7,3, o segundo tinha um pH de 5,6 sem tampão, e a terceira tinha um pH de 5,6 e continha um tampão de fosfato. Todas as três soluções tinham o teor de cloro livre disponível de aproximadamente 130 mg/L. As taxas de reação depois de 87 horas (1/3 degradadas) estão listadas abaixo na Tabela 2.

Tabela 2 – Taxa de Degradação Com Base no pH

Produto	Taxa de Degradação
pH 7,3	0,35 mg/hora
pH 5,6	0,03 mg/hora
pH 5,6 (fosfato tamponado)	0,04 mg/hora

[0067]Como mostrado acima na Tabela 2, as soluções de baixo pH da presente invenção (pH de 5,6) demonstram uma redução de aproximadamente 10 vezes na taxa de degradação em comparação com uma solução com um pH mais elevado (pH de 7,3).

EXEMPLO 5

[0068] Este exemplo demonstra o aumento da estabilidade da solução antimicrobiana de pH baixo da presente invenção sobre as soluções que têm um maior teor de cloreto previamente conhecidas. O efeito de íons cloreto em pH 4 a 6 sobre a taxa de degradação foi testado (Tabela 3). Três soluções foram embaladas em garrafas HDPE de 236,58 mL (8 oz) com tampas *flip-top* e armazenadas a 40°C.

Tabela 3 – Taxa de Degradação Com Base no Ion de Cloro

Teor de Cloro	Taxa de Degradação

0,03%	0,1 mg/dia
0,5%	1,0 mg/dia
1,0%	6,1 mg/dia

[0069]Como pode ser visto na Tabela 3, o aumento do teor de cloreto aumenta significativamente as taxas de degradação. Assim, as soluções da presente invenção (teor de cloreto de 0,03%) são mais estáveis do que os típicos produtos de água eletrolizada (teor de cloreto de 0,5 a 1%).

EXEMPLO 6

[0070]Este exemplo demonstra a diferença no mecanismo de reação entre as soluções antimicrobianas de baixo pH da presente invenção e as soluções de alto teor de cloreto/pH do estado da técnica. Em particular, a *Pseudomonas aeruginosa* foi tratada com duas soluções (ou seja, pH 5 e pH 7,5). As amostras de células foram avaliadas após o tratamento usando microscopia eletrônica. Todas as bactérias foram mortas por ambas as soluções. No entanto, a topografia celular foi diferente para as bactérias tratadas com a solução de pH 5 (Figura 2) que as bactérias tratadas com pH 7,5 (Figura 3). O tratamento utilizando a solução de pH 5 da presente invenção forneceu uma micrografia eletrônica mostrando células bacterianas mortas com nenhuma mudança na topografia celular (isto é, sem dano à membrana). Por outro lado, o tratamento com a solução do estado da técnica (ou seja, a solução com pH de 7,5) resultou uma micrografia eletrônica mostrando uma grande quantidade de restos de células rompidas e evidência de dano à membrana. Esses dados sustentam que a solução de HOCl da presente invenção (pH 5) está reagindo através de diferentes mecanismos antimicrobianos do que as soluções do estado da técnica HOCl/NaOCl/Cl₂O (pH 7,5).

EXEMPLO 7

[0071]Este exemplo demonstra a manipulação melhorada de carga orgânica para as soluções antimicrobianas de baixo pH da presente invenção em comparação

com soluções com pH mais alto. Em particular, duas soluções (pH 4,9 e 7,0) foram testadas contra várias bactérias na presença de albumina, uma substância interferente que simula a carga orgânica de uma ferida e é conhecida por inativar agentes antimicrobianos. Soro de albumina é uma escolha lógica para representar carga orgânica, pois é uma das proteínas mais abundantes no plasma humano. Os resultados são mostrados abaixo na Tabela 4.

