



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: A 61 K 33/18



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

639 278

⑮① Gesuchsnummer: 4031/78

⑮② Anmeldungsdatum: 14.04.1978

⑮③ Priorität(en): 16.05.1977 US 797094

⑮④ Patent erteilt: 15.11.1983

⑮⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.11.1983

⑮⑦ Inhaber:
Mundipharma AG, Basel

⑮⑧ Erfinder:
Bola Vithal Shetty, Stamford/CT (US)

⑮⑨ Vertreter:
Patentanwaltsbureau Isler & Schmid, Zürich

⑮④ Verfahren zur Herstellung von Jodophor-Präparaten.

⑮⑦ Die Herstellung von jodidfreien Jodophor-Präparaten erfolgt durch Zusatz eines Oxydationsmittels zum Jodträger. Infolge des Wegfalles von Jodidionen und freiem Jod ist die Stabilität wesentlich höher ohne Beeinträchtigung der keimtötenden Eigenschaften. Für pharmazeutische und kosmetische Präparate erübrigt sich der bisher notwendige Überschuss an Jodophor-Verbindung.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung eines organischen germiciden Jodophor-Präparates, welches im wesentlichen frei von Jodidverunreinigung ist und daher nichtkorrosiv wirkt, dadurch gekennzeichnet, dass man eine organische, jodophorbildende Verbindung mit einem Jod-Additionsmittel, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus elementarem Jod, Metalljodidsalzen, welche befähigt sind, Jodidionen freizulassen, und Jodwasserstoffsäure, in Gegenwart von 0,005 bis 1 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Reaktionsteilnehmer eines Oxidationsstabilisators aus der Gruppe bestehend aus Jodationen, Bromationen, Chloritionen, Chromationen, Hypochloritionen, Nitritionen, Permanganationen, Persulfationen und Wasserstoffperoxid, umsetzt, wodurch sich Jod an die organische jodophorbildende Verbindung anlagert, unter Bildung des entsprechenden organischen Jodophor-Präparates, welches im wesentlichen frei ist von Jodidionen und nichtkorrosiv wirkt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die organische jodophorbildende Verbindung Polyvinylpyrrolidon oder ein nichtionogenes oberflächenaktives Mittel ist.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die organische jodophorbildende Verbindung Octylphenoxypoly-(äthylenoxy)-äthanol oder Nonylphenoxypoly-(äthylenoxy)-äthanol oder das Kondensationsprodukt von Polyoxypropylenglycol mit Äthylenoxid ist.

4. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die organische jodophorbildende Verbindung ein anionisches oberflächenaktives Mittel ist.

5. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die organische jodophorbildende Verbindung ein Alkylarylsulfonat ist.

6. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die organische jodophorbildende Verbindung ein kationisches Detergens ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus quaternären Ammoniumsalzen, geradkettigen Fettsäureaminsalzen mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen in der Kette, Aminoamiden und Imidazolen.

7. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Jodadditionsmittel ein Metalljodidsalz aus der Gruppe bestehend aus Kaliumjodid, Natriumjodid, Lithiumjodid, Calciumjodid, Magnesiumjodid und Ammoniumjodid ist.

8. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Oxidationsstabilisator Kaliumjodat oder Ammoniumpersulfat ist.

9. Organisches germicides Jodophor-Präparat, hergestellt nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 1.

10. Verfahren zur Entfernung von nichtumgesetztem Jod und Jodidverunreinigungen aus einem germiciden Jodophor-Präparat, dadurch gekennzeichnet, dass man diesen Präparaten 0,001 bis 1,0 Gewichtsprozent eines Ions zusetzt, welches ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Jodationen, Bromationen, Chloritionen, Chromationen, Hypochloritionen, Nitritionen, Permanganationen, Persulfationen und Wasserstoffperoxid.

Jodophor-Präparate sind bekannte keimtötende Mittel, welche die Kombination von Jod mit einem organischen Träger, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Povidon und kationischen, anionischen und nichtionogenen Detergentien enthalten. Alle bisher bekannten Jodophor-Präparate

werden durch direkte Kombination von elementarem Jod mit dem Träger hergestellt, und die Grenzen dieses Verfahrens sind dem Fachmann bekannt. (Siehe z. B. US-PS No. 2 706 701; No. 2 826 532; No. 3 039 916; No. 2 860 080; No. 2 840 510; No. 2 759 869 und andere).

Alle im Handel erhältlichen pharmazeutischen Jodophor-Präparate weisen den inherenten Nachteil eines scharfen Falles des titrierbaren Jodgehaltes mit anschliessendem Verlust der germiciden Eigenschaften beim Stehen auf. Während viele Methoden dahin gerichtet wurden, ein praktisch reines, stabiles Jodophor-Produkt zu erhalten, besitzen alle bisher bekannten Produkte variable Mengen an Jodiden, welche das nichtumgesetzte elementare Jod auflösen und gleichzeitig als Katalysator für weitere Selbstzersetzung der Jodophor-Verbindung dienen. Diese Zersetzung der Jodophor-Verbindung und der Verlust an titrierbarem Jodgehalt führen zu einer niedrigeren Wirksamkeit der pharmazeutischen Dosierungsformen, welche diese Verbindungen enthalten, wodurch die Verwendung dieser Mittel für germicide Zwecke beschränkt wird.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung eines organischen germiciden Jodophor-Präparates, welches im wesentlichen frei von Jodidverunreinigung ist und daher nichtkorrosiv wirkt, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine organische, jodophorbildende Verbindung mit einem Jod-Additionsmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus elementarem Jod, Metalljodidsalzen, welche befähigt sind, Jodidionen freizulassen, und Jodwasserstoffsäure, in Gegenwart von 0,005 bis 1 Gewichtsprozent, bezogen auf das Gesamtgewicht der Reaktionsteilnehmer eines Oxidationsstabilisators aus der Gruppe bestehend aus Jodationen, Bromationen, Chloritionen, Chromationen, Hypochloritionen, Nitritionen, Permanganationen, Persulfationen und Wasserstoffperoxid, umsetzt, wodurch sich Jod an die organische jodophorbildende Verbindung anlagert, unter Bildung des entsprechenden organischen Jodophor-Präparates, welches praktisch frei ist von Jodidionen und nichtkorrosiv wirkt. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von Povidon-Jod, kationischen und anionischen sowie nichtionogenen Detergens-Jodophor-Verbindungen und Zusammensetzungen, welche diese enthalten, welche im wesentlichen frei sind von Jodid-Verunreinigungen und welche eine verbesserte Stabilität und eine herabgesetzte Toxizität aufweisen.

Die Erfindung ermöglicht ferner, die Bildung von Jodidionen infolge der Reduktion des titrierbaren Jodanteils des Jodophors sowohl bei der Lagerung wie auch in Lösung in einem polaren Lösungsmittel, wie Wasser oder wasserhaltige organische Lösungsmittelgemische während der Herstellung von pharmazeutischen Dosierungsformen herabzusetzen und/oder zu verhindern.

Die erfindungsgemäss erhaltenen Präparate weisen eine höhere Stabilität auf, so dass deren Jodgehalt nicht abfällt und deren germicide Wirksamkeit gleichmässig aufrechterhalten wird über lange Zeiten ohne die Notwendigkeit, überschüssige Mengen an aktiven Bestandteilen zuzusetzen.

