

## Die Konzentration an freiem molekularem Jod in wäßrigen PVP-jodhaltigen Systemen und ihre Änderung mit der Temperatur

Waldemar Gottardi und Waltraud Koller

Institut für Hygiene, Universität Innsbruck, A-6010 Innsbruck, Österreich

(Eingegangen 18. Juni 1985. Angenommen 2. Juli 1985)

### *The Concentration of Free Iodine in Aqueous PVP-Iodine Containing Systems and its Variation with Temperature*

The concentration of free iodine and its variation in the temperature range 10–40 °C has been determined by the potentiometric method in nine commercial PVP-iodine products as well as in pure aqueous solutions (1, 5 and 10%) of PVP-iodine of the type 17/12 and 90/04. In addition, aqueous solutions of PVP-iodine 30/06 of the same concentrations have been measured in the temperature range 0–70 °C. The commercial products showed a remarkably great spread in the concentration of free iodine (0.2–10 ppm at 25 °C), which may be attributed to the different compositions, especially the ratio of total iodine to iodide as well as the kind and quantity of organic-pharmaceutical constituents. All tested PVP-iodine systems showed a significant—and unexpectedly similar—change of the concentration of free iodine by the temperature.

The results concerning its relative alteration fit to an exponential function of the form

$$\Delta\% [I_2]_{\Delta t} = 100 [10^{(0.023 \pm 0.0026)\Delta t} - 1]$$

which is valid from 10 to 40 °C. Following this equation  $[I_2]$  increases about 5.4 resp. 100% if the temperature raises about 1.0 resp. 13.1 °C.

This increase of  $[I_2]$  must be considered in the application of PVP-iodine preparations as disinfectants or antiseptics at living tissues. Because of their higher temperature (c. 30–36 °C) the applied PVP-iodine preparations exhibit a significant higher  $[I_2]$  than at room temperature ( $\Delta t = 10$ – $16$  °C:  $\Delta\% [I_2] = 70$ – $130\%$ ).

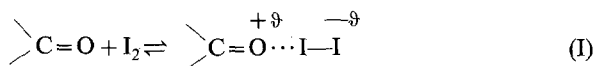
Therefore also a significant higher degerming efficiency can be expected compared to *in vitro* experiments, which are conducted in general at room temperature.

(Keywords: Determination of free iodine; Disinfection of living tissues; Iodine containing disinfectants; Providone-iodine preparations)

### Einleitung

Die Abtötungsgeschwindigkeit (Desinfektionskinetik) von wäßrigen PVP-jodhaltigen Desinfektionslösungen hängt, wie mehrere Untersuchungen übereinstimmend zeigten, u. a. weitgehend vom Gehalt an freiem, molekularem Jod ( $= [I_2]$ )\* ab<sup>1-3</sup>. Für seine Gleichgewichtskonzentration sind unter den Bedingungen, die in PVP-Jod Präparaten im allgemeinen vorliegen (PVP-Jodgehalt 7.5—10%,  $[I^-] = 10^{-3}$ — $10^{-1}$  mol/l, *pH* 3—6) vor allem das Trijodidgleichgewicht und Wechselwirkungen des Jods (vor allem der Spezies  $I_2$ ,  $I_3^-$  und  $I^-$ ) mit dem polymeren Jodophormolekül (z. B. Polyvinylpyrrolidon), sowie eventuell vorhandenen organischen pharmazeutischen Zusatzstoffen (Detergentien, Schaumstabilisatoren, Rückfetter u. a.), welche ebenfalls Jodophoreigenschaften besitzen, verantwortlich<sup>4</sup>.