Tabela 4 – Nível de Adição de Albumina Provocando Mortandade Incompleta

	pH 4,9	pH 7,0
<i>Escherichia coli</i>	>1250 ppm	1250 ppm
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>1250 ppm	1250 ppm
<i>Staphylococcus aureus</i>	1250 ppm	1000 ppm

[0072]Os dados indicam mais albumina (ou seja, carga orgânica) para inibir a morte de bactérias em um pH 4,9 (presente invenção) do que em um pH 7,0 (estado da técnica). Assim, as soluções antimicrobianas de baixo pH da presente invenção terão melhor desempenho em uma ferida, onde a presença de carga orgânica pode inativar soluções de tratamento do estado da técnica.

[0073]Todas as referências, incluindo publicações, pedidos de patentes e patentes, citadas são incorporados por referência, na mesma medida como se cada referência fossem, individualmente, e, especificamente indicada para ser incorporada por referência e foram estabelecidas aqui em sua totalidade.

[0074]O uso dos termos “um”, e “uma” e “o/a” e similares referências no contexto de descrever a presente da invenção (especialmente no contexto das reivindicações que seguem) são para serem construídas de modo a cobrir quer no singular, quer no plural, exceto de outra forma aqui indicada ou se claramente contradita pelo contexto. Os termos “compreendendo”, “ter”, “incluindo” e “contendo” devem ser interpretados como termos abertos (ou seja, que significam “incluindo,

mas não limitado a"), salvo indicação em contrário. As recitações de intervalos de valores aqui contidas são simplesmente destinadas a servir como um método de taquigrafia de referir-se individualmente a cada valor separado que caia dentro da faixa, salvo indicação em contrário neste documento, e cada valor separado é incorporada ao relatório descritivo, como se fosse recitado individualmente aqui. Todos os métodos aqui descritos podem ser realizados em qualquer ordem adequada salvo indicação em contrário neste documento ou de outra forma claramente contradita pelo contexto. O uso de qualquer e todos os exemplos, ou linguagem exemplar (por exemplo, "como") provido aqui, é destinado apenas para melhor esclarecer a invenção e não representa uma limitação no escopo da invenção, salvo indicação em contrário. Nenhuma linguagem no relatório descritivo deve ser interpretado como indicador de qualquer elemento não reivindicado como essencial para a prática da invenção.

[0075]As modalidades preferidas da presente invenção são descritas neste documento, incluindo o melhor modo conhecido pelos inventores para a realização da invenção. Variações das modalidades preferidas podem tornar-se aparentes para aqueles versados na técnica após a leitura da descrição acima. Os inventores esperam técnicos qualificados no assunto para empregar tais variações conforme apropriado, e os inventores pretendem que a invenção seja praticada de outra maneira que especificamente descrita neste documento. Assim, a presente invenção inclui todas as modificações e os equivalentes do assunto recitado nas reivindicações em anexo, conforme permitido pela lei aplicável. Além disso, qualquer combinação dos elementos acima descritos, em todas as variações possíveis dos mesmos é englobada pela invenção salvo indicação contrária neste documento ou de outra forma claramente contradita pelo contexto.

REIVINDICAÇÕES

1. Solução antimicrobiana de baixo pH **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende de 5 mg/L a 200 mg/L de ácido hipocloroso e água, em que a solução tem um pH de 5,6, uma concentração de cloro livre disponível de 60 mg/L a 150 mg/L, uma concentração de íon cloreto de 4 mg/L a 75 mg/L, e um agente tampão que é uma combinação de fosfato de sódio monobásico e fosfato de sódio dibásico em uma quantidade suficiente para atingir um pH de 5,6, em que a concentração de cloro livre disponível é mantida em cerca de 70% ou mais da concentração inicial por pelo menos dois meses após a preparação da solução antimicrobiana de pH baixo.
2. Solução, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a solução é estável por pelo menos seis meses.
3. Solução, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a solução é estável por pelo menos um ano.
4. Solução, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a solução possui ácido hipocloroso em uma quantidade de 7 mg/L a 110 mg/L.
5. Solução, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a solução tem um teor de íons cloreto de 4 mg/L a 65 mg/L.
6. Solução, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a solução é estável por pelo menos três anos.