Jod war schon lange als ausgezeichnetes Germicid bekannt, doch infolge seiner inherenten chemischen und physikalischen Grenzen war auch seine Verwendung als antiseptisches Reinigungsmittel beschränkt. Elementar-Jod weist einen hohen Dampfdruck auf, welcher einen starken Verlust der germiciden Wirksamkeit hervorruft, weil der Jodgehalt aus antiseptischen Präparaten, welche Jod als antimikrobielles Mittel enthalten, sich verflüchtigt. Ferner können germicide jodhaltige Präparate infolge des hohen Dampfdruckes nicht in Form eines Verbandes aufgetragen werden, weil eine korrosive Zerstörung der Haut auftritt.

Jod ist praktisch unlöslich in Wasser mit einer Löslichkeit von 0,096 Teilen Jod pro 100 Teile Wasser von 60 °C und daher können germicidwirksame wässrige Lösungen nicht zubereitet werden, welche Alkohol oder andere reizende Lösungsmittel erfordern. Es ist bekannt, dass wässrige Lösungen von Jod hergestellt werden können, unter Verwendung von anorganischen Jodiden als Solubilisierungshilfe, doch sind diese tiefbraun gefärbten Lösungen äusserst korrosiv sowohl gegenüber lebenden wie leblosen Substanzen. Ausserdem färben alle Präparate, welche elementares Jod enthalten, die Haut und natürliche Fasern.

Es wurden viele Versuche beschrieben, um die germiciden Eigenschaften des Jodes beizubehalten und gleichzeitig seine schädlichen korrosiven Eigenschaften und seinen hohen Dampfdruck herabzusetzen, so dass es sicher und wirksam sowohl für die Prophylaxe wie für die Behandlung von Infektionen bei Menschen und Tieren verwendet werden könnte.

Der erste Fortschritt in diesem Bestreben erfolgte durch die Bildung einer neuen komplexen Verbindung zwischen Polyvinylpyrrolidon und Jod, welche zu einer neuen Klasse von Verbindungen führte, welche als Jodphore bekannt sind. Die komplexen Verbindungen von Polyvinylpyrrolidon und Jod, auch bekannt als Povidon-Jod, setzten die schädlichen toxischen Eigenschaften des elementaren Jodes drastisch herab, während gleichzeitig das breite germicide Spektrum des elementaren Jodes beibehalten wurden, und seine Verwendung ist unterdessen in der Therapie sehr verbreitet.

Seit dem Auftreten von Povidon-Jod wurden andere Jodophor-Präparate, welche komplexe Adukte und Gemische von Jod mit organischen polymeren Verbindungen, z. B. oberflächenaktiven Mitteln sowohl des nichtionogenen wie des anionischen Typs, sind eingeführt, wobei jede Verbindung oder jedes Mittel behaupteten, zu einer Herabsetzung der destruktiven und korrosiven Eigenschaften von elementarem Jod zu führen, welche dessen Verwendung bei der Bekämpfung von Infektionen bei Menschen und Tieren begrenzte. Trotz der merklichen Fortschritte in der Herabsetzung der schädlichen und toxischen Eigenschaften des elementaren Jodes, welche durch die Klasse der Jodophor-Verbindungen erzielt wurde, fährt die Literatur fort, Nebenwirkungen zu beschreiben, welche der Gegenwart von freiem elementarem Jod in Lösung zugeschrieben werden können.

Es ist wichtig festzustellen, dass eine allgemeine Verunreinigung der ganzen Klasse von Jodophor-Präparaten in dem Jodidion besteht, und an die bekannte Eigenschaft des Jodidions zu erinnern, die Auflösung von elementarem Jod in Wasser zu erleichtern. So kann gezeigt werden, dass bei Jodiden, welche im Laufe der Herstellung eines Jodophor-Präparates oder beim Auflösen eines Jodophor-Präparates in Wasser gebildet wurden, der Jodidgehalt aus einer Reduktion des im Präparat vorhandenen Jodes herrührt oder freigesetzt wird, wenn das Jodophor in Lösung ist, um die germicide Wirkung auszuüben. Das Jodidion wirkt seinerseits als Solubilisierungshilfe für entweder schlecht umgesetztes oder nicht umgesetztes Jod, das im Produkt vorhanden ist, und dadurch entsteht freies korrosives, elementares Jod, welches zu den beschriebenen Schädigungen führen kann.

Die grundlegende Methode zur Herstellung eines Jodophor-Präparates besteht im wesentlichen darin, elementares Jod mit einem ausgewählten polymeren Träger, sei es Polyvinylpyrrolidon, ein anisches oberflächenaktives Mittel oder ein nichtionogenes oberflächenaktives Mittel, in innige Berührung zu bringen. Die üblicherweise zur Bildung von Jodophor-Präparaten verwendeten oberflächenaktiven Mittel umfassen polymere Verbindungen von verschiedenen Molekulargewichten. Die Klasse von organischen Jodophor-Präparaten besteht im allgemeinen aus zwei verschiedenen

Gruppen; die erste Gruppe, jene des Polyvinylpyrrolidonjodes, welches ein nichtreinigendes, nichtoberflächenaktives polymeres Jodpräparat darstellt, und die zweite Gruppe, welche eines Vielzahl von reinigenden, oberflächenaktiven Verbindungen und Jod umfasst.

Bei der Herstellung der Jodophor-Präparate werden im allgemeinen das elementare Jod und der polymere Träger entweder in trockener Form oder in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels vermischt. Wenn das Jodophor in trockenem Zustand hergestellt wird, kann das innige Vermischen durch Vermahlen des Jodes mit der polymeren Verbindung in einem geeigneten mechanischen Mischer während einer gewissen Dauer erfolgen. Die Vollständigkeit der Reaktion hängt von der Berührungsdauer zwischen den Reaktionsteilnehmern ab, wobei genügend Feuchtigkeit sowohl in der Atmosphäre wie im Polymer vorhanden ist, um zu ermöglichen, dass die notwendige chemische Reaktion stattfindet.

Nach vollendeter Reaktion wird ein Jodophor-Präparat erhalten, welches den polymeren Träger und Jod in reproduzierbaren Mengenverhältnissen enthält. Das Jod ist in drei Formen vorhanden, als verfügbares oder titrierbares Jod, als Jodionen und als gebundenes Jod. Die Unterscheidung zwischen diesen Formen ist auf analytischer Basis leicht durchführbar. Das verfügbare oder titrierbare Jod wird durch Auflösen einer bekannten Menge des Produktes in Wasser und Titrieren der Lösung mit 0,1N Natriumthiosulfatlösung, unter Verwendung von Stärke als Indikator, bestimmt.

Die Menge an vorhandenem Jod in Form von Jodidion wird durch Auflösen einer bekannten Menge des polymeren Präparates in Wasser und Zusatz von Natriumbisulfat-Testlösung bis zum Verschwinden der braunen Farbe bestimmt. Die Lösung wird sodann mit Salpetersäure angesäuert und ein berechnetes Volumen von 0,1N Silbernitrat-Testlösung wird zugesetzt. Die überschüssige Silbernitrat-Testlösung wird sodann mit 0,1N Ammoniumthiocyanat-Testlösung unter Verwendung von Ferriammoniumsulfat als Indikator titriert. Jeder Milliliter 0,1N Silbernitrat entspricht 12,69 mg Jod. Die Jodidionen-Konzentration wird als Differenz zwischen dem Resultat der Jodkonzentration, erhalten durch Ammoniumthiocyanat-Titration, und der Menge des titrierbaren Jodes, bestimmt durch Natriumthiosulfat-Titration, erhalten.