Soweit der Chemismus dieser Wechselwirkungen zur Zeit verstanden wird, sind hierfür sowohl elektronische als auch sterische Effekte verantwortlich. So kann — in Analogie zu den bekannten Wechselwirkungen mit niedermolekularen Sauerstoffverbindungen wie Amide, Ester, Ketone, Ether usw.<sup>5,6</sup> — angenommen werden, daß es zwischen molekularem Jod und den Jodophormolekülen, sowie den Zusatzstoffen, welche durchwegs solche sauerstoffhaltige funktionelle Gruppen enthalten (z. B. PVP: Carbonsäureester der Amidfunktion im Pyrrolidonring) zur Ausbildung von Donor-Acceptor-Komplexen kommt, wobei das Jod die Rolle des Acceptors spielt:



Des weiteren sind die Jodophore, vor allem bei hohen Konzentrationen, auf Grund der räumlichen Anordnung der gelösten polymeren Moleküle (Nahbereiche mit helixartiger Struktur, s. Lit.<sup>2</sup>) offensichtlich in der Lage, freie Jodspezies clathrartig zu umschließen und dadurch dem Gleichgewicht zu entziehen (II—IV).

Diese Wechselwirkung dürfte für das Jodidion und vor allem das besonders voluminöse Trijodidion von Bedeutung sein, da in diesem Fall auf Grund der negativen Ladung die Ausbildung eines Donor-Acceptor-Komplexes nicht möglich ist<sup>4</sup>.



$R$  = zur Komplexbildung fähige Strukturelemente des Jodophormoleküls.

Während das Trijodidgleichgewicht und seine Temperaturabhängigkeit sehr genau untersucht sind<sup>7</sup>, ist über die Natur der Gleichgewichte (II—IV) noch wenig bekannt. Es kann jedoch erwartet werden, daß — wie

\* Im Folgenden bedeutet  $[I_2]$  die Konzentration an freiem, molekularem Jod.

im Falle des Trijodidgleichgewichtes — mit zunehmender Temperatur die Komplexbildung abnimmt und dadurch die Konzentration der freien Jodspezies zunimmt.

Auf Grund von spektroskopischen Untersuchungen konnte dies auch von *Horn*<sup>2</sup> qualitativ bestätigt werden. *Koppensteiner*<sup>8</sup> hingegen fand bei Keimtötungsversuchen mit Braunol eine signifikante Zunahme der Abtötungsrate von *Staphylokokkus aureus* bei Temperaturerhöhung und führte dies neben der allgemeinen Zunahme der Reaktionsgeschwindigkeit auch auf die Erhöhung von  $[I_2]$  zurück. Auch *Heuberger* und *Werner*<sup>9</sup> nehmen auf Grund von nicht veröffentlichten Untersuchungen eine erhöhte Freisetzung von molekularem Jod mit steigender Temperatur an.

Da für die Beurteilung der bakteriziden Wirkung von iodhaltigen Desinfektionsmitteln  $[I_2]$  ein wichtiger Parameter ist, über den bisher nur Messungen bei 25 °C vorliegen<sup>2, 10</sup>, war es Ziel dieser Arbeit, die Temperaturabhängigkeit von  $[I_2]$  in einem weiteren Temperaturbereich\* zu bestimmen.

Gleichzeitig sollte auch der Einfluß der bisher noch nicht näher untersuchten Molgewichtsverteilungen der PVP-Matrix und verschiedener galenischer Rezepturen auf  $[I_2]$  ermittelt werden. Zu diesem Zwecke wurden neben wäßrigen Lösungen von festem PVP-Jod verschiedener Molekulargewichtsverteilungen (17/12, 30/06 und 90/04) auch neun verschiedene, im Handel erhältliche PVP-Jodpräparate im medizinisch relevanten Temperaturbereich 10—40 °C untersucht.

### Experimentelles

10, 5 und 1%ige Lösungen von PVP-Jod der Type 30/06 (BASF; Ch. Nr. 780244) wurden im Temperaturbereich 0—70 °C und dieselben Konzentrationen der Typen 17/12 (BASF; Ch. Nr. 641053) und 90/04 (BASF; Ch. Nr. 14684/48) im Temperaturbereich 10—40 °C vermessen. Die 10%igen Stammlösungen waren ca. 3 Monate alt und mit NaOH und Kalium-Hydrogenphthalat (0.5%) auf *pH* 4.0 eingestellt. Die Verdünnungen wurden mit aqua dest. zubereitet. Weiters wurden folgende Handelsprodukte, so wie sie waren, bei 10, 25 und 40 °C vermessen.

