



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 11 430 T2 2006.05.11

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 432 427 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 11 430.2

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/IB01/02085

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 980 814.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 03/028741

(86) PCT-Anmeldetag: 01.10.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 10.04.2003

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 30.06.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 08.06.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 11.05.2006

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61K 33/20 (2006.01)

C02F 1/76 (2006.01)

A01G 7/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

(73) Patentinhaber:

Aquilabs S.A., Bogota, CO

(84) Benannte Vertragsstaaten:

DE, ES, FR

(74) Vertreter:

Patentanwälte Eder & Schieschke, 80796  
München

(72) Erfinder:

CALDERON, Leonardo, Justo, Bogota, CO

(54) Bezeichnung: HYPOCHLORIGE SÄUREZUSAMMENSETZUNG UND IHRE VERWENDUNGEN

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

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

**Beschreibung****TECHNISCHES GEBIET**

**[0001]** Diese Patentanmeldung betrifft eine Zusammensetzung einer hypochlorigen Säure und ihre unterschiedlichen Anwendungsmöglichkeiten, insbesondere auf dem Gebiet der Medizin, wie beispielsweise die prophylaktische und therapeutische Behandlung zur Kontrolle von Infektionen.

**HINTERGRUND**

**[0002]** Nach 1915 und als Folge des 1. Weltkriegs wurden mehr als 200 Verbindungen in Bezug auf bakterielle Wirkung untersucht, wozu auch hypochlorige Säure zählt. Sie wurde ursprünglich als Oxidationsmittel entdeckt, das von Neutrophilen erzeugt wurde. Man erhielt sie aus Meerwasser.

**[0003]** Es gibt Verweise auf Studien durch Dakin im Jahr 1917 mit auf 0,50 % verdünntem Natriumhypochlorit als Spülflüssigkeit zum Reinigen und Desinfizieren von verschmutzten Wunden.

**[0004]** Später, im Jahr 1958, untersuchte Agnes die hypochlorige Säure als immunologische Substanz und als Abwehrmechanismen für Granulozyten.

**[0005]** 1989 führte Stephan J. Weiss im New England Journal of Medicine Studien über die bakterielle Sensitivität bei E.Coli-Bakterien und über Toxizität für das Gewebe bei Meerschweinchen durch.

**[0006]** Derzeit existieren mehrere Patente, die die Produktion von hypochloriger Säure betreffen, wie nachfolgend erwähnt:

Die US 4,190,638 „Production of hypochlorous acid“ der Firma PPG Industries, Inc. vom 26. Februar 1980, in der eine wässrige Säure produziert wird, indem die Säure durch Carbonisieren in einer elektrolytischen Zelle präzipitiert wird, bei der die Kathode eine Flüssigkeit ist, die mit einem Bett in Kontakt gebracht wird, das mit einer Mischung aus gasförmigem Chlor und Wasserdampf fluidisiert wird, wobei das Gas, das durch das hypochlorige Bett gebildet wird, durch das Wasser absorbiert wird.

**[0007]** Die US 4,908,215 „Hypochlorite compositions containing thiosulphate and their use“ vom 13. März 1990, die ein Verfahren zur Desinfektion, zum Sterilisieren, Bleichen und Reinigen einer Flüssigkeit oder einer Oberfläche offenbart, bestehend aus: a) der Herstellung einer wässrigen Lösung aus Hypochlorit, Thiosulfat eines Erdalkalimetalls und einem Vorpuffer, wobei das Hypochlorit eine anfängliche Konzentration von etwa 5 bis 5000 ppm Chlor und ein Molverhältnis von Thiosulfat zu Hypochlorit zwischen 0,25 : 1 und 0,75 : 1 hat; b) Einstellen des anfänglichen pH-Werts der Lösung auf 9,0 bis 11,0 und In-Kontakt-Bringen der Oberfläche oder der Flüssigkeit mit der Lösung, bis das Hypochlorit aufgebraucht ist, wobei der pH-Wert der Vorpufferlösung abnimmt, während das Hypochlorit durch das Thiosulfat aufgebraucht wird, und zwar zur gleichen Zeit, wenn das Hypochlorid beginnt, von dem anfänglichen pH-Wert der Lösung abzuhängen.