Zur Bestimmung der Menge an gebundenem Jod wird die gesamte Jodkonzentration durch Verbrennungsmethoden, wie sie dem Fachmann bekannt sind und z. B. von Hallet in Scott's Standard Methods of Chemical Analysis beschrieben sind, bestimmt und die Menge an gebundenem Jod durch Subtraktion der Menge an titrierbarem Jod und der Menge an Jodidion von der gesamten Jodkonzentration, wie sie durch Verbrennung bestimmt wurde, erhalten. So kann für jedes der bekannten Jodophor-Produkte gezeigt werden, dass es eine variable Menge an Jodidion enthält, welche als Co-Lösungsmittel für nichtumgesetztes und/oder schwach gebundenes elementares Jod dient, was zu potentiell toxischen Reaktionen führt, wenn ein Jodophor verwendet wird, um ein pharmazeutisches Präparat herzustellen.

Es ist bekannt, dass, wenn ein Jodophor-Präparat in wässrigem oder hydroorganischem Lösungsmittel gelöst wird, die Menge an titrierbarem Jod allmählich im Laufe der Zeit abnimmt und dass eine Zunahme der Aktivität der Jodophor-Lösung eintritt. Diese Abnahme des titrierbaren Jodgehaltes ist die Folge der bekannten Reaktion, in welcher das titrierbare Jod in wässriger Lösung mit Wasserstoffionen unter Bildung von Jodwasserstoffsäure reagiert, welche ihrerseits eine Quelle für das Jodidion darstellt. Es tritt somit eine katalytische Umwandlung von verfügbarem germicidem Jod in Jodidionen im Laufe der Zeit ein und führt zu einem

Verlust der germiciden Wirksamkeit sowie zu einer Zunahme der Solubilisierung von elementarem Jod in seiner freien Form, wodurch das Potential für die Toxizität zunimmt.

Während der Verlust der germiciden Wirksamkeit mit der Zeit infolge der Umwandlung von titrierbarem Jod in Jodidion durch Zusatz eines Überschusses an Jodophor-Verbindung bei der Herstellung des pharmazeutischen Präparates, um die hohe Menge an titrierbarem aktivem germicidem Jod konstant zu halten, kompensiert werden kann, ist diese Praxis kostspielig und verhilft inherent einer weiteren Zunahme an gelöstem, nicht umgesetztem oder schwach gebundenem elementarem Jod in der Lösung, wodurch mögliche schädliche toxische Reaktionen unterstützt werden.

Ein wichtiges Ziel der vorliegenden Erfindung ist daher die Beschaffung eines neuen Verfahrens für die Herstellung eines Jodophor-Präparates, welches praktisch frei an Jodidion ist und gleichzeitig das Auftreten von nichtumgesetztem Jod und/oder lose gebundenem Jod als Nebenprodukt der Herstellung verhindert. Dies ermöglicht die Beschaffung einer wässrigen Lösung eines Jodophors, welche keinen Verlust an verfügbarem Jodgehalt durch Umwandlung in Jodidion beim Altern aufweist und dadurch ein verbessertes Stabilitätsprofil besitzt. Diese verbesserte Stabilität eliminiert die Notwendigkeit, eine überschüssige Menge an aktiver Jodophor-Verbindung bei der Herstellung von pharmazeutischen Produkten zu verwenden, wodurch nicht nur eine grosse Ersparnis eintritt, sondern auch die Zunahme der Solubilität von zusätzlichem elementarem Jod vermieden wird, wie es im überschüssigen aktiven Bestandteil auftreten würde, und die Reaktionen, welche bekanntlich Jod in Jodid umwandeln, umzukehren.

Polyvinylpyrrolidin-Jod (Povidon-Jod) ist eine komplexe Jodophor-Verbindung und ist im Handel erhältlich, in einer Form, welche nicht weniger als 9% und nicht mehr als 12% titrierbares Jod enthält, obwohl Povidon-Jod-Verbindungen mit 30% titrierbarem Jodgehalt bekannt sind, wie auch Povidon-Jod-Verbindungen mit weniger als 9% titrierbarem Jodgehalt bekannt sind. Wenn ein anionischer oder nicht-ionogener Detergens-Jod-Komplex in Betracht gezogen wird, so weisen diese Jodophore einen Gehalt bis zu 30% titrierbarem Jod und bis hinab auf 5% titrierbares Jod auf. Es ist wichtig zu wissen, dass das spezifische Verhältnis von polymerem Träger zu Jod durch die fixierten Mengen an in der Synthese verwendeten Reaktionsteilnehmern, dem Molekulargewicht des gewählten Polymers und den verwendeten Reaktionsbedingungen und Reaktionszeiten bestimmt wird.

Ungeachtet der obigen mit der Synthese zusammenhängenden Variablen ist das nach einer bestimmten Herstellungsmethode erhaltene Produkt homogen und reproduzierbar und enthält das berechnete Verhältnis von Jod zu polymerem Träger, wie es in der gemäss den obigen variablen ausgewählten Herstellungsvorschriften festgelegt ist. Die einzige Variable, welche diesen Herstellungsmethoden gemein ist, ist die Konzentration an Jodidion im gebildeten Produkt, die Menge an nichtumgesetztem elementarem Jod im Produkt und das Verhalten des gebildeten Jodophor-Präparates in Lösung in bezug auf die Geschwindigkeit der Umwandlung von verfügbarem Jod in Jodid und damit verbundenem Abfall der Wirksamkeit.

Es wurde gefunden, dass, wenn eine Menge von zwischen 0,005 bis 1,0 Gewichtsprozent Jodation zu einer ausgewählten Menge Povidon-Jod im Zeitpunkt von dessen Herstellung zugesetzt wird, ein polymere Jodophor-Präparat erhalten wird, welches praktisch frei von Jodidionen-Gehalt ist und eine bevorzugte Stabilität in wässriger Lösung aufweist, so dass der Abfall der Menge an titrierbarem Jod beim Altern stark herabgesetzt wird, so dass keine überschüssige Menge an Jodophor notwendig ist bei der Herstellung von

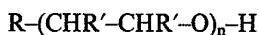
pharmazeutischen Präparaten unter Verwendung dieses Jodophor-Präparates. Wenn es z. B. erwünscht ist, ein Povidon-Jod mit einem Gehalt von 10% titrierbarem Jod und welches praktisch frei von Jodidionen ist, herzustellen, kann dies erzielt werden durch Vereinen von 90 Gewichtsteilen Povidon mit 10 Gewichtsteilen Jod in Gegenwart von 0,05 Gewichtsprozent Kaliumjodat. Die trockenen Pulver werden in einer Kugelmühle während mindestens 4 Stunden innig vermischt, um die gewünschte Verbindung, das Polyvinylpyrrolidonjod, mit einem Gehalt von 10 Gewichtsprozent titrierbarem Jod und praktisch keinen Jodidionen zu erhalten.

Falls es erwünscht ist, Povidon-Jod in Lösung herzustellen, wird die entsprechende Menge Povidon in einer genügenden Menge destilliertem Wasser gelöst und die entsprechende Menge Jod zugesetzt. Zu diesem Gemisch wird eine Kaliumjodatmenge zwischen 0,01 bis 0,1%, abhängig von der als Reagens verwendeten Menge Jod, welche zwischen 8 bis 12 Gewichtsprozent betragen kann, zugesetzt und die erhaltene Lösung wird sodann verdampft, um Povidon-Jod zu erhalten, welches praktisch frei von Jodidionen ist und eine einzigartige Stabilität aufweist.