Amyderm S (Ch. Nr. E 1351; Firma Schülcke & Mayr), Batticon (Ch. Nr. 318162, Firma Trommsdorf), Betaisodona Lösung (Ch. Nr. UA 311; Mundipharma), Betaisodona-SP-Lösung (Ch. Nr. XUL 096; Mundipharma), Betaisodona Flüssigseife (Ch. Nr. 133; Mundipharma), Betaisodona Lösung Standardisiert (Ch. Nr. UL 376; Mundipharma), Braunol (Ch. Nr. 225417; Fa. Braun), Braunosan H-Plus (Ch. Nr. 33304; Firma Braun) Jodobac (Ch. Nr. 2020; Firma Bode).

Die Messung von  $[I_2]$  erfolgte nach dem an anderer Stelle beschriebenen potentiometrischen Verfahren<sup>10</sup>.

---

\* Für höhere Temperaturen (37—41 °C) liegen zwar Messungen von *Heuberger* und *Werner*<sup>9</sup> vor, die jedoch auf Grund der publizierten Werte — gemessene Gleichgewichtskonzentrationen sind z. T. höher als die Gesamtjodkonzentration(!) — falsch sind.

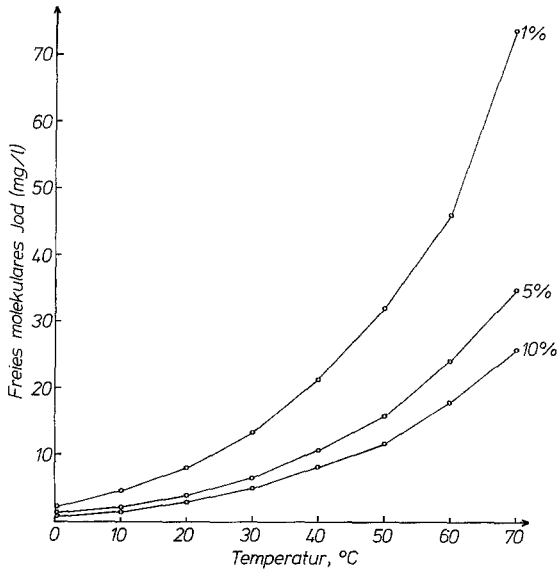


Abb. 1. Änderung des Gehaltes an freiem molekularem Jod ( $[I_2]$ ) in 1, 5 und 10%igen wäßrigen Lösungen von PVP-Jod 30/06 mit der Temperatur (0—70 °C)

### Ergebnisse

Die in den Abb. 1—4 wiedergegebenen Meßergebnisse lassen folgende Schlußfolgerungen zu:

1.  $[I_2]$  ist ein stark von der Temperatur abhängiger Parameter in wäßrigen PVP-Jod-Lösungen. Wie die  $[I_2]/t$ -Diagramme zeigen (siehe Abb. 1) nimmt  $d[I_2]/dt$  mit steigender Temperatur und abnehmender PVP-Jod-Konzentration zu. D. h. der Einfluß einer Temperaturänderung auf  $[I_2]$  ist umso größer, je verdünnter die Lösung und je höher ihre Temperatur ist.

2. Die bereits bei 25 °C beobachtete Abhängigkeit von  $[I_2]$  von der PVP-Jod-Gesamtkonzentration ( $C_{\text{PVP-Jod}} > 0.1\%$ :  $[I_2]$  steigt bei Verdünnung) gilt auch im gesamten untersuchten Temperaturbereich (0—70 °C) (siehe Abb. 1).

3. Zwischen den PVP-Jod-Typen 30/06, 17/12 und 90/04, die sich nur im Hinblick auf die Molgewichtsverteilung der polymeren Matrix (Polyvinylpyrrolidon) unterscheiden, bestehen, was die Temperaturabhängigkeit von  $[I_2]$  betrifft, keine signifikanten Unterschiede (siehe Abb. 2).

Aus Abb. 2 geht auch hervor, daß für  $[I_2]$  in den PVP-Jod-Konzentrationen 1, 5 und 10% folgende Reihung gilt: 17/12 > 30/06 > 90/04. Inwieweit es sich hier um einen Einfluß der Kettenlänge der polymeren Matrix — worin sich die Typen

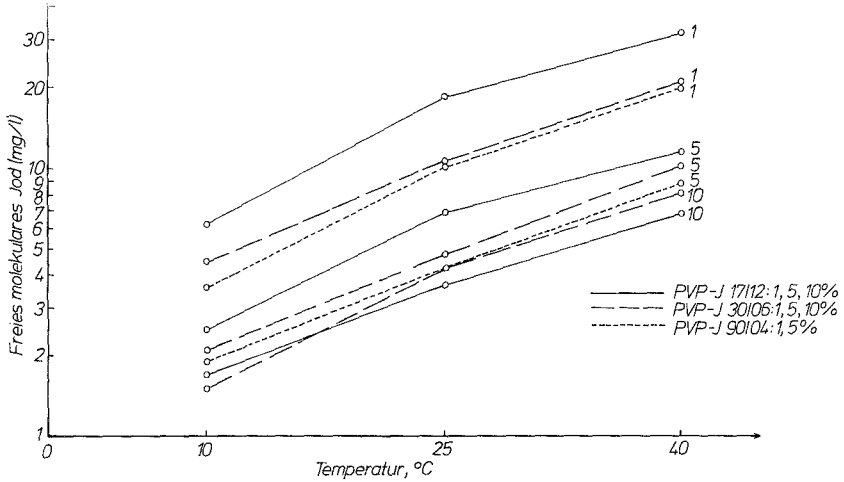


Abb. 2. Änderung des Gehaltes an freiem molekularem Jod ( $[I_2]$ ) in 1, 5 und 10%igen wäßrigen Lösungen der PVP-Jod-Typen 17/12, 30/06 und 90/04 mit der Temperatur (10—40°C)

