(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 06 788 T2** 2004.07.29

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 158 859 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 06 788.2**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP00/02194**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 920 494.2**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/54593**
(86) PCT-Anmeldetag: **13.03.2000**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **21.09.2000**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **05.12.2001**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **26.11.2003**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.07.2004**

(51) Int Cl.[7]: **A01N 59/12**
A61L 15/44

(30) Unionspriorität:
9905663 **12.03.1999** **GB**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Bristol-Myers Squibb Co., New York, N.Y., US

(74) Vertreter:
Vossius & Partner, 81675 München

(72) Erfinder:
PARSONS, Dave, Heswell, Wirral L60 5RN, GB; JACQUES, Elizabeth, Hoole, Chester CH2 3LQ, GB; BOWLER, Philip, Warrington, Cheshire WA4 5RD, GB

(54) Bezeichnung: **IOD-HERSTELLUNGSZUSAMMENSETZUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft eine antimikrobielle Zusammensetzung, welche auf Wunden, Schnitte, Abschürfungen oder Verbrennungen zur Vorbeugung oder Behandlung von Infektionen aufgetragen werden kann. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf eine Zusammensetzung, die eine wirksame, antimikrobielle Wirkung bereitstellen kann, während zur selben Zeit eine Wund- und Hautirritation und Verzögerung der Wundheilung verhindert wird.

[0002] Topische, antimikrobielle Materialien und Präparationen, die diese enthalten, sind seit langem als wichtige Teile einer Antisepsis von unversehrter Haut und Wunden anerkannt. Iod ist als ein antimikrobieller Wirkstoff mit einer Wirksamkeit gegen zahlreiche Mikroorganismen anerkannt. Jedoch gibt es mehrere Hindernisse bei der Herstellung einer auf Iod basierenden, wirksamen antimikrobiellen Zusammensetzung zur Auftragung auf Wunden. Ein Problem ist, dass Iod dazu neigt, mit in der Wunde vorhandenen, organischen Materialien, und nicht den beabsichtigten mikrobiellen Zielen zu reagieren. Das bedeutet, um wirksam zu sein, muss Iod in hohen Mengen, wie 0,9 Gew.-% enthalten sein, wie im „Handbook of Wound Dressings", herausgegeben von Stephen Thomas, 1994, "Journal of Wound Care" beschrieben wird. In derartigen Mengen und bei fortdauernder Verwendung kann Iod unerwünschte, lokale Nebeneffekte, wie Zelltoxizität, Überempfindlichkeitsreaktionen, Hautverfärbung und unangenehmen Geruch und schädigende Systemeffekte, wie stoffwechselbedingte Azidose und Beeinträchtigung der Nierenfunktion haben. Aus diesem Grund wird die Anwendung von Iod in Mengen unterhalb 1,35 g pro Woche empfohlen.

[0003] Ein weiteres Problem ist, dass Iod in wässriger Lösung eine verhältnismäßig kurze Lagerstabilität hat, was bedeutet, dass entweder die Zusammensetzungen, die Wasser enthalten, vor jeder Anwendung frisch hergestellt werden müssen oder wiederum, dass Iod in hohen Mengen enthalten ist. Diese Faktoren schränken die Produktform ein.

[0004] In der Vergangenheit ist versucht worden, diese Probleme mit Iod durch die Verwendung von Iodophoren, welche als Freisetzungsmechanismus für Iod fungieren, anzugehen. Iodophore sind leicht dissoziierbare, schwache Komplexe von Iod mit Polymeren oder oberflächenaktiven Mitteln. Iodophorzusammensetzungen sind nicht am besten zur Verwendung auf Wunden geeignet, weil das gesamte, in der Zusammensetzung vorliegende Iod schnell zur Umsetzung verfügbar ist, wenn sie auf eine Wunde aufgetragen werden und deshalb die schädlichen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit hohen Mengen an Iod nicht notwendigerweise vermieden werden.

[0005] Somit besteht Bedarf an einer Zusammensetzung, welche Iod an eine Wunde mit einer Geschwindigkeit abgibt, die hoch genug ist, um für eine wirksame Antisepsis zu sorgen, aber welche niedrig genug ist, um die Probleme von schädlichen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit hohen Mengen an Iod zu vermeiden.

[0006] GB-B-2276546 von Diversey betrifft verbesserte Iodophore, welche bei der Verwendung gebildet werden. Die Zusammensetzung umfasst eine Iodidquelle, ein Oxidationsmittel und eine Säurequelle; das Oxidationsmittel wird nur aktiv, wenn die Zusammensetzung in einem wässrigen Medium gelöst wird. Es wird berichtet, dass die Zusammensetzung die Stabilitätsprobleme im Zusammenhang mit der Herstellung von Iodformulierungen zum Auftragen auf die Zitzen oder zum Sprühen zur Verwendung bei der Kontrolle von Rindermastitis überwindet. Die Geschwindigkeit der Iodbildung, die für diese topischen Formulierungen zur Verwendung auf unversehrter Haut benötigt wird, übersteigt bei weitem jene, die für eine Wunde verträglich ist. In diesen Zusammensetzungen werden derartig hohe Mengen an Iod gebildet, dass ein Hydrotrop enthalten sein muss, um das Iod am Auskristallisieren zu hindern. Zusätzlich hat Iod eine komplexe Chemie in wässrigen Lösungen und existiert in einer Anzahl von Gleichgewichten. Bei hohen Iodkonzentrationen in der Gegenwart von Iodid ist eine starke Tendenz zur Bildung eines Triiodidions gegeben. Wir glauben, dass dieses Ion eine sehr kleine antimikrobielle Wirkung hat, aber dennoch aufgenommen werden kann, mit der Gefahr einer systemischen Toxizität. Die nicht vorveröffentlichte WO-A-99/65538 beschreibt eine medizinische Vorrichtung in fester Phase, die angeblich geeignet ist, Iod für einen anhaltenden Zeitraum bereitzustellen. US-A-5128136 betrifft ein stabilisiertes Kollagengel, das Kollagen mit Iod oder einer Zusammensetzung, die Iod bilden kann, verbindet. US-A-4271149 offenbart eine Iodzusammensetzung mit verbesserter Lagerstabilität durch die Verwendung von Iodat Iodid. WO-A-95/12316 offenbart eine sterilisierende Lösung, umfassend Iodat und Iodid.

[0007] Wir haben festgestellt, dass es möglich ist, eine Zusammensetzung herzustellen, welche Iod in einer Geschwindigkeit und Menge bilden kann, die sie geeignet zur Verwendung in Wunden macht. Dies wird durch die Trennung gewisser Bestandteile und einer Kinetikkontrolle der Iodbildung durch Manipulation des pH-Werts erreicht.

[0008] Demgemäß stellt die vorliegende Erfindung eine Iod-Präparationszusammensetzung bereit, welche zur Verwendung auf Wunden geeignet ist, umfassend eine Iodidquelle, ein Oxidationsmittel und einen Puffer, dadurch gekennzeichnet, dass das Oxidationsmittel bis zur Verwendung von dem Iodid getrennt ist, und dass der Puffer den pH-Wert der Zusammensetzung zwischen pH 4,5 und pH 6 aufrecht erhalten kann, so dass Iod in einer physiologisch verträglichen und wirksamen Geschwindigkeit gebildet wird.

[0009] Die Erfindung ermöglicht die Herstellung von Zusammensetzungen, die eine niedrige aber wirksame

Menge an Iod bilden, zum Beispiel bis zu etwa 2000 µg pro g der Zusammensetzung pro Stunde, bevorzugt im Bereich von 5 µg pro g der Zusammensetzung pro Stunde bis zu 1500 µg pro g der Zusammensetzung pro Stunde, stärker bevorzugt im Bereich von 50 µg pro g der Zusammensetzung pro Stunde bis zu 1000 µg pro g der Zusammensetzung pro Stunde, so dass die Menge an freiem Iod, die für die Antisepsis vorhanden ist, zu jeder Zeit mindestens 0,001% beträgt.

[0010] Die Zusammensetzungen der Erfindung werden bevorzugt so formuliert, dass die vorstehenden Mengen an Iod über einen Zeitraum von drei Tagen gebildet werden.

[0011] Der pH-Wert der erfindungsgemäßen Zusammensetzung ist im Allgemeinen unterhalb 5,8. Wir haben festgestellt, dass, wenn der pH-Wert größer als etwa 6 ist, die Geschwindigkeit der Herstellung von Iod durch die Umsetzung des Oxidationsmittels mit Iodidionen zu gering ist, um einen Verlust an Iod durch die Umsetzung mit dem organischen Material auszugleichen. Wir haben festgestellt, dass es im Allgemeinen erwünscht ist, dass der pH-Wert der Zusammensetzungen nicht unterhalb von etwa 4,5 ist, weil andererseits die Gefahr besteht, dass die Geschwindigkeit der Oxidation der Iodidionen zu schnell sein wird, mit dem Ergebnis, dass die Zusammensetzung toxisch werden könnte.

[0012] Der gewünschte pH-Wert der Zusammensetzungen kann durch Einbringen von Puffern erreicht werden. Beispiele für Puffer, welche enthalten sein können, sind Zitronensäure/Dinatriumhydrogenphosphat, Zitronensäure/Natriumcitrat, Essigsäure/Natriumacetat. Der Puffer kann geeigneterweise in einer Menge von etwa 2 Gew.-% bis 10 Gew.-%, bevorzugt etwa 4 Gew.-% bis 6 Gew.-% und im Speziellen etwa 5 Gew.-% vorliegen, um so eine isotonische Zusammensetzung bereitzustellen.

