

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	469385		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			03. MAY 1978		

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

90 PRIORIDADES:		
91 NUMERO	92 FECHA	93 PAIS
797.094	16-5-77	E.U.A.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7C; A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"UN METODO DE PRODUCIR UNA COMPOSICION GERMICIDA YODOFORA".		
71 SOLICITANTE (S)		
MUNDIPHARMA AG		(Code: 899)
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Alban-Vorstadt 94, Postfach, 4006 Basilea, Suiza.		
72 INVENTOR (ES)		
Bola Vithal Shetty.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
DON FERNANDO DE ELABURU MARQUEZ		(P.-68.697)

MCS/
**POOR
QUALITY**

1

ESTADO DE LA TECNICA

5

10

Los compuestos yodóforos son agentes germicidas muy conocidos, que comprenden la combinación de yodo con un portador orgánico seleccionado del grupo consistente en povidona y detergentes catiónicos, aniónicos y no iónicos. Todas las preparaciones yodóforas conocidas hasta ahora, se preparan mediante combinación directa de yodo elemental y el portador, y las limitaciones de este procedimiento son bien conocidas en la técnica. (Véanse por ejemplo las patentes de Estados Unidos 2.706.701; 2.826.532; 3.039.916; 2.860.080; 2.840.510; 2.759.869, y otras.

15

20

25

Todas las preparaciones farmacéuticas yodóforas que pueden adquirirse en el comercio, tienen una limitación inherente consistente en un contenido de yodo valorable de caída brusca, con pérdida subsiguiente de potencia germicida por almacenamiento. Aunque se han encaminado muchos métodos a la obtención de un producto yodóforo estable y sustancialmente puro, todos los productos hasta ahora conocidos en la técnica poseen cantidades variables de yoduros, que actúan disolviendo el yodo elemental sin reaccionar, así como sirviendo de catalizador para la autodegradación ulterior del compuesto yodóforo. Esta degradación del compuesto yodóforo y esta pérdida de contenido de yodo valorable, da como resultado una potencia disminuida de las formas de dosificación farmacéutica que contienen estos compuestos y, de este modo, limitan el uso de estos agentes para fines germicidas.

30

MEMORIA

25048

Esta invención se refiere a un procedimiento me

1 - jorado para la preparación de un compuesto de adición de
yodo con un portador de halógeno orgánico polímero o no po
límico, para formar un compuesto yodóforo que está virtual
mente exento de contaminación por iones yoduro; un método
5 para evitar la formación de contaminantes de yoduro, tanto
durante el procedimiento de producción del yodóforo, como
durante su uso en disolventes acuosos y/u orgánicos acuo-
sos, y para proporcionar un método de estabilización mejo-
rada del compuesto yodóforo y de las composiciones farma-
10 céuticas que lo contienen. En particular, se refiere a un
método mejorado para la producción de povidona-yodo, com-
puestos yodóforos detergentes catiónicos y aniónicos y no
iónicos, y composiciones que los contienen, que están vir-
tualmente exentos de contaminantes de yoduro y que mues-
15 tran una estabilidad mejorada y una toxicidad reducida.

Además, se proporciona un método para reducir
y/o evitar la formación de iones yoduro como resultado de
la reducción de la unidad de yodo valorable y activa de un
yodóforo, bien sea al envejecer o al disolverlo en un di-
20 solvente polar, tal como agua o mezclas de disolventes or-
gánicos y agua, durante la producción de formas de dosifi-
cación farmacéuticas. Todavía otro objeto de esta inven-
ción es proporcionar un método para aumentar la estabili-
dad de las preparaciones de yodóforo formadas, de tal modo
25 que su contenido de yodo no disminuya y su potencia germi-
cida se mantenga uniformemente durante prolongados perio-
dos de tiempo, sin necesidad de añadir cantidades excesi-
vas de ingredientes activos.

El yodo ha sido reconocido desde hace tiempo co-
30 mo un excelente germicida, pero debido a sus inherentes li

1 mitaciones químicas y físicas, ha estado limitado su uso co
mo agente destructor de gérmenes y antiséptico. El yodo ele
5 mental tiene una elevada presión de vapor, que provoca una
gran pérdida de potencia germicida a medida que se volatili
za el contenido de yodo desde las preparaciones antisépticas
que contienen yodo como agente antimicrobiano. Además, debi
do a su elevada presión de vapor, las preparaciones de yodo
germicidas no pueden ser vendadas, porque se produce una
destrucción corrosiva de la piel.

10 El yodo es virtualmente insoluble en agua, con
una solubilidad de 0,096 partes de yodo por cada 100 partes
de agua a 60°C y, por lo tanto, no pueden prepararse solu
ciones de yodo acuosas, activas como germicida, siendo nece
sario el alcohol u otros disolventes irritantes. Es sabido
15 que las soluciones acuosas de yodo pueden prepararse median
te el empleo de yoduros inorgánicos como auxiliar de solubi
lización, pero estas soluciones de color pardo oscuro son
extremadamente corrosivas tanto para las sustancias vivas
como inanimadas. Además, todas las preparaciones de yodo
20 elemental tiñen la piel y las fibras naturales.

En la técnica se han descrito muchos esfuerzos
efectuados para preservar las propiedades germicidas del
yodo y, al mismo tiempo, reducir sus propiedades corrosivas
perjudiciales y su elevada presión de vapor, de tal manera
que pueda utilizarse aquél, de una manera inocua y eficaz,
25 para la profilaxis y el tratamiento de las infecciones en
los seres humanos y en los animales.

El primer progreso en la consecución de este
objetivo se logró mediante la formación de un nuevo compues
to complejo entre la polivinilpirrolidona y el yodo, que
dio lugar a una nueva clase de compuestos conocidos como

1 -yodóforos. El compuesto complejo de polivinilpirrolidona y
yodo, conocido también como povidona-yodo, redujo especta-
cularmente las propiedades tóxicas perjudiciales del yodo
elemental, conservando al mismo tiempo el amplio espectro
5 germicida del yodo elemental, y es bien conocido su uso en
terapéutica.

Desde la llegada del povidona-yodo, se introduje
ron otras composiciones yodóforas, que comprendían compues
tos de adición complejos y mezclas de yodo con compuestos
10 polímeros orgánicos, como por ejemplo, agentes tensioacti-
vos de los tipos no iónico y aniónico, reivindicándose pa-
ra cada compuesto o agente la propiedad de dar como resul-
tado una reducción de las propiedades destructoras y corro
sivas del yodo elemental que han limitado su uso para com-
batir infecciones en los seres humanos y en los animales.
15 Sin embargo, a pesar de los notables progresos en la reduc-
ción de las propiedades adversas perjudiciales y tóxicas
del yodo elemental conseguidos por la clase de los compues
tos yodóforos, la bibliografía continúa informando sobre
reacciones secundarias que pueden ser atribuidas a la pre-
20 sencia de yodo elemental libre en solución.

Es importante reconocer que un contaminante co-
mún de la totalidad de la clase de preparaciones yodófo-
ras, es el ion yoduro, y recordar la bien conocida propie-
25 dad del ion yoduro de facilitar la disolución del yodo ele-
mental en el agua. Así, puede demostrarse que los yoduros
que se forman durante el curso de la producción de un com-
puesto yodóforo respectivo, o cuando un compuesto yodóforo
se disuelve en agua, el contenido de yodo se produce a par
30 tir de una reducción del yodo disponible presente en el

1 compuesto o cuando se libera en solución para que ejerza
la acción germicida. El ion yoduro, a su vez, actúa como
auxiliar de solubilización para el yodo presente en el pro-
ducto, tanto el que ha reaccionado escasamente como el que
5 no ha reaccionado, y da como resultado, por ello, yodo ele-
mental libre corrosivo, que puede producir los daños sobre
los que se informa.

