FI000114443B



(12) **PATENTTIJULKAISU**
PATENTSKRIFT

(10) **FI 114443 B**

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats **29.10.2004**

(51) Kv.lk.7 - Int.kl.7

A61K 33/18, 9/08

(21) Patenttihakemus - Patentansökning **922906**

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag **22.06.1992**

(24) Alkupäivä - Löpdag **22.06.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig **17.01.1993**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

16.07.1991 US 730462 P

SUOMI – FINLAND (FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(73) Haltija - Innehavare

1 •Euroceltique, S.A., 122 Boulevard De La Pétrusse, 2330 Luxembourg, LUXEMBURG, (LU)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Bhagwat,Dileep, 1817 Carhart Avenue, Peekskill, NY 10566, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)
2 •Oshlack,Benjamin, 354 East 84th Street, New York, NY 10028, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä mikrobisidaalisen silmälääkeliuoksen valmistamiseksi
Förfarande för framställning av en mikrobicidal ögonläkemedelslösning

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

---

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmiä povidonijodi(PVP-I)liuosten valmistamiseksi, jotka ovat stabiileja U.S.P.-standardien mukaan. Tällöin povidonijodia käytetään määrä, joka sisältää mikrobisidaalisesti tehokkaan määrän käytettävissä olevaa jodia, ja lisäksi käytetään alkalisoivaa ainetta määrä, joka on tehokas ylläpitämään liuoksen stabiliteetin U.S.P.-standardien mukaan, kun mainittua liuosta säilytetään lasiastiassa ja kun liuos on puskuroimaton. Edullisissa suoritusmuodoissa jodoforiliuos on silmälääkkeenä käytettäväksi soveltuva mikrobisidaalien PVP-I-liuos.

Uppfinningen avser förfaranden för framställning av povidonjod (PVP-I)-lösningar, vilka är stabila i enlighet med U.S.P.-standarder. Härvid används povidonjod i en mängd, vilken innehåller en mikrobicidalt effektiv mängd tillgänglig jod och ytterligare används ett alkaliseringsmedel i en mängd, effektiv att upprätthålla lösningens stabilitet i enlighet med U.S.P.-standarder, när lösningen lagras i en glasbehållare och när lösningen saknar buffringsmedel. I prefererade utföringsformer är jodoforlösningen en mikrobicidal PVP-I-lösning för oftalmisk användning.

Menetelmä mikrobisidaalisen silmälääkeliuoksen valmistamiseksi

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää mikrobisidaalisen silmälääkeliuoksen valmistamiseksi, jotka sisältävät jodoforiliuosta.

Povidonijodi (polyvinyylipyrrolidiinijodi tai PVP-I) U.S.P. (U.S.-Farmakopea) on kaikkien, PVP-I:tä sisältävien valmisteiden valmistuksessa käytetty raaka-aine. Povidonijodi on jodin povidonin kanssa muodostama kompleksi. Se sisältää ei vähemmän kuin 9,0 paino-% eikä enempää kuin 12 paino-% käytettävissä olevaa jodia (titrattavaa jodia) laskettuna kuivapainon perusteella. Povidonijodista on USP:ssa jodin osalta sellainen määräys, että sen yläraja on 6,6 paino-% kuivapainon perusteella laskettuna.

PVP-I-liuokset, samoin kuin muutkin jodoforiliuokset, on pakattu lääkinnällistä käyttöä varten esim. pehmeätä muovia oleviin pulloihin tai säiliöihin, joita voidaan käyttää erilaisiin lääkinnällisiin tarkoituksiin, esim. suihkutuksiin. Hankala ongelma, joka on kuitenkin esiintynyt tällaisia pakattuja jodoforiliuoksia käytettäessä on se, että alkuainejodi (tasapainojodi) on vuotanut itse pakkauksen läpi. Viime aikoina tästä on ollut seurauksena sekä pakkauksen sisältämän jodoforiliuoksen stabiliteetin että lääkinnällisen tehon väheneminen, ja on ollut vaikeata käsitellä tällaisia pakkauksia, koska pakkauksen läpi vuotanut alkuainejodi aiheutti kosketettaessa värjäytymistä ja kirvelyä.

Ongelmat, jotka ovat liittyneet tällaiseen PVP-I-liuosten pakkaamiseen muovipulloihin tai -säiliöihin, on voitettu lisäämällä muita stabilisaattoreita tai jodia luovuttavia ainelajeja, kuten jodaattisuoloja, kuten US-patentissa nro 4 113 857 (Shetty) on esitetty, ja käyttämällä jodidisuoloja, kuten US-patentissa nro 4 996 048 (Bhagwat ja muut) on esitetty.

Esimerkiksi Bhagwatin ja muiden patentissa itse jodoforiliuos sisältää noin 0,01 - 0,03 % jodidia sen jodidilisämäärän lisäksi, joka on siihen sisällytetty, mikä parantaa jodoformin stabiliteettia ja vähentää jodin vuotamista pakkauksen läpi. Kuten patentissa on esitetty, sisällytetään pakkaukseen vähintään noin 0,01 paino-% lisäjodidia, laskettuna jodoforiliuoksesta, ja enintään 4,0 % lisäjodidia. Lisäjodidi on edullisesti KI.

Vaikkakin PVP-I-liuoksilla tiedetään olevan mikrobeja tuhoavaa aktiviteettia, PVP-I-liuosten stabiloiminen silmälääkkeenä käyttöä varten oli pulmallista ennen esillä olevaa keksintöä, ja laimeisiin PVP-I-liuoksiin liittyneiden stabiliteettiongelmien vuoksi ei tähän päivään mennessä ole ollut mahdollista aikaansaada tällaiseen silmälääkkeenä käyttöön soveltuvaa hyväksyttävää laimeiden PVP-I-liuosten valmistetta. Esimerkiksi jodia luovuttavien aineiden, kuten jodaatin, lisäämistä PVP-I-liuokseen ei katsota toivottavaksi, jos liuosta on tarkoitus käyttää silmälääkevalmisteena, koska jodaatin (ja mahdollisesti jodidin) tiedetään olevan ärsyttävää ja myrkyllistä silmän verkkokalvon pigmenttiepiteelille. Tämän vuoksi esimerkiksi kaliumjodidin ja/tai kaliumjodaatin lisäyksen avulla stabiloitu PVP-I-liuos ei olisi käyttökelpoinen silmälääkevalmisteena.

On yleisesti tunnettua, että silmälääkeliuoksella tulee olla sama pH-arvo kuin ihmisen kyynelnesteellä. Tällainen tulos voidaan aikaansaada silmälääkevalmisteelle käyttämällä puskuriainejärjestelmää, joka lähentelee fysiologista pH-arvoa. On yleisenä käytäntönä säätää liuosten pH-arvoa käyttämällä puskuriaineita, jotka ovat samansukuisten kemiallisten yhdisteiden pareja, jotka kykenevät vastustamaan liuoksen pH-arvossa tapahtuvia suuria muutoksia, jotka aiheutuvat lisättäessä pieniä määriä happoa tai emästä, lähteeseen katsomatta. Esimerkiksi boraattipuskureita (jotka sisältävät heikkoja happoja ja niiden konjugaattiemäksiä) on käytetty silmälääkevalmisteissa.

PVP-I-liuoksia on aikaisemmin puskuroitu vähintään pH-arvoon 5 stabiliteetin säilyttämiseksi. Tämä aikaisempi tekniikka on tunnettu edellytys PVP-I-vesiliuosten stabiliteetille. Tällä alalla on myös kauan ollut tunnettua, että mitä laimeampi PVP-I-liuos on, sitä vähemmän stabiili se on.

Nyt on huomattu, että kysymyksen ollessa PVP-I:n laimeista konsentraatioista, jotka ovat bakteereita tappavia, erityisesti ne PVP-I:n konsentraatiot, jotka olisivat käyttökelpoisia silmälääkevalmisteissa, puskuriaineiden käyttäminen ei stabiloi liuosta. Jos esimerkiksi valmistetaan PVP-I-liuos, joka on puskuroitu pH-arvoon 5,4, käyttämättä stabilisaattoreita tai jodia luovuttavia aineita, ei tällaisten liuosten stabiliteetti voi säilyä lasipulloissa.

Tämän vuoksi esillä olevan keksinnön kohteena on aikaansaada menetelmä mikrobisidaalisen silmälääkeliuoksen valmistamiseksi, joka sisältää jodoforia, aivan erityisesti PVP-I:n uutta stabiloitua liuosta, jota voidaan säilyttää lasipulloissa.

Esillä olevan keksinnön eräänä kohteena on lisäksi menetelmä uuden stabiloidun, mikrobeja tuhoava silmälääkevalmisteen valmistamiseksi, joka sisältää laimeata PVP-I:n liuosta, jota voidaan säilyttää lasipulloissa ja joka ei ole ärsyttävä eikä myrkyllinen silmälle.

PVP-I-liuosta voidaan käyttää bakteereja tuhoavana aineena silmää lääkittäessä.

Laimea PVP-I-liuos on tehokas mikrobeja tuhoavana aineena silmän lääkitykseen käytettynä ja se on stabiili varastoitaessa sitä lasipulloissa.

Silmää voidaan käsitellä käyttämällä mikrobeja tuhoavaa stabiloitua silmälääkeliuosta, joka sisältää PVP-I:tä.

Yhteenveto keksinnöstä

Edellä mainitut ja muut päämäärät saavutetaan esillä olevan keksinnön avulla, joka koskee menetelmää mikrobisidaalisen silmälääkeliuoksen valmistamiseksi, joka si-

sältää jodoforiliuosta ja joita voidaan varastoida lasiastioissa stabiilisti.

Esillä oleva keksintö koskee erityisemmin menetelmää silmälääkeliuoksen valmistamiseksi, joka sisältää jodoforiliuosta, joka on stabiili U.S.P.-standardien mukaan ja jolle menetelmälle on tunnusomaista, että käytetään korkeintaan 1 prosenttista jodoforiliuosta, jolloin mainittu jodoforiliuos aikaansaa käytettävissä olevien jodi-ionien suhteen mikrobisidaalisesti tehokkaan määrän, joka mikrobisidaalisesti tehokas määrä ei saa mainittua liuosta stabiiliksi, ja

lisätään sopivaa alkalisoivaa ainetta määrä, joka on tehokas pitämään mainitun, käytettävissä olevien jodi-ionien määrän arvossa, joka on vähintään noin 85 % ja enintään 120 % mainitusta käytettävissä olevien jodi-ionien alkuperäisestä määrästä, noin 3 kuukauden ajan noin 40 °C:n lämpötilassa, kun mainittua liuosta säilytetään lasiastiassa, niin että mainittu alkalisoiva aine mainitussa tehokkaassa määrässä käytettynä ei ole myrkyllinen eikä ärsyttävä, ja liuos on puskuroimaton.

Edullisessa suoritusmuodossa jodiforiliuos sisältää ei-ärsyttävää silmälääkeliuosta, joka on mikrobeja tuhoavaa ja stabiili U.S.P.-standardien mukaan, mutta jota liuosta ei ole puskuroitu. Tässä suoritusmuodossa ei alkalisoiva aine ole tehokkaassa määrässä käytettynä myrkyllinen eikä silmää ärsyttävä. Riittävä määrä ainetta lisätään edullisesti liuoksen saattamiseksi oleellisesti isotoniseksi ihmisen kyynelnesteen suhteen.

Edullisissa suoritusmuodoissa jodoforiliuos sisältää povidonijodia.

Muissa edullisissa suoritusmuodoissa esillä oleva keksintö koskee menetelmää silmälääkeliuoksen valmistamiseksi, joka sisältää oleellisesti ei-ärsyttävää, silmälääkkeeksi soveltuvaa povidonijodiliuosta, joka sisältää povidonijodia käytettävissä olevan jodin alkuperäisen määrän

ollessa noin 0,03 - noin 0,06 %, joka liuos on mikrobeja tuhoava ja puskuroimaton.

Esillä oleva keksintö koskee lisäksi menetelmää silmälääkeliuoksen valmistamiseksi, joka sisältää jodoforiliuosta, joka on stabiili U.S.P.-standardien mukaan ja joka sisältää mikrobeja tuhoavan tehokkaan määrän käytettävissä olevaa jodia, joka määrä itsekseen on riittämätön saattamaan mainitun jodoforiliuoksen stabiiliksi U.S.P.-standardien mukaan, sekä alkalisoivaa ainetta määrän, joka on tehokas saattamaan mainitun liuoksen alkuperäisen pH-arvon välille noin 2 - noin 6,5, niin että liuos on stabiili U.S.P.-standardien mukaan, liuoksen ollessa puskuroimaton.

Povidonijodiliuos on stabiili U.S.P.-standardien mukaan varastoitaessa sitä lasiastiassa. Tässä menetelmässä povidonijodia käytetään niin paljon, että käytettävissä oleva jodimäärä on tehokas liuoksen saamiseksi mikrobeja tuhoavaksi. Sopivaa alkalisoivaa ainetta lisätään määrä, joka on tehokas pitämään käytettävissä olevan jodin määrän vähintään noin 85 %:ssa ja enintään 120 %:ssa mainitun käytettävissä olevna jodin alkuperäisestä määrästä noin 3 kuukauden ajan noin 40 °C:n lämpötilassa kun silmälääkeliuosta varastoidaan lasiastiassa, ja liuos on puskuroimaton.

Povidonijodiliuos on tarkoitettu käytettäväksi silmälääkevalmisteessa, ja alkalisoiva aine mainitussa tehokkaassa määrässä käytettynä ei ole myrkyllinen eikä ärsyttävä.

Silmää voidaan käsitellä mikrobeja tuhoavalla valmisteella, joka on stabiili U.S.P.-standardien mukaan. Voidaan valmistaa povidonijodiliuos, jossa on tehokas määrä käytettävissä olevaa jodia liuoksen saamiseksi mikrobeja tuhoavaksi, mutta joka mainitussa määrässä käytettynä on itsekseen riittämätön saamaan liuoksen stabiiliksi U.S.P.-standardien mukaan, ja sopivaa alkalisoivaa ainetta lisätään määrä, joka on tehokas pitämään käytettävissä olevan jodin mainitun määrän vähintään noin 85 %:ssa ja enintään

120 %:ssa mainitun käytettävissä olevan jodin alkuperäisestä määrästä noin 3 kuukauden ajan noin 40 °C:n lämpötilassa. Alkalisoiva aine mainitussa tehokkaassa määrässä käytettynä ei ole myrkyllinen eikä ärsyttävä ja liuos on puskuroimaton. Liuos saatetaan oleellisesti isotoniseksi ihmisen kyynelnesteen suhteen ja varastoidaan lasiastiassa vähintään 3 viikkoa. Sen jälkeen silmää käsitellään mikrobeja tuhoavalla liuoksella panemalla riittävä määrä liuosta silmän ulkopinnalle.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Alkuainejodin ja eräiden orgaanisten polymeerien, esim. polyvinyylipyrrolidonin ja detergenttipolymeerien, yhdistelmästä on käytetty nimitystä jodofori. Jodoforin muodostamiseen käytettyjen orgaanisten polymeerien molekyylipainot ja ketjunpituudet vaihtelevat laajalla alueella ja polymeerit voivat olla luonteeltaan joko ionisoituvia tai ei-ionisoituvia ja niillä voi lisäksi olla joko pinta-aktiivisia tai ei-pinta-aktiivisia ominaisuuksia. Jodin ja orgaanisen polymeerin välillä on löysä sidos kompleksin muodostamista varten. Voidaan valmistaa vesiliuoksia, joiden jodipitoisuus on enintään noin 30 %.

Yleinen menetelmä jodoforikompleksin valmistamiseksi on saattaa keskenään läheiseen kosketukseen kaksiatominen alkuainejodi ja valittu polymeeri, joko kuivassa tai jauhemaisessa muodossa tai sopivan liuottimen läsnäollessa. Lämpöä voidaan käyttää kompleksin muodostumisen nopeuttamiseksi.

Reaktion tapahduttua täydellisesti saadaan kyseisen polymeerisen kantaja-aineen ja jodin muodostama kompleksi määrätyissä niiden keskinäisissä reprodusoitavissa määräsuhteissa.

Jodoforivalmistetta voidaan sen jälkeen lisätä jollain sopivalla tavalla sopivaan pakkaukseen, esillä olevan keksinnön tarkoituksia silmälläpitäen, edullisesti lasiastioihin (esim. pulloihin).

Vaikkakin PVP-I on edullinen jodofori, on esillä oleva keksintö sovellettavissa mihin tahansa jodia luovuttavaan aineeseen. Mitä tulee esillä olevan keksinnön suoritusmuotoihin, jotka kohdistuvat silmälääkeliuoksiin, tulee jodia luovuttavan aineen luonnollsestikin olla sellainen, joka tähän soveltuu so. ei-myrkyllinen ja ei-ärsyttävä.

Esimerkiksi mitä tulee muihin suoritusmuotoihin, jotka eivät ole tarkoitetut silmälääkevalmisteisiin, voivat jodoforikompleksit sisältää ei-ionisoituvia, kationisia ja anionisia detergenttejä kantaja-aineena. Näiden aineiden yksityiskohtaista tarkasteltua on löydettävissä US-patentissa nro 4 996 048 (Bhagwat ja muut), joka sisällytetään tähän viittauksena.