Es wurde ferner gefunden, dass Jodophore im allgemeinen und Povidon-Jod im besonderen hergestellt werden können durch Zusatz von 0,05 bis 1,0% eines wasserlöslichen Jodatsalzes zu einer angesäuerten wässrigen Lösung des polymeren Jodträgers und einer genügenden Menge eines wasserlöslichen Jodidsalzes, wie z. B. Ammonium-, Natrium-, Kalium- oder Lithiumjodid, wobei dieses Jodidsalz in genügender Menge vorhanden ist, um die gewünschte Konzentration an Jod im Laufe der Reaktion zur Bildung des gewünschten Jodophor-Präparates zu liefern. Das Gemisch wird gerührt und kann erwärmt werden, doch ist dies nicht kritisch bis der Jodgehalt nicht mehr bestimmbar ist. Die erhaltene braungefärbte Lösung wird sodann zur Trockene verdampft und ergibt ein praktisch reines Jodophor-Präparat, welches ein vorbestimmtes Verhältnis von Jod zu Polymerträger enthält. Es kann sich als nützlich erweisen, im Laufe der Reaktion weitere Jodationen und weitere Säure zuzusetzen, um das pH des Reaktionsgemisches im Laufe der ganzen Reaktionszeit auf der sauren Seite zu halten. Die durch diese Reaktion erhaltenen Jodophore entsprechen in jeder Beziehung den im Handel erhältlichen und in der Literatur beschriebenen Produkten, doch sind sie einzigartig, indem sie frei sind von mit Chloroform extrahierbaren nicht-umgesetztem Jod und praktisch frei sind von Jodid. Die Lagerfähigkeit der nach der obigen Methode erhaltenen Jodophor-Präparate ist besser als diejenige des im Handel erhältlichen Povidon-Jodes und ausserdem ist keine überschüssige Menge an aktivem Bestandteil erforderlich, um eine pharmazeutische Dosierungsform herzustellen. Obwohl die Lagerstabilität des Povidon-Jod-Präparates, wie es hier beschrieben ist, derart verbessert ist, dass keine Überschüsse erforderlich sind, ist keinerlei Änderung der beobachteten mikrobiziden Wirksamkeit der daraus hergestellten Produkte zu beobachten. Dosierungsformen, welche mit dem Povidon-Jod, hergestellt nach der vorliegenden Erfindung, zubereitet wurden, behalten die antimikrobielle Breitspektrum-Wirksamkeit während ihrer ganzen Lagerfähigkeit auf, wie diese durch Untersuchungen nachgewiesen werden konnte, und sind den mit Jodophoren, wie sie nach älteren Methoden hergestellt wurden, zubereiteten Präparaten überlegen.

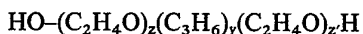
Es wurde ferner gefunden, dass das Verfahren zur Bildung eines Jodophors auf die Herstellung von anderen Jodophor-Komplexen angewandt werden kann, welche nicht-ionogene, kationische oder anionische Detergentien als Träger enthalten. Ein Jodophor-Präparat kann mit einem im Handel erhältlichen, nichtionogenen oberflächenaktiven

Mittel hergestellt werden, wie z. B. die flüssigen, nichtionogenen oberflächenaktiven Mittel vom Polyglycoläther-Typus, welche durch Kondensation von Alkylenoxiden mit wasserunlöslichen organischen Verbindungen, die mindestens 6 Kohlenstoffatome enthalten und einen aktiven Wasserstoff aufweisen, wie organische Hydroxyverbindungen, d. h. Alkohole, Phenole, Thiophene, primäre und sekundäre Amine, Carbon- und Sulfonsäuren und deren Amide, hergestellt werden. Nichtionogene oberflächenaktive Mittel vom Polyglycoläther-Typus dieser Art sind in Fachkreisen bekannt und sind zusammen mit den Verfahren zu ihrer Herstellung unter anderen in den US-Patenten No. 1 970 578 und No. 2 213 477 beschrieben. Diese Mittel können durch die allgemeine Formel



dargestellt werden, in welcher R den Rest einer organischen Verbindung, welche ein aktives Wasserstoffatom enthält und R' Wasserstoff oder Niederalkyl und n eine ganze Zahl zwischen 3 und 100 oder mehr, jedoch üblicherweise zwischen 6 und 50, darstellt. Diese Verbindungen können nach den in den oben erwähnten US-Patenten No. 1 970 578 und No. 2 213 477 beschriebenen Methoden leicht erhalten werden durch Kondensation eines Polyglycoläthers, welcher die erforderliche Anzahl Alkylenoxigruppen enthält, oder eines Alkylenoxides, üblicherweise Äthylenoxid, Propylenoxid oder Butylenoxid, mit einer in Wasser unlöslichen organischen Verbindung, welche mindestens 6 Kohlenstoffatome enthält und ein aktives Wasserstoffatom aufweist, wie z. B. ein Alkylphenol.

Andere Glieder der Gruppe der nichtionogenen oberflächenaktiven Mittel können ebenfalls in dem vorliegenden neuen Verfahren zur Herstellung von Jodophoren verwendet werden, wie z. B. die Klasse der nichtionogenen oberflächenaktiven Mittel, welche durch Kondensation durch Polyoxypropylenglycol mit Äthylenoxid erhalten werden und verschiedene Kettenlängen aufweisen. Derartige nichtionogene Mittel sind im US-PS 2 674 619 beschrieben und weisen die folgende allgemeine Formel auf:



in welcher y mindestens gleich 15 ist und $(C_2H_4)_z + z'$ gleich 20 bis 90% des gesamten Gewichtes der Verbindung ausmacht. Diese nichtionogenen oberflächenaktiven Mittel sind im Handel erhältlich und unter der Marke «Pluronic» als Produkt der Wyandotte Chemicals Corporation of Wyandotte, Michigan, bekannt; zur Vereinfachung werden diese nichtionogenen Verbindungen im folgenden als «Pluronic» bezeichnet.

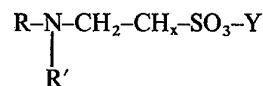
Ein geeignetes nichtionogenes oberflächenaktives Jodophor-Präparat kann hergestellt werden durch Auflösen einer genügenden Menge, z. B. zwischen 90 und 99 Gewichtsprozent des gewählten nichtionogenen oberflächenaktiven Mittels, wie z. B. Octylphenoxypoly-(äthylenoxy)-äthanol, worin R eine Octylphenoxygruppe und R' Wasserstoff bedeutet und n gleich 9 ist, in angesäuertem Wasser auflöst und 1 bis 12 g Jodidion, erhalten von einem löslichen Jodid-salz, einschliesslich Jodwasserstoffsäure, sowie 0,1 bis 1,0 Gewichtsprozent Jodationen zusetzt, während der pH der Lösung auf unterhalb pH 3 während der ganzen Dauer gehalten wird. Es entwickelt sich sofort eine starkbraune Färbung, sobald die exotherme Reaktion fortschreitet, und das Gemisch wird gerührt, während der pH überwacht wird und kleine Mengen an Jodation zugesetzt werden, bis keine verfügbaren Jodidionen mehr nachgewiesen werden können.

Das Rühren wird während mindestens 1 Stunde fortgesetzt, worauf das Lösungsmittel verdampft wird.

Das erhaltene nichtionogene Jodophor-Präparat weist einen titrierbaren Jodgehalt im Bereich von 1 bis 10% auf, je nach dem gewählten Verhältnis von Jod zu nichtionogenem Mittel. Das Produkt zeichnet sich dadurch aus, dass der Joddampfdruck praktisch eliminiert ist, so dass keine positive Stärke-Joddampfreaktion erhalten wird, und die Unlöslichkeit des elementaren Jodes derart verändert wurde, dass es wasserlöslich wurde. Das Produkt weist nun alle Eigenschaften eines Jodophors auf; d. h. der Jodgehalt ist nicht durch Chloroform extrahierbar und der Joddampfdruck wurde praktisch eliminiert. Pharmazeutische Präparate, welche auf die Haut aufgetragen werden, können in Form von Verbänden verwendet werden und die Löslichkeit des Jodes in Wasser wurde derart verändert, dass der unlösliche Zustand in einen löslichen Zustand überging. Ferner wurde die Toxizität des elementaren Jodes merklich herabgesetzt, und das entstandene Präparat ist trotz der Veränderungen der physikalischen und chemischen Eigenschaften den älteren Produkten überlegen. Ein besonderer Vorteil dieser neuen Präparate im Vergleich zu denen, welche nach bisherigen Methoden hergestellt wurden, besteht darin, dass sie weniger reizend wirken als jene Produkte, welche Jodid-Verunreinigungen enthielten, und dass sie eine optimal verbesserte Lagerfähigkeit beim Altern aufweisen.

Anstelle von Octylphenoxypoly-(äthylenoxy)-äthanol, wie oben beschrieben, können andere Glieder dieser Klasse von nichtionogenen Reinigungsmitteln verwendet werden, wie z. B. Onylphenoxypoly-(äthylenoxy)-äthanol.

Ferner können anionische Jodophor-Präparate hergestellt werden unter Verwendung von Gliedern der Gruppe von anionischen oberflächenaktiven Mitteln, welche der folgenden Formel entsprechen:



in welcher R den Rest $C_xH_{(2x+1)}CO$, x eine ganze Zahl von 5 bis 17 bedeuten und R' ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, (C_1-C_4) Alkyl- und Cyclohexylresten und Y ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus salzbildenden Kationen. Die bevorzugten anionischen Detergens-Verbindungen sind aus den bekannten Gruppen von anionischen oberflächenaktiven Mitteln, welche als Alkanoyltaurate und Alkylarylsulfonate, wie Alkylbenzolatnatriumsulfonat und Alkyl-naphthyl-natriumsulfonat, bekannt sind.

Wenn es erwünscht ist, anionische Reinigungsmittel als Träger für Jod bei der Herstellung von Jodophoren zu verwenden, kann das oben beschriebene Verfahren verwendet werden, in welchem 90 bis 99 Gewichtsprozent des ausgewählten anionischen Jodträgers mit 1 bis 10 Gewichtsprozent Jodidionen vermischt werden und das Ganze in angesäuertem Wasser ausgelöst wird. Dann werden 0,1 bis 1,0% Jodationen langsam zugesetzt, bis keine weiteren Jodidionen mehr in der Lösung nachgewiesen werden können. Das Lösungsmittel wird verdampft, und das entstandene Jodophor-Präparat wird in praktisch reiner Form gewonnen.

Wenn ein kationisches Detergens-Jodophor als Jodträger gewünscht ist, können die bekannten kationischen oberflächenaktiven Verbindungen verwendet werden, wie z. B. die quaternären Ammoniumsalze, wie jene, die durch Alkylierung von Fettsäureaminen gebildet werden; geradkettige Fettsäureaminsalze mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen Kettenlänge, wie z. B. Octadecylamin; Aminoamide und Imid-

azoline. Das oben beschriebene Herstellungsverfahren wird verwendet und ergibt eine verbesserte Jodophor-Verbindung, als bisher nach den früher beschriebenen Methoden bekannt war.

Wenn ein kationisches Detergens-Jodophor hergestellt wird, können dieselben Verhältnisse an Reaktionsteilnehmern verwendet werden, d. h. 90 bis 99 Gewichtsprozent der ausgewählten kationischen Detergens-Verbindung werden in einer angesäuerten wässrigen Lösung aufgelöst und 1 bis 10 Gewichtsprozent Jodidion zusammen mit 0,01 bis 1,0% Jodationen werden zugesetzt. Das Gemisch wird gerührt, bis keine Jodidionen mehr nachweisbar sind. Das gebildete kationische Detergens-Jodophor wird in praktisch reiner Form gewonnen und weist eine aussergewöhnliche Stabilität auf.

Es ist bekannt, dass Jodidionen notwendig sind, um die Löslichkeit von Jod zu erzielen, und dass Jodidionen wesentlich sind für die Bildung von nichtionogenen und anionischen Jodophor-Präparaten, obwohl behauptet wurde, dass kationische Jodophor-Präparate nicht von der Menge der Jodidionen abhängig sind. Es ist eben diese Eigenschaft der Jodidionen, welche zu einigen der Schwierigkeiten führt, die bei Jodophor-Präparaten auftreten, indem sie ihre Toxizität und Stabilität beeinträchtigen. Ferner führen Jodophor-Präparate, wenn sie in Wasser gelöst sind, zu einer gewissen Konzentration an Jodidionen, welche als Autokatalysatoren für die weitere Zersetzung der Verbindung beim Altern wirken. Die United States Pharmacopeia enthält daher eine Grenze für die Jodid-Konzentration für das offiziell zugelassene Jodophor von nicht über 6,6%, und auch dies wird als hoch betrachtet. Der Jodidgehalt von gewissen Jod-Präparaten bleibt bei 10 bis 15% und sogar höher infolge der Umwandlung des titrierbaren Jodes in Jodwasserstoffsäure durch Reaktion mit dem Lösungsmittel und anschliessende Umwandlung in Jodidsalze durch Reaktion mit metallischen Verbindungen darin.

Unabhängig von der Herstellungsmethode der Jodophor-Präparate weisen daher selbst solche Präparate, welche als Rohmaterial wenig oder mehr Jodidionen als Verunreinigung enthalten, sobald ein pharmazeutisches Präparat daraus hergestellt ist, einen gewissen Spiegel an Jodidionen auf und diese erleichtern die Zersetzung der Verbindung beim Altern.

Es wurde gefunden, dass durch Zusatz von 0,1 bis 1,0 Gewichtsprozent Jodationen während der Herstellung der pharmazeutischen Dosierungsformen, welche Jodophor-Präparate enthalten, die Instabilitätseigenschaften, welche durch die Jodidionen eingeführt werden, neutralisiert werden können, so dass kein merklicher Abfall an titrierbarem Jodgehalt nach der Messung dieser Dosierungsformen eintritt. Dieses Verfahren führt zu einer Herabsetzung der Herstellungskosten, weil der Zusatz eines Überschusses an Jodophor-Bestandteil zwecks Kompensation des Abfalles an verfügbarem Jod infolge Selbstzersetzung der Jodophor-Verbindung nunmehr wegfällt und die erhaltenen Produkte einen gleichmässigeren, reproduzierbaren, sowie konstanten Spiegel an titrierbarem Jod und antimikrobieller Wirksamkeit aufweisen als die bisher im Handel erhältlichen Produkte.

Unerwarteterweise wurde gefunden, dass diese Eigenschaft der Verbesserung der Stabilität und der Wirksamkeit der Jodophor-Verbindungen erhalten werden konnte ohne die Notwendigkeit eines sauren pH's in der Dosierungsform, so dass Produkte, welche zur Verwendung auf offenen Wunden bestimmt sind, auf diese Weise geschützt werden können.

Bei der Durchführung wird die benötigte Menge an Jodationen dem pharmazeutischen Jodophor-Produkt zur Zeit des Zusatzes des aktiven Jodophor-Bestandteiles zugesetzt,

so dass die im aktiven Bestandteil vorhandenen Jodidionen sofort neutralisiert werden und die weitere Bildung von Jodidionen verhindert wird. Der Zusatz der Jodationen kann unmittelbar vor, gleichzeitig mit oder unmittelbar nach dem Zusatz des aktiven Jodophor-Präparates im Laufe der Herstellung der Präparate erfolgen.