El método fundamental para la preparación de un
compuesto yodóforo es esencialmente poner en íntimo contac-
to el yodo elemental con un portador polímero selecciona-
do, tanto si es éste una polivinilpirrolidona, un agente
tensioactivo aniónico o un agente tensioactivo no iónico.
Los agentes tensioactivos utilizados usualmente para for-
mar compuestos yodóforos, comprenden compuestos polímeros
de diferentes pesos moleculares. La clase de los compues-
tos yodóforos orgánicos consiste en dos distintos grupos;
el primero, el de la polivinilpirrolidona-yodo, que es un
compuesto de polímero-yodo, no detergente y no tensioacti-
vo, y el segundo grupo, que comprende una diversidad de
15 compuestos tensioactivos y detergentes y yodo.

En la preparación del compuesto yodóforo, el yo-
do elemental del portador polímero se mezcla, bien sea en
forma seca o en presencia de un disolvente adecuado. Cuan-
do el yodóforo se prepara en estado seco, el mezclado ínti-
mo puede conseguirse triturando el yodo y el compuesto po-
límico en un mezclador mecánico adecuado, durante un perio-
do de tiempo especificado. El grado en que se completa la
reacción depende de la duración del contacto entre las sus-
tancias reaccionantes, habiendo suficiente humedad, tanto
25 en la atmósfera como en el reactivo polímero, para permi-

1 -tir que se produzca la necesaria reacción química.

Al completarse la reacción, se obtiene un compuesto yodóforo que contiene el portador polímero y el yodo, en proporciones reproducibles de uno con respecto al otro. El yodo está presente en tres formas, como yodo disponible o valorable, como ion yoduro y como yodo combinado. La distinción entre estas formas es fácilmente determinable por análisis. El yodo disponible o valorable se determina disolviendo un peso conocido del producto en agua y valorando la solución con una solución de tiosulfato sódico 0,1 N, empleando almidón como indicador.

La cantidad de yodo presente como ion yoduro, se determina disolviendo un peso conocido del compuesto polímero en agua, y añadiendo solución de ensayo de bisulfito sódico, hasta que desaparece el color pardo. Seguidamente, se acidifica la solución con ácido nítrico y se añade un volumen calculado de solución de ensayo de nitrato de plata 0,1 N. El exceso de solución de ensayo de nitrato de plata se valora seguidamente con solución de ensayo de tiocianato amónico 0,1 N, empleando sulfato férrico-amónico como indicador. Cada mililitro de plata 0,1 N equivale a 12,69 mg de yodo. La concentración de ion yoduro se calcula como la diferencia entre el resultado de la concentración de yodo obtenido por valoración con tiocianato amónico, y la cantidad de yodo valorable determinada mediante valoración con tiosulfato sódico.

Para determinar la cantidad de yodo combinado, se determina la concentración total de yodo por métodos de combustión, tales como los que son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, el descrito por Hallet en Scott's,

1 Standard Methods of Chemical Analysis, y la cantidad de yodo
do combinado se determina restando la cantidad de yodo va-
lorable y la cantidad de ion yoduro, del contenido total
de yodo determinado por combustión. Así, puede demostrarse
5 que cada uno de los productos yodóforos conocidos contiene
una cantidad variable de ion yoduro, la cual actúa como di-
solvente coadyuvante para el yodo elemental que no ha reac-
cionado y/o que está combinado en forma poco estable, dan-
do como resultado reacciones potenciales tóxicas cuando se
10 utiliza un yodóforo para preparar una preparación farmacéu-
tica.

Es sabido que cuando se disuelve un compuesto yo-
dóforo en un disolvente acuoso u orgánico-acuoso, la con-
centración de yodo valorable disminuirá gradualmente con
15 el transcurso del tiempo, y que habrá un aumento de acidez
de la solución de yodóforo. Esta disminución del contenido
de yodo valorable es el resultado de la reacción muy cono-
cida según la cual el yodo valorable en solución acuosa re-
acciona con los iones hidrógeno para formar ácido yodhídri-
co, el cual es una fuente de ion yoduro. Así, hay una con-
20 versión catalítica del yodo germicida disponible a ion yo-
dure, a lo largo del tiempo, que da como resultado una pér-
dida de potencia germicida, así como un aumento de la solu-
bilización del yodo elemental en su forma libre, incremen-
tando así la toxicidad potencial.

Aunque se puede compensar la pérdida de potencia
germicida con el tiempo por la conversión del yodo valora-
ble en el ion yoduro, mediante la adición de un exceso del
compuesto yodóforo en el momento de producir la preparación
30 farmacéutica, de tal manera que se mantenga constantemente

1 una elevada concentración de yodo germicida activo y valo-
rable, esta práctica es costosa y, además, contribuye de
manera inherente a un aumento adicional del yodo elemental
disuelto, que no ha reaccionado o que está combinado en
5 forma poco estable, existente en la solución, que contribu-
ye a posibles respuestas tóxicas perjudiciales.

Un importante objeto de esta invención es propor-
cionar un nuevo procedimiento para la preparación de un
compuesto yodóforo, que está sustancialmente exento de ion
10 yoduro y, al mismo tiempo, evita la presencia de yodo sin
reaccionar y/o de yodo combinado en forma poco estable, co-
mo producto secundario del procedimiento de fabricación.
Otro objeto de esta invención es proporcionar una solución
acuosa de un yodóforo, que no muestra pérdida del conteni-
15 do de yodo disponible por su conversión en ion yoduro al
envejecer y, por lo tanto, posee un perfil de estabilidad
mejorado. Esta estabilidad mejorada elimina la necesidad
de utilizar una cantidad en exceso de ingrediente yodóforo
activo en la fabricación de productos farmacéuticos, con
20 lo que no solamente se consiguen grandes economías de cos-
te, sino que se evita también el aumento de solubilidad de
yodo elemental adicional que estaría contenido en el ingre-
diente activo en exceso, así como invertir las reacciones
que se sabe tienen lugar para la conversión del yodo en yo-
25 duro.

La polivinilpirrolidona-yodo (povidona-yodo) es
un compuesto yodóforo complejo y puede adquirirse en el co-
mercio con un contenido de yodo valorable no inferior al
9% y no superior al 12%, aunque se conocen compuestos de
30 povidona-yodo que contienen un 30% de yodo valorable, como

1 son los compuestos de povidona-yodo que contienen menos
del 9% de yodo valorable. Cuando se considera un complejo
de yodo detergente aniónico o no iónico, se ha demostrado
que estos yodóforos contienen una cantidad de yodo valora-
5 ble tan alta como del 30%, y una cantidad de yodo valora-
ble tan baja como del 5%. Es importante reconocer que la
proporción específica de portador polímero y yodo, está de-
terminada por las proporciones fijas de reaccionantes uti-
lizadas en la síntesis; por el peso molecular del polímero
10 seleccionado y por las condiciones de reacción y por el
tiempo de reacción utilizadas.

A pesar de las anteriores variables de la síntesis,
el producto resultante obtenido por un procedimiento
de síntesis dado es homogéneo y reproducible y contiene la
15 proporción calculada de yodo a portador polímero, como que
da expuesto por el procedimiento de síntesis seleccionado
de acuerdo con las variables anteriores. La única variable
común a todos estos métodos de síntesis es la concentra-
ción de ion yoduro contenida en el producto formado; la
20 cantidad de yodo elemental sin reaccionar presente en el
producto, y el comportamiento en solución del compuesto yo-
dóforo formado, en lo que se refiere a la velocidad de con-
versión del yodo disponible a contenido de yoduro y a la
consiguiente caída de potencia.

25 Se ha encontrado que cuando se añade una canti-
dad comprendida entre 0,005% y 1,0% en peso de ion yodato,
a una cantidad seleccionada de povidona-yodo, en el momen-
to de su fabricación, se obtiene un compuesto yodóforo po-
límero que está insólitamente libre de contenido de ion yo-
30 duro y que muestra una estabilidad preferida en solución

1 acuosa, de tal manera que se reduce mucho la disminución
por envejecimiento de la cantidad de yodo valorable, por
lo que no es necesaria una cantidad en exceso de yodóforo
en la fabricación de preparaciones farmacéuticas que em-
5 plean dicho producto yodóforo. Así, por ejemplo, si se de-
sea preparar povidona-yodo que contenga 10% de yodo valora-
ble, y que esté virtualmente libre de ion yoduro, esto pue-
de conseguirse combinando 90 partes en peso de povidona
con 10 partes en peso de yodo, en presencia de 0,05% en pe-
10 so de yodato potásico. Los polvos secos se mezclan íntima-
mente en un molino de bolas, durante un período de 4 horas
por lo menos, para obtener el compuesto deseado, polivinil
pirrolidona-yodo, que contiene un 10% en peso de yodo valo-
rable sin virtualmente nada de ion yoduro.

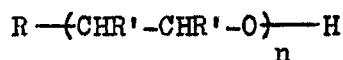
15 Si se desea preparar povidona-yodo en solución,
entonces la cantidad apropiada de povidona se disuelve en
una cantidad suficiente de agua destilada y se añade la
cantidad apropiada de yodo. A esto se añade una cantidad
de yodato potásico comprendida entre 0,01% y 0,1%, depen-
20 diendo de la cantidad de yodo utilizada como reaccionante,
que puede oscilar entre 8 y 12% en peso y, seguidamente,
se evapora la solución resultante para obtener povidona-yo-
do, sustancialmente libre de ion yoduro y que posee una es-
tabilidad insólita.

25 Se encontró, además, que los yodóforos en gene-
ral y la povidona-yodo en particular, pueden prepararse me-
diante la adición de 0,05 por ciento a 1,0 por ciento de
una sal yodato soluble en agua, a una solución acuosa aci-
dificada del portador de yodo polímero, y una cantidad su-
30 ficiente de una sal yoduro soluble en agua, como por ejem-

1 -plo yoduros de amonio, de sodio, de potasio o de litio, es
tando presente dicha sal yoduro en una cantidad suficiente
para proporcionar la concentración deseada de yodo en el
curso de la reacción para formar el compuesto yodóforo de-
5 seado. La mezcla se agita y puede calentarse, aunque esto
no es esencial, hasta que el contenido de yoduro no sea ya
determinable por análisis. La solución de color pardo resul-
tante se concentra seguidamente hasta sequedad, para dar
como resultado un compuesto yodóforo sustancialmente puro,
10 que contiene una proporción predeterminada de yodo a porta-
dor polímero. En el curso de la reacción puede ser necesari-
o añadir ion yodato adicional y más ácido, según lo re-
quiera el control del pH de la reacción para que éste se
encuentre en el lado ácido durante todo el período de reac-
15 ción. Los yodóforos formados como resultado de esta reac-
ción corresponden, en todos los aspectos, a los productos
comercialmente asequibles que se han descrito en la biblio-
grafía, pero es insólita en cuanto a que está libre de yo-
do sin reaccionar extraíble con cloroformo, y a que está
20 virtualmente exenta de contenido de yoduro. La estabilidad
al almacenamiento del compuesto yodóforo obtenido por el
método expuesto anteriormente, es superior a la estabili-
dad al almacenamiento de la povidona-yodo comercialmente
asequible y, además, no se necesita ninguna cantidad en ex-
25 ceso de ingrediente activo para la preparación de una for-
ma de dosificación farmacéutica. Aunque la estabilidad al
almacenamiento queda materialmente mejorada para el produc-
to de povidona-yodo descrito aquí, de tal manera que no
son necesarios ningún exceso, no existe ninguna modifica-
30 ción de la potencia microbicida observada en las prepara-

1 -ciones preparadas a partir de aquélla. Las formas de dosi-
 ficación preparadas con la povidona-yodo formada de acuer-
 do con el presente método, conserva su amplio espectro de
 potencia antimicrobiana durante toda su duración en almace-
 5 namiento, como queda demostrado mediante ensayo, y son su-
 periores a las preparaciones preparadas con yodóforos obte-
 nidas por los métodos antiguos.

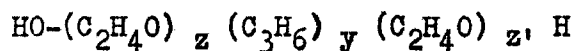
Se encontró, además, que el método de formar un
 yodóforo puede ser aplicado a la preparación de otros com-
 10 plexos yodóforos, que comprenden portadores detergentes no
 iónicos, catiónicos y aniónicos. Se preparó un compuesto
 yodóforo con un agente tensioactivo no iónico, comercial-
 mente asequible, como, por ejemplo, los agentes tensioacti-
 vos del tipo de poli(éter-glicol), no iónicos, líquidos,
 15 que se obtienen por condensación de óxidos de alcoholeno
 con compuestos orgánicos insolubles en agua que contienen
 por lo menos 6 átomos de carbono y que tienen un hidrógeno
 activo, tales como los compuestos hidroxilados orgánicos,
 es decir, alcoholes, fenoles, tiofeno, aminas primarias y
 20 secundarias, ácidos carboxílicos y sulfónicos, y sus ami-
 das. Agentes tensioactivos del tipo de poli(éter-glicol),
 no iónicos, de esta clase, son muy conocidos en la técnica
 y se describen, juntamente con métodos para su preparación,
 en las patentes de Estados Unidos número 1.970.578 y
 25 2.213.477. Estos agentes pueden representarse por la fórmu-
 la general:



en la que R representa el resto de compuesto orgánico que
 contiene un hidrógeno activo, y R' representa hidrógeno o
 30 alcoholo inferior y "n" representa un entero comprendido

1 -entre 3 y 100 o superior, pero usualmente comprendido entre 6 y 50. Estos compuestos se obtienen fácilmente por los métodos descritos en las patentes de Estados Unidos anteriormente citadas, 1.970.578 y 2.213.477, por condensación de un poli(éter-glicol) que contiene el número necesario de grupos oxialcoholeno, o un óxido de alcoholeno, usualmente óxido de etileno, óxido de propileno u óxido de butileno, con un compuesto orgánico insoluble en agua, que contiene por lo menos 6 átomos de carbono y que tiene un hidrógeno activo, como por ejemplo, un alcoholfenol.

También pueden utilizarse en este nuevo procedimiento para preparar yodóforos, otros miembros del grupo de tensioactivos no iónicos, como, por ejemplo, la clase de tensioactivos no iónicos caracterizados por la condensación de polioxipropilenglicol con óxido de etileno que contiene diversas longitudes de cadena. Tales agentes no iónicos se describen y reivindican en la patente de Estados Unidos 2.674.619 y tienen la fórmula general:



20 en la que Y es igual por lo menos a 15; y $(\text{C}_2\text{H}_4)_z + z'$ es igual a 20-90% del peso total del compuesto. Estos agentes tensioactivos no iónicos se pueden adquirir en el comercio y son conocidos por el nombre comercial Pluronic, un producto de la Wyandotte Chemicals Corporation, de Wyandotte, Michigan, y por razones de brevedad, se hará referencia a estos compuestos no iónicos, en lo que sigue, como Pluronic.

Un complejo yodóforo tensioactivo, no iónico, adecuado, puede prepararse por disolución en agua acidificada, de una cantidad suficiente, como por ejemplo entre

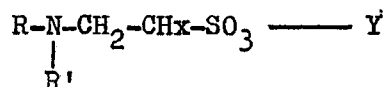
1 -90 y 99% en peso, del agente tensioactivo no iónico selec-
cionado, como por ejemplo octilfenoxipoli-(etilenoxi) eta-
nol, donde R es un grupo octilfenoxi y R' es un hidrógeno
y n es 9, y por adición de 1 a 12 gramos de ion yoduro ob-
5 tenido a partir de una sal yoduro soluble, que incluye áci-
do yodhídrico, y entre 0,1 y 1,0% en peso de ion yodato,
manteniendo siempre el pH de la solución inferior a pH 3.
Instantáneamente se desarrolla un color pardo fuerte, a me-
dida que la reacción exotérmica transcurre, y la mezcla se
10 agita mientras se regula el pH y se añaden pequeñas canti-
dades incrementales del ion yodato, hasta que no existe ya
ningún ion yoduro determinable por análisis. Se continúa
la agitación durante por lo menos una hora, después de lo
cual se evapora el disolvente.

15 El compuesto yodóforo no iónico formado, obteni-
do, tiene un contenido de yodo valorable que oscila entre
1 y 10%, dependiendo de la proporción de yodo a agente no
iónico seleccionada. El producto se distingue porque la
presión de vapor del yodo es virtualmente eliminada, de tal
20 manera que no se obtiene ningún ensayo positivo del vapor
de yodo con almidón, y que se ha cambiado la característi-
ca insolubilidad del yodo elemental de manera que es solu-
ble en agua. El producto exhibe ahora todas las propieda-
des de los yodóforos, es decir, el contenido de yodo no es
25 extraído por el cloroformo y la presión de vapor del yodo
ha sido virtualmente eliminada. Los productos farmacéuti-
cos aplicados a la piel pueden ser vendados y la solubili-
dad del yodo en agua se ha variado desde el estado insolu-
ble al estado soluble. Además, la toxicidad del yodo ele-
30 mental ha sido notablemente reducida y el compuesto forma-

1 do, a pesar de los cambios en las propiedades físicas y químicas, es superior a los productos más antiguos que se conocen en la técnica. En comparación con los preparados por los métodos más antiguos, es de una ventaja particular de este nuevo producto el hecho de que es menos irritante que los que contienen los contaminantes de yodo elemental-yoduro, y muestra una duración al envejecimiento, superior óptima y preferida.

5 El octilfenoxipoli-(etilenoxi)etanol descrito arriba puede ser sustituido por otros miembros de esta clase de detergentes no iónicos, como, por ejemplo, el nonilfenoxipoli(etilenoxi)etanol.

10 También se ha encontrado que el complejo de yodo aniónico puede ser preparado también utilizando miembros del grupo de agentes tensioactivos aniónicos representados por la fórmula



15 en la que R es el radical $\text{C}_x\text{H} (2x + 1) \text{CO}$; siendo x un entero comprendido entre 5 y 17 y estando seleccionado R del grupo consistente en hidrógeno, radicales alcoholo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y ciclohexilo, y estando seleccionado Y del grupo consistente en cationes formadores de sales. Los compuestos detergentes aniónicos preferidos son de los grupos bien conocidos de agentes tensioactivos aniónicos, conocidos como alcanoiltauratos y alcoholarilsulfonatos tales como alcoholbencenosulfonato sódico y alcoholnaftilsulfonato sódico.

20 Cuando se desea utilizar agentes detergentes aniónicos como portadores del yodo para la preparación de yodóforos, puede utilizarse entonces el procedimiento descrito

1 —arriba, en el cual se mezclan del 90 al 99% en peso del por-
tador de yodo aniónico seleccionado, con del 1 al 10% en pe-
so de ion yoduro, y se disuelve el conjunto en agua acidula-
da. Seguidamente, se añade lentamente entre 0,1 y 1,0% de
5 un ion yodato, hasta que no hay presente en la solución,
por análisis, ningún ion yoduro más. El disolvente se evapo-
ra para recuperar el complejo yodóforo formado, en una for-
ma sustancialmente pura.

10 Cuando se desea como vehículo del yodo un yodófo-
ro detergente catiónico, se pueden utilizar entonces los
bien conocidos compuestos tensioactivos catiónicos como,
por ejemplo, las sales de amonio cuaternario, tales como
las formadas por alcoholación de aminas grasas; las sales
de aminas grasas de cadena recta que tienen una longitud de
15 cadena de 8 a 18 átomos de carbono, como, por ejemplo, octa-
decilamina; las aminoamidas y las imidazolininas. Se utiliza
el procedimiento de producción que se ha descrito arriba,
para obtener como resultado una preparación de yodóforo su-
perior que la que se conocía hasta ahora según los métodos
20 descritos en la técnica anterior.

25 Cuando ha de prepararse un yodóforo detergente ca-
tiónico, se utilizan entonces las mismas proporciones de
reaccionantes, es decir, se disuelve en una solución acuosa
acidulada, del 90 al 99% en peso del compuesto detergente
catiónico seleccionado, y se añaden de 1 a 10% en peso de
ion yoduro, junto con de 0,01 a 1,0 por ciento de ion yoda-
to. La mezcla se agita hasta que no puede evidenciarse por
análisis ningún ion yoduro. El yodóforo detergente catióni-
co formado se recoge en una forma sustancialmente pura y
30 muestra una extraordinaria estabilidad.

1 Es bien sabido que los iones yoduro son neces-
rios para conseguir la solubilidad del yodo, y que los io-
nes yoduro son esenciales para la formación de preparacio-
nes de yodóforos aniónicos y no iónicos, aunque se ha rei-
5 vindicado que las preparaciones de yodóforos catiónicos no
dependen de la concentración de iones yoduro. Precisamente
es esta propiedad de los iones yoduro la que produce algu-
nos de los problemas observados con las preparaciones de
yodóforos, que afectan a su toxicidad y estabilidad. Ade-
10 más, los compuestos yodóforos, cuando se disuelven en agua,
dan lugar a una cierta concentración de ion yoduro, que ac-
túa como un autocatalizador para degradar adicionalmente
el compuesto por envejecimiento. Por lo tanto, la United
States Pharmacopeia establece un límite de la concentra-
15 ción de yoduro para su yodóforo oficial, la cual no debe
ser superior al 6,6 por ciento e incluso ésta se considera
elevada. El contenido de yoduro de algunas preparaciones
de yodo permanece a un nivel tan alto como del 10 al 15% e
20 incluso mayor, debido a la conversión de la concentración
de yodo valorable en ácido yodhídrico por interacción con
el disolvente y, seguidamente, conversión de las sales yo-
duro por reacción con los componentes metálicos de éste.

25 Así, independientemente del método de fabrica-
ción de los compuestos yodóforos, incluidos aquellos com-
puestos que, como materia prima, pueden tener presentes
más o menos iones yoduro, como contaminante. Cuando se es-
tá preparando una dosis farmacéutica, se forma una cierta
concentración de iones yoduro y esto contribuye a la degra-
dación del compuesto por envejecimiento.

30
25048

Se encontró que añadiendo de 0,1 a 1,0 por cien-

1 to en peso de iones yodato en el momento de la producción
de las formas de dosificación farmacéutica que contienen
compuestos yodóforos, se puede neutralizar la característi-
ca de inestabilidad introducida por el ion yoduro, de tal
5 modo que no haya ningún notable descenso del contenido de
yodo valorable al analizar estas formas de dosificación. Es
este método da como resultado un menor coste de producción,
porque ahora se evita la adición de una cantidad en exceso
de ingrediente yodóforo para compensar el descenso del yodo
10 disponible debido a la autodegradación del compuesto yodófo-
ro, y las preparaciones resultantes poseen una concentra-
ción de yodo valorable y una potencia antimicrobiana, más
uniforme, reproducible y constante, que el producto que pue-
de adquirirse en el comercio.

15 Inesperadamente se encontró que esta propiedad de
acrecentar la estabilidad y la potencia de los compuestos
yodóforos, podía obtenerse sin necesidad de que la forma de
dosificación farmacéutica tuviera un pH ácido, de tal mane-
ra que podían protegerse de esta manera las preparaciones
20 destinadas a ser utilizadas sobre heridas abiertas.

En el curso de la operación, la cantidad apropia-
da de ion yodato añadida a la preparación de yodóforos far-
macéutica se lleva a cabo en el momento de la adición del
ingrediente activo yodóforo, de tal modo que el ion yoduro
25 presente en el ingrediente activo es neutralizado inmediata-
mente y se evita la formación de ion yoduro adicional. La
adición del ion yodato puede efectuarse inmediatamente an-
tes; simultáneamente con o inmediatamente después de la adi-
ción del compuesto yodóforo activo, en el curso de la pro-
ducción.

1 Una guía útil sobre la cantidad de ion yodato que
ha de añadirse, es una parte en peso de ion yodato (IO_3^-)
por cada 5 partes en peso de ion yoduro. Aunque esta guía
es útil para calcular la cantidad de reaccionantes necesaria,
5 como en el caso de todos los métodos de producción en
gran escala, estas producciones son generales. Se prefiere
que la cantidad de ion yodato a añadir sea una cantidad de
ion suficiente y se determine por análisis.

10 Para fines de comprensión de la presente invención,
la realización esencial expuesta aquí ha sido el ion
yodato. Se encontró adicionalmente, que podían utilizarse
otras sustancias de la misma manera que se ha expuesto arriba,
para conseguir el mismo resultado. La propiedad común
esencial para todos estos otros grupos es su aptitud para
15 servir como compuesto estabilizador de la oxidación. Así,
son ejemplos no limitativos de agentes alternativos que pueden
utilizarse como compuesto estabilizador en el procedimiento
de la presente invención:

20 a) Ion bromato (BrO_3^-), que se utiliza preferiblemente
en una proporción de una fracción molar de ion bromato
por cada seis fracciones molares de ion yoduro presente.

 b) Ion clorito (ClO_2^-), que se utiliza preferiblemente
en una proporción de una fracción molar de ion clorito
por cada cuatro fracciones molares de ion yoduro presente.
25 te.

 c) Ion cromato (Cr_2O_7^-), que se utiliza preferiblemente
en una proporción de una fracción molar de ion cromato
por cada seis fracciones molares de ion yoduro presente.

 d) Peróxido de hidrógeno, que se utiliza en una
30 cantidad preferida de un mol de peróxido de hidrógeno por

1 _cada dos fracciones molares de ion yoduro presente.

e) Ion hipoclorito (OCl^-), que se utiliza preferi-
blemente en una proporción de una fracción molar de ion hi-
poclorito por cada dos fracciones molares de ion yoduro pre-
5 sente.

f) Ion nitrito (NO_2^-), que se utiliza en una canti-
dad preferida de una fracción molar de ion nitrito por cada
fracción molar de ion yoduro presente.

g) Ion permanganato (MnO_4^-), que se utiliza prefe-
10 riblemente en una proporción de una fracción molar de ion
permanganato por cada cinco fracciones molares de ion yodu-
ro presente.

h) Ion persulfato ($\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$), que se utiliza en la
proporción de una fracción molar de ion persulfato por cada
15 dos fracciones molares de ion yoduro presente.

Quando se utilizan los compuestos estabilizadores
alternativos anteriormente mencionados, bien sea para la
producción de un compuesto yodóforo, o para la estabiliza-
ción de una forma de dosificación farmacéutica que contiene
20 yodóforos, de acuerdo con los métodos descritos arriba y en
las proporciones generales descritas, la adición del agente
estabilizador seleccionado se efectúa preferiblemente de ma-
nera lenta, con determinación del contenido de yodo, hasta
que no se puede determinar más ion yoduro.

25 Se reconoce que los iones estabilizadores descri-
tos aquí derivan de una sal alcalina de la clase que puede
proporcionar tales iones, como, por ejemplo, sales yodato
potásicas, sódicas, de litio, de magnesio, de calcio, de
amonio y otras sales yodato metálicas similares que resul-
ten útiles para liberar el respectivo ion reaccionante du-

1 rante el procedimiento de producción de yodóforos. Aunque
para virtualmente la totalidad de los usos ordinarios de
los compuestos yodóforos, no es necesario separar la peque
ña cantidad de ion metálico remanente, esta operación de
5 purificación adicional puede efectuarse fácilmente median-
te una simple diálisis con agua destilada, si se desea, ya
que los iones metálicos solubles pasarán por las membranas
semipermeables convencionales utilizadas en las técnicas
de purificación por diálisis, pero el compuesto yodóforo
10 formado, debido a su gran peso molecular, no será dializa-
do y permanecerá en solución.

Se ha hecho referencia a disolventes acuosos y/u
orgánicos-acuosos, acidulados, para la fabricación del com
puesto yodóforo activo o para la estabilización de la for
ma de dosificación respectiva que contiene dicho compuesto
15 yodóforo. Tal disolvente debe ser un disolvente polar o se
mipolar, como, por ejemplo, agua, alcoholes líquidos, como,
por ejemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol, buta-
nol, alcohol isobutílico y otros alcoholes líquidos hasta
20 aquellos alcoholes, e incluidos éstos, que tienen una lon-
gitud de cadena carbonada de 10, y la acetona. También pue
den ser utilizados como disolventes para los presentes pro
cedimientos, la glicerina, el propilenglicol y los polioxi
etilenglicoles líquidos. Los diferentes disolventes pola-
25 res orgánicos, tales como los que son bien conocidos para
la técnica, tienen también utilidad para la realización de
fines específicos, aunque se encontrará que éstos pueden
ser algo caros. La cantidad exacta de agua o de disolvente
polar acuoso necesaria para realizar la presente invención,
30 es una cantidad mínima. Generalmente, la cantidad debe ser

1 —justo la suficiente para que el ion yoduro sea soluble en
ella y para que el ion estabilizador reaccionante, actúe so
bre ella. Se encontró que unas cantidades de agua y de
5 otros disolventes polares tan bajas como del 1%, con rela-
ción al peso de reaccionantes yodóforos utilizados, era su-
ficiente para obtener un resultado positivo.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la
presente invención, pero no se pretende que esté limitada
por ellos.

10

EJEMPLO 1

En un recipiente de vidrio adecuado, equipado con
un agitador y un tubo de alimentación, se añade una solu-
ción de 10 g de polivinilpirrolidona (povidona) que tiene
un peso molecular medio de 40.000, disueltos en 50 ml de
15 agua destilada y acidulada (pH inferior a pH 4). Se inicia
la agitación y se añade 1 g de yoduro potásico. Una vez di-
suelto el yoduro potásico, se añade, en pequeños incremen-
tos, una solución de yodato potásico 0,1 molar. Generalmen-
te, será necesario aproximadamente 1 g de yodato potásico
20 para eliminar por completo el ion yoduro presente, para for-
mar la polivinilpirrolidona-yodo. Se continúa la agitación
hasta que no se obtiene ningún análisis positivo más del
ion yoduro.

Al añadir el ion yodato aparece una coloración
25 parda inmediata, que se oscurece a medida que se añade ion
yodato adicional y progresa en el tiempo la reacción. Al ca-
bo de aproximadamente una hora de agitación a la temperatu-
ra ambiente, se ha estabilizado la reacción, de tal modo
que puede interrumpirse la agitación y puede dejarse el con-
junto en reposo durante la noche. Seguidamente, se recupera

1 el disolvente por evaporación bajo vacío, y se recoge la po
vidona-yodo formada. La povidona-yodo formada es un polvo
suelto, de color pardo rojizo, que contiene 9,95% de yodo
5 disponible, tal como se determina por valoración con tiosul
fato, y su análisis de nitrógeno por el método Kjeldahl es
del 10,1 por ciento. El contenido de cenizas es del 0,01
por ciento y el contenido de yodo es nulo.

La povidona-yodo así formada es completamente so-
luble en agua, alcohol etílico y acetona. Es insoluble en
10 tetrahidrofurano, acetato de etilo, hexano y tetracloruro
de carbono. Cuando se trata con dioxano, la polivinilpirro-
lidona formada se hincha, pero no se disuelve. La presión
de vapor de la polivinilpirrolidona-yodo formada es infe-
rior a 0,01 a 50°C, y el análisis del vapor de yodo por el
15 método del almidón no da ningún resultado positivo.

La polivinilpirrolidona-yodo obtenida como se ha
descrito arriba, puede ser almacenada durante prolongados
períodos en forma seca, en recipientes tapados, sin que
pierda yodo, ni siquiera a temperaturas elevadas.

20 La polivinilpirrolidona-yodo formada es virtual-
mente no tóxica y no corrosiva para la piel de los seres hu-
manos ni de los animales, y destruye por contacto, las bac-
terias, virus, hongos, protozoos y levaduras. Es esporizada
y su espectro antimicrobiano de actividad es paralelo al de
25 la povidona-yodo que puede adquirirse en el comercio.

EJEMPLO 2

En lugar de la povidona utilizada en el ejemplo 1
anterior, que tiene un peso molecular medio de 40.000, pue-
de utilizarse cualquier otro polímero de polivinilpirrolido-
na cuyo peso molecular oscile entre 10.000 y 700.000. El

1 - resto de las operaciones son las mismas: la diferencia de
propiedades del yodóforo de povidona-yodo formado, reside
en sus características de solubilidad en un disolvente acuoso,
y no en su espectro antimicrobiano. Cuanto más insoluble sea el compuesto,
5 más tiempo tardará en conseguir una acción antimicrobiana equivalente.

EJEMPLO 3

Un procedimiento alternativo para preparar polivinilpirrolidona
virtualmente libre de ion yoduro, es combinar 90 partes en peso de povidona,
10 que tiene un peso molecular comprendido entre 10.000 y 700.000, tal como se describe en la U.S.P. XIX, página 395, con 10 g de yodo elemental y 0,4 g de yodato potásico. La mezcla se mezcla íntimamente en un molino de bolas, durante aproximadamente 4 horas, o
15 se somete a volteo en un mezclador convencional, durante un período de 12 horas. El polvo resultante, cuando se disuelve en agua, proporciona esencialmente un 10% en peso de yodo valorable, con menos de un 1% de contenido de yoduro. En todos los demás aspectos se comporta como la povidona-yodo
20 conocida en la técnica, a excepción de que no muestra el descenso inicial de yodo valorable al disolverla en disolventes acuosos, como se sabe que ocurre con el producto más antiguo.

El procedimiento anterior para la preparación de povidona-yodo puede realizarse también en solución, para lo
25 cual se disuelven 90 partes en peso de povidona en 50 ml de agua destilada y se añaden 10 g de yodo elemental con agitación. Inmediatamente después de cada adición de yodo elemental, se añade, en incrementos de 0,1 g, yodato potásico.

La solución se somete a análisis periódicamente,

1 para determinar la ausencia de ion yoduro. Una vez que la
reacción se ha completado, lo que se pone en evidencia por
la ausencia de iones yoduro, se añaden 0,1 g adicionales de
5 yodato potásico y el conjunto se deja en reposo durante la
noche. La solución resultante contiene povidona-yodo, que
satisface todos los requerimientos de la U.S.P. XIX, página
395. La povidona-yodo formada puede ser recogida por desti-
lación a vacío del disolvente, si se desea.

EJEMPLO 4

10 Se pueden preparar compuestos de polivinilpirroli-
dona-yodo, que contienen de 1 por ciento a 30 por ciento en
peso de yodo disponible o valorable, de la manera descrita
arriba, mediante un ajuste adecuado de la proporción de
15 reaccionantes que han de ser utilizados. La proporción pre-
ferida de ion yodato a ion yoduro es de una fracción molar
de ion yodato por cada 5 fracciones molares de ion yoduro
utilizado, y 0,04 por ciento en peso de ion yodato por cada
porcentaje en peso de yodo elemental utilizado. El resto de
las operaciones son las mismas.

EJEMPLO 5

20 Si se desea preparar un compuesto yodóforo tensio-
activo no iónico, se disuelven en 250 ml de agua acidificada
hasta pH 3, 50 g de un compuesto detergente no iónico, defi-
nido aquí anteriormente como Pluronic, fabricado por la
25 Wyandotte Chemicals Corporation, de Wyandotte, Michigan, y
los cuales están descritos en la patente de Estados Unidos
número 2.674.619, de fecha 6 de abril de 1954, y se añaden
a éstos 20 g de yoduro potásico y se ajusta de nuevo el pH
para que sea inferior a pH 3. La mezcla se agita hasta que
se consigue la disolución completa, y se añaden 2 g de yo-

1 dato potásico, en pequeños incrementos, hasta que no queda
ningún ion yoduro. La mezcla se agita durante 4 horas y se
deja en reposo durante la noche. Al día siguiente se separa
el disolvente y se obtiene el compuesto de Pluronic no
5 iónico-yodo formado, el cual corresponde químicamente al
compuesto poli(oxietileno)-poli(oxipropileno)-poli(oxietile
no)-yodo, que tiene un 23 por ciento de yodo disponible por
valoración. El yodóforo detergente no iónico formado es so-
luble en agua y posee el espectro completo de propiedades
10 antimicrobianas que se conoce para el yodo elemental, pero
sin su elevada presión de vapor ni propiedades corrosivas
de los tejidos.