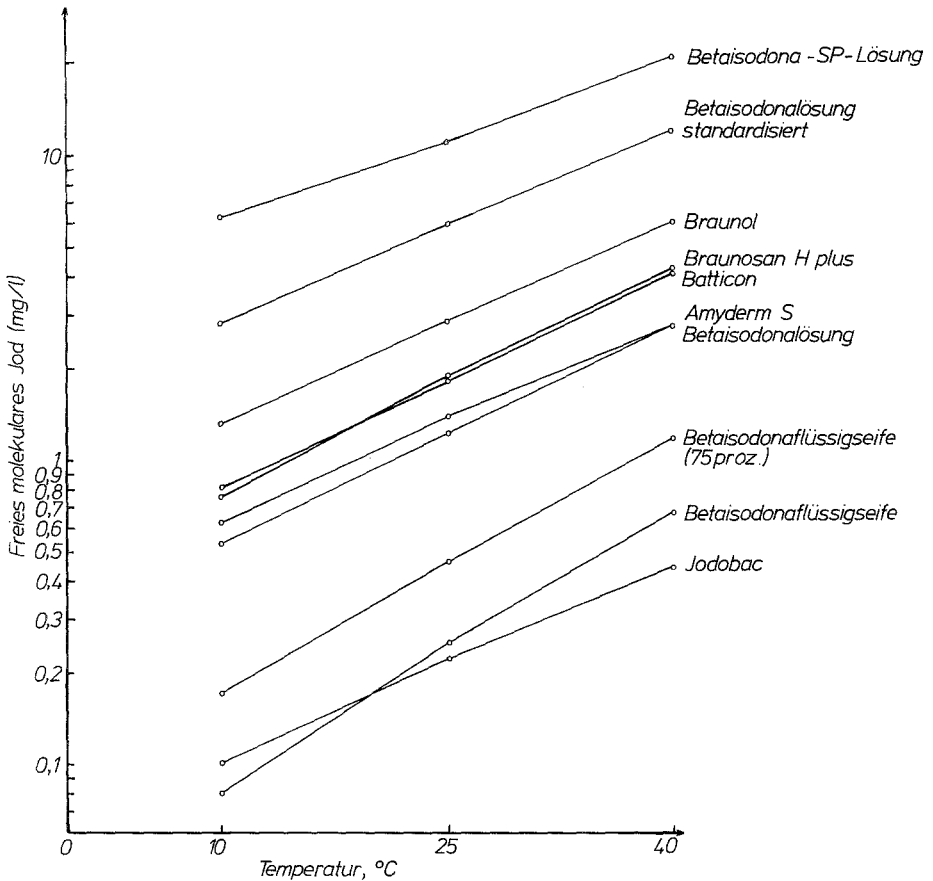


Abb. 3. Änderung des Gehaltes an freiem molekularem Jod ( $[I_2]$ ) in neun im Handel erhältlichen Desinfektionslösungen bzw. Waschkonzentrat auf PVP-Jodbasis mit der Temperatur (10—40°C)

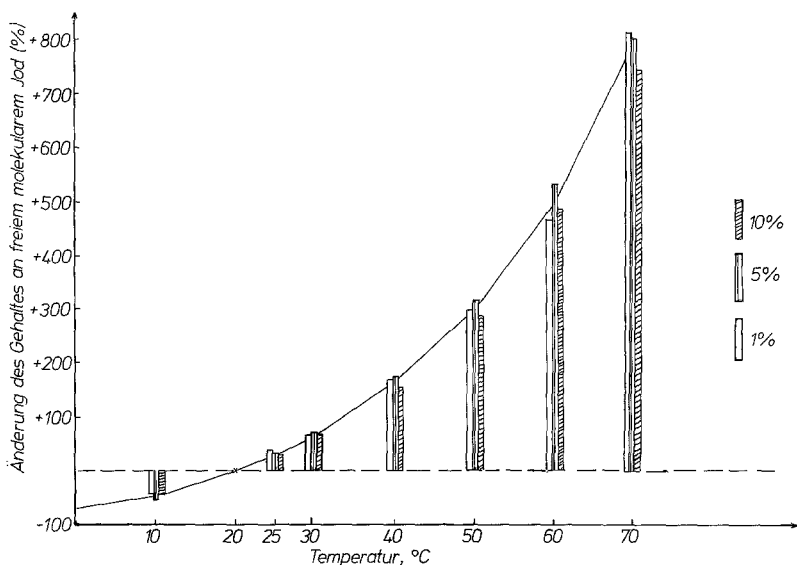


Abb. 4. Relative Änderung des bei 20°C gemessenen Gehaltes an freiem molekularem Jod ( $[I_2]$ ) in wäßrigen PVP-Jodlösungen mit der Temperatur (1, 5 und 10%ige Lösungen von PVP-Jod 30/06)

17/12, 30/06 und 90/04 unterscheiden — handelt, kann jedoch nicht angegeben werden, da, wie die Spezifikationen zeigen (z. B. PVP-Jod 30/06, BASF: wirksamer Jodgehalt 9—12%, Jodidgehalt unter 6.6%) PVP-Jod offensichtlich ein nicht exakt reproduzierbar darstellbares Produkt ist, dessen Zusammensetzung auch in gelöster Form von Charge zu Charge verschieden sein wird. Die gefundene Reihung kann daher rein zufällig sein.

4. Bei den pharmazeutischen Präparaten fällt eine besonders große Streuung der  $[I_2]$ -Werte auf (0.2—10.0 mg/l bei 25°C).