Esimerkkejä jodidisuoloista, joita voidaan lisätä tällaisiin jodoforivalmisteisiin, ovat natriumjodidi, kaliumjodidi, kalsiumjodidi ja sinkkijodidi, kaliumjodidin ollessa erityisen edullinen.

Jodoforivalmisteita kuvataan käytettävissä tai titrattavissa olevan jodin muodossa, jolla tarkoitetaan sitä jodia, joka vapautuu kompleksista suorittamaan mikro-organismeja tuhoavaa vaikutusta. Tällaiset käytettävissä olevan jodin määritykset eivät kuitenkaan kuvasta joko jodoforin kokonaisjodipitoisuutta tai sen mikro-organismeja tuhoavaa kykyä. Polyvinyylipyrrolidoni(povidoni)jodikompleksien jodiosa on jodoforin vesiliuoksessa erilaisten termodynaamisesti stabiilien anionisten jodilajien ja kaksiatomisen jodin muodossa. Anioniset jodin muodot kykenevät synnyttämään kaksiatomista jodia niiden vastaavien tasapainoreaktioiden tapahtuessa. Anioniset lajit eivät itse jakaudu uuttausliuottimeen, joka poistaa ainoastaan ei-ionisoituvan jodin. Tällaista jodia syntyy joditasapainoreaktion aikana ja sen uuttaminen liuottimella fraktioi tasapainotilan. Häiriintynyt tasapainoreaktio uusiutuu kohta entiselleen palauttaen uuden anionisen jodilajin, mutta nyt erilaisella konsentraatiotasolla, koska uuttausliuotin on pienentänyt vesiliuoksen aikaisemman jodipitoisuuden.

Koska mikro-organismeja tuhoavan vaikutuksen omaava jodoforin jodi on liuoksissa dynaamisessa tasapainossa ionisoituvien jodilajien kanssa, on yhden tai useamman jodilajin poistamisesta tuloksena uusien tasapainomuotojen syntyminen. Uuttava liuotin poistaa tai kuluttaa jodia jodoforiliuoksesta samalla tavalla kuin mikrobiaalinen ja orgaaninen kuormitus jodoforiliuoksen steriloivan käytön aikana. Jodoforivalmisteessa käytettävissä olevan jodin määrä mikro-organismeja tuhoavaa vaikutusta varten on tällöin se jodimäärä, joka on tasapainossa liuoksessa käyttöajankohtana. Tällainen tasapainojodipitoisuus edustaa valmisteen mikro-organismeja tuhoavaa potenssia, mutta ei valmisteen titrattua kokonaisjodipitoisuutta eikä jodimuotojen selvää jakautumista. Vaikkakin tällä alalla on määritetty jodoforiliuoksista käytettävissä olevan ja titrattavan jodin pitoisuus, on se tasapainojodi, joka on jodoforiliuoksessa olevan jodin erityinen muoto, heti käytettävissä kohdistamaan mikro-organismeja tuhoavan vaikutuksen. Tämä jodin muoto eroaa titrattavasta jodista ja muista jodoforiliuoksessa olevista jodilajeista. Tämän vuoksi on jodoforiliuoksen tasapainojodipitoisuus erotettava sen titrattavasta jodipitoisuudesta.

Jodoforivalmisteen titrattava jodipitoisuus sisältää jodoforivalmisteen (povidonijodin) jodivaraston samoin kuin liuoksessa olevan tasapainojodin.

Titrattava jodi = varastojodi + tasapainojodi.

Tasapainojodi on kuitenkin yksistään se, joka kohdistaa valmisteen mikro-organismeja tuhoavan vaikutuksen kulloinkin kysymyksessä olevana hetkenä. Se titrattavan jodipitoisuuden osa, joka jää jäljelle, kun läsnäolevan tasapainojodin määrä on vähennetty, toimii jodivarastona synnyttäen uutta tasapainojodia liuoksessa tämän kuluessa mikrobiaalisen ja bio-orgaanisen kuormituksen johdosta mikro-organismeja tuhoavan aktiviteetin vaikuttaessa, mutta ei itse kohdista tällaista mikro-organismeja tuhoavaa vaikutusta.

Jodi-ionien määrä, joka on luontaisesti jossakin PVP-I-valmisteessa, jossa käytetään PVP-I-raaka-ainetta, riippuu tämän vuoksi käytetyssä PVP-I-raaka-aineessa läsnäolevan jodi-ionimäärästä. Jos esimerkiksi PVP-I sisältää teoreettisesti laskettuna 6 paino-% jodi-ioneja niin valmiste, joka sisältää 10 paino-% PVP-I, sisältäisi 0,6 paino-% jodi-ioneja. PVP-I-raaka-ainetta, joka sisältää jodidi-ionien määrän, joka on suurempi kuin U.S.-Farmakopean määräys, voitaisiin kuitenkin myös käyttää valmistettaessa PVP-I:tä sisältävää tuotetta.

Tällöin PVP-I-valmisteessa luonnostaan läsnäolevan jodidi-ionin minimimäärä voisi olla niinkin alhainen kuin 0,0 paino-%, kun taas tällaisessa PVP-I-valmisteessa luonnostaan olevan jodidi-ionin maksimimäärä voisi olla se määrä, johon myötävaikuttaa sen valmisteen käytetty PVP-I-raaka-aine. Jos esimerkiksi teoreettiselta pohjalta laskettuna valmiste sisältää 0,36 paino-% PVP-I, ja PVP-I sisältää jodidin sallitun maksimimäärän, joka on 6,6 paino-%, niin valmisteessa on läsnä jodidia 0,0237 paino-%.

PVP-I:tä sisältävien tuotteiden osalta sallii U.S.-Farmakopea (U.S.P.) tyypillisesti 20 %:n suuruisen ylimäärän (so. 120 %) nimikkeeltä asetetusta vaatimuksesta laskettuna ja vaatii vähintään 85 % nimikkeelle asetetusta vaatimuksesta sen jälkeen kun stabiliteettiä on testattu 3 kuukautta 40 °C:ssa. Tämä on tulkittavissa siten, että 35 %:n pieneneminen on sallittua. Kysymyksen ollessa 0,3-prosenttisista PVP-I-liuoksista, on sallittu maksimiraja tällöin 0,36 % PVP-I ja minimiraja 0,25 %. 0,30-prosenttisen liuoksen stabiliteetin tulee tällöin olla yli 0,25 % PVP-I (eli 0,25 % käytettävissä olevaa jodia), jotta liuos voitaisiin katsoa stabiiliksi.

PVP-I-liuokset, joiden konsentraatio on suurempi kuin 1,0 %, ovat yleensä suhteellisen stabiileja. Tällainen PVP-I:n konsentraatio ei kuitenkaan ole sopiva monia tarkoituksia varten. Ottaen esimerkiksi huomioon silmälääkevalmisteet, ei PVP-I:n konsentraatio, joka on 1,0 % tai

suurempi, ole toivottava silmälääkevalmisteissa, koska tällaiset konsentraatiot ovat silmää ärsyttäviä.

Nyt on yllättäen keksitty, että jos konsentraatioltaan laimeita PVP-I-liuoksia ei ole puskuroitu, esim. pH-arvoon noin 5,6, vaan sen sijaan ainoastaan säädetty sopivaan pH-arvoon lisäämällä sopivaa alkalisoivaa ainetta, esim. pH-arvoon noin 4,0, käyttämällä puskuriliuoksia, säilyi PVP-I-liuoksenstabiliteetti kolmen vuoden ajan lasipulloissa, käytettäessä U.S.P:n sallimaa 20 %:n suuruista PVP-I:n ylimäärää.

PVP-I-liuoksella on edullisesti 0,3 %:n minimikonsentraatio (0,03 % käytettävissä olevaa jodia) liuoksen stabiliteetin ylläpitämiseksi U.S.P.:n stabiliteettistandardien mukaan. Nyt on lisäksi yllättäen keksitty, että alemmat PVP-I-konsentraatiot, niinkin alhaiset kuin 0,2 %, ovat yhtä tehokkaita kuin tunnetut markkinoidut tuotteet, kuten Neosporin- ja Garamycin-silmätipat, ja että PVP-I-liuokset, joiden konsentraatiot ovat niinkin alhaiset kuin 0,12 % (0,012 % käytettävissä olevaa jodia), ovat myös tehokkaita mikro-organismeja tuhoavina aineina. Vaikkakaan esillä olevan keksinnön mukaiset jodoforiliuokset eivät ole tällaisissa konsentraatioissa stabiileja U.S.P.-standardien mukaan, ovat esillä olevan keksinnön mukaiset jodoforiliuokset tällaisissa konsentraatioissa yllättäen ja oleellisesti stabiilimpia kuin aikaisemmin tunnetut jodoforiliuokset tällaisissa konsentraatioissa, ja sen vuoksi ne ovat kaikesta huolimatta käyttökelpoisia siinä suhteessa, mikä ei koske mukautumista U.S.P.-standardien mukaan.

Silmälläpitäen käyttöä silmälääkevalmisteena sisältävät esillä olevan keksinnön mukaiset stabiloidut, mikro-organismeja tuhoavat liuokset edullisesti noin 0,12 - noin 0,72 % PVP-I. Suurempaa PVP-I:n konsentraatiota voidaan käyttää, jolloin rajoittava tekijä muiden seikkojen ohella on se, että silmälääkeliuos ei saa liikaa ärsyttää silmää. Rajoittavana tekijänä PVP-I-liuosten alemmille konsentraa-

tioille on mm. stabiliteetti ja liuosten teho mikro-organismeja hävittävinä aineina.

Kuten edellä esitettiin, stabiloidaan esillä olevan keksinnön mukaiset PVP-I-liuokset lisäämällä sopivaa alkalisoivaa ainetta. Tarvittu alkalisoivan aineen määrä on se määrä, joka on tehokas ylläpitämään käytettävissä olevan jodin määrän vähintään noin 85 %:n määrässä ja enintään 120 %:n määrässä mainitun käytettävissä olevan jodin alkuperäisestä määrästä noin 3 kuukauden ajan noin 40 °C:n lämpötilassa kun liuosta säilytetään lasiastiassa. Liuosta ei ole puskuroitu.

Jos liuos valmistetaan silmälääkevalmisteeksi, niin alkalisoiva aine mainitussa tehokkaassa määrässä on ei-myrkyllinen ja edullisesti ärsyttämätön. Jokaista tällä alalla tunnettua sellaista alkalisoivaa ainetta, jota voidaan käyttää silmälääkevalmisteissa mainitussa tehokkaassa määrässä, voidaan käyttää esillä olevassa keksinnössä. Edullisissa suoritusmuodoissa on alkalisoiva aine edullisesti natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, natriumbikarbonaatti, dinatriumfosfaatti, joidenkin edellisten seokset, tai näiden kaltaiset. Erityisen edullinen alkalisoiva aine on natriumhydroksidi.

Niissä esillä olevan keksinnön suoritusmuodoissa, joissa stabiloitu jodoforiliuos ei ole tarkoitettu käytettäväksi silmälääkkeenä, ei alkalisoivan aineen valinta ole luonnollisestikaan kriittinen myrkyllisyys- ja ärsytysominaisuuksien osalta. Tällaisissa suoritusmuodoissa voidaan käyttää mitä tahansa tällä alalla tunnettua alkalisoivaa ainetta riippuen tuotteen tarkoitetusta käytöstä.

Laimean PVP-I-liuoksen, so. PVP-I-liuoksen, jonka konsentraatio on 1,0 % tai pienempi, pH-arvo on yleensä alempi kuin pH 2 riippuen PVP-I:n konsentraatiosta. PVP-I-liuoksen pH säädetään alkalisoivaa ainetta lisäämällä siksi kunnes on saavutettu välillä noin 2 - noin 6,5 oleva pH-arvo, edullisesti vähintään siihen asti kunnes stabiloitu tuote on saatu U.S.P.-standardien mukaiseksi. Alkalisoivaa

ainetta lisätään edullisemmin PVP-I-liuokseen siksi kunnes pH on saatu välille noin 2 - noin 4,5. On erityisen edullista, että alkalisoivaa ainetta (so. natriumhydroksidia) lisätään määrä, joka on tehokas säätämään PVP-I-liuoksen pH-arvon välille noin 4 - noin 4,5.

Normaalin kyynelnesteen pH on noin 7,4, vaikkakin silmän pinnan kanssa kosketuksessa olevan kyynelkalvon pH voi olla korkeampi, so. välillä 7,4 - 8,0, ilmakehään tapahtuneen hiilidioksidihäviön johdosta. On ilmoitettu, että on olemassa epämiellyttävä tila, jos pH on alle 6 tai yli 8, mutta silmä on herkempi happamille kuin alkalisille liuoksille. Silmän on myös ilmoitettu sietävän kyynelnestettä alkalisempia isotonisia liuoksia paremmin kuin mitä se sietää isotonisia liuoksia, jotka ovat happamia. Itse kyynelnesteellä on määrättyä puskurikapasiteettia, vaikkakaan se ei ole riittävän voimakasta kumoamaan sen epämukavuuden, jos käytetään voimakkaammin happamia lääkkeitä.

Yllättäen on todettu, että esillä olevan keksinnön mukaiset stabiloidut, mikro-organismeja tuhoavat, silmälääkkeeksi tarkoitetut PVP-I-liuokset ovat oleellisesti silmää ärsyttämättömiä huolimatta siitä, että näitä liuoksia ei ole puskuroitu ja niiden pH on yleensä happamalla alueella, esim. pH 4.

Kyynelnesteen isotonisuusarvo on likimain sama kuin 0,9-prosenttisen natriumkloridiliuoksen. Silmälääkeliuos, joka on isotoninen kyynelnesteen suhteen, aiheuttaa vähemmän epämukavuutta kuin sellainen, joka on hypotoninen tai hypertoninen. Tämän vuoksi on erityisen edullista, että esillä olevan keksinnön mukaiset silmälääkevalmisteet säädetään sopivan aineen avulla sellaisiksi, että ne ovat isotonisia silmän suhteen (so. ihmisen kyynelnesteen suhteen). Eräs erityisen edullinen aine on natriumkloridi.

Mikrobeja tuhoavia aineita tarvitaan yleensä silmälääkeliuoksissa. Sopivalla antimikrobiaalisella suojaaineella tulee olla laaja bakteerien kasvua ehkäisevä tai bakteerejä tappava vaikutus organismeja vastaan; sen tulee

säilyttää antimikrobiaaliset ominaisuutensa varastoinnin aikana ja lisäksi sen tulee olla vaikutukseltaan nopea, ei allergiaa aiheuttava eikä herkistävä; sillä tulee olla nopea vaikutus; olla ei-myrkyllinen ja ei-ärsyttävä; olla kemiallisesti ja farmakologisesti yhteensopiva järjestelmän muiden aineosien kanssa; olla kemiallisesti stabiili eikä sille saa tapahtua värinmuutosta; ja sen tulee olla helposti ja sopivasti liukoinen sopiviin liuottimiin.

Esillä olevan keksinnön mukaisilla stabiloiduilla PVP-I-liuoksilla on edellä luetellut edulliset ominaisuudet. Esillä olevan keksinnön mukaisilla stabioiduilla PVP-I-liuoksilla, jotka on valmistettu silmien lääkintään käytettäväksi soveltuviin konsentraatioihin, on yhtä tehokas mikrobeja tuhoava aktiviteetti kuin kaupasta saatavilla antibioottiliuoksilla, kuten Neosporin- ja Garamycin-tuotteilla ja ne ovat tällaisten tuotteiden kaltaisia niiden ei-ärsyttävien ominaisuuksien osalta. Tämän vuoksi on katsottu, että esillä olevan keksinnön mukaiset stabiloidut, mikrobeja tuhoavat PVP-I-liuokset ovat käyttökelpoisia mikrobeja tuhoavina silmälääkevalmisteina, yhdistelmätuotteina (esim. yhdistelmänä paikallisten puudutusaineiden, anti-inflammatoristen aineiden jne kanssa) esimerkiksi käytettäviksi silmä- tai korvalääkkeinä. On myös katsottu, että esillä olevan keksinnön mukaiset stabiloidut PVP-I-liuokset ovat käyttökelpoisia silmälääketuotteissa ja sen kaltaisissa suoja-aineena.

Esillä olevan keksinnön mukaisten jodoforiliuosten säilytykseen soveltuvia lasiastioita ovat edullisesti sellaiset, jotka on valmistettu farmaseuttisesti hyväksyttävästä lasista siten kuin on määritelty U.S.-Farmakopeasta tai Kansallisessa Reseptikokoelmassa (National Formulary (N.F.)). Sekä U.S.P. että N.F. määrittelevät samat neljä lasityyppiä (erittäin kestävä, boorisilikaattilasi, käsitelty soodakalkkilasi, soodakalkkilasi sekä tavalliseen tarkoitukseen soveltuva soodakalkkilasi) sekä näiden alkaliteettirajat. Lasiastiat voivat olla värittömiä, himmeitä

tai värillisiä. Kirkkaita astioita on saatavissa neljää eri tyyppiä, värittömiä, vihreitä, sinistä ja kullanruskeita. Kullanruskea lasi on eniten suositeltu.

Edullisten suoritusmuotojen yksityiskohtainen kuvaus

Seuraavat esimerkit valaisevat esillä olevan keksinnön eri piirteitä. Niitä laadittaessa ei ole millään tavalla tarkoitettu rajoittaa patenttivaatimuksia. Kussakin jäljempänä esitetyssä esimerkissä ilmoitetut aineosien prosenttimäärät on ilmaistu painoprosentteina tilavuutta kohti ellei toisin ole ilmoitettu. Jäljempänä kunkin esimerkin osalta ilmoitettu käytettävissä olevan jodin prosenttimäärä määritettiin menetelmällä, joka on esitetty U.S.-Farmakopea XXI:ssa paikallisesti käytettävän povidonijodiliuoksen osalta (sivu 864).

Esimerkki 1

Puskuroidun, laimean PVP-I:n liuoksen stabiliteetin määrittämiseksi valmistetaan seuraava 0,3-prosenttinen PVP-I-liuos, puskuroituna pH-arvoon 5,4, käyttämättä stabilisaattoreita tai jodia luovuttavia ainelajeja:

Taulukko 1

0,3-prosenttinen PVP-I-liuos - puskuroitu

Aineosa	**Prosenttimäärä**
PVP-I*	0,3
Igepal CO-630	0,004
Methocel E4M	0,5
yksiemäksistä natriumfosfaattia	0,76
kaksiemäksistä natriumfosfaattia	0,435
natriumhydroksidia (5-prosenttinen)	tarpeen mukaan pH-arvoon 5,4 asti
puhdistettua vettä	tarpeen mukaan 100 %:iin asti

*(ynnä 0,06 %:n suuruinen U.S.P.:n sallima ylimäärä)

Nopeutettuja stabiliteetin tutkimuksia suoritettiin edellä esitetylle valmisteelle. PVP-I-liuokselle asetetun stabiliteetin määritelmän puitteissa pysymiseksi, jonka stabiliteetin määrittelee U.S.P 0,3-prosenttisille PVP-I-liuoksille, oli sallittu maksimiraja edellä esitetylle valmisteelle 0,36 % PVP-I ja minimiraja 0,25 % PVP-I. 0,30-prosenttisen liuoksen stabiliteetin on tällöin oltava yli 0,25 % PVP-I (eli 0,025 % käytettävissä olevaa jodia), jotta se voitaisiin katsoa stabiiliksi. Valmiste alitti tämän tason kolmen kuukauden kuluttua huoneen lämpötilassa ja yhden kuukauden kuluttua 40 °C:ssa ja 80 %:n suhteellisessa kosteudessa. Tämän vuoksi näiden liuosten stabiliteettiä ei voitu ylläpitää lasipulloissa.

Esimerkki 2

Valmistettiin ei-isotoninen 0,3-prosenttinen PVP-I-liuos, jota ei puskuroitu edellä mainittuun pH-arvoon 5,4, vaan säädettiin ainoastaan pH-arvoon 4,0. Tämän liuoksen valmistusohje oli seuraavanlainen:

Taulukko 2

0,3-prosenttinen PVP-I, ei-puskuroitu, ei-isotoninen

Aineosa	**Prosenttimäärä**
PVP-I*	0,30
Igepal CO-630	0,004
Methocel E4M	0,5
natriumhydroksidia	tarpeen mukaan pH-arvoon 4,0 asti
puhdistettua vettä	tarpeen mukaan 100 %:iin asti

*(ynnä 0,06 %:n suuruinen U.S.P.:n sallima ylimäärä)

Valmistettiin kolme edellä olevan reseptin mukaista erää ja testattiin niiden stabiliteetti. Tulokset esitetään seuraavassa taulukossa 3.

Taulukko 3

Erä 1 - betadiinisilmälääketippoja

Testausaika	Käytettävissä olevaa jodia (paino-%/til-%) (0,025-0,036 %)	pH (2,5-4,2)	Ulkonäkö	Viskositeetti (10 - 30 cp)
Alussa	0,036%	4,44	kirkas viskoosinen ruskeanvärinen	25,3
		Huoneenlämpötila		
3 kk	0,035%	4,06	ei muutosta	24,3
6 kk	0,035%	3,99	- " -	-
9 kk	0,032%	3,89	- " -	-
12 kk	0,033%	3,97	- " -	22,1
18 kk	0,034%	3,70	- " -	-
24 kk	0,031%	3,78	- " -	24,8
36 kk	0,028%	3,55	- " -	19,4
		37°C, suhteellinen kosteus 80 %		
1 kk	0,032%	3,90	ei muutosta	21,0
2 kk	0,031%	3,83	- " -	-
3 kk	0,031%	3,80	- " -	22,4

Erä 2 betadiinisilmälääketippoja

Testaus-aika	Käytettävissä olevaa jodia (paino-%/til-%) (0,025-0,036 %)	pH (2,5-4,2)	Ulkonäkö	Viskositeetti (10 - 30 cp)
Alussa	0,036%	4,36	kirkas viskoosinen ruskeanvärinen	21,8
		Huoneenlämpötila		
3 kk	0,034%	4,09	ei muutosta	23,8
6 kk	0,035%	3,96	- " -	-
9 kk	0,031%	3,88	- " -	-
12 kk	0,030%	3,82	- " -	22,8
18 kk	0,029%	3,80	- " -	-
24 kk	0,025%	3,73	- " -	21,9
36 kk	0,0265%	3,51	- " -	22,2
		37°C, suhteellinen kosteus 80 %		
1 kk	0,030%	3,85	ei muutosta	19,8
2 kk	0,030%	3,79	- " -	-
3 kk	0,029%	3,82	- " -	21,1

Erä 3 - betadiinisilmälääketippoja

Testaus-aika	Käytettävissä olevaa jodia (paino-%/til-%) (0,025-0,036 %)	pH (2,5-4,2)	Ulkonäkö	Viskositeetti (10 - 30 cp)
Alussa	0,036%	4,35	kirkas viskoosinen ruskeanvärinen	21,1
		Huoneenlämpötila		
3 kk	0,035%	4,08	ei muutosta	22,4
6 kk	0,033%	3,81	- " -	-
9 kk	0,032%	3,84	- " -	-
12 kk	0,031%	3,86	- " -	20,2
18 kk	0,030%	3,8	- " -	-
24 kk	0,027%	3,69	- " -	20,8
36 kk	0,0265%	3,49	- " -	18,9
		37°C, suhteellinen kosteus 80 %		
1 kk	0,031%	3,80	ei muutosta	20,2
2 kk	0,029%	3,73	- " -	-
3 kk	0,027%	3,75	- " -	19,2

Yllättäen havaittiin, että PVP-I-liuoksen stabiliteetti säilyi kolmen vuoden ajan kullanruskeissa lasipulloissa käytettäessä USP:n sallimaa 20 %:n suuruista ylimääräistä PVP-I:n lisämäärää.

Esimerkki 3

Lisätutkimuksia suoritettiin tarkoituksella määrittää vaikutus stabiliteettiin, kun 0,3-prosenttiset PVP-I-liuokset säädettiin isotonisuuteen. Testattu resepti esitetään seuraavassa taulukossa 4:

Taulukko 4

0,3-prosenttinen PVP-I, ei-puskuroitu, isotoninen

Aineosa	**Prosenttimäärä**
PVP-I*	0,30
Igepal CO-630	0,004
Methocel E4M	0,50
natriumkloridia	0,85
natriumhydroksidia pH-arvoon 4,0 asti	tarpeen mukaan
puhdistettua vettä	tarpeen mukaan 100 %:iin asti

*(ynnä 0,06 %:n suuruinen U.S.P.:n sallima ylimäärä)

Valmistettiin kolme edellä olevan reseptin mukaista erää ja niiden stabiliteetti testattiin. Tulokset esitetään seuraavassa taulukossa 5:

Taulukko 5

Erä 1 - betadiinisilmätippoja

Testaus-aika	Käytettävissä olevaa jodia (paino-%/til-%) (0,025-0,036 %)	pH (2,5-4,2)	Ulkonäkö	Viskositeetti (10 - 30 cp)
Alussa	0,036%	3,92	kirkas viskoosinen ruskeanvärinen	22,4
		Huoneenlämpötila		
3 kk	0,036%	3,83	ei muutosta	22,4
6 kk	0,034%	3,73	- " -	22,4
9 kk	0,032%	3,65	- " -	-
12 kk	0,032%	3,63	- " -	19,2
18 kk	0,028%	3,60	- " -	-
24 kk	0,029%	3,58	- " -	19,8
36 kk	0,028%	3,54	- " -	17,1
		37°C, suhteellinen kosteus 80 %		
1 kk	0,029%	3,64	ei muutosta	18,6
2 kk	0,029%	3,60	- " -	-
3 kk	0,029%	3,64	- " -	17,9

Erä 2 betadiinisilmälääketippoja

Testaus-aika	Käytettävissä olevaa jodia (paino-%/til-%) (0,025-0,036 %)	pH (2,5-4,2)	Ulkonäkö	Viskositeetti (10 - 30 cp)
Alussa	0.035%	4 04	kirkas viskoosinen ruskeanvärinen	21.4
		Huoneenlämpötila		
3 kk	0,035%	4,00	ei muutosta	22,4
6 kk	0,033%	3,89	- " -	-
9 kk	0,032%	3,83	- " -	-
12 kk	0,030%	3,79	- " -	19,5
18 kk	0,031%	3,70	- " -	-
24 kk	0,028%	3,62	- " -	19,7
36 kk	0,028%	3,51		17,7
		37°C, suhteellinen kosteus 80 %		
1 kk	0,031%	3,81	ei muutosta	19,2
2 kk	0,031%	3,72	- " -	-
3 kk	0,030%	3,78	- " -	19,2

Erä 3 - betadiinisilmälääketippoja

Testaus-aika	Käytettävissä olevaa jodia (paino-%/til-%) (0,025-0,036 %)	pH (2,5-4,2)	Ulkonäkö	Viskositeetti (10 - 30 cp)
Alussa	0,036%	4,08	kirkas viskoosinen ruskeanvärinen	21,1
		Huoneenlämpötila		
3 kk	0,034%	3,92	ei muutosta	21,8
6 kk	0,034%	3,77	- " -	-
9 kk	0,032%	3,69	- " -	-
12 kk	0,034%	3,67	- " -	19,5
18 kk	0,031%	3,60	- " -	-
24 kk	0,030%	3,59	- " -	19,8
36 kk	0,029%	3,44	- " -	16,0
		37°C, suhteellinen kosteus 80 %		
1 kk	0,032%	3,71	ei muutosta	18,6
2 kk	0,031%	3,62	- " -	-
3 kk	0,030%	3,67	- " -	19,2

Kuten edellä esitetyistä tuloksista voidaan todeta, ei stabiliteettia vaaranneta tekemällä PVP-I-liuos isotoniseksi.

Suoritettiin vielä eräs tutkimus käyttäen reseptiä, joka on esitetty taulukossa 4 ja pakattu muovipulloihin. Stabiliteettikokeen tulokset esitetään seuraavassa taulukossa 6 (vertailuerät 1 ja 2).

Taulukko 6

Vertailuerä 1 - betadiinisilmälääketippoja

Testaus-aika	Käytettävissä olevaa jodia (paino-%/til-%) (0,025-0,036 %)	pH (2,5-4,2)	Ulkonäkö	Viskositeetti (10 - 30 cp)
Alussa	0,036%	3,90	kirkas punaruskea liuos, vapaa hiukkasmaisesta aineesta	15,36
		37°C, suhteellinen kosteus 80 %:		
1 kk	0,021%	3,52	vaaleankullanruskea liuos	-
2 kk	0,013%	3,24	vaaleankullanruskea liuos	-

Vertailuerä 2 - betadiinisilmälääketippoja

Testaus-aika	Käytettävissä olevaa jodia (paino-%/til-%) (0,025-0,036 %)	pH (2,5-4,2)	Ulkonäkö	Viskositeetti (10 - 30 cp)
Alussa	0,036%	3,90	kirkas punaruskea liuos, vapaa hiukkasmaisesta aineesta	15,36
		37°C, suhteellinen kosteus 80 %:		
1 kk	0,004	3,50	hyvin vaaleankeltaisen kullanruskea	-
2 kk	0,002	3,23	hyvin vaaleankeltaisen kullanruskea	-

Muovipulloissa säilytettyjen vertailuerien 1 ja 2 stabiliteetti ei säilynyt edes yhtä kuukautta, koska kaikki liuokset muuttuivat värittömiksi (mikä osoittaa PVP-I:n häviämisen.

Esimerkit 4 - 6

Lisätutkimuksia suoritettiin kullanruskeisiin pulloihin pakattujen PVP-I-liuosten erilaisilla konsentraatioilla. Valmistetut liuokset esitetään seuraavassa olevassa taulukossa 7:

Taulukko 7

Aineosa	%	%	%
PVP-I	0,2*	0,4*	0,5*
Igepal CO-630	0,004	0,004	0,004
Methocel E4M	0,4	0,4	0,4
natriumkloridia	0,85	0,85	0,85
natriumhydroksidia (5-prosenttinen)	pH-arvoon 4,0 asti	pH-arvoon 4,0 asti	pH-arvoon 4,0 asti
puhdistettua vettä	100 %:iin asti	100 %:iin asti	100%:iin asti

*Ynnä 20 %:n lisämäärä, joka on USP:n sallima suurin lisämäärä.

Edellä olevien reseptien mukaiset valmiste-erät valmistettiin ja niiden stabiliteetti testattiin. Tulokset esitetään seuraavassa taulukossa 8:

Taulukko 8

PVP - ei-puskuroituja, isotonisia 0,2 %

PVP-I sisältäviä silmälääketippoja

Testaus-aika	Käytettävissä olevaa jodia (paino-%/til-%) (0,025-0,036 %)	pH (2,5-4,2)	Ulkonäkö	Viskositeetti (10 - 30 cp)
Alussa	0,025%	3,90	kirkas punaruskea liuos, vapaa hiukkasmaisesta aineesta	11,61
		Huoneenlämpötila		
3 kk	0,021%	3,80	ei muutosta	12,80
6 kk	0,023%	3,78	- " -	-
9 kk	0,019%	3,70	- " -	-
12 kk	0,021%	3,60	- " -	-
18 kk	0,019%	3,60	- " -	-
24 kk	0,016%	3,56	- " -	-
36 kk	0,017%	3,59	- " -	-
		37°C, suhteellinen kosteus 80 % :		
1 kk	0,020%	3,78	ei muutosta	-
2 kk	0,019%	3,69	- " -	-
3 kk	0,017%	3,63	- " -	11,52

0,4 % PVP-I sisältäviä silmälääketippoja

Testaus-aika	Käytettävissä olevaa jodia (paino-%/til-%) (0,034-0,048 %)	pH (2,5-4,2)	Ulkonäkö	Viskositeetti (10 - 30 cp)
Alussa	0,048%	3,83	kirkas punaruskea liuos, vapaa hiukkasmaisesta aineesta	11,90
3 kk	0,044%	3,71	ei muutosta	12,16
6 kk	0,048%	3,60	- " -	-
9 kk	0,043%	3,52	- " -	-
12 kk	0,042%	3,50	- " -	-
18 kk	0,041%	3,45	- " -	-
24 kk	0,040%	3,41	- " -	-
36 kk	0,0399%	3,39	- " -	-
	37°C, suhteellinen kosteus 80 %			
1 kk	0,042%	3,61	ei muutosta	-
2 kk	0,042%	3,55	- " -	-
3 kk	0,042%	3,43	- " -	10,56

0,6 % PVP-I sisältäviä silmälääketippoja

Testaus-aika	Käytettävissä olevaa jodia (paino-%/til-%) (0,0425-0,06 %)	pH (2.5-4.2)	Ulkonäkö	Viskositeetti (10 - 30 cp)
Alussa	0,058%	3,90	kirkas punaruskea liuos, vapaa hiukkasmaisesta aineesta	13,70
3 kk	0,056%	3,87	ei muutosta	11,52
6 kk	0,057%	3,61	- " -	-
9 kk	0,054%	3,52	- " -	-
12 kk	0,053%	3,40	- " -	-
18 kk	0,051%	3,42	- " -	-
24 kk	0,048%	3,37	- " -	-
36 kk	0,047%	3,36	- " -	-
	Huoneenlämpötila			
1 kk	0,054%	3,57	ei muutosta	-
2 kk	0,053%	3,55	- " -	-
3 kk	0,052%	3,74	- " -	10,24
	37°C, suhteellinen kosteus 80 %			

Edellä esitetyistä tuloksista todettiin, että 0,2-prosenttinen liuos oli stabiili vain 18 kuukautta, kun taas 0,4-prosenttinen ja 0,5-prosenttinen liuos olivat stabiileja vähintään 3 vuotta.

Esimerkit 7 - 10

PVP-I-liuoksia, joiden konsentraatiot olivat 0,02 %, 0,03 %, 0,04 % ja 0,05 %, valmistettiin esimerkeissä 3 - 6 esitettyjen reseptien mukaisesti. Näitä liuoksia testattiin in vitro mikrobiologisesti kahta kaupasta saatavaa tuotetta vastaan.

Tappamisaikatestit suoritettiin käyttämällä sarjaa gram-negatiivisten ja gram-positiivisten organismien log-faasiviljelmiä, joita organismeja olivat Gentamicinia kestävä Pseudomodnas aeruginosa ja valitut virukset. Käytettyjä vertailukohteita olivat Neosporinin ja Garamycinin silmälääkevalmisteet (vastaavawsti vertailuesimerkit A ja B). Bakteerinäytteitä otettiin 30 sekunnin, 1, 2, 5, 10 ja 15 minuutin kuluttua ja siirrettiin viljelyväliaineeseen, joka sisälsi jodin inaktivaattoreita. Vastaavalla tavalla otettiin näytteitä virusten tappamisaikatesteissä yhden minuutin kuluttua ja siirrettiin inaktivoivaan väliaineeseen. Saadut tulokset esitetään taulukossa 9 ja taulukossa 10:

Taulukko 9 - bakteerientappotestit

Esimerkki	7	8	9	10	A	B
Käytettävissä olevaa jodia (paino-%/-til-%)	0,02	0,03	0,04	0,05	0,0	0,0
Organismi	Tappamisaika (sekunneissa ellei toisin ole mainittu)					
C. albicans	<30	<30	<30	<30	<30	<30
P. mirabilis	<30	<30	<30	<30	<15	3 min
Ps. aeruginosa	2 min	2 min	<30	<30	<30	5 min
Ps.aeruginosa, Gm+	2 min	<30	<30	<30	10min	>15min
Ps.aeruginosa, Gm+	5 min	<30	<30	<30	>15min	>15min
Ps.aeruginosa, Gm+	1 min	<30	<30	<30	>15min	>15min
S. aureus	1 min	<30	<30	<30	>15min	<30
E. coli	<30	<30	<30	<30	<30	5min
S. pneumoniae	<30	<30	<30	<30	>15min	<30
N. gonorrhea	<30	<30	<30	<30	<30	<30

(bakteereja tappava aktiviteetti = 10^6 log-faasiviljelmän tappoa näytteenottoajankohtana)

Taulukko 10 - virustentappotestit

Esimerkki	7	8	9	10	A	B
Käytettävissä olevaa jodia (paino-%/-til-%)	0,02	0,03	0,04	0,05	0,0	0,0

Anti-virusaktiviteetti

Virustentappoarvio näytteenottoajankohtana yhden minuutin kuluttua

Organismi						
HSV-II	≥99,999	≥99,999	≥99,999	≥99,999	≥99,999	≥99,999
Adenovirus8	90	0	90	0	0	0
Adenovirus 19	90	90	90	99	90	90

Tällöin oli yllättävää todeta lisäksi, että suoritettaessa in vitro bakteerien ja virustentappoaikatestejä alhaiset PVP-I-konsentraatiot, niinkin alhaiset kuin 0,2-prosenttiset, ovat yhtä tehokkaita kuin tunnetut mark-

kinoidut tuotteet, kuten Neosporin- ja Garamycin-silmätipat.

Esimerkin 8 mukaisia PVP-I-silmälääketippoja testattiin silmien turvallisuuden kannalta ennen kuin joukko niitä hyväksyttiin ihmisiä koskeviin kliinisiin kokeisiin. Kaksi pientä lääkepulloa otettiin steriileistä lääkepulloista, jotka oli pantu sivuun kliinisiä kokeita varten. 0,1 ml:n suuruinen näyte kustakin testatusta lääkepullosta tiputettiin jokaisen kuudesta albinokaniineista yhteen silmään. Eläimiä tarkkailtiin 72 tunnin ajan ilmenisikö merkkejä silmän sarveiskalvon tai sidekalvon ärtymisestä. 72 tunnin pituisen testijakson päätyttyä saadut tulokset osoittivat, että molempien testipullojen sisällöt eivät olleet ärsyttäviä tässä silmän turvallisuuden standardikokeessa.

Esimerkit 11 - 12

Esimerkeissä 11 ja 12 suoritettiin edellä olevien esimerkkien 7 - 10 mukainen tutkimus, jolloin määritettiin vastaavasti PVP-I-liuosten antimikrobiaalinen vaikutus, jolloin kyseinen liuos oli niin laimea kuin 0,12-prosenttinen (esimerkki 11) ja niin konsentroitu kuin 0,60-prosenttinen (esimerkki 12). Reseptit, joilla saavutettiin nämä tulokset, esitetään vastaavasti taulukoissa 11 ja 12, ja tulokset esitetään jäljempänä olevassa taulukossa 13:

Taulukko 11

0,12 % PVP-I, ei-puskuroitu, isotoninen

Aineosa	**Prosenttimäärä**
PVP-I	0,12
Igepal CO-630	0,004
Methocel E4M	0,50
natriumkloridia	0,90
natriumhydroksidia (5-prosenttinen)	tarpeen mukaan pH-arvoon 4,0 asti
puhdistettua vettä	tarpeen mukaan 100 %:iin asti

Taulukko 12

0,6 % PVP-I, ei-puskuroitu, isotoninen

Aineosa	**Prosenttimäärä**
PVP-I	0,60
Igepal CO-630	0,004
Methocel E4M	0,50
natriumkloridia	0,90
natriumhydroksidia (5-prosenttinen)	tarpeen mukaan pH-arvoon 4,0 asti
puhdistettua vettä	tarpeen mukaan 100 %:iin asti

Taulukko 13

Testi - tappaminen in vitro

Organismi	Esimerkki 11	Esimerkki 12
N. gonorrhoreae	>15 min.	<30 sec.
C. albicans	1 min	<30 sec.
P. Mirabilis	2 min	<30 sec.
Ps. aeruginosa	>15 min.	<30 sec.
S. aureus	3 min.	<30 sec.
E. coli	>15 min.	<30 sec.
G. vaginale	5 min.	<30 sec.
S. epidermidis	2 min.	<30 sec.
H. simplex II*	3 log kill	3 log kill

Edellä saaduista tuloksista voidaan nähdä, että PVP-I-liuokset, jotka ovat vähintään niin laimeita kuin 0,12 % PVP-I sisältäviä (0,012 % käytettävissä olevaa jodia) ja vähintään niin konsentroituja kuin 0,60 % PVP-I sisältäviä (0,060 % käytettävissä olevaa jodia), ovat myös tehokkaita anti-mikrobiaalisina aineina.

Esimerkit 13 - 15

Esimerkeissä 13 ja 14 suoritettiin kaniinin silmän ärsytystutkimuksia tarkoituksella verrata PVP-I:n ei-puskuroitujen, ei-isotonisten liuosten, joiden pH-arvo on 4 (esimerkki 13), ja ei-puskuroitujen, isotonisten PVP-I-liuosten, joiden pH-arvo on 4, ominaisuuksia pH-arvoon 5,6

puskuroitujen isotonisten PVP-I:n liuosten (vertailuesimerkki C; ei stabiili) ominaisuuksiin. Samassa tutkimuksessa suoritettiin kaniinin silmän ärsytystutkimukset vertailukohteena olevalla ruokasuolaliuoksella ja kahdella kaupasta saatavissa olevalla tuotteella, Neosporinilla ja Herplexillä. Esimerkkien 13 ja 14 samoin kuin vertailuesimerkin C reseptit esitetään seuraavassa taulukossa 7:

Taulukko 14

Esimerkki	13	14	C
Aineosa	%	%	%
PVP-I	0,3*	0,3*	0,3*
Igepal Co-630	0,004	0,004	0,004
Methocel E4M	0,5	0,5	0,5
natriumkloridia	0,50	0,0	0,90
1-emäksistä natrium-fosfaattia	0,76	0,0	0,0
2-emäksistä natrium-fosfaattia	0,047	0,0	0,0
natriumhydroksidia (5-prosenttinen)	pH-arvoon 5,6 asti	pH-arvoon 4,0 asti	pH-arvoon 4,0 asti
puhdistettua vettä	100 %:iin asti	100 %:iin asti	100 %:iin asti

*ynnä 20 %:n lisämäärä, joka on USP:n sallima suurin lisämäärä.

Tulokset osoittivat, että esimerkkien 13 ja 14 ei-puskuroidut liuokset, joiden pH-arvo oli 4, (sekä isotoniset että ei-isotoniset) olivat ei-ärsyttäviä, samoin kuin vertailuesimerkin C puskuroitu liuos. Tämä tulos ei ollut odotettavissa PVP-I:n liuoksen alhaisen pH-arvon vuoksi. Pikemminkin odotettiin, että ainoastaan PVP-I-liuokset, joiden pH-arvo oli yli 5, olisivat ei-ärsyttäviä.

Samassa tutkimuksessa suoritettiin kaniinin silmän ärsytystukimus esimerkin 12 PVP-I-liuoksella (0,60-prosenttinen PVP-I-liuos; 0,060 käytettävissä olevaa jodia). Tämänkin liuoksen todettiin olevan ei-ärsyttävä.

Lopuksi suoritettiin esimerkissä 15 umpimähkäinen parittain suoritettu "miellyttävyys"-vertailu kolmellakymmenellä normaalilla vapaaehtoisella henkilöllä käyttämällä stabiloitua, ei-puskuroitua isotonista 0,3 % PVP-I sisältävää liuosta, jonka resepti on esitetty esimerkissä 14, Garamycin-nimistä silmälääkeliuosta ja Sodium Sulamyd-nimistä silmälääkeliuosta. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että tilastollisesti ei ole mitään huomattavia eroja epämukavuudessa näiden kolmen liuoksen välillä.

Edellä esitetyt esimerkit eivät ole tarkoitetut olemaan ainoita. Monet muut esillä olevan keksinnön variaatiot olisivat ilmeisiä tämän alan ammattimiehille ja ne on tarkoitettu sisällytettäviksi oheisten patenttivaatimusten puitteisiin.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä mikrobisidaalisen silmälääkeliuoksen valmistamiseksi, joka sisältää jodoforiliuosta ja on stabiili U.S.P.-standardien mukaan varastoitaessa sitä lasisessa astiassa, t u n n e t t u siitä, että käytetään korkeintaan 1 prosenttista jodoforiliuosta, jolloin mainittu jodoforiliuos aikaansaa käytettävissä olevien jodi-ionien suhteen mikrobisidaalisesti tehokkaan määrän, joka mikrobisidaalisesti tehokas määrä ei saa mainittua liuosta stabiiliksi, ja

lisätään sopivaa alkalisoivaa ainetta määrä, joka on tehokas pitämään mainitun, käytettävissä olevien jodi-ionien määrän arvossa, joka on vähintään noin 85 % ja enintään 120 % mainitusta käytettävissä olevien jodi-ionien alkuperäisestä määrästä, noin 3 kuukauden ajan noin 40 °C:n lämpötilassa, kun mainittua liuosta säilytetään lasiastiassa, niin että mainittu alkalisoiva aine mainitussa tehokkaassa määrässä käytettynä ei ole myrkyllinen eikä ärsyttävä, ja liuos on puskuroimaton.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lisätään lisäksi tehokas määrä natriumkloridia mainitun liuoksen saamiseksi oleellisesti isotoniseksi ihmisen kyynelnesteen suhteen.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä ärsyttämättömän, mikrobisidaalisen, jodoforiliuosta sisältävän silmälääkeliuoksen valmistamiseksi, joka on stabiili U.S.P.-standardien mukaan säilytettäessä sitä lasiastiassa, t u n n e t t u siitä, että käytetään mainittua jodoforiliuosta riittävä määrä mainitun silmälääkeliuoksen saamiseksi, joka sisältää aluksi noin 0,03 - noin 0,06 % käytettävissä olevia jodi-ioneja, ja

lisätään sopivaa alkalisoivaa ainetta määrä, joka on tehokas pitämään mainitun, käytettävissä olevien jodi-ionien määrän arvossa, joka on vähintään noin 85 % ja enintään 120 % mainitusta käytettävissä olevien jodi-ionien alkuperäisestä määrästä, noin 3 kuukauden ajan noin 40 °C:n

lämpötilassa, kun mainittua liuosta säilytetään lasiastiassa, ja liuos on puskuroimaton.

4. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että silmälääkeliuos on jodoforiliuos, joka sisältää povidonijodia.

5. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että mainittu alkalisoiva aine on valittu ryhmästä, johon kuuluvat natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, natriumbikarbonaatti, dinatriumfosfaatti ja näiden seokset.

6. Minkä tahansa edeltävän patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että mainittu alkalisoiva aine sisältää natriumhydroksidia.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että mainittu alkalisoiva aine sisältää riittävän määrän natriumhydroksidia liuoksen pH:n säätämiseksi lähtöarvoon, joka on välillä noin 2 - noin 6,5.

8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että silmälääkeliuoksen pH on välillä noin 4 - noin 4,5.

9. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että silmälääkeliuos on isotoninen ihmisen kyynelnesteen suhteen.

10. Patenttivaatimuksen 7 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että lisäksi lisätään tehokas määrä natriumkloridia mainitun liuoksen saamiseksi isotoniseksi ihmisen kyynelnesteen suhteen.

11. Minkä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 10 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että

lisätään mainittua alkalisoivaa ainetta määrä, joka on tehokas pitämään mainittu, käytettävissä olevien jodi-ionien määrän arvossa, joka on vähintään noin 85 % ja enintään 120 % mainitusta, käytettävissä olevien jodi-ionien alkuperäisestä määrästä, noin 3 kuukauden ajan noin 37 °C:n lämpötilassa, kun mainittua liuosta säilytetään lasiastiassa.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en mikrobicidal ögonläkemedelslösning som innehåller en jodoforlösning och som är stabil enligt U.S.P.-standarder vid lagring av den i ett glaskärl, kännetecknat av att man använder en högst 1-procentig jodoforlösning, varvid nämnda jodoforlösning i förhållande till tillgängliga jodjoner åstadkommer en mikrobicidalt effektiv mängd, vilken mikrobicidalt effektiva mängd inte får nämnda lösning att bli stabil och

ett lämpligt alkaliserande ämne tillsätts i en mängd som är lämplig för att hålla mängden av tillgängliga jodjoner vid ett värde som är minst ca 85 % och högst 120 % av den ursprungliga mängden av tillgängliga jodjoner under en tid av ungefär 3 månader vid en temperatur av ca 40 °C, då nämnda lösning förvaras i ett glaskärl så att det alkaliserande ämnet, då det används i nämnda effektiva mängd, inte är giftigt eller irriterande, och lösningen inte buffras.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, kännetecknat av att dessutom tillsätts en effektiv mängd natriumklorid för att få nämnda lösning att bli väsentligen isotonisk i förhållande till mänsklig tårvätska.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 för framställning av en icke irriterande mikrobicidal ögonläkemedelslösning som innehåller en jodoforlösning och som är stabil enligt U.S.P.-standarder vid lagring av den i ett glaskärl, kännetecknat av att

nämnda jodoforlösning används i en tillräcklig mängd för att åstadkomma nämnda ögonläkemedelslösning som initialt innehåller ca 0,03 - ca 0,06 % tillgängliga jodjoner och

ett lämpligt alkaliserande ämne tillsätts i en mängd som är effektiv för att hålla nämnda mängd tillgängliga jodjoner vid ett värde som är minst ca 85 % och högst 120 % av den ursprungliga mängden av tillgängliga jodjoner

under en tid av ungefär 3 månader vid en temperatur av ca 40 °C, då nämnda lösning förvaras i ett glaskärl och lösningen inte buffras.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3, kännetecknat av att ögonläkemedelslösningen är en jodoforlösning som innehåller povidonjod.

5. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, kännetecknat av att nämnda alkaliserande ämne har valts ur en grupp som omfattar natriumhydroxid, kaliumhydroxid, natriumbikarbonat, dinatriumfosfat och blandningar därav.

6. Förfarande enligt något av de föregående patentkraven, kännetecknat av att nämnda alkaliserande ämne innehåller natriumhydroxid.

7. Förfarande enligt patentkrav 6, kännetecknat av att nämnda alkaliserande ämne innehåller en tillräcklig mängd natriumhydroxid för reglering av lösningens pH till ett utgångsvärde mellan ca 2 - ca 6,5.

8. Förfarande enligt patentkrav 7, kännetecknat av att ögonläkemedelslösningens pH är mellan ca 4 - ca 4,5.

9. Förfarande enligt patentkrav 5, kännetecknat av att ögonläkemedelslösningen är isotonisk i förhållande till mänsklig tårvätska.

10. Förfarande enligt patentkrav 7, kännetecknat av att dessutom tillsätts en effektiv mängd natriumklorid för att få nämnda lösning att bli isotonisk i förhållande till mänsklig tårvätska.

11. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 10, kännetecknat av att

en mängd av det alkaliserande ämnet tillsätts, vilken mängd är effektiv för att hålla nämnda tillgängliga mängd av jodjoner vid ett värde som är minst ca 85 % och högst 120 % av den ursprungliga mängden av tillgängliga jodjoner under en tid av ungefär 3 månader vid en temperatur av ca 37 °C, då nämnda lösning förvaras i ett glaskärl.