(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. Juli 2001 (05.07.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/47358 A2

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: A01N 31/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/12688

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. Dezember 2000 (14.12.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 62 353.8 23. Dezember 1999 (23.12.1999) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **HENKEL ECOLAB GMBH & CO. OHG** [DE/DE]; Reisholzer Werftstrasse 38-42, 40589 Düsseldorf (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **VON RHEINBABEN, Friedrich** [DE/DE]; Garather Weg 21, 40789 Monheim (DE). **BIERING, Holger** [DE/DE]; Gladiolenstrasse 19, 41516 Grevenbroich (DE). **BANSEMIR, Klaus-Peter** [DE/DE]; Ursulaweg 51, 40764 Langenfeld (DE). **GLAESER, Sabine** [DE/DE]; Leinenweberweg 5, 40593 Düsseldorf (DE).

(74) Anwalt: **MATHES, Nikolaus**; Henkel Kommanditgesellschaft auf Aktien, Patente (VTP), 40191 Düsseldorf (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: CZ, HU, PL, US, ZA.

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

Veröffentlicht:
— *Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 01/47358 A2

(54) Title: HEPATITIS A VIRICIDE

(54) Bezeichnung: HEPATITIS A VIRUZID

(57) Abstract: The invention relates to agents which combat the hepatitis A virus, containing only minimal amounts of chlorine-containing and/or chlorine cleaving active ingredients, or none of said substances. The invention also relates to the use of these agents and to a method for their production.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Mittel, die gegen Hepatitis A Viruzid wirken, und nur in sehr geringem Umfang oder gar keine chlorhaltigen und/oder -abspaltenden Wirkstoffe enthalten sowie deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

„Hepatitis A Viruzid"

Die vorliegende Erfindung betrifft Mittel, die gegen Hepatitis A Viruzid wirken *und* nur in sehr geringem Umfang oder gar keine chlorhaltigen und/oder –abspaltenden Wirkstoffe enthalten.

Händedesinfektionsmittel besitzen im allgemeinen nur eine sehr eingeschränkte Wirksamkeit gegenüber Viren. In der Regel werden nur die sogenannten behüllten und/oder lipophilen Viren erreicht. Hierzu zählen Hepatitis B-Virus, HIV und Rotavirus. Viele weitere, insbesondere aber die sogenannten unbehüllten hydrophilen Viren, werden dagegen durch die üblichen Händedesinfektionsmittel nicht erreicht. Übliche Händedesinfektionsmittel sind vielfach auf der Basis von Alkoholen mit einem Gesamt-Alkoholgehalt von rund 70 % konzipiert und gelten gegenüber den sogenannten unbehüllten hydrophilen Viren als wirkungslos. Das Hepatitis A-virus, das wohl wichtigste unbehüllte hydrophile Virus im humanmedizinischen und im Lebensmittel-Bereich ist hier eingeschlossen. Rund 5000 bis 6000 Hepatitis A Fälle werden pro Jahr allein für die Bundesrepublik gemeldet. Diese repräsentieren aber nur ca. 5 % der tatsächlichen Ansteckungsfälle. 90 bis 95 % der HAV-Infektionen verlaufen untypisch oder ohne ausgeprägtes Krankheitsbild und werden deshalb nicht durch die amtliche Statistik erfaßt. Damit liegt die Infektionsrate von HAV deutlich über einer so bedeutenden Erkrankung wie z.B. der HIV-Infektion (weniger als 2000 Neuinfektionen pro Jahr). In medizinischen Bereichen wie der Pädiatrie, der Neonatologie oder der Infektionsmedizin, ebenso im Bereich lebensmittelverarbeitender Betriebe besteht dringender Bedarf für ein Händedesinfektionsmittel mit spezieller Wirksamkeit gegen HAV. Eine Grundwirksamkeit gegenüber behüllten Viren (z.B. HIV, HBV) sowie gegenüber Bakterien und Pilzen ist darüber hinaus eine selbstverständliche Grundforderung an solche Mittel, die aber in der Kombination mit einer HAV-Wirksamkeit bisher nirgendwo belegt wurde.