Für den großen  $[I_2]$ -Bereich sind vor allem die jeweiligen Rezepturen verantwortlich, wobei einerseits der Jodidgehalt und andererseits Art und Konzentration an organischen pharmazeutischen Zusatzstoffen, welche, wie schon erwähnt, Jodophoreigenschaften besitzen und somit (wie auch das Jodid) die Konzentration  $[I_2]$  herabsetzen<sup>4</sup>. Präparationen mit einem hohen Gehalt an Jodid und (oder) Zusatzstoffen (z. B. Waschkonzentrate) haben demnach eine niedrige  $[I_2]$  zur Folge, während im umgekehrten Falle (bei sonst gleicher Konzentration an titrierbarem Jod und Polyvinylpyrrolidon) eine vergleichsweise hohe Konzentration  $[I_2]$  vorliegt.

5. Trotz der großen Variationsbreite von  $[I_2]$  bei ein und derselben Temperatur (siehe Abb. 1—3), welche im Falle von reinen PVP-Jodlösungen im wesentlichen von der Gesamtkonzentration an PVP-Jod, im Falle von pharmazeutischen Präparaten (deren PVP-Jodgesamtkon-

zentration 7.5—10% beträgt) von den unterschiedlichen Rezepturen abhängen, ist die prozentuelle Änderung von  $[I_2]$  mit der Temperatur in allen diesen Systemen sehr ähnlich und kann daher weitgehend zusammengefaßt werden. Für PVP-Jod 30/06 in den Konzentrationen 1, 5 und 10% ist dies für den Temperaturbereich 0—70 °C in Abb. 4 wiedergegeben. Hierbei wurde nicht, wie in Abb. 1 die Funktion  $[I_2] = f(\text{Temperatur})$  sondern die Beziehung  $\Delta \% [I_2] = f(\text{Temperatur})$  aufgetragen.

Als Bezugspunkt wurde 20 °C gewählt, sodaß

$$\Delta \% [I_2] = 100([I_2]_t - [I_2]_{20^\circ\text{C}}) / [I_2]_{20^\circ\text{C}}$$

zu definieren ist. Auf diese Weise kann aus dem Diagramm direkt entnommen werden, um wieviel %  $[I_2]$  höher (oder niedriger) liegt, wenn sich eine wäßrige Lösung von PVP-Jod 30/06 auf einer von 20 °C abweichenden Temperatur befindet, wobei, wie Abb. 4 zeigt,  $[I_2]$  von der Konzentration (jedenfalls im Bereich 1—10%) praktisch unabhängig ist. Für die Abschätzung  $[I_2]_t$  auf Grund des bei 20 °C gemessenen Wertes ( $= [I_2]_{20^\circ\text{C}}$ ) gilt:

$$[I_2]_t = [I_2]_{20^\circ\text{C}} + \Delta \% [I_2]_{t-20}, \text{ wobei für } \Delta \%$$

$[I_2]_{t-20}$  durch quadratische Regression folgendes Polynom gefunden wurde:

$$\Delta \% [I_2]_{t-20} = -1.4 + 5.7(t-20) + 1.3(t-20)^2.$$

Wenn nur der Bereich 10—40 °C betrachtet wird, so erwies es sich als zweckmäßig,  $\log [I_2]$  gegen °C aufzutragen (s. Abb. 2 und 3), wobei die Meßpunkte annähernd auf Geraden liegen, die ungefähr die gleiche Steigung haben. Eine statistische Zusammenfassung der Regressionsgleichungen (mittlerer Regressionskoeffizient  $\bar{R} = 0.993$ , Bereich: 0.983—0.9994) aller in Abb. 2 und 3 wiedergegebenen Kurven ergibt eine mittlere Steigung von  $S = \Delta \log [I_2] / \Delta t = 0.0230 \pm 0.0026$ . Daraus ergibt sich:

$$\log [I_2]_{t_2} = \log [I_2]_{t_1} + 0.023(t_2 - t_1)$$

Tabelle 1. Änderung des Gehaltes an freiem molekularem Jod ( $[I_2]$ ) bei verschiedenen Temperaturänderungen

| $\Delta t$ (°C) | $\Delta \% [I_2]$ (ppm) |
|-----------------|-------------------------|
| 1               | $5.4 \pm 0.6$           |
| 5               | $30.3 \pm 3.0$          |
| 10              | $69.8 \pm 6.0$          |
| 13.1            | $100.0 \pm 7.9$         |
| 15              | $121.3 \pm 9.0$         |
| 20              | $188.4 \pm 12.0$        |

Somit kann, wenn in einem bestimmten System  $[I_2]_{t_1}$  bekannt ist,  $[I_2]_{t_2}$  geschätzt werden, wobei sich die prozentmäßige Änderung von  $[I_2]$  bei einer Temperaturänderung  $\Delta t$  (im Bereich 10—40 °C) berechnet nach:

$$\Delta \% [I_2] = 100(10^{0.023 \cdot \Delta t} - 1).$$

In Tabelle 1 sind die mit dieser Gleichung berechneten  $\Delta \% [I_2]$ -Werte für verschiedene  $\Delta t$  wiedergegeben.

### Diskussion

Aus den vorliegenden Meßergebnissen ergeben sich im wesentlichen zwei Erkenntnisse: 1. Der weite Bereich in dem sich die freien Jodgehalte von käuflichen PVP-Jodpräparaten bewegen und 2. die überraschend gleichartige Temperaturabhängigkeit von  $[I_2]$  in allen untersuchten PVP-Jodsystemen.

#### *ad 1)*

Wie bereits ausgeführt wurde, ist die Tatsache, daß Präparate mit gleichem Gehalt an PVP-Jod stark differierende  $[I_2]$ -Werte aufweisen eine Folge der unterschiedlichen Rezepturen. Jedenfalls müssen — neben der Temperatur — zu den bisher erkannten Einflußgrößen für die Konzentration  $[I_2]$ , nämlich PVP-Jod-Gesamtkonzentration<sup>2, 10</sup> und Jod/Jodidverhältnis<sup>3</sup>, auch Art und Menge der Iodophoreigenschaften aufweisenden pharmazeutischen Zusatzstoffe hinzugezählt werden. Die stark unterschiedlichen  $[I_2]$ -Werte dürfen allerdings nicht ohne weiteres als Kriterien für die zu erwartenden Keimtötungsgeschwindigkeiten der einzelnen Präparate verwendet werden.  $[I_2]$  wurde zwar als ein mit der Keimtötungsgeschwindigkeit korrelierender Parameter erkannt<sup>1—3</sup>, diese Korrelation gilt aber nur für ein bestimmtes Medium. Wie *Gottardi* und *Puritscher*<sup>11</sup> zeigen konnten, ist das spezifische Keimtötungsvermögen des freien molekularen Jods (= RF/ $[I_2]$ ), also derjenige RF-Wert, der bei einer bestimmten Einwirkungszeit mit  $[I_2] = 1 \text{ mg/l}$  bzw. 1 ppm) erzielt wird, keine konstante Größe und hängt sehr stark vom Milieu (sonstige Lösungsparameter, vor allem Art und Menge der organisch-pharmazeutischen Zusatzstoffe) ab.

Während die Desinfektionskapazität eines Präparates durch das titrimetrisch erfaßbare Gesamtjod — in den Spezifikationen als verfügbares Jod ausgewiesen — eindeutig determiniert ist, hängt die Desinfektionskinetik von vielen Faktoren ab und kann nur auf Grund von bakteriologischen *in vitro* Tests (quantitativer Suspensionsversuch) quantifiziert werden.

Trotzdem ist die auf einfache Weise potentiometrisch bestimmbare  $[I_2]$  ein für die Desinfektionspraxis wichtiger Parameter der (sofern sich



die Rezepturen hinsichtlich der organisch-pharmazeutischen Zusatzstoffe nicht wesentlich unterscheiden) weitgehend mit den bakteriologisch ermittelten Abtötungsgeschwindigkeiten korreliert und daher (mit dem angeführten Vorbehalt) Aussagen über die zu erwartende Desinfektionskinetik eines Präparates gestattet.

ad 2)

Wie aus Tab. 1 entnommen werden kann, ist bereits eine geringe Temperatursteigerung mit einer beträchtlichen Zunahme von  $[I_2]$  verbunden (z. B.: 100% bei einer Temperatursteigerung von 13.1 °C). Diese verhältnismäßig hohe Zunahme ist vor allem dann von Bedeutung, wenn mit Hilfe von *in vitro* ermittelten Abtötungskinetiken auf die Effizienz von PVP-Jodpräparaten bei antiseptischer bzw. desinfizierender Applikation unter Praxisbedingungen geschlossen werden soll. Da die Prüfung von Desinfektionsmitteln mit *in vitro* Tests (z. B. quantitativer Suspensionsversuch) im allgemeinen bei Raumtemperatur durchgeführt werden — in den „Richtlinien“<sup>12</sup> wird Zimmertemperatur, welche mit 20 °C zu definieren ist, vorgeschrieben — bei der Applikation unter Praxisbedingungen jedoch höhere Temperaturen vorliegen, ist mit einer vergleichsweise höheren Wirksamkeit zu rechnen. Hierfür ist einerseits die mit einer Temperaturerhöhung im allgemeinen verbundene Zunahme der Geschwindigkeit der den Abtötungsvorgang hervorrufenden chemischen Reaktionen sowie andererseits die höhere Konzentration  $[I_2]$  verantwortlich, wobei der letztere Effekt auf Grund der vorliegenden Untersuchung quantifiziert werden kann: Da bei der äußerlichen Applikation bei Raumtemperatur eine mittlere Hauttemperatur von 30 °C (z. B. in der Abdominalgegend; siehe Lit.<sup>13</sup>), bei der Spülung von Körperhöhlen Kontakttemperaturen von ca. 36 °C zu erwarten sind, ergeben sich daher beim Einsatz unter Praxisbedingungen Reaktionstemperaturen, die 10—17 °C über der mit 20 °C definierten Zimmertemperatur liegen, und somit eine Zunahme von  $[I_2]$  um 70—130% zur Folge haben.

Im Vergleich zu der bei 20 °C *in vitro* ermittelten Abtötungskinetik kann jedenfalls bei der Anwendung unter Praxisbedingungen bereits allein auf Grund der höheren  $[I_2]$  mit einer signifikant besseren Desinfektionswirkung gerechnet werden.

### Literatur

- <sup>1</sup> Berkelmann R. L., Holland B. W., Anderson R. L., Journal of Clinical Microbiology **15**, 635 (1982).
- <sup>2</sup> Horn D., Ditter W., in: PVP-Jod in der operativen Medizin (Hierholzer G., Görtz G., Hrsg.). Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo: Springer. 1984.
- <sup>3</sup> Pinter E., Rackur H., Schubert R., Pharm. Ind. **46**, 3 (1984).

- <sup>4</sup> *Gottardi W.*, Journal of Hospital Infection, **6** (Supplement) 1 (1985).
- <sup>5</sup> *Haruka Yamada, Kunio Kozima*, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 1543 (1960).
- <sup>6</sup> *Schmulbach C. D., Drago R. S.*, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 4484 (1960).
- <sup>7</sup> *Daniele G.*, Gazz. Chim. **90**, 1068 (1960).
- <sup>8</sup> *Koppensteiner G., Pfeiffer M.*, Krankenhaus-Hygiene **5**, 217 (1983).
- <sup>9</sup> *Heuberger M. V., Werner H.-P.*, Hyg. + Med. **9**, 319 (1984).
- <sup>10</sup> *Gottardi W.*, Zeitschr. f. Analyt. Chem. **314**, 582 (1983).
- <sup>11</sup> *Gottardi W., Purtscher M.*, Zentralblatt f. Bakteriologie und Hygiene I Abteilung, Originale B, im Druck.
- <sup>12</sup> Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Richtlinien für die Prüfung und Bewertung chemischer Desinfektionsverfahren. Stuttgart-New York: Fischer. 1981.
- <sup>13</sup> *Hensel H.*, Lehrbuch der Physiologie (*Keidl W. D.*, Hrsg.). Stuttgart: Georg Thieme. 1975.