Cualquier miembro del grupo Pluronic de compuestos
detergentes de poliol no iónicos puede sustituirse, en canti-
15 dades iguales, como se ha descrito arriba, para obtener los
respectivos compuestos yodóforos. Tales polioles Pluronic
se pueden adquirir en el comercio de las firmas BASF, Wyan-
dotte Corporation, de Wyandotte, Michigan, y se describen
en la patente de Estados Unidos número 2.674.619 arriba men-
20 cionada.

EJEMPLO 6

Los Pluronicos indicados arriba pueden sustituirse
por cantidades equimolares de un compuesto de éter de poli-
glicol detergente no iónico, que tiene la fórmula general:



donde R representa el resto de compuesto orgánico que con-
tiene un hidrógeno activo y R' representa hidrógeno o alco-
hilo inferior y n representa un entero comprendido entre 3
y 100 o superior, pero usualmente entre 6 y 50. Estos com-
puestos se obtienen fácilmente por los métodos descritos en

1 las patentes de Estados Unidos anteriormente citadas,
1.970.578 y 2.213.477, condensando un poli(éter-glicol) que
contiene el número necesario de grupos oxialcohileno, o un
óxido de alcoholeno, usualmente óxido de etileno, óxido de
5 propileno u óxido de butileno, con un compuesto orgánico in
soluble en agua, que contiene por lo menos 6 átomos de car-
bono y que tiene un hidrógeno activo, como, por ejemplo, un
alcohol-fenol.

10 Un ejemplo adecuado de un miembro de esta clase
de compuestos es el octilfenoxipoli(etilenoxi)etanol, en el
que R es un grupo octilfenoxi y R' es un hidrógeno y n es
9.

15 En un recipiente de vidrio adecuado se colocan
9,9 g de octilfenoxipoli(etilenoxi)etanol, disueltos en 50
ml de agua, a los cuales se añaden 0,1 g de yoduro potási-
co. Seguidamente, se acidifica la mezcla hasta un pH infe-
rior a 3 y se añaden, agitando, 0,02 g de ion yodato. Des-
pués de dejar en reposo durante 24 horas, se evapora el di-
solvente bajo vacío y se obtiene el octilfenoxipoli(etilen-
20 oxi)etanol-yodo, en forma sustancialmente pura, sin iones
yoduro.

25 Se pueden utilizar otros miembros de esta clase
de detergentes no iónicos, en proporciones equimolares, en
caso de que se desee obtener un compuesto yodóforo diferen-
te.

EJEMPLO 7

30 Cuando se intenta utilizar un detergente aniónico
para la preparación de un compuesto yodóforo, se disuelve
entonces el éster de ácido oleico de isetonato sódico, 10
partes, en 50 cm³ de agua y se añaden a éstos, una parte de
25048

1 ácido yodhídrico disuelta en 10 cm³ de agua. Se agita la mezcla y se añaden 0,1 partes de yodato potásico, con lo que la solución se vuelve de color pardo oscuro. Se deja la mezcla en reposo durante la noche y se separa el disolvente bajo vacío.

5 El compuesto yodóforo formado es activo como germicida y es utilizable para preparar formas de dosificación farmacéutica. Es estable en solución, así como en estado aislado.

10 En lugar del éster de ácido oleico de isetionato sódico descrito arriba, pueden utilizarse cantidades equimolares de éster de ácido graso de coco de isetionato sódico, N-metil-N-oleoiltaurato sódico, en N-metil-N-ácido graso de coco-taurato sódico, N-metil-N-ácido de tallol-taurato sódico, N-ciclohexil-N-palmitoiltaurato sódico, N-metil-N-palmitoiltaurato sódico, N-metil-N-ácido de sebo-taurato sódico, para formar el correspondiente compuesto yodóforo.

EJEMPLO 8

20 Cuando se desea un producto yodóforo detergente catiónico, se disuelven entonces 90 partes en peso de octadecilamina en 500 ml de agua, la cual se acidifica a pH 2. Se añaden 12 partes en peso de ion yoduro, que son proporcionadas por el yoduro potásico, junto con 0,5% de ion yodato potásico. El pH se ajusta cuidadosamente para que no sea mayor de pH 3. Se agita la mezcla y se ensaya para determinar la presencia de ion yoduro y cuando el ensayo del ion yoduro no es ya positivo, puede aislarse de ella el compuesto yodóforo de octadecilamina-yodo formado. El producto es un producto germicida utilizable para esterilizar superficies inanimadas contra la contaminación microbiana.

1

EJEMPLO 9

En lugar del yoduro potásico descrito arriba, pueden sustituirse cantidades equimolares de una sal yoduro soluble en el disolvente de reacción seleccionado, siendo particularmente útiles las sales tales como yoduro potásico, yoduro de litio, yoduro de calcio y yoduro magnésico, así como ácido yodhídrico (HI).

5

EJEMPLO 10

El yodato potásico o el ion yodato descrito arriba, pueden sustituirse por proporciones equimolares en peso de un compuesto estabilizador alternativo, tal como el ion bromato, el ion clorito, el ion cromato, el peróxido de hidrógeno, el ion hipoclorito, el ion nitrato, el ion permanganato y el ion persulfato. Cuando se utilizan estos agentes, las cantidades preferidas son:

10

15

a) Ion bromato (BrO_3^-) que se utiliza preferiblemente en una proporción de una fracción molar de ion bromato por cada 6 fracciones molares de ion yoduro presente.

20

b) Ion clorito (ClO_2^-) que se utiliza preferiblemente en una proporción de una fracción molar de ion clorito por cada cuatro fracciones molares de ion yoduro presente.

25

c) Ion cromato (Cr_2O_7^-) que se utiliza preferiblemente en una proporción de una fracción molar de ion cromato por cada seis fracciones molares de ion yoduro presente.

d) Peróxido de hidrógeno, que se utiliza en una cantidad preferida de un mol de peróxido de hidrógeno por cada dos fracciones molares de ion yoduro presente.

30

25048

e) Ion hipoclorito (OCl^-) que se utiliza preferiblemente en una proporción de una fracción molar de ion hi-

1 -poclorito por cada dos fracciones molares de ion yoduro presente.

f) Ion nitrito (NO_2^-) que se utiliza en una cantidad preferida de una fracción molar de ion nitrato por cada
5 fracción molar de ion yoduro presente.

g) Ion permanganato (MnO_4^-) que se utiliza preferiblemente en una proporción de una fracción molar de ion permanganato por cada cinco fracciones molares de ion yoduro presente.

10 h) Ion persulfato ($\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$) que se utiliza en la proporción de una fracción molar de ion persulfato por cada dos fracciones molares de ion yoduro presente.

El resto de las operaciones son las mismas.