Bisher ist bekannt, daß einzelne Händedesinfektionsmittel mit einer Ethanolkonzentration von 80 bis 90 Vol% eine Wirksamkeit gegenüber Poliovirus besitzen können. Zwar handelt es sich beim Poliovirus ebenfalls um ein unbehülltes Partikel, die Empfindlichkeit des Poliovirus gegenüber derartigen Desinfektionsmittelrezepturen wird in Fachkreisen jedoch als Ausnahme angesehen.

Deshalb wird zur Prüfung der Viruzidie von Händedesinfektionsmitteln standardmäßig gefordert, daß gegen das unbehüllte Simianvirus 40 geprüft werden. Hier erwiesen sich alle Händedesinfektionsmittel auf Alkoholbasis als wirkungslos.

Trotzdem gibt es im Markt Hersteller von Händedesinfektionsmitteln, die aufgrund der Wirksamkeit gegenüber Poliovirus eine viruzide Wirkung gegenüber Hepatitis A ausloben. Dieser Rückschluß ist nicht korrekt, da, wie oben erläutert, nicht von einem Virus, das bekanntermaßen empfindlich gegenüber Desinfektionsmitteln ist, auf ein anderes Virus, egal welches, geschlossen werden kann. Deshalb galt bis heute, trotz dieser im Markt befindlichen Produkte, für die Fachwelt, daß Produkte auf Alkoholbasis keine Wirksamkeit gegenüber Hepatitis A besitzen, da bisher niemals ein Nachweis für eine solche Wirksamkeit geführt wurde.

Wallhäußer beschäftigt sich in seinem Buch „Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Konservierung", 5. Auflage, Seite 94 – 95, Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York, 1995, unter anderem mit der Desinfektion beim Umgang bei Hepatitis Viren. Wallhäußer bezieht sich dort auf die 11. Ausgabe der vom Bundesgesundheitsamt Deutschland nach § 10c BSG geforderten Listung experimentell geprüfter und anerkannt wirksamer Desinfektionsmittel und –verfahren und stellt klar, daß lediglich Chloramin-T in 1-prozentiger und 2-prozentiger Konzentration den Anforderungen an die Wirksamkeit gegen Hepatitis A genügt. Weiterhin sind als wirksam geltende Präparate zwei Handelspräparate aufgeführt, die ebenfalls auf Chlorwirkstoffen basieren.

Demzufolge hat sich die Fachwelt, obwohl Chlorwirkstoffe aus ökologischen sowie toxikologischen Gründen bedenklich sind, damit abgefunden, daß es erforderlich

ist, chlorhaltige Mittel für die Bekämpfung von Hepatitis A einzusetzen. Mittel auf Alkoholbasis galten ausnahmslos als unwirksam gegenüber Hepatitis A-Viren und wurden auch in älteren Ausgaben der BGA-Liste als solche eingestuft. Obwohl der Bedarf für Mittel, die ohne Zuhilfenahme oder nur mit sehr stark reduzierten Mengen von chlorhaltigen Wirkstoffen eine erwiesenermaßen ausreichende Wirksamkeit gegenüber Hepatitis A besitzen, im Markt sehr groß wäre, konnte nicht erwartet werden, daß derartige Mittel verfügbar gemacht werden können.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, Mittel zu suchen, die mit möglichst geringen Anteilen chloraktiver Wirkstoffe ausreichende Wirkung gegenüber Hepatitis A-Viren entfalten.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist dementsprechend ein Hepatitis A abtötendes Mittel, das einen oder mehrere wäßrige Alkohole und gewünschtenfalls 0,1 bis 10 Gew.% zusätzliche antimikrobielle Komponenten enthält, mit der Maßgabe, daß weniger als 0,5 Gew.% chlorhaltiger und/oder chlorabspaltender Wirkstoffe, bezogen auf das gesamte Mittel, enthalten sind.

Für die Experten galt nach wie vor, daß explizit für Hepatitis A keine Wirksamkeit solcher Mittel vorliegt. Deshalb war es trotz der erwähnten Produkte mit HAV-Auslobung, aufgrund des Kenntnisstands der Fachwelt, nicht naheliegend sondern überraschend, daß HAV-Wirksamkeit für erfindungsgemäße Mittel nachgewiesen werden konnte.
In einer bevorzugten Ausführung des erfindungsgemäßen Mittels ist der Anteil chlorhaltiger und/oder –abspaltenden Wirkstoffe kleiner als 0,3 Gew.% bezogen auf das gesamte Mittel, wobei besonders bevorzugt das erfindungsgemäße Mittel frei von chlorhaltigen und/oder –abspaltenden Wirkstoffen ist.

Wenn ein chlorhaltiger und/oder –abspaltender Wirkstoff in dem erfindungsgemäßen Mittel zum Einsatz kommt, dann sind Verbindungen, wie beispielsweise Chlorhexidingluconat, 2,2'-Methylen-bis-(6-brom-4-chlorphenol), 2,4,4'-Trichlor-2'-

hydroxydiphenylether, N-(4-Chlorphenyl)-N-(3,4-dichlorphenyl)-harnstoff, N,N'-Bis-(4-Chlorphenyl)-3,12-diimino-2,4,11,13-tetraaza-tetradecandi-imidamid bevorzugt.

Es ist bevorzugt, daß das erfindungsgemäße Mittel als Alkohol 50 bis 97 Gew.%, besonders bevorzugt 80 bis 95 Gew.%, Ethanol bezogen auf das gesamte Mittel enthält, wobei der Rest auf 100% Gesamtmenge, Wasser und/oder andere Wirkstoffe, gegebenenfalls chlorhaltige und/oder –abspaltende Wirkstoffe innerhalb der angegebenen Mengen sind.

Als weitere Zusatzstoffe können in bevorzugten Ausführungsformen beispielhaft übliche Riechstoffe, Rückfetter, tensidische Komponenten enthalten sein.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält das erfindungsgemäße Mittel als weiteren Alkohol neben Ethanol 0,1 bis 40 Gew.% einer oder mehrerer Komponenten ausgewählt aus Methanol, n-Propanol, i-Propanol, 1,3-Butandiol, Phenoxyethanol, 1,2-Propylenglykol, Glycerin, wobei die Anteile der Alkohole und der übrigen Komponenten so zu wählen sind, daß die Summe von 100% nicht überschritten wird.

Vorzugsweise erreicht man mit dem erfindungsgemäßen Mittel, daß Hepatitis A bei Raumtemperatur innerhalb von weniger als 300 Sekunden, besonders bevorzugt innerhalb von weniger als 120 Sekunden, und ganz besonders bevorzugt innerhalb von weniger als 60 Sekunden inaktiviert wird.

In einer ebenfalls bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Mittels, kann man auch bei sehr niedriger Temperaturen von ca. 0°C noch ausreichende Effekte gegen HAV bewirken.

Das erfindungsgemäße Mittel enthält vorzugsweise, bezogen auf das gesamte Mittel, als zusätzliche antimikrobielle Wirkstoffe Komponenten, die besonders bevorzugt ausgewählt sind aus den Gruppen der Aldehyde, antimikrobiellen Säuren, Lewis-Säuren, Carbonsäureester, Säureamide, Phenole, Phenolderivate, Diphe-

nyle, Diphenylalkane, Harnstoffderivate, Sauerstoff-, Stickstoff-Acetale sowie – Formale, Benzamidine, Isothiazoline, Phthalimidderivate, Pyridinderivate, antimikrobiellen oberflächenaktiven Verbindungen, Guanidine, antimikrobiellen amphoteren Verbindungen, Chinoline, wobei ganz besonders bevorzugt die zusätzliche chlorfreie antimikrobielle Komponente ausgewählt ist aus Undecylensäure, Zitronensäure, p-Hydroxy-benzoesäure, Sorbinsäure, Salicylsäure, quaternären Ammoniumverbindungen, Guanidinen, Amphoteren.

Insbesondere ist durch Zusatz von Lewis-Säuren, beispielsweise Zinkchlorid, Aluminiumchlorid, Bariumchlorid, zu den erfindungsgemäßen Mitteln erreichbar, daß man mit reduzierten Mengen an Ethanol auskommt.

In einer bevorzugten Ausführung liegt das erfindungsgemäße Mittel als Flüssigkeit, Gel, Creme, Paste oder Schaum vor, gegebenenfall kann es auch in Form einer Kombination mit einem festen Träger vorliegen, die beispielsweise durch Tränken oder andere Behandlung von Papier, Stoff-Tüchern oder weiteren geeigneten Trägern zur Verfügung gestellt werden kann.

Das erfindungsgemäße Mittel enthält vorzugsweise zusätzliche oberflächenaktive Komponenten wie Alkylpolyglykoside.

Bevorzugte zusätzliche Hilfsmittel in dem erfindungsgemäße Mittel sind Komponenten, die zur Verbesserung der Hautverträglichkeit führen, wie Rizinusöl, Glycerin oder andere Alkohole, die jedoch in den bisherigen Ausführungen bereits enthalten waren.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung eines erfindungsgemäßen Mittels zur desinfizierenden Behandlung von Hautoberflächen, insbesondere in mikrobiologisch sensitivem Arbeitsumfeld, ganz besonders im Hospital-, Küchen-, Lebensmittel-, Kosmetik-, Pharmazie-, Haushalts-Sektor und ganz speziell, wenn Anforderungen an aseptisches Arbeiten gestellt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Mittels gemäß den in der vorliegenden Erfindung gemachten Erläuterungen.

Beispiele

Zur Überprüfung der Wirksamkeit gegenüber Hepatitis A wurden 2 unterschiedliche Rezepturen ausgewählt:

Rezeptur A:
80 Gew.% Ethanol
15 Gew.% Methanol
Rest auf 100 %:
zusätzliche chlorfreie Hilfsstoffe, wie Rückfetter, Parfüm etc.. und Wasser

Rezeptur B:
90 Gew.% Ethanol
0,2 Gew.% Chlohexidingluconat
Rest auf 100 %:
zusätzliche chlorfreie Hilfsstoffe, wie Rückfetter, Parfüm etc.. und Wasser

Die Suspensionsversuche zur Prüfung der Wirksamkeit gegen Hepatitis A wurden gemäß den Richtlinien des BGA (Bundesgesundheitsamtes) und der DVV (Deutsche Veterinär-Vorschriften) durchgeführt.

Die Rezepturen A und B wurden gemäß der Testvorschrift 80%ig konzentriert ohne und mit Eiweißbelastung mit dem Hepatitis A Virus bei Raumtemperatur inkubiert.
Nach vorgegebener Einwirkzeit wurde die Virus-Desinfektionsmittelsuspension auf eine entsprechend der genannten Versuchsvorschriften vorbereitete Mikrotiterplatte übertragen und im Anschluß in log 10-Schritten verdünnt.
Die Verdünnungen wurden auf Zellkulturplatten übertragen.

Die Toxizitätkontrollen wurden ebenfalls gemäß der Richtlinien des BGA und der DVV durchgeführt. Sowohl bei Rezeptur A als auch bei Rezeptur B trat bei einer Verdünnung von 10^{-3} keine Zellschädigung mehr auf.

Das Ergebnis der Inaktivierungsversuche läßt sich wie folgt zusammenfassen: Sowohl Rezeptur A als auch Rezeptur B inaktivieren das Hepatitis A-Virus sowohl ohne als auch mit Eiweißbelastung um mehr als 5 Titerstufen (Log 10) bei einer Einwirkungszeit von mindestens 1 Minute.

Nach 5-minütiger Einwirkungszeit ist keine Restinfektiosität mehr nachweisbar.

Damit ist erstmals bewiesen, daß erfindungsgemäße Mittel Wirksamkeit gegen Hepatitis A besitzen.

Patentansprüche

1. Hepatitis A abtötendes Mittel, das einen oder mehrere wäßrige Alkohole und gewünschtenfalls 0,1 bis 10 Gew.% zusätzliche antimikrobielle Komponenten enthält, mit der Maßgabe, daß weniger als 0,5 Gew.% chlorhaltiger und/oder chlorabspaltender Wirkstoffe, bezogen auf das gesamte Mittel, enthalten sind.

2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Alkohol 50 bis 97 Gew.% Ethanol, bezogen auf das gesamte Mittel, enthalten ist, wobei der Rest auf 100% Gesamtmenge, Wasser und/oder andere Wirkstoffe sind.

3. Mittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß, bezogen auf das gesamte Mittel, als weiterer Alkohol neben Ethanol 0,1 bis 40 Gew.% einer oder mehrerer Komponenten ausgewählt aus Methanol, n-Propanol, i-Propanol, 1,3-Butandiol, Phenoxyethanol, 1,2-Propylenglykol, Glycerin enthalten sind, wobei die Anteile der Alkohole so zu wählen sind, daß die Summe von 100% nicht überschritten wird.

4. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die zusätzlichen antimikrobielle Komponenten ausgewählt sind aus den Gruppen der Aldehyde, antimikrobiellen Säuren, Lewis-Säuren, Carbonsäureester, Säureamide, Phenole, Phenolderivate, Diphenyle, Diphenylalkane, Harnstoffderivate, Sauerstoff-, Stickstoff-Acetale sowie –Formale, Benzamidine, Isothiazoline, Phthalimidderivate, Pyridinderivate, antimikrobiellen oberflächenaktiven Verbindungen, Guanidine, antimikrobiellen amphoteren Verbindungen, Chinoline, 1,2-Dibrom-2,4-dicyanobutan, Iodo-2-propynyl-butyl-carbamat, Iod, Iodophore.

5. Mittel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die zusätzlichen antimikrobiellen Komponenten ausgewählt sind aus Undecylensäure, Zitronensäure, p-Hydroxy-benzoesäure, Sorbinsäure, Salicylsäure, 2-Benzyl-4-chlorphenol,

2,2'-Methylen-bis-(6-brom-4-chlorphenol), 2,4,4'-Trichlor-2'-hydroxydiphenylether, N-(4-Chlorphenyl)-N-(3,4-dichlorphenyl)-harnstoff, N,N'-(1,10-decandiyldi-1-pyridinyl-4-yliden)-bis-(1-octanamin)-dihydrochlorid, N,N'-Bis-(4-Chlorphenyl)-3,12-diimino-2,4,11,13-tetraaza-tetradecandiimidamid, quaternären Ammoniumverbindungen, Guanidinen, Amphoteren.

6. Mittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als zusätzliche antimikrobielle Komponenten 2,4,4'-Trichlor-2'-hydroxydiphenyl-ether und/oder N,N'-Bis-(4-Chlorphenyl)-3,12-diimino-2,4,11,13-tetraaza-tetradecandiimidamid enthalten sind.

7. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel als Flüssigkeit, Gel, Creme, Paste oder Schaum in Kombination mit einem festen Träger vorliegt.

8. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzliche oberflächenaktive Komponenten enthalten sind.

9. Verwendung eines Mittels gemäß den Ansprüchen 1 bis 8 zur desinfizierenden Behandlung von Hautoberflächen.

10. Verfahren zur Herstellung eines Mittels gemäß den Ansprüchen 1 bis 8.