[0013] Die Menge an Oxidationsmittel in der Zusammensetzung wird angepasst, um eine stöchiometrische Entsprechung zu Iodid zu ergeben. Bevorzugt ist das Oxidationsmittel ein Iodat und wird in einem molaren Verhältnis von 1 : 5 zu Iodid bereitgestellt. Auf diese Weise setzt sich das in der Zusammensetzung vorliegende Iodid vollständig mit dem ganzen Oxidationsmittel um. Um die Mengen und die Geschwindigkeit der Iodherstellung in dem vorstehend beschriebenen Bereich bereitzustellen, ist es wünschenswert, dass bis zu 2 Gew.-% Iodid, bevorzugt von 0,2 Gew.-% bis 2 Gew.-% an Iodid enthalten sind. Iodid und Iodat liegen bevorzugt als Natriumsalze vor, obwohl andere übliche Gegenionen verwendet werden können.

[0014] Geeignete Formen der Verabreichung der Zusammensetzung schließen wässrige Gele, Filme, Crèmes, Tabletten und Kapseln ein.

[0015] Die folgenden Beispiele sind erläuternd für die vorliegende Erfindung.

Beispiel 1

Gel A	Gewicht g
Hydroxyethylcellulose	30,00
Propylenglycol	150,00
Na_2HPO_4	35,61
Zitronensäure	21,01
Kaliumiodat	1,124
Wasser	762,256

Gel B	Gewicht in g
Hydroxyethylcellulose	30,0
Propylenglycol	150,0
Kaliumiodid	4,36
Wasser	815,64

[0016] Gel A wurde durch Lösen des Puffersalzes in einem Wasser/Propylenglycol-Gemisch und anschliessende Zugabe des Iodats hergestellt. Wenn die Lösung klar ist, wird die Hydroxyethylcellulose zugegeben und gemischt, bis die Gelbildung vollständig ist.

[0017] Gel B wurde durch Lösen des Iodids in einem Wasser/Propylenglycol-Gemisch hergestellt. Hydroxyethylcellulose wurde zu diesem Gemisch gegeben und gemischt, bis die Gelbildung vollständig war.

[0018] Die Gele wurden in separate Spritzen gepackt, welche mit ihren in ein Y-Verbindungsstück eingepassten Düsen verbunden wurden. Die Inhalte wurden durch Autoklavieren bei 121°C für 15 Minuten sterilisiert. Gleichzeitiges Niederdrücken der Kolben erlaubt ein Coextrudieren der Gele und erlaubt den Gelen, sich umzusetzen, während sie in einer Wunde verteilt werden. Die Coextrusion der Gele führt zu einem Produkt, das annähernd 100 µg pro g der Zusammensetzung pro Stunde bei einen pH-Wert von etwa 5,4 herstellt. Die Zusammensetzung erzeugt eine größere als 5 log Tötung der S. aureus (NCIMB 9518), welches als annehmbarer Grad einer antimikrobiellen Wirkung angesehen wird.

Beispiel 2

Film A	g
Hydroxypropylcellulose	16
Propylenglycol	4
Kaliumiodat	0,1124
Natriumphosphat	1,7805
Zitronensäure	1,0505
Wasser	77,0566
Film B	
Hydroxypropylcellulose	16
Propylenglycol	4
Kaliumiodid	0,436
Wasser	79,564

[0019] Die Filme werden durch Rakel/Walzenauftragung der wässrigen Lösung auf einen inerten Träger hergestellt; gefolgt von einer Trocknung bei einer Temperatur, die 100°C nicht übersteigt und einer Sterilisation durch Gamma-Strahlung.

[0020] Die Filme können in Rechtecke geschnitten und auf eine Wunde gegeben werden, worauf sie sich in der Wundflüssigkeit lösen und die Umsetzung stattfindet.

Patentansprüche

1. Iod-Präparationszusammensetzung, welche zur Verwendung auf Wunden geeignet ist, umfassend eine Iodidquelle, ein Oxidationsmittel und einen Puffer, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Iodid bis zur Verwendung von dem Oxidationsmittel getrennt ist, und dass der Puffer den pH-Wert der Zusammensetzung zwischen pH 4,5 und pH 6 aufrechterhalten kann, so dass Iod in einer physiologisch verträglichen Dosis und Geschwindigkeit gebildet wird.

2. Iodzusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung 5 µg Iod pro g der Zusammensetzung pro Stunde bis 1500 µg Iod pro g der Zusammensetzung pro Stunde, bevorzugt 100 µg Iod pro g der Zusammensetzung pro Stunde, bilden kann.

3. Iodzusammensetzung gemäß Anspruch 2, welche so formuliert ist, dass die Mengen an Iod über einen Zeitraum von drei Tagen gebildet werden.

4. Iodzusammensetzung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, wobei der pH-Wert der Zusammensetzung zwischen etwa 5,4 und 5,8 aufrechterhalten wird.

5. Iodzusammensetzung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche, welche 0,2 Gew.-% bis 2 Gew.-% Iodid enthält.

6. Verwendung einer Iod-Präparationszusammensetzung gemäß einem der vorstehenden Ansprüche zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung auf Wunden.

7. Verwendung gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Behandlung von Sepsis in Wunden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen