



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

252471

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 33/18

(22) Přihlášeno 02 03 84
(21) PV 1516-84
(32) (31) (33) Právo přednosti od 15 04 83
(P 33 13 655.6) Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 13 11 86

(45) Vydáno 15 07 88

(72) Autor vynálezu

RACKUR HELMUT, LIMBURG (NSR), HALPERN ALFRED, NEW YORK (Sp. st. a),
PINTER ERWIG, LIMBURG (NSR), MILLER RONALD B., BASILEJ (Švýcarsko),
SACKLER MORTIMER D., URI (Švýcarsko), SACKLER RAYMOND R.,
SACKLER RICHARD S., GREENWICH, CONNECTICUT (Sp.st.a.)

(73) Majitel patentu

EUROCELTIQUE, S.A. (Lucembursko)

(54) Způsob výroby farmaceutického prostředku s obsahem jodu

Předmětem řešení je způsob výroby farmaceutického prostředku s obsahem jodu ve formě jodoformu s mikrobicidním účinkem, vyznačující se tím, že se rozpustí organická látka, schopná vytvořit komplex s jodem a jodidovými ionty, ve vhodném rozpouštědle, kterým je voda a/nebo alkohol, o 1 až 4 atomech uhlíku, přidá se oxidační činidlo, a to jodičnanové ionty v množství, dostatečném ke vzniku volného jodu, například 0,01 až 0,45 %, přičemž volný jod a jod, vázaný na organickou látku, představuje celkový obsah jodu a poměr celkového jodu k jodidu se pohybuje v rozmezí 2:1 až 10:1, obsah volného jodu se udržuje na hodnotě 2 až 20 ppm a v případě potřeby se přidá oxidační činidlo ke stabilizaci obsahu volného jodu ve výsledném prostředku ve svrchu uvedeném rozmezí.

Vynález se týká způsobu výroby farmaceutických prostředků s obsahem jodu.

Vzhledem k nevýhodám volného jodu byly vyvinuty a běžně se udávají prostředky s obsahem vázaného jodu, které jsou mnohem výhodnější. Jde zejména o komplex jodu s polyvinylpyrrolidinem (PVP jod), který se běžně dodává v různých formách a má dobré antimikrobiální vlastnosti.

Tyto prostředky včetně PVP jodu mají však také nevýhody, které se týkají zejména skladovatelnosti, účinnosti po delší časové období a reprodukovatelnosti stejného účinku při použití stejné koncentrace.

Z tohoto důvodu byla prováděna řada pokusů ve snaze odstranit tyto nevýhody. V US patentovém spisu číslo 4 113 857 se navrhuje způsob výroby prostředku s obsahem jodoformu tak, že prostředek neobsahuje žádný jodid, jehož přítomnost se pokládá za znečištění, které vede k zhoršení vlastností prostředku. Přítomnost jodidu má totiž za následek vznik volného jodu. Podle uvedeného patentového spisu je zřejmé, že je důležité získat prostředky prosté jodidu.

Další pokus ke zlepšení uvedených prostředků je popsán v US patentovém spisu č. 4 271 149, podle tohoto spisu je možno získat prostředky, stále při skladování, přidáním jodičnanu v množství 0,005 a 0,2 %, s výhodou 0,05 až 0,1 %, přičemž pH se má pohybovat v rozmezí 5 až 7. Také tento patentový spis kladě velký důraz na obsah jodidu z hlediska stálosti výsledného prostředku a uvádí konkrétní případy s vysokým obsahem jodidu. V uvedeném spisu se neuvádí žádné poznatky, týkající se volného jodu a je zřejmé, že výsledné prostředky nebyly dostatečně účinné.

V DOS 2 718 385 je popsáno biocidní látka, například PVP jod, která vyžaduje přítomnost oxidačního činidla, tak aby došlo k oxidaci jodidu na volný jod, který se pak přímo váže ve formě komplexu, přičemž oxidační činidlo brání zpětnému vytváření jodidu z jodu až do rovnovážného stavu. Je však zřejmé, že cíle nebylo dosaženo do požadovaného výsledku.

Z DOS 2 438 594 je znám desinfekční prostředek, který obsahuje například PVP jod a také peroxid vodíku jako základní přídatnou složku. Toto opatření vede k podstatně sníženému obsahu jodu, avšak nikoliv k získání stálého prostředku. Ve francouzském patentovém spisu 745 693 je popsán obvaz napuštěný jodem, v němž nezáleží na poměru jednotlivých složek.

V britském patentovém spisu 2 024 012 je znám obvaz, který uvolňuje po přiložení na ránu plyný kyslík v závislosti na koncentraci peroxidu a vhodného činidla, které napomáhá jeho rozkladu, například jodidu draselného. Tento patentový spis s předmětem vynálezu nijak nesouvisí.

V US patentovém spisu 4 125 602 je popsán způsob výroby jodoformu, který podle údajů uvedeného spisu je ekonomický a rychlý. Vzniká granulát s uniformní velikostí částic. Tento spis však neuvádí žádné příklady, které by se týkaly odstranění svrchu uvedených nevýhod.

Z US patentového spisu 4 113 857 jsou známy jodofory jako PVP jod, v nichž jodidové ionty jsou považovány za nežádoucí. Cílem tohoto spisu je získat prostředek, prostý jodidu.

Předmětem vynálezu je způsob výroby farmaceutického prostředku s obsahem jodu ve formě jodoformu s mikrobicidním účinkem, vyznačující se tím, že se rozpustí organická látka, schopná vytvořit komplex s jodem a jodidovými ionty, ve vhodném rozpouštědle, kterým je voda a/nebo alkohol o 1 až 4 atomech uhlíku, přidá se oxidační činidlo, a to iodičnanové ionty v množství, dostatečném ke vzniku volného jodu, například 0,01 až 0,45 %, přičemž volný jod a jod, vázaný na organickou látku, představuje celkový obsah jodu a poměr celkového jodu k jodidu se pohybuje v rozmezí 2:1 až 10:1, obsah volného jodu se udržuje na hodnotě

2 až 20 ppm a v případě potřeby se přidá oxidační činidlo ke stabilizaci obsahu volného jodu ve výsledném prostředku ve svrchu uvedeném rozmezí.

Způsobem podle vynálezu je tedy možno získat farmaceutický prostředek s obsahem jodoformu, který obsahuje polymer, vytvářející komplex s jodem, například komplex polyvinylpyrrolidonu s jodem, vázaný na polymer, a mimoto volný jod, který není vázán na polymer ve formě komplexu, jodid a oxidační činidlo, například jodičnan, přičemž poměr celkového jodu (jodu vázaného na polymer ve formě komplexu a volného jodu) k jodidu se pohybuje v rozmezí 2:1 a 10:1, s výhodou 2:1 až 6:1, zejména 2,1:1 až 3,6:1. Tento prostředek je určen pro použití u zvířat i lidí v případě, že se pH upraví na hodnotu 4 až 6,5, s výhodou 5,0 až 6,0 přidáním pufru.

Bez této úpravy je možno jej užít k hubení mikroorganismů, například na chodbách nemocnic a podobně, kde pH se může pohybovat v kyselé oblasti. Prostředky, získané tímto způsobem, vyžadují přítomnost oxidačního činidla, například jodičnanových iontů v množství alespoň 0,22 % ke stabilizaci volného jodu. Množství jodu do prostředku, vyrobeném způsobem podle vynálezu, se upravuje na hodnotu 2 až 20 ppm v závislosti na předpokládaném použití. Nižší hladiny volného jodu se užívají u živých organismů, vyšší hladiny volného jodu se užívají k desinfekci předmětů.

Pokud jde o polymery, které vytvářejí komplex s jodem, může jít o všechny látky, obvykle užívané k tomuto účelu, například o polyvinylpyrrolidon, neiontové, kationtové a aniontové povrchově aktivní nosiče, tak jak byly popsány v US patentových spisech č. 1 970 578, 2 213 477 a 2 674 619 a v dalších patentových spisech.

Nejběžnější užívanou organickou látkou pro toto použití je polyvinylpyrrolidon, který se také nazývá povidon. Obvykle se polyvinylpyrrolidon považuje za základní organickou látku, vytvářející komplex s jodem. Způsob podle vynálezu je však možno použít také pro smáčedla, alkoholy, polyoly a rozpouštědla, mísitelná s vodou, která je rovněž možno k tomuto účelu použít.

Zásadní vlastností prostředků, získaných způsobem podle vynálezu, je poměr titrovatelného jodu k jodidu, který bude dále popisován také jako vnitřní poměr, a také poměr k volnému, elementárnímu jodu, který není vázán na komplex, a oxidačního činidla, například velkého množství jodičnanových iontů, které zajišťuje předem stanovení mikrobicidní účinek a jeho trvání. Ve srovnání s dříve známými prostředky tohoto typu je tedy možno dosáhnout nižšího celkového obsahu jodu, kdežto obsah titrovatelného jodu je přibližně srovnatelný a obsah jodidu v uvedeném poměru je poměrně stálý ve vztahu k obsahu titrovatelného jodu.

Zachováváním pevného poměru titrovatelného jodu k jodidu v průběhu výroby je možno získat předem stanovený obsah jodu v určitém rozmezí a zejména volného elementárního jodu, který není vázán na komplex a který zajišťuje mikrobicidní účinek ve spojení s poměrem ostatních chemických látek v roztoku, který je uchováván po určité reakční době.

Výhody prostředků, získaných způsobem podle vynálezu, jsou překvapující. Jde o předem stanovitelný rychlý mikrobicidní účinek ve srovnání s dříve známými prostředky a o podstatně vyšší účinek na spóry. V případě mikrobicidního účinku je tohoto účinku dosaženo za neobvykle krátkou dobu přibližně 15 sec.

Zvláště výhodné jsou prostředky, vyrobené způsobem podle vynálezu, s obsahem polyvinylpyrrolidonu jako polymeru.

Je velmi výhodné udržovat obsah celkového jodu v rozmezí 12 až 15 % hmotnostních, vztaženo na polymer, a obsah titrovatelného jodu v rozmezí 9 až 12 % hmotnostních, vztaženo na polymer. Dále je výhodné udržovat obsah oxidačního činidla v rozmezí 0,22, až 15, s výhodou 2 až 8 % hmotnostních. Výhodným oxidačním činidlem je jodičnan. Je třeba uvést, že množství oxidačního činidla, zředeňuje prostředek v případě příliš velkého obsahu.

Prostředek s výhodou obsahuje jako pufr kyselinu citronovou, kterou je možno mísit s fosforečnanem sodným při vyšších hodnotách pH, výhodný je dihydrogenfosforečnan sodný.

Bylo prokázáno, že prostředek s výhodou obsahuje volný jod, nevázaný na komplex v množství přibližně 2 až 20 ppm I_2 , a s výhodou 2,5 až 3,6, nebo 5 až 6 ppm I_2 v případě, že se požaduje silnější účinek, měřeno potenciometrickou výhodou podle Gottardiho (Fresenius Z Anal. Chem. (1983), 582 až 585).

V NSR jsou chemické desinfekční postupy zkoušeny a vyhodnocovány podle pokynů Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie: Richtlinien für die Prüfung und Bewertung chemischer Desinfektionsverfahren, vydáno 1. ledna 1981, vytištěno v ISBN 3-437-10 716-X). Při testech in vitro (kvantitativní pokusy při použití suspenze), uveřejněné v této publikaci, bylo prokázáno, že existuje přímá korelace mezi obsahem volného, elementárního jodu, který není vázán ve formě komplexu a mezi ostatními faktory v průběhu určitého časového období.

Je dále výhodné vytvořit uvedený prostředek jako 0,1 až 10% (hmotnostní %) roztok PVP jodu ve vodě nebo v alkoholovém roztoku nebo ve formě kapalného mýdla, mazání, gelu, čípku nebo orálního antiseptického prostředku s obsahem 0,1 až 10 % hmotnostních PVP jodu. Výhodným prostředkem, získaným způsobem podle vynálezu, je mikrobicidní roztok, kapalné mýdlo, mazání, gel, čípek, desinfekční prostředek, obvaz, apod.

Bylo prokázáno, že výhodný poměr titrovatelného jodu k jodidu je 2:1 až 6:1. Při tomto uspořádání je obsah volného elementárního jodu, který není vázán ve formě komplexu, v rozmezí 2,5 až 3 nebo v rozmezí 5 až 6 ppm I_2 , přičemž je nutno brát v úvahu reakci kůže, mikrobicidní účinek a trvání tohoto účinku.

Výrobu prostředku je možno uskutečnit dvěma způsoby, a to tak, že se připraví nový čerstvý koncentrát, že se znovu zpracuje starší prostředek, zejména takový, který již nevyhovuje svrchu uvedeným požadavkům. Je tedy možno postupovat například tak, že se a) rozpustí polymer v polárním nosiči, například ve vodě a/nebo alkoholu, pak se přidá důkladně dispergovaný jod, obvykle ve formě roztoku za stálého míchání a při mírně zvýšené teplotě, obvykle pod 100 °C.

Reakce se sleduje kontinuální analýzou poměru titrovatelného jodu k jodu. Poměr jodu k jodidu se upravuje tak, aby byla zajištěna přítomnost volného jodu pro požadovaný účinek. Jak již bylo uvedeno svrchu, výhodný poměr jodu k jodidu pro toto použití je 2:1 až 10:1, s výhodou 2:1 až 6:1, zvláště 2,1:1 až 3,6:1. Tento poměr se upravuje tak, že se přidávají jodičnanové ionty nebo jiné oxidační činidlo při kyselém pH v množství 0,01 až 0,45 %, s výhodou 0,02 až 0,25 %. Roztok se analyzuje za účelem zjištění množství volného jodu. Toto množství se má v roztoku pohybovat v rozmezí 1 až 20 ppm, s výhodou 2 až 10 ppm. Množství volného jodu ve slabších roztocích se s výhodou pohybuje v rozmezí 1,5 až 3 ppm, v silnějších roztocích s výhodou v rozmezí 5 až 6 ppm. V případě roztoku, které se užívají k desinfekci předmětů, je možno užít až obsah 20 ppm i vyšší.

Při použití na živých organizmech je pak zapotřebí zvýšit pH roztoku na 4 až 6,5, s výhodou 5 až 6, zvláště 5,5 až 5,9 a pak se přidávají jodičnanové ionty v množství alespoň 0,2 % ke stabilizaci volného jodu. Nosič je pak možno odstranit sušením, rozstříkáním, lyofilizací nebo srážením, v případě, že prostředek má být skladován.

Je možno postupovat také tak, že se

b) zpracuje existující prostředek s obsahem jodoformu nebo rozpuštěný koncentrát, který již neodpovídá požadavkům na poměr titrovatelného jodu k jodidu tak, že se změnil poměr titrovatelného jodu k jodidu přidáním oxidačního činidla, například jodičnanu a obsah elementárního volného jodu, který není vázán ve formě komplexu, se kontroluje analyticky tak dlouho, až se dosáhne požadovaných hodnot, načež se upraví pH při použití kyseliny citronové a uhličitanu sodného v případě potřeby a pak se přidá oxidační činidlo, například jodičnan a popřípadě ještě pomocné látky jako další ředidlo a podobně, aby výsledný pro-

středek byl získán v požadované galenické formě.

Tímto způsobem je možno získat jako meziprodukt pevný koncentrát nebo vodný roztok, který je možno užít jako takový nebo galenický prostředek jako roztok a podobně, přičemž je možno podle úsudku odborníka přidat další pomocné látky, které se v oboru běžně užívají podle požadavků na výsledný prostředek.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady:

Kontrolní příklad A
(surový materiál)

Do baňky ze skla nebo z nerezové oceli, opatřené míchadlem, se uloží roztok 100 g polyvinylpyrrolidonu K 30 (Povidon K 30) a 1 000 ml destilované vody, okyselené na pH nižší než 4. Pak se za stálého míchání přidá 15,26 jodidu draselného. Po rozpuštění této látky se přidá po malých podílech jodičnan draselný. Je zapotřebí přidat 3,93 g jodičnanu draselného k úplnému odstranění všech jodidových iontů a k vytvoření komplexu Povidonu a jodu. Pak se směs míchá tak dlouho, až test na jodidové ionty je negativní.

Směs se přibližně hodinu míchá při teplotě místnosti, po této době je reakční směs stabilizována. Pak se roztok nechá stát přes noc bez míchání.

Pak se nosič extrahuje za sníženého tlaku. Komplex Povidonu a jodu se získá ve formě hnědočerveného volně sypného prášku. Obsah titrovatelného jodu je přibližně 10 %, obsah dusíku přibližně 10,5 %, komplex splňuje požadavky USP (US lékopis).

Kontrolní příklad B
(surový materiál)

Do baňky ze skla nebo z nerezové oceli, opatřené míchadlem, se uloží roztok 100 g Povidonu K 30 v 1 000 ml destilované vody. Za stálého míchání se přidá 15 g jemně dispergovaného jodu po malých podílech. Tak se směs míchá ještě 6 hodin při teplotě místnosti do úplného rozpuštění jodu.

Jakmile dojde ke stabilizaci reakční směsi, nechá se získaný roztok stát přes noc bez dalšího míchání.

Nosič se extrahuje za sníženého tlaku. Komplex Povidonu a jodu, získaný tímto způsobem, má formu hnědočerveného volně sypného prášku. Obsah titrovatelného jodu je přibližně 10 %, obsah dusíku je přibližně 10,5 %. Komplex Povidonu a jodu, získaný tímto způsobem, splňuje podmínky USP.

Kontrolní příklad C
(surový materiál)

Postupuje se způsobem podle kontrolních příkladů A a B, avšak užije se Povidon K 90 místo Povidonu K 30. Jinak se postupuje podle svrchu uvedených příkladů. Tímto způsobem se získá komplex Povidonu a jodu, který se neliší svým antimikrobiálním účinkem, avšak liší se svými vlastnostmi, například rozpustností ve vodných nosičích.

Kontrolní příklad D
(surový materiál)

Postupuje se způsobem podle kontrolních příkladů A a B, avšak užije se Povidon K 17 místo Povidonu K 30. Jinak se postupuje podle svrchu uvedených příkladů. Tímto způsobem se získá komplex Povidonu a jodu, který se neliší svým antimikrobiálním účinkem, avšak liší se svými vlastnostmi, například rozpustností ve vodných nosičích.

P ř í k l a d 1

(Způsob výroby, poměr jodu k jodidu)

Bylo připraveno 8 různých prostředků s obsahem PVP jodu, které se od sebe lišily poměrem jodu k jodidu.

Vzorek 1 až 4: 10 g PVP jodu s obsahem 10 % jodu se rozpustí za míchání ve 100 ml vody při teplotě místnosti. V závislosti na požadovaném poměru jodu k jodidu se upraví i přidání jodičnanu draselného nebo jodidu draselného. Pak se upraví pH kyselinou citronovou nebo uhličitanelem sodným. Jednotlivé vzorky 1 až 4 je možno charakterizovat následujícími vlastnostmi:

Vzorek	Titrovatelný jod	Obsah PVP	Obsah jodu	I ₂ :jodidu
1	1,00 %	8,5 %	0,25 %	3,6:1
2	1,00 %	8,5 %	0,33 %	3,0:1
3	1,00 %	8,5 %	0,50 %	2,0:1
4	1,00 %	8,5 %	1,00 %	1,0:1

Vzorek 5 až 10: 5 g PVP jodu s obsahem 10 % jodu se rozpustí ve 100 ml vody při teplotě místnosti za stálého míchání. V závislosti na požadovaném poměru jodu k jodidu se užije jodičnan draselný jako oxidační činidlo nebo jodid draselný. Pak se upraví pH kyselinou citronovou nebo uhličitanelem sodným. Jednotlivé vzorky mají následující vlastnosti:

Vzorek	Titrovatelný jod	Obsah PVP	Obsah jodu	I ₂ :jodidu
5	0,50 %	4,25 %	0,125 %	3,6:1
6	0,50 %	4,25 %	0,16 %	3,0:1
7	0,50 %	4,25 %	0,25 %	2,0:1
8	9,50 %	4,25 %	0,50 %	1,0:1

Pak byl prováděn mikrobiologický test, který prokázal, že prostředky s poměrem jodu k jodidu v rozmezí 3,0:1 jsou rychle účinné a vhodné pro praktické použití.

Jako roztoku jodoformu bylo užito standardizovaného roztoku následujícího složení:

PVP-J, 10% dostupného jodu	10,0 %
Glycerol	1,0 %
Antarox CO 630	0,25 %
bezvodá kyselina citronová	0,355 %
bezvodý hydrogenfosforečnan sodný	0,75 %
hydroxid sodný	přibližně 0,2 % (pH 5,9)
jodičnan draselný	(okyselení) (0,027%)
voda (čistěná)	do 100,0
jodičnan draselný	0,2 %

P ř í k l a d 2

(Způsob výroby, poměr jodu k jodidu)

100 ml rok starého 10% roztoku komplexu Povidonu a jodu ve vodě s obsahem 1,0 g titrovatelného jodu a 0,5 g jodidu (poměr jodu k jodidu = 2:1) se upraví na pH 2 a přidá se za míchání 0,056 g jodičnanu draselného.

Oxidační reakce je ukončena přibližně po 2 hodinách. Vytvoří se roztok s obsahem 1,2 g titrovatelného jodu a 0,34 g jodidu, což znamená, že po regeneraci je poměr jodu

k jodidu 3,5:1. Roztok se upraví na pH 5,0 až 5,5 a stabilizuje se přidáním 0,2 g jodičnanu draselného. Bylo prokázáno, že tento prostředek má velmi dobré antimikrobiální vlastnosti.

Jako roztoku jodoformu bylo užito roztoku následujícího složení:

PVP-J, 10% dostupného jodu		10,0 %
Glycerol		1,0 %
Antarox CO 630		0,25 %
bezvodá kyselina citronová		0,355 %
bezvodý hydrogenfosforečnan sodný		0,75 %
hydroxid sodný	přibližně	0,2 % (pH 5,5)
jodičnan draselný	(okyselení)	(0,036%)
voda (čištěná)		do 100,0 %
jodičnan draselný		0,2 %

P ř í k l a d 3

(Způsob výroby, volný jod)

10 g komplexu PVP a jodu s obsahem 10% jodu se rozpustí ve 100 ml vody při teplotě místnosti za stálého míchání. V závislosti na požadovaném obsahu volného jodu 5 ppm se přidává jodičnan draselný jako oxidační činidlo. Pak se hodnota pH upraví na 5,0 až 5,5 přidáním kyseliny citronové a uhličitanu sodného a roztok se stabilizuje přidáním 0,2 g jodičnanu draselného, takto připravený roztok má velmi dobré antimikrobiální vlastnosti.

P ř í k l a d 4

(Způsob výroby, stálost v delším časovém období)

Roztok, získaný v příkladu 3 (vzorek 9) byl pozorován na svou stálost pokud jde o pH, obsah volného jodu a obsah dostupného jodu v průběhu 12 měsíců a získané hodnoty byly srovnávány s hodnotami běžně dodávaného prostředku (vzorek 10). Výsledky jsou shrnuty v následující tabulce. Z této tabulky je zřejmé, že roztoky, získané způsobem podle vynálezu, mají velmi dobrou stálost v průběhu uvedeného období, tato stálost je podstatně zlepšena ve srovnání s prostředkem běžného typu.

Vzorek	Doba skladování (měsíce)	Dostupný jod v %	volný jod (ppm)	pH
9	0	1,04	4,8	5,5
	3	1,04	4,9	5,5
	6	1,05	5,2	5,6
	9	1,05	4,9	5,5
	12	1,06	5,1	5,6
Vzorek				
10	0	1,00	2,2	5,5
	3	0,98	2,0	5,2
	6	0,94	1,9	4,9
	9	0,91	1,5	4,6
	12	0,90	1,3	4,2

P ř í k l a d 5

(Způsob výroby, vnitřní poměr/redukční faktor)

Bakteriální účinek různých vzorků byl stanoven podle publikace Gesellschaft für

Hygiene und Mikrobiologie: Richtlinien für die Prüfung und Bewertung chemischer Desinfektionsverfahren ze dne 1.1.1981. Byly užity vzorky s obsahem 10% PVP-jodu ve vodě s poměrem titrovatelného jodu k jodidu 3,6:1 a s obsahem 0,22% jodičnanu, vzorky byly hodnoceny kvantitativním způsobem. Výsledky jsou uvedeny v následujících tabulkách:

a) Poměr 3,6:1

Vzorek	Redukční faktor RF po			
	30 sec	1'	2'	5'
a	4,78	5,25	5,95	≥ 7,25
b	≥ 7,19	≥ 7,19	≥ 7,19	≥ 7,19
c	6,55	5,57	6,07	≥ 7,37
d	5,38	6,38	≥ 7,38	≥ 7,38

b) Poměr 3:1

Vzorek	Redukční faktor RF po			
	30 sec	1'	2'	5'
e	1,48	2,72	6,59	≥ 7,59
f	2,48	5,67	6,0	≥ 7,14
g	1,34	3,06	5,14	≥ 7,14
h	1,09	4,43	≥ 7,13	≥ 7,13

P ř í k l a d 6

(Způsob výroby ppm, obsah I_2 /redukční faktor)

Způsobem podle příkladu 1 bylo připraveno 8 různých vzorků s vnitřním poměrem jodu k jodidu 2,0:1 až 3,6:1. Z těchto vzorků obsahoval vzorek i 5 % PVP jodu, všechny ostatní vzorky obsahovaly 10 % této látky, s výjimkou vzorku i byly také všechny ostatní vzorky stabilizovány jodičnanem draselným. Aby bylo možno stanovit vztah mezi rychlostí mikrobicidního účinku a obsahem volného elementárního jodu, byly různé staré vzorky zkoumány na mikrobiologický účinek stejnou dobu svrchu uvedeným způsobem DGHM a byl také stanoven obsah volného elementárního jodu potenciometrickou metodou podle Gottardiho.

Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce:

Vzorek	redukční faktor RF				
	po 30 sec	po 1'	po 2'	ppm I_2	I_2 :jodidu
i	0,94	1,5	2,18	1,91	2,0:1
j	4,97	≥ 7,50	≥ 7,50	4,97	2,4:1
k	5,31	≥ 7,17	≥ 7,17	4,90	3,0:1
l	≥ 7,50	≥ 7,50	≥ 7,50	5,80	3,0:1
m	≥ 7,50	≥ 7,50	≥ 7,50	6,39	3,0:1
n	≥ 7,21	≥ 7,21	≥ 7,21	6,46	3,0:1
o	≥ 7,50	≥ 7,50	≥ 7,50	12,70	3,6:1
p	≥ 7,41	≥ 7,41	≥ 7,41	16,01	3,6:1

Na základě těchto výsledků byly připraveny stálé vzorky roztoku s obsahem 10 % PVP jodu, u nichž je snadno možno dosáhnout dostatečné účinnosti po 2 minutách, které byly dříve kritickou dobou pro běžné roztoky. Účinek byl prokázán metodou DGHM proti *Staphylococcus aureus*.

Vzorek	Redukční faktor RF					pH
	po 30 sec	po 1'	po 2'	ppm I ₂	I ₂ :jodid	
r	2,26	4,40	8,30	4,35	2,4:1	5,9
s	3,16	5,17	7,91	4,60	2,4:1	5,9

Vynález byl popsán v souvislosti s výhodnými provedeními, je však zřejmé, že jsou možné ještě další modifikace, které se neodchylují od podstaty vynálezu.

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby farmaceutického prostředku s obsahem jodu ve formě jodoformu s mikrobicidním účinkem, vyznačující se tím, že se rozpustí organická látka, schopná vytvořit komplex s jodem a jodidovými ionty, ve vhodném rozpouštědle, kterým je voda a/nebo alkohol, o 1 až 4 atomech uhlíku, přidá se oxidační činidlo, a to jodičnanové ionty v množství, dostatečném ke vzniku volného jodu, například 0,01 až 0,45 %, přičemž volný jod a jod, vázaný na organickou látku, představuje celkový obsah jodu a poměr celkového jodu k jodidu se pohybuje v rozmezí 2:1 až 10:1, obsah volného jodu se udržuje na hodnotě 2 až 20 ppm a v případě potřeby se přidává oxidační činidlo ke stabilizaci obsahu volného jodu ve výsledném prostředku ve svrchu uvedeném rozmezí.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako organické sloučeniny užije polyvinylpyrrolidonu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako zdroje jodičnanových iontů užije jodičnan alkalického kovu.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako zdroje jodičnanových iontů užije jodičnanu draselného.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se užije alespoň 0,22 % jodičnanových iontů.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že pH prostředku ve formě roztoku se upraví na hodnotu 4 až 6,5.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že pH prostředku ve formě roztoku se upraví na hodnotu 5,0 až 6,0.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se poměr jodu k jodidu upraví na 2:1 až 6:1.

9. Způsob podle bodu 13, vyznačující se tím, že se poměr jodu k jodidu upraví na 2,1:1 až 3,6:1.