**[0008]** Die US-5,027,627 „Production of hypochlorous acid“, veröffentlicht am 6. August 1991, bei der die hypochlorige Säure durch die Reaktion einer wässrigen Lösung eines alkalischen Metallhydroxids erzielt wird, das mit dem gasförmigen Chlor Tropfen bildet, wodurch hypochlorige Säure in Dampfform und Partikel festen alkalischen Metalls entstehen; bei dem Verfahren wird das Molverhältnis des gasförmigen Chlors zu dem alkalischen Metallhydroxid bei mindestens 22 : 1 gehalten. Das Verfahren umfasst auch die Bildung von unreinem Chlorat in chlorierten alkalischen Metallpartikeln. Die erzeugte hypochlorige Säure enthält 35-60 Gew.% aufgelöst in konzentriertem Chlor von mindestens etwa 2 Gew.%, und ist im Wesentlichen frei von alkalischen Metall- und Chlorionen.

**[0009]** Die US 5,322,677 „Process for the production of a concentrated solution of hypochlorous acid“ der Oil Corporation, veröffentlicht am 21. Juni 1994, ein Verfahren betreffend, das darin besteht, eine wässrige Lösung einer hypochlorigen Säure zu erhalten, die eine HOCl-Konzentration von 50-60 Gew.% hat, indem man eine wässrige Lösung aus einem alkalischen Metallhydroxid in einem Anteil von 50 Gew.% mit einem Überschuss von Chlorgas reagieren lässt, wobei die Reaktion bei 80-120°C abläuft, um eine Mischung aus Monoxid, Chlor, hypochloriger Säure in Dampfform und Wasserdampf zu erzeugen, sowie Feststoffe von alkalischem Metallchlorat in einem Anteil von mindestens 10%.

**[0010]** Die WO 9514636 „Manufacture of hypochlorous acid“ von Joseph Repman, The Dow Chemical Company Trent und David L., veröffentlicht am 1. Juni 1995, ein Verfahren betreffend, das darin besteht, die Tropfen

einer wässrigen Lösung eines Hypochloritmetalls mit einem mittleren Volumen, einem Durchmesser von 500 mm, mit Chlorgas in Kontakt zu bringen, um eine hypochlorige Säure zu erzeugen, wobei 20% m der in dem vorhergehenden Schritt erzeugten hypochlorigen Säure verdampft werden, wobei in einer wässrigen Phase der Säure Chlor, Wasserdampf, hypochlorige Säure und Dichlorid-Monoxid enthalten sind.

#### VORTEILE DER ERFINDUNG

**[0011]** Die Zusammensetzung einer hypochlorigen Säure gemäß der Erfindung und ihre verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten haben folgende Vorteile gegenüber anderen Zusammensetzungen nach dem Stand der Technik:

- die Zusammensetzung der hypochlorigen Säure ist nicht toxisch und greift die Haut nicht an
- die Zusammensetzung ist vollständig biologisch abbaubar
- aufgrund des breiteren Desinfektionsspektrums tritt die Desinfektion bereits in Sekunden ein
- als Deodorant bzw. Geruchsverbesserer eingesetzt, zerstört sie organische Partikel, da sie Mercaptan, Methan und Schwefelwasserstoffgase zerstört
- sie hemmt das Wachstum von Bakterien für bis zu 24 Stunden
- das Verfahren, mit dem man die Zusammensetzung erhält, ist aufgrund ihrer umfassenden Verdünnung wirtschaftlich.

#### OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

**[0012]** Das Interesse, Substanzen zu finden, die keine Reaktionen im Organismus verursachen und bei der Bekämpfung von Mikroorganismen, die gegen antimikrobielle Wirkstoffe und Arzneien resistent sind, höchst effektiv sind, hat zur Untersuchung der hypochlorigen Säure geführt, einer Substanz, die die Eigenschaft hat, die Morbidität und die Sterblichkeit durch bakterielle Infektionen im Vergleich zu normalen Salzlösungen auf ein Minimum zu beschränken, und die meist zum Waschen der Bauchhöhle bzw. von Gewebe verwendet wird.

**[0013]** Hypochlorige Säure ( $\text{HOCl}$ ) ist ein antibakterielles Oxidationsmittel, das insbesondere als wässrige Lösung bekannt ist, die Mikroorganismen abhängig von  $\text{O}_2$  an der Stelle angreift, an der sie entstehen. Im Besonderen reagiert sie, indem sie verschiedene Proteine hoher Dichte (Aminosäuren, Lipide) modifiziert, die zunächst im Plasma oder den Proteinen der plasmatischen Membran gefunden werden, wodurch eine Synthese verhindert wird.

**[0014]** Hypochlorige Säure ist eine instabile Verbindung, hoch reaktiv, die stärkste der hypohalogenierten Säuren und eines der stärksten Oxidationsmittel unter den Chlorat-Oxosäuren. Sie ist eine schwache Säure mit einer Dissoziationskonstante von  $2,9 \times 10^{-8}$  bei  $25^\circ\text{C}$ , und sie ist stabil in kalten verdünnten und reinen Lösungen. Die Säure reagiert mit Peroxid und gibt Sauerstoff ab.

**[0015]** Die Hälfte des Proteins ist höchst toxisch für Zellen; es deaktiviert oder hemmt mehrere Systeme des endoplasmatischen Retikulum-Trägers (Transport von Glucose, mehrere Transporter von Aminosäuren,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase) und schadet allgemein kleinen Molekülen, was dazu führt, dass die Zelle sich aufbläht, und was dann den Zelltod bewirkt.

**[0016]** Es kann den Tod von hoch resistenten bakteriellen Sporen verursachen, sowie aller Arten von Viren, Makrobakterien mit seröser Kapsel (TB), aller anderen vegetativen Bakterien und Pilze in einer Konzentration von 0,2% im Vergleich zu anderen hoch mikrobiziden Substanzen, wie z.B. alkalisches Glutaraldehyd bei 2% oder Wasserstoffperoxid.  $\text{HOCl}$  kann isolierte DNA schädigen, wobei der Zelltod der Oxidation von DNA in ganzen Zellen vorangeht, und die Summe des Mieloperoxids hemmt das induzierte Sauerstoffperoxid  $\text{H}_2\text{O}_2$  und bricht die DNA-Struktur auf.

**[0017]** Chlorkonzentrationen von 0,25, die für viele Mikroorganismen außer Mikrobakterien, welche 500 Mal resistenter sind, wirksame Bakterizide sind. Organisches Material verringert zum großen Teil die antimikrobielle Aktivität von Chlor.

**[0018]** Es ist ein antibakterieller Stoff, der Mikroorganismen an der Stelle angreift, an der sie sich stark ausbreiten, hergestellt im Immunsystem durch nukleare polymorphe Neutrophile, die wandern und sich an die endothelialen Zellen anlagern, um bei der Entzündung als Mediator zu wirken, wodurch die Durchlässigkeit des vaskulären Endotheliums für die zelluläre Beteiligung erhöht wird, sowie zum Abtöten von Antigenen. Diese Substanz wird durch Wasserstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), ein Chlorion, durch Reaktion mit dem Enzym Myeloperoxidase hergestellt.

**[0019]** Myeloperoxidase wandelt H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in einen vernünftigen und HOCl in einen ausgezeichneten mikrobiziden Stoff um; gleichzeitig leitet sie das genotoxische H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in HOCl ab, das in einem freien Proteinsystem hoch toxisch für das Gewebe ist, das jedoch in vivo deutlich weniger toxisch ist.