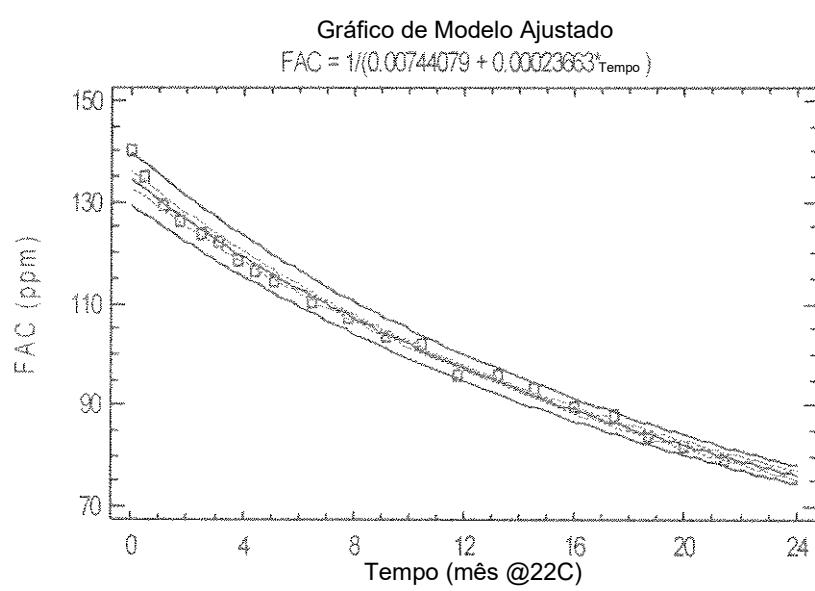


Fig. 1



Fig. 2

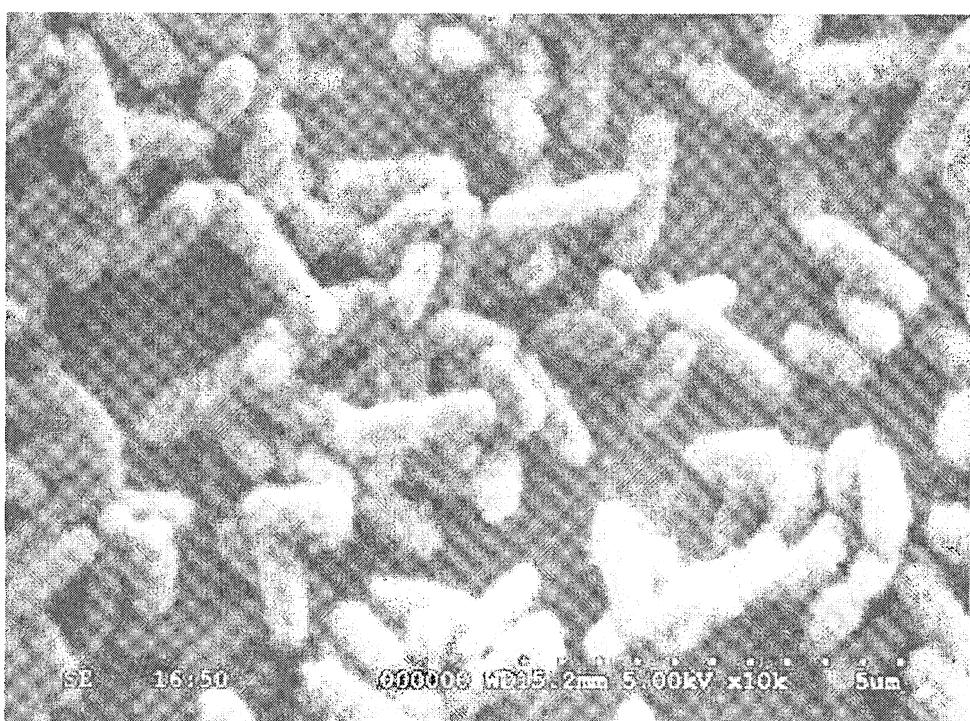


Fig. 3