Ein nützlicher Hinweis für die zuzusetzende Menge an Jodationen ist 1 Gewichtsteil Jodationen (IO_3^-) pro 5 Gewichtsteile Jodidionen. Obwohl diese Richtlinie nützlich ist zur Berechnung der Menge an benötigten Reagenzien, sind diese Verhältnisse, wie bei allen Verfahren von industriellem Massstab, nur allgemein. Es wird bevorzugt, die jeweils benötigte Menge an Jodationen durch Vorversuche zu bestimmen.

Zur Vereinfachung und zum besseren Verständnis der vorliegenden Erfindung wurde als wichtigste Ausführungsform die Verwendung von Jodationen beschrieben. Es wurde jedoch ferner gefunden, dass andere Substanzen auf dieselbe Weise wie oben dargelegt verwendet werden können, um dasselbe Resultat zu erzielen. Die gemeinsame Eigenschaft, welche für alle diese anderen Gruppen unerlässlich ist, ist ihre Fähigkeit, als oxidierende Stabilisatorverbindungen zu dienen. Die anderen Verbindungen, welche als stabilisierende Verbindungen im Verfahren der vorliegenden Erfindung verwendet werden, sind folgende:

(a) Bromationen (BrO_3^-), welche vorzugsweise in einem Verhältnis von 1 Mol Bromationen auf 6 Mol vorhandene Jodidionen verwendet werden.

(b) Chloritionen (ClO_2^-), welche vorzugsweise in einem molaren Verhältnis von 1 Mol Chloritionen auf 4 Mol vorhandene Jodidionen verwendet wird.

(c) Chromationen ($\text{Cr}_2\text{O}_7^{=}$), welche vorzugsweise in einem Verhältnis von 1 Mol Chromationen auf 6 Mol vorhandene Jodidionen verwendet wird.

(c) Wasserstoffperoxid, welches in einer bevorzugten Menge von 1 g Mol Wasserstoffperoxid auf 2 Mol vorhandene Jodidionen verwendet wird.

(e) Hypochloritionen (OCl^-), welche vorzugsweise in einem Verhältnis von 1 Mol Hypochloritionen auf 2 Mol vorhandene Jodidionen verwendet wird.

(f) Nitritionen (NO_2^-), welche vorzugsweise in einer Menge von 1 g Mol Nitritionen pro Mol vorhandene Jodidionen verwendet wird.

(g) Permanganationen (MnO_4^-), welche vorzugsweise in einem Verhältnis von 1 Mol Permanganationen auf 5 Mol vorhandene Jodidionen verwendet wird.

(h) Persulfationen ($\text{S}_2\text{O}_8^{=}$), welche in einem Verhältnis von 1 Mol Persulfationen auf 2 Mol vorhandene Jodidionen verwendet wird.

Bei der Verwendung der oben genannten Verbindungen, entweder zur Herstellung einer Jodophor-Verbindung, oder für die Stabilisierung einer jodophorhaltigen pharmazeutischen Dosierungsform gemäss der oben beschriebenen Verfahren und in den angegebenen allgemeinen Mengen, erfolgt der Zusatz des gewählten Stabilisierungsmittels vorzugsweise langsam unter Überwachung des Jodidgehaltes, bis keine weiteren Jodidionen mehr bestimmt werden können.

Die hier beschriebenen stabilisierenden Ionen werden mit Vorteil von einem alkalischen Salz der Art, welche derartige Ionen bilden können, gewonnen, wie z. B. Kalium-, Natrium-, Lithium-, Magnesium-, Calcium-, Ammonium- und andere Metalljodatsalze. Diese Salze sind nützlich zur Freigabe der entsprechenden Ionen während der Herstellung des Jodophors. Obwohl es für praktisch alle üblichen Verwendungen der Jodophor-Verbindungen nicht notwendig ist, die verbleibende kleine Menge an Metallionen zu entfernen, kann diese weitere Reinigungsstufe durch einfache Dialyse mit destilliertem Wasser, falls erwünscht, durchgeführt wer-

den, da die löslichen Metallionen durch üblichen semipermeablen Membranen, wie sie in der Dialyse-Reinigungstechnik verwendet werden, hindurchtreten, während die gebildete Jodophor-Verbindung infolge ihres grösseren Molekulargewichtes nicht dialysiert und in Lösung verbleibt.

Es wurden weiter oben Hinweise auf angesäuerte wässrige und/oder wässrige organische Lösungsmittel für die Herstellung der aktiven Jodophor-Verbindung oder für die Stabilisierung der entsprechenden, diese Jodophor-Verbindungen enthaltenden Dosierungsformen gegeben. Ein derartiges Lösungsmittel sollte ein polares oder semipolares Lösungsmittel sein, wie z. B. Wasser, die flüssigen Alkohole, wie Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropylalkohol, Butanol, Isobutylalkohol und andere flüssige Alkohole, welche eine Kohlenstoffkette bis einschliesslich 10 Kohlenstoffatome enthalten, sowie Aceton. Glycerin, Propylenglykol und die flüssigen Polyoxyäthylenglykole können ebenfalls als Lösungsmittel für das vorliegende Verfahren verwendet werden. Die verschiedenen organischen polaren Lösungsmittel, wie sie dem Fachmann bekannt sind, können ebenfalls für spezifische Zwecke nützlich sein, doch können sie sich als etwas kostspielig erweisen. Die geeignete Menge an Wasser oder wässrigem klarem Lösungsmittel, ist eine minimale Menge. Im allgemeinen sollte die Menge gerade genügen, damit die Jodidionen darin löslich sind und die stabilisierenden Ionen darauf wirken können. Es wurde gefunden, dass Mengen an Wasser und anderen polaren Lösungsmitteln von nur 1 Gewichtsprozent, bezogen auf die Jodophor-Reagenzien, genügen um ein positives Resultat zu erhalten.

Beispiel 1

In ein geeignetes Glasgefäss, welches mit einem Rührer und einem Einlassrohr ausgestattet ist, wird eine Lösung von 10 g Polyvinylpyrrolidon (Povidon) mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 40 000 in 50 ml angesäuertem destilliertem Wasser (pH unter pH 4) eingefüllt. Das Rühren wird begonnen und 1 g Kaliumjodid zugesetzt. Sobald das Kaliumjodid aufgelöst ist, wird eine Lösung von 0,1 Mol Kaliumjodat in kleinen Portionen zugesetzt. Im allgemeinen wird etwa 1 g Kaliumjodat benötigt, um die zur Bildung von Polyvinylpyrrolidon-Jod vorhandenen Jodidionen vollständig zu eliminieren. Das Rühren wird fortgesetzt, bis kein weiterer positiver Test auf Jodidionen erhalten wird.

Nach Zusatz der Jodationen tritt sofort eine braune Färbung auf, welche sich beim weiteren Zusatz von Jodationen verstärkt, und die Reaktion schreitet fort. Nach etwa 1 Stunde Rühren bei Zimmertemperatur hat sich die Reaktion stabilisiert, so dass das Rühren unterbrochen werden kann und das Reaktionsgemisch über Nacht stehen gelassen werden kann. Das Lösungsmittel wird sodann durch Verdampfen im Vakuum zurückgewonnen und das gebildete Povidon-Jod gewonnen. Das gebildete Povidon-Jod ist ein rötlichbraunes, freifliessendes Pulver, welches 9,95% verfügbares Jod enthält, wie durch Titration mit Thiosulfat bestimmt wurde, und dessen Kjeldahl-Analyse 10,1% Stickstoff ergab. Der Aschegehalt beträgt 0,01% und der Jodidgehalt ist gleich null.