**[0020]** Die Zusammensetzung der hypochlorigen Säure gemäß der Erfindung ist eine Lösung aus hypochloriger Säure mit einem Gehalt von 17 g/l verfügbaren Chlors. Die physikalischen Eigenschaften sind folgendermaßen:

Formel	HOCl
Erscheinen	kristallin
Geruch	charakteristisch für Chlor
Chlor (g/l)	max. 16-18
pH	5-6
Dichte (g/ml)	0,9-1,05
Feststoffe	keine
Oxidations-Reduktions-Potential	1250-1450mv

**[0021]** Die chemische Zusammensetzung ist folgendermaßen:

Hypochlorige Säure	6,5-7,3%
Chlorwasserstoffsäure	27,6-28,5%
Natriumchlorid	13,6-14,2%
Natriumhypochlorit	34,8-35,4%
Chlor in Lösung	7-6,5%
gelöster Sauerstoff	10,5-8,1%

**[0022]** Die Stabilität der Lösung hängt von folgenden Parametern ab:

- Chlorkonzentration
- pH-Wert der Lösung
- Temperatur der Lösung
- Lichteinwirkung

**[0023]** Das durch die Zusammensetzung der hypochlorigen Säure abgedeckte Spektrum ist folgendermaßen:

- HIV
- Staphylococcus aureus
- Streptococcus haemolyticus
- Coagulase-Staphylococcus (-Y+)
- Enterobacter aerogenes
- Salmonellen
- Clostridien
- Aspergillus flavus
- Bacillus spp
- Pseudomonas
- pulmonale Klebsiella
- Escherichia Coli

**[0024]** Die gewebliche Wirkung der Zusammensetzung der hypochlorigen Säure ist in drei Bereichen besonders deutlich zu erkennen:

1. antiseptisch: unmittelbar keimtötende Wirkung, wie jedes andere Chlorat. Dies ist eine bekannte und klassische Wirkung.
2. granulierend: durch eine lokale Zunahme der Reparaturzellen, da Studien einen lokalen Anstieg von Fibroblasten gezeigt haben.
3. lokaler Anstieg der immunologischen Aktivität; wenn die Wirkung der Granulozyten lokal ausgelöst wird. Es ist bekannt, dass die beiden Hauptmechanismen der Abwehr der Neutrophilen und anderer Abwehrzellen in der Produktion von Oxidationsmitteln bestehen, die an dem Angreiferkeim abfeuern: Peroxide und hypochlorige Säure.

#### ANWENDUNGSMÖGLICHKEITEN DER ZUSAMMENSETZUNG

**[0025]** Die Zusammensetzung einer hypochlorigen Säure gemäß der vorliegenden Erfindung auf dem Gebiet der Medizin findet hauptsächlich auf folgenden Gebieten Anwendung:

## 1. MEDIZINISCH

## 1.2 THERAPIE

- 1.1.1 Für die Antisepsis und Granulation von infiziertem Gewebe, Abszessen, und bei Zellgewebeentzündung etc., mit ausgezeichneten Resultaten bei der Heilung infektiöser Ereignisse von subkutanem Zellgewebe, gleichgültig ob bei offenem oder geschlossenem Gewebe oder ohne Wunde.
- 1.2.1 Geschwüre an den unteren Gliedern. Die Oberfläche sollte mit dem Produkt in Kontakt bleiben.
- 1.3.1 Exponierte Oberflächen und offene Schnitte, bei infizierten Kavitäten, wie z.B. Peritonitis und Empyem
- 1.4.1 Bei infektiöser Sinusitis und Rhinitis
- 1.5.1 Intra-artikulär zur Behandlung der septischen Arthritis. Verwendung bei orthopädisch-knöchernen infektiösen Ereignissen.