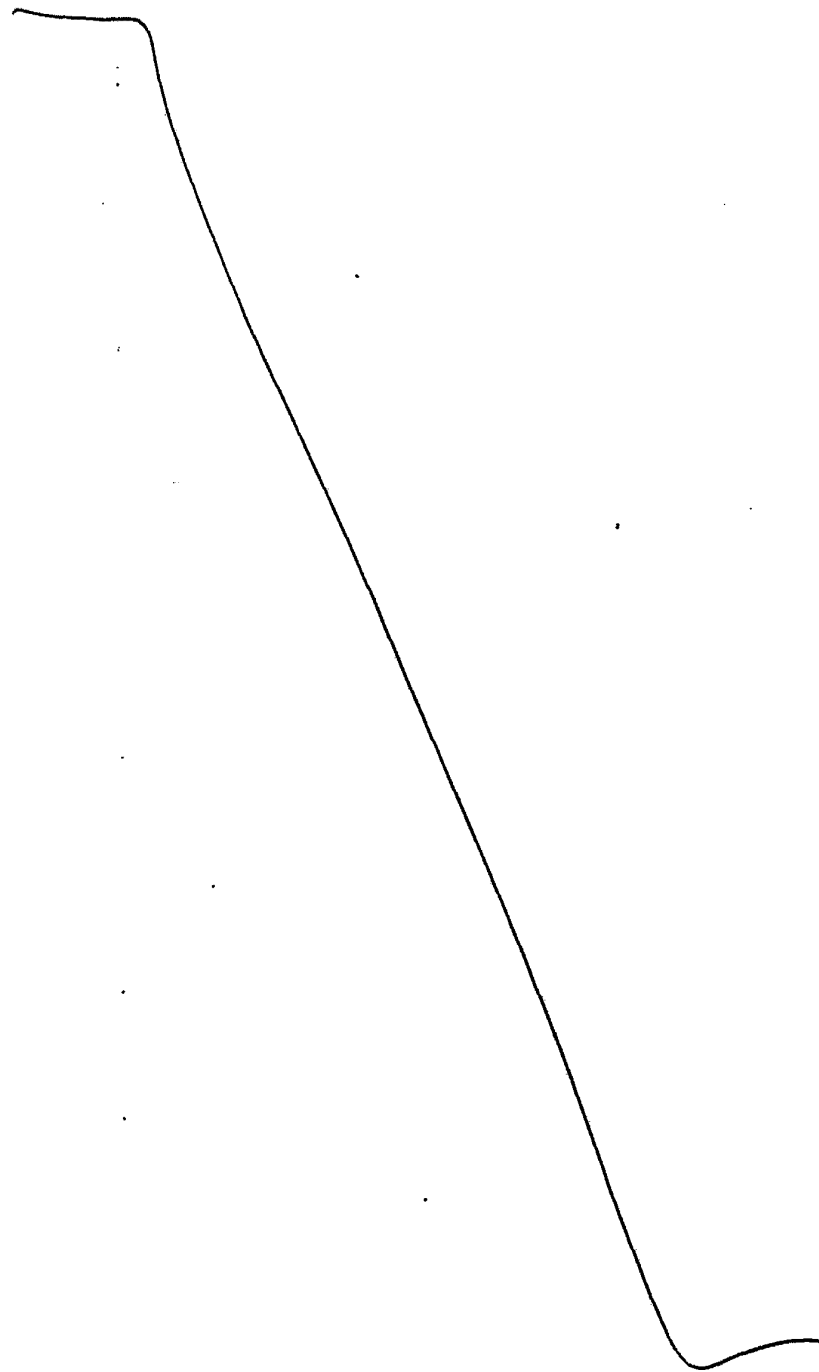
EJEMPLO 11

15 Si se desea eliminar los iones yoduro contaminantes y suprimir y/o evitar la formación de ion yoduro en el curso de la producción de una forma de dosificación farmacéutica de yodóforo, se añaden entonces entre 0,01 y 1,0% en peso de un compuesto de yodato, como por ejemplo yodato
20 potásico, a la composición en el momento de la adición del compuesto yodóforo o aproximadamente en dicho momento. Así, si hubiera que preparar una solución de povidona-yodo de acuerdo con la especificación de la United States Pharmacopeia XIX, se añadiría entonces entre 0,005 y 0,15 por ciento de yodato potásico por cada 10 g de povidona-yodo, dependiendo de la concentración de yoduros presentes. Es de señalar que el límite de la U.S.P. XIX para el contenido del yodo
25 duro, no es mayor del 6,6 por ciento. Esta proporción de concentración de ion yoduro en el compuesto yodóforo activo, corresponde a cualquier forma de dosificación farmacéu-
30

1 tica que contenga povidona-yodo como yodato, tanto si es un
ungüento de povidona-yodo, un champú de povidona-yodo, una
pulverización de povidona-yodo, un líquido para lavado de
povidona-yodo, un producto para gargarismos de povidona-yo-
5 do, u otras formas de dosificación farmacéutica que contie-
nen povidona-yodo.

10

25048



REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un método de producir una composición germicida yodófora, orgánica, que está sustancialmente libre de contaminación de yoduro y, por lo tanto, que no es corrosiva, que comprende hacer reaccionar un compuesto formador de yodóforo orgánico, con un agente de adición de yodo seleccionado del grupo consistente en yodo elemental, sales yoduro metálicas, capaces de liberar ion yoduro, y ácido yodhídrico, en presencia de 0,005-1% en peso de un estabilizador de la oxidación seleccionado del grupo consistente en iones yodato, iones bromato, iones clorito, iones cromato, iones hipoclorito, iones nitrato, iones permanganato, iones persulfato y peróxido de hidrógeno, con lo que el yodo se adiciona a dicho compuesto formador de yodóforo orgánico, para formar el correspondiente yodóforo orgánico, que está libre de iones yoduro y, por lo tanto, no es corrosivo.

2ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual dicho compuesto formador de yodóforo orgánico es povidona.

3ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual dicho compuesto formador de yodóforo orgánico es povidona.

mCe

1 gánico es un agente tensioactivo no iónico.

4ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual dicho compuesto formador de yodóforo orgánico es octilfenoxipoli-(etilenoxi)etanol.

5 5ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual dicho compuesto formador de yodóforo orgánico es monilfenoxipoli(etilenoxi)etanol.

10 6ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual dicho compuesto formador de yodóforo orgánico es el producto de polioxipropilenglicol con óxido de etileno.

7ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual dicho compuesto formador de yodóforo orgánico es un agente tensioactivo aniónico.

15 8ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual dicho compuesto formador de yodóforo orgánico es un alcoholaril(sulfonatos)sulfonato.

20 9ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual dicho compuesto formador de yodóforo orgánico es un detergente catiónico seleccionado del grupo consistente en sales de amonio cuaternario, sales de aminas grasas de cadena recta, que tienen longitudes de cadena de 8 a 18 átomos de carbono, aminoamidas e imidazolinas.

25 10ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual dicho agente de adición de yodo es una sal yoduro metálico seleccionada del grupo consistente en yoduro potásico, yoduro sódico, yoduro de litio, yoduro cálcico, yoduro magnésico y yoduro amónico.

30 11ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual dicho estabilizador de la oxidación es

mle

1 yodato potásico.

12ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual dicho estabilizador de la oxidación es persulfato amónico.

5 13ª.- "UN METODO DE PRODUCIR UNA COMPOSICION GERMICIDA YODOFORA!"

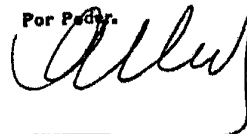
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de treinta y cuatro hojas escritas a máquina por una sólo cara.

MADRID, 26.ENE.1979

P.A.

Fernando de Elizaburu
Por Poder.



mCe