Derart gebildetes Povidon-Jod ist vollständig löslich in Wasser, Äthylalkohol und Aceton. Es ist unlöslich in Tetrahydrofuran, Äthylacetat, Hexan und Kohlenstofftetrachlorid. Wenn es mit Dioxan behandelt wird, quillt das gebildete Polyvinylpyrrolidon-Jod ohne sich jedoch aufzulösen. Der Dampfdruck des gebildeten Polyvinylpyrrolidon-Jodes ist weniger als 0,01 bei 50 °C, und die Verbindung ergibt keine positive Stärke-Jod-Reaktion für Joddämpfe.

Das oben erhaltene Polyvinylpyrrolidon-Jod kann über lange Zeit in trockener Form in verschlossenen Behältern

aufbewahrt werden, ohne Verlust an Jod, und dies auch bei erhöhten Temperaturen.

Das gebildete Polyvinylpyrrolidon-Jod ist praktisch nichttoxisch und nichtkorrosiv für menschliche und tierische Haut und tötet bei Berührung Bakterien, Viruse, Pilze, Protozoen und Hefen. Es wirkt sporicidal und sein antimikrobielles Spektrum ist demjenigen des im Handel erhältlichen Povidon-Jodes parallel.

Beispiel 2

Anstelle des in Beispiel 1 verwendeten Povidons, welches ein durchschnittliches Molekulargewicht von 40 000 aufweist, kann jedes andere Polyvinylpyrrolidonpolymer verwendet werden, welches ein Molekulargewicht im Bereich von 10 000 bis 700 000 aufweist. Die übrigen Schritte sind die gleichen wie in Beispiel 1; der Unterschied in den Eigenschaften des erhaltenen Povidon-Jod-Jodophors besteht in seinen Löslichkeitseigenschaften in einem wässrigen Lösungsmittel und nicht in seinem antimikrobiellen Spektrum. Je unlöslicher die Verbindung ist, umso länger wird sie brauchen, um eine äquivalente antimikrobielle Wirkung auszuüben.

Beispiel 3

Eine andere Ausführungsform zur Herstellung von Polyvinylpyrrolidon-Jod, welches praktisch frei an Jodidionen ist, besteht darin, 90 Gewichtsteile Povidon mit einem Molekulargewicht zwischen 10 000 und 700 000, wie in USP XIX, Seite 395 beschrieben, mit 10 g elementarem Jod und 0,4 g Kaliumjodat zu vermischen. Das Gemisch wird in einer Kugelmühle während etwa 4 Stunden innig vermahlen oder in einem üblichen Mischer während 12 Stunden vermischt. Das erhaltene Pulver ergibt, gelöst in Wasser, im wesentlichen 10 Gewichtsprozent titrierbares Jod mit einem Jodidgehalt von weniger als 1%. In allen anderen Beziehungen verhält es sich wie das im Handel befindliche Povidon-Jod, ausser dass es keinen anfänglichen Abfall an titrierbarem Jod nach dem Auflösen in wässrigen Lösungsmitteln aufweist, wie dies für die bekannten Produkte eintritt.

Das obige Verfahren zur Herstellung von Povidon-Jod kann auch in Lösungen durchgeführt werden, wobei 90 Gewichtsteile Povidon in 50 ml destilliertem Wasser aufgelöst werden und 10 g elementares Jod unter Rühren zugesetzt wird. Kaliumjodat wird unmittelbar nach jedem Zusatz des elementaren Jodes in Portionen von 0,1 g zugesetzt.

Die Lösung wird periodisch untersucht, um die Abwesenheit von Jodidionen zu bestimmen. Wenn die Reaktion vollendet ist, was durch die Abwesenheit von Jodidionen angezeigt wird, wird zusätzlich 0,1 g Kaliumjodat zugesetzt, und das Ganze über Nacht stehen gelassen. Die erhaltene Lösung enthält Povidon-Jod, welches alle Erfordernisse der USP XIX, Seite 395 erfüllt. Das gebildete Povidon-Jod kann durch Vakuumdestillation des Lösungsmittels in trockener Form gewonnen werden, falls erwünscht.

Beispiel 4

Polyvinylpyrrolidon-Jod-Verbindungen, welche 1 bis 30 Gewichtsprozent verfügbares oder titrierbares Jod enthalten, können auf dieselbe Weise wie oben beschrieben hergestellt werden durch entsprechende Anpassung des Mengenverhältnisses der verwendeten Reaktionsteilnehmer. Das bevorzugte Verhältnis von Jodation zu Jodidion beträgt 1 g Mol Jodationen pro 5 g Mol verwendete Jodidionen und 0,04 Gewichtsprozent Jodationen für jedes Gewichtsprozent verwendetes elementares Jod. Die restlichen Stufen sind dieselben.

Beispiel 5

Wenn es erwünscht ist, eine nichtionogene oberflächenaktive Jodophor-Verbindung herzustellen, werden 50 g einer nichtionogenen Detergens-Verbindung, wie sie oben als «Pluronic» definiert wurden und von der Firma Wyandotte Chemicals Corporation hergestellt werden und im US-Patent No. 2 674 619 beschrieben sind, in 250 ml Wasser gelöst, das auf pH 3 angesäuert wurde, und zu dieser Lösung werden 20 g Kaliumjodid zugesetzt und das pH wiederum auf unter pH 3 eingestellt. Das Gemisch wird bis zur vollständigen Auflösung gerührt und anschliessend 2 g Kaliumjodat in kleinen Portionen zugesetzt, bis keine Jodidionen mehr vorhanden sind. Das Gemisch wird dann während 4 Stunden weitergerührt und anschliessend über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Tag wird das Lösungsmittel entfernt und die gebildete nichtionogene «Pluronic»-Jodverbindung erhalten, welche chemisch der Verbindung Poly-(oxyäthylen)-poly-(oxypropylen)-poly-(oxyäthylen)-jod entspricht und 23% verfügbares Jod gemäss Titration enthält. Das gebildete nichtionogene Detergens-Jodophor ist in Wasser löslich und besitzt das volle Spektrum der antimikrobiellen Eigenschaften, welches für elementares Jod bekannt ist, jedoch ohne dessen hohen Dampfdruck oder dessen korrosiven Eigenschaften gegenüber dem Gewebe.

Jedes Glied der «Pluronic»-Gruppe der nichtionogenen Polyol-Detergens-Verbindungen kann in gleichen Mengen wie oben beschrieben verwendet werden, um die entsprechenden Jodophor-Verbindungen zu erhalten. Derartige «Pluronic»-Polyole sind im Handel erhältlich von BASF, Wyandotte Corporation in Wyandotte, Michigan, und sind im oben erwähnten US-Patent No. 2 674 619 beschrieben.

Beispiel 6

Anstelle der oben erwähnten «Pluronic» können äquimolare Mengen eines nichtionogenen Detergens-Polyglykoläthers der folgenden Formel verwendet werden:



in welcher R den Rest einer organischen Verbindung, welche ein aktives Wasserstoffatom enthält, und R' Wasserstoff oder Niederalkyl und n eine ganze Zahl zwischen 3 und 100 oder mehr, jedoch üblicherweise zwischen 6 und 50, darstellt. Diese Verbindungen sind leicht erhältlich nach den in den oben erwähnten US-Patenten No. 1 970 578 und No. 2 213 477 beschriebenen Methoden durch Kondensation eines Polyglykoläthers, welcher die erforderliche Anzahl Alkylenoxygruppen enthält, oder eines Alkylenoxides, üblicherweise Äthylenoxid, Propylenoxid oder Butylenoxid, mit einer in Wasser unlöslichen organischen Verbindung, welche mindestens 6 Kohlenstoffatome enthält und ein aktives Wasserstoffatom aufweist, wie z. B. ein Alkylphenol.

Ein geeignetes Beispiel eines Gliedes dieser Klasse von Verbindungen ist Octylphenoxypoly-(äthylenoxy)-äthanol, worin R eine Octylphenoxygruppe und R' Wasserstoff und n gleich 9 ist.

In einem geeigneten Glasbehälter wird 9,9 g Octylphenoxypoly-(äthylenoxy)-äthanol, gelöst in 50 ml Wasser eingefüllt, zu welcher Lösung 0,1 g Kaliumjodid zugesetzt wird. Das Gemisch wird sodann auf pH unterhalb 3 angesäuert und unter Rühren mit 0,02 g Jodationen versetzt. Nach dem Stehen während 24 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft und das gebildete Octylphenoxypoly-(äthylenoxy)-äthanol-Jod in praktisch reiner Form ohne Jodidionen erhalten.

Andere Glieder dieser Klasse von nichtionogenen Detergentien können in äquimolaren Mengen verwendet werden,

falls erwünscht ist, eine andere Jodophor-Verbindung herzustellen.

Beispiel 7

Wenn ein anionisches Detergens verwendet werden soll, um eine Jodophor-Verbindung herzustellen, so wird der Oleinsäureester von Natriumisoäthionat, 10 Teile, in 50 cm³ Wasser gelöst und ein Teil Jodwasserstoffsäure, gelöst in 10 cm³ Wasser, dazugegeben. Das Gemisch wird gerührt und mit 0,1 Teil Kaliumjodat versetzt, worauf die Lösung dunkelbraun gefärbt wird. Das Gemisch wird über Nacht stehen gelassen und das Lösungsmittel anschliessend im Vakuum verdampft.

Die gebildete Jodophor-Verbindung ist keimtötend und nützlich zur Herstellung pharmazeutischer Dosierungsformen. Sie ist stabil in Lösung wie auch in isoliertem Zustand.

Anstelle des oben erwähnten Oleinsäureesters von Natriumisoäthionat können äquimolare Mengen von Kokosnussäureester von Natriumisoäthionat, Natrium-N-methyl-N-oleyltaurat, Natrium-N-methyl-N-kokosnussäuretaurat, Natrium-N-methyl-N-«tallölsäure»-taurat, Natrium-N-cyclohexyl-N-palmitoyltaurat, Natrium-N-methyl-N-palmitoyltaurat, Natrium-N-methyl-N-«talksäure»-taurat verwendet werden, um die entsprechenden Jodophor-Verbindungen zu bilden.

Beispiel 8

Wenn ein kationisches Detergens-Jodophor-Produkt erwünscht ist, werden 90 Gewichtsteile Octadecylamin in 500 ml Wasser gelöst, welches auf pH 2 angesäuert ist. 12 Gewichtsteile Jodidionen, in Form von Kaliumjodid, werden sodann zusammen mit 0,5% Kaliumjodationen zugesetzt. Das pH wird sorgfältig angepasst, um nicht über pH 3 zu steigen. Das Gemisch wird gerührt und auf die Gegenwart von Jodidionen untersucht, und sobald der Test auf Jodidionen nicht mehr positiv ist, kann die gebildete Octadecylamin-Jod-Jodophor-Verbindung daraus isoliert werden. Das Produkt ist eine germicide Verbindung, welche nützlich ist für die Entkeimung lebloser Oberflächen gegen mikrobielle Verunreinigungen.

Beispiel 9

Anstelle des oben beschriebenen Kaliumjodides können äquimolare Mengen eines im gewählten Reaktionslösungsmittel löslichen Jodidsalzes verwendet werden, wie Natriumjodid, Lithiumjodid, Calciumjodid und Magnesiumjodid, wie auch Jodwasserstoffsäure (HI⁻).

Beispiel 10

Anstelle des oben beschriebenen Kaliumjodates oder der Jodationen können äquimolare Gewichtsmengen anderer stabilisierender Verbindungen, wie die Bromationen, Chloritionen, Chromationen, Wasserstoffperoxid, Hypochloritionen, Nitritationen, Permanganationen und Persulfationen verwendet werden. Wenn diese Mittel angewandt werden, sind die folgenden Mengen bevorzugt:

(a) Bromationen (BrO₃⁻) werden vorzugsweise in einem Verhältnis von 1 Mol Bromationen auf 6 Mol vorhandene Jodidionen verwendet.

(b) Chloritionen (ClO₂⁻) werden vorzugsweise in einem Verhältnis von 1 Mol Chloritionen auf 4 Mol vorhandene Jodidionen verwendet.

(c) Chromationen (Cr₂O₇⁻) werden vorzugsweise in einem Verhältnis von 1 Mol Chromationen auf 6 Mol vorhandene Jodidionen verwendet.

(d) Wasserstoffperoxid wird in bevorzugten Mengen von 1 g Mol Wasserstoffperoxid auf 2 Mol vorhandene Jodidionen verwendet.

(e) Hypochloritionen (OCl^-) werden vorzugsweise in einem Verhältnis von 1 Mol Hypochloritionen auf 2 Mol vorhandene Jodidionen verwendet.

(f) Nitritionen (NO_2^-) werden in einer bevorzugten Menge von 1 g Mol Nitritationen für jedes Mol vorhandene Jodidionen verwendet.

(g) Permanganationen (MnO_4^-) werden vorzugsweise in einem Verhältnis von 1 Mol Permanganationen auf 5 Mol vorhandene Jodidionen verwendet.

(h) Persulfationen ($\text{S}_2\text{O}_8^{=}$) werden in einem Verhältnis von 1 Mol Persulfationen auf 2 Mol vorhandene Jodidionen verwendet.

Die übrigen Stufen bleiben dieselben.

Beispiel 11

Wenn es erwünscht ist, verunreinigende Jodidionen zu eliminieren und die Bildung von Jodidionen im Laufe der Herstellung einer pharmazeutischen Jodophor-Dosierungs-

form zu unterdrücken und/oder zu verhindern, werden 0,001 bis 1,0 Gewichtsprozent einer Jodat-Verbindung, z. B. Kaliumjodat, zu der Zusammensetzung mehr oder weniger gleichzeitig mit dem Zusatz der Jodophor-Verbindung zugesetzt. Wenn z. B. Povidon-Jod-Lösung hergestellt werden soll, um den Anforderungen der US-Pharmacopeia XIX zu entsprechen, werden 0,005 bis 0,15% Kaliumjodat pro 10 g Povidon-Jod zugesetzt, je nach der Konzentration der vorhandenen Jodide. Es ist zu beachten, dass die USP XIX-Grenze für den Jodidgehalt nicht über 6,6% beträgt. Dieses Verhältnis von Jodidionen-Konzentrationen in der aktiven Jodophor-Verbindung trifft für jede pharmazeutische Dosierungsform zu, welche Povidon-Jod als Jodat enthält, sei es nun eine Povidon-Jod-Salbe, ein Povidon-Jod-Shampoo, eine Povidon-Jod-Dusche, ein Povidon-Jod-Abreibmittel, ein Povidon-Jod-Mundspülmittel oder andere Povidon-Jod enthaltende pharmazeutische Dosierungsformen.