## 1.2 PROPHYLAXE

- a) Waschen von sauberen und verunreinigten chirurgischen Wunden
- b) lokales Reinigen der Bauchhöhle bei Appendizitis und Cholezystitis in rudimentärer Form
- c) Antisepsis von Oberflächen und Elementen

## 2. NICHT-MEDIZINISCH

1. Antisepsis und Sterilisierung von Lebensmitteln
2. Behandlung von Wasser und Wasserzufuhrsystemen

## ANWENDUNGSBEISPIELE

## BAUCHCHIRURGIE

**[0026]** Es wurden 300 Versuche mit der Zusammensetzung der hypochlorigen Säure mit 5000 ppm durchgeführt, wobei ein systematisches Waschen von chirurgischen Wunden und der Bauchhöhle – lokal oder allgemein – erfolgte.

**[0027]** Die Wunden wurden beurteilt durch Auswertung mittels der Swan-Tabelle für die Klassifikation von Infektionen von chirurgischen Wunden.

**[0028]** Hierbei wurden folgende Ergebnisse erzielt:

Es waren durchschnittlich vier Waschvorgänge nur mit der Zusammensetzung der hypochlorigen Säure erforderlich, und eine Laparotomie-Schließung wurde mit durchschnittlich 5-15 Waschvorgängen erreicht.

**[0029]** Die Kulturen wurden mit dem dritten Waschvorgang negativiert und 4 E. Coli sowie 2 Pseudomonas wurden erhalten. Es war weder eine Re-Laparotomie noch Abszesse notwendig.

**[0030]** Der Index der Infektion der chirurgischen Wunde fiel auf 1,0% (10%-25% in anderen Serien) für die Appendektomie in unterschiedlichen Studien.

**[0031]** Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle genau angegeben:

Ohne Peritonitis	Lokalisierte Peritonitis	Generalisierte Peritonitis
------------------	--------------------------	----------------------------

Laparotomie		
-------------	--	--

Ödematöse Appendizitis	60			
Eitige Appendizitis	92	58		
Perforierte Appendizitis	38	22	4	
Perforiertes Colon-Divertikel			3	
Multiple Wunden-Laparotomie	10	10		
Septische Uterusperforation			1	

## VASKULÄRE PATHOLOGIE DER UNTEREN GLIEDMASSEN

**[0032]** Es wurden über 2090 Fälle behandelt. Die Zusammensetzung der hypochlorigen Säure wurde bei 5% bei ulzerösen Läsionen arteriellen/venösen Ursprungs, chirurgischen Wunden, prophylaktischen und therapeutischen Amputationen verwendet, wobei empfohlen wird, dass der befallene Bereich mit der Flüssigkeit feucht gehalten wird, nur zur lokalen Anwendung.

**[0033]** Es wurden spezielle Studien bei Patienten mit längerer Anwendung für Nieren-, Leber- und modulare Funktionen durchgeführt, ohne dass hierbei eine Veränderung dieser Organe entdeckt wurde.

**[0034]** Darüber hinaus wurden toxikologische Untersuchungen durchgeführt, wobei keine Werte für die hypochlorige Säure im Urin oder im Blut festgestellt wurden.

**[0035]** Durch Pathologie wurden Biopsien ausgewertet, die die bereits früher von anderen Autoren beschriebenen Wirkungen einer lokalen Zunahme von Fibroblasten im Vergleich zu Patienten, die die Zusammensetzung nicht verwendeten, zeigten.

**[0036]** Es ergaben sich folgende Resultate:

Wie bei der abdominalen Pathologie ist es schwierig, Standards auf der Basis der Größe, Tiefe, des Ursprungs und des Zustands der Ulzerationen festzulegen. Hierbei wurde Folgendes in Betracht gezogen:  
Ausgezeichnet/sehr gut: 88%, wobei hier ein vollständiges Ausheilen der Geschwüre einschließlich refraktärer Läsionen von allen vorherigen Behandlungen, infizierter Wunden, traumatischer Nekrose und Ischämien erfolgte.

**[0037]** Einigermaßen gut: 12%, durch das Auftreten von Granulationsgewebe und die Verringerung des ulzerierten Bereichs, aber ohne vollständiges Schließen oder Ausheilen.

**[0038]** Es gab Reaktionen, die als ungünstig angesehen wurden, durch Erytheme der Haut bronchialer Spasmen bei 1,5%, doch diesehörten auf, wenn die Verwendung beim ersten Fall unterbrochen wurde.

**[0039]** Kulturen und Tests betreffend die Hemmung von *Staphylococcus aureus*, *E. Coli* und *Pseudomonas* wurden angelegt bzw. durchgeführt, wobei sich eine vollständige Hemmung des Wachstums all dieser drei Bakterienarten ergab, wenn hypochlorige Säure dem Agarnährboden und der Petri-Schale zugefügt wurden, bzw. Hemmringe.

**Patentansprüche**

1. Zusammensetzung einer hypochlorigen Säure, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Säure folgende chemische Zusammensetzung hat:

Hypochlorige Säure	6,5-7,3%
Chlorwasserstoffsäure	27,6-28,5%
Natriumchlorid	13,6-14,2%
Natriumhypochlorit	34,8-35,4%
Chlor in Lösung	7-6,5%
gelöster Sauerstoff	10,5-8,1%

2. Zusammensetzung einer hypochlorigen Säure nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Säure folgende physikalischen Eigenschaften hat:

pH	5-6
Dichte (g/ml)	0,9-1,05
Feststoffe	keine
Oxidations-Reduktions-Potential	1250-1450mv

3. Zusammensetzung einer hypochlorigen Säure nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Chlormenge zwischen 16 g/l und 18 g/l variiert.

4. Zusammensetzung einer hypochlorigen Säure nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung bei menschlichen Wesen zur Therapie folgende medizinische Anwendungsformen findet:  
a) Zur Antisepsis und Granulation infizierter Gewebe, Abszesse und Zellgewebeentzündung

- b) bei Geschwüren an den unteren Gliedern
- c) bei exponierten Oberflächen und offenen Schnitten, bei infizierten Kavitäten, wie z.B. Peritonitis und Empyem
- d) bei infektiöser Sinusitis und Rhinitis
- e) intra-artikulär zur Behandlung der septischen Arthritis

5. Zusammensetzung einer hypochlorigen Säure nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung bei menschlichen Wesen zur Prophylaxe folgende medizinische Anwendungsformen findet:

- a) Waschen von sauberen und verunreinigten chirurgischen Wunden
- b) lokales Reinigen der Bauchhöhle bei Appendizitis und Cholezystitis in rudimentärer Form
- c) Antiseptis von Oberflächen und Elementen

6. Zusammensetzung einer hypochlorigen Säure nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung anwendbar ist zur

- a) Antiseptis und Sterilisierung von Lebensmitteln
- b) Behandlung von Wasser und Wasserzufuhrsystemen

7. Zusammensetzung einer hypochlorigen Säure nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung in der Veterinärpraxis folgende prophylaktische Anwendungsformen findet:

- a) Waschen von sauberen und verunreinigten chirurgischen Wunden
- b) Antiseptis von Oberflächen und Elementen

8. Zusammensetzung einer hypochlorigen Säure nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung bei Tieren zur Therapie folgende Anwendungsformen findet:

- a) Zur Antiseptis und Granulation infizierter Gewebe, Abszesse etc.
- b) Ulzerationen aller Art

9. Zusammensetzung einer hypochlorigen Säure nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung zum Züchten von Pflanzen folgende Anwendungsformen findet:

- a) zum Desinfizieren von Ernteerträgen
- b) zur Beseitigung von Fusarium und Sigatoka Negra.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen