

PI 01171437
PI 01171437



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA E COMÉRCIO EXTERIOR
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE N° PI 0117143-7

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0117143-7

(22) Data do Depósito: 01/10/2001

(43) Data da Publicação do Pedido: 10/04/2003

(51) Classificação Internacional: A61K 33/20; C02F 1/76; A01G 7/00; A61P 31/00

(54) Título: COMPOSIÇÃO DE ÁCIDO HIPOCLOROSO E SUAS APLICAÇÕES

(73) Titular: AQUILABS S.A. Endereço: Calle 92, Nº 9-33 - Bogotá, Colombia (CO).

(72) Inventor: JUSTO LEONARDO CALDERON

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 14/07/2015, observadas as condições legais.

Expedida em: 14 de Julho de 2015.

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes Substituta



RELATÓRIO DESCRIPTIVO

Patente de invenção para: “**COMPOSIÇÃO DE ÁCIDO HIPOCLOROSO E SUAS APLICAÇÕES**”

SETOR TÉCNICO

5 A presente invenção se refere à Composição de Ácido Hipocloroso e suas diferentes aplicações, especialmente no campo da medicina, como no tratamento profilático e terapêutico para o controle de infecções.

TÉCNICA ANTERIOR

10 Desde 1915, como consequência da primeira guerra mundial, foram estudados mais de 200 compostos para ação bacteriana, dentre os quais se encontrava o ácido hipocloroso. Ele foi inicialmente detectado como um agente oxidante gerado pelos neutrófilos. Ele era obtido a partir da água do mar.

15 Existem referências de estudos de Dakin de 1917 com hipoclorito de sódio diluído a 0,5% como líquido de irrigação para a limpeza e desinfecção de feridas contaminadas.

Mais tarde, em 1958, Agnes investigou o ácido hipocloroso como uma substância imunológica e os mecanismos defensivos dos granulocitos.

20 Em 1989 Stephan J. Weiss no *The New England Journal of Medicine* publicou estudos de sensibilidade bacteriana de E. Coli e toxicidade nos tecidos em cobaias.

Atualmente existem várias patentes de invenção relacionadas com a produção de ácido hipocloroso, tal como se mencionado abaixo:

25 Patente US nº 4,190,638, intitulada “*Produção de ácido hipocloroso*”, de titularidade da *PPG Industries, Inc.*, de 26 de fevereiro de 1980, na qual se produz o ácido aquoso a partir da precipitação do ácido, através da carbonação em uma célula eletrolítica, onde o catodo é líquido e se põe em contato com um leito fluidizado, com uma mistura de cloro gasoso e vapor d’água, de onde o gás que se forma do leito hipocloroso é absorvido pela água.

30 Patente US nº 4,908,215, intitulada “*Composições de hipoclorito contendo tiosulfato e seu uso*”, de 13 de março de 1990, donde se tem um processo para a desinfecção esterilização, branqueamento, e a limpeza de um líquido ou de uma superfície que compreende: a) a produção de uma solução

aquosa de hipoclorito, tiosulfato de metal alcalino terroso e um pré tampão, de onde o hipoclorito tem uma concentração inicial entre 5 a 5000ppm de cloro e uma relação molar entre o tiosulfato e o hipoclorito em torno de 0,25 e 1 ou 0,75 e 1; b) o ajuste do pH inicial da solução entre 9,0 e 11,0 em contato com a superfície ou o líquido com a solução até que o hipoclorito seja consumido, e o pH da solução pré tampão decresce enquanto o hipoclorito é consumido pelo tiosulfato, ao mesmo tempo em que o hipoclorito começa a depender do pH inicial da solução.

Patente US nº 5,037,627, intitulada “*Produção de ácido hipocloroso*”, publicada em 06 de agosto de 1991, donde se obtém o ácido hipocloroso por reação de uma solução aquosa de um hidróxido de metal alcalino, formando gotas com o cloro gasoso para produzir o ácido hipocloroso em vapor e partículas de metal alcalino sólido; processo de onde se mantém as relações molares de cloro gasoso e hidróxido de metal alcalino a pelo menos 22:1. O processo inclui a formação de clorato impuro em partículas de metal alcalino clorinado. O ácido hipocloroso produzido contém cerca de 35% a 60% em peso, dissolvido em cloro concentrado de pelo menos cerca de 2% em peso, e é substancialmente livre de íons de metal alcalino e de cloro.

Patente US nº 5,322,677, intitulada “*Processo para a produção de solução concentrada de ácido hipocloroso*”, titular *Olin Corporation*, publicada em 21 de junho de 1994, processo que consiste na obtenção de uma solução de ácido hipocloroso aquoso tendo uma concentração de HOCl de 50% a 60% em peso, o qual compreende fazer reagir uma solução aquosa de um hidróxido de metal alcalino com 50% em peso, com excesso de gás de cloro, fazendo-os reagir a uma temperatura de 80°C a 120°C, para produzir uma mistura de monóxido, cloro, vapor de ácido hipocloroso e vapor de água, partículas sólidas de metal alcalino clorado com uma concentração de metal alcalino clorado de pelo menos 10%.

Publicação WO nº 9514636, intitulada “*Manufatura de ácido hipocloroso*” cujos titulares são Joseph Repman, *The Dow chemical Company Trent* e David, L., publicada em 01 de junho de 1995, processo o qual consiste em pôr em contato gotas de uma solução aquosa de metal hipoclorito

tendo um volume mediano, um diâmetro de 500m μ com gás cloro para produzir ácido hipocloroso, vaporização de 30%m de ácido hipocloroso produzido na etapa anterior, contendo cloro, vapor d'água, ácido hipocloroso e monóxido de dicloruro dentro de uma fase aquosa de ácido.

5 VANTAGENS DA INVENÇÃO

A Invenção “*Composição de ácido hipocloroso e suas diferentes aplicações*” apresenta as seguintes vantagens com relação às que se encontram no estado da técnica, quais sejam:

- a composição de ácido hipocloroso não é tóxica, não ataca a pele;
- a composição é totalmente biodegradável;
- a desinfecção ocorre em segundos devido ao seu maior espectro desinfetante;
- como desodorizante destrói resíduos de partículas orgânicas, visto que ataca gases mercaptanos, metanos e sulfídricos;
- o poder bacteriostático dura até 24hs;
- o processo de obtenção da composição é econômico devido à sua ampla difusão.

20 DIVULGAÇÃO DA INVENÇÃO

A preocupação em encontrar substâncias que não ocasionem reações no organismo, e que sejam de grande efetividade para combater microorganismos resistentes aos agentes antimicrobianos e farmacêuticos empregados, tem levado ao estudo do ácido hipocloroso, substância que conta com as características de minimizar a morbidez e a mortalidade produzidas pelas 25 diferentes infecções bacterianas, em comparação com a solução salina normal, substância mais utilizada para lavar a cavidade abdominal e os tecidos.

O ácido hipocloroso (HOCl) é um oxidante bactericida conhecido, sobretudo em solução aquosa, que ataca microorganismos no lugar de sua produção, dependente de O₂. Reage, em particular, modificando várias proteínas 30 de alta densidade (aminoácidos, lipídios) que encontre primeiro no plasma ou as proteínas da membrana plasmática inibindo sua síntese.

O ácido hipocloroso é um composto instável, altamente reativo, é o mais forte dentre os ácidos hipo halogenados e um dos mais poderosos oxidantes dentre os ácidos clorados. É um ácido frágil, com uma constante de dissociação de $2,9 + 10^{-8}$ a 25°C, é estável em soluções frias, diluídas e puras. Este ácido 5 reage com peróxido e libera oxigênio.

Metade da proteína é altamente tóxica para as células; ela inativa ou inibe vários sistemas do transportador do retículo endoplasmático (transporte de glicose, vários transportadores de aminoácido, Na^+/K^+ ATPase) e geralmente causa um mal às pequenas células, fazendo com que a célula inche e, 10 eventualmente no futuro, causando a morte da célula.

Pode causar a morte de esporos bacterianos muito resistentes, todos os tipos de vírus, microbactéria com cápsula cerosa (TB), todas as outras bactérias vegetativas e fungos na concentração de 0,2% comparado com outras substâncias microbicidas de alto nível como o glutaraldeído alcalino a 2% ou o 15 peróxido de hidrogênio. O HOCl pode danificar o DNA isolado, a morte da célula precede a oxidação do DNA em células inteiras, e a soma da mieloperoxidase inibe o peróxido de oxigênio H_2O_2 induzido e rompe a estrutura do DNA.

As concentrações de cloro de 0,25 são eficazes bactericidas para 20 muitos microorganismos, exceto as microbactérias, que são 500 vezes mais resistentes. A matéria orgânica reduz em grande parte a atividade antimicrobiana do cloro.

É um agente bactericida que ataca microorganismos no lugar de sua proliferação, preparado no sistema imune por neutrófilos polimórficos nucleares 25 que migram e se aderem às células endoteliais para serem mediadores na inflamação, incrementar a permeabilidade no endotélio vascular, para a participação celular e morte dos抗ígenos. Esta substância se produz por peróxido de hidrogênio H_2O_2 , um íon de cloro em reação com a enzima mieloperoxidase.

30 A mieloperoxidase converte o H_2O_2 em um agente microbicida razoável e o HOCl em um agente microbicida excelente, e ao mesmo tempo

desvia o H_2O_2 genotóxico em HOCl que é altamente tóxico para o tecido em um sistema de proteína livre, porém consideravelmente menos tóxico *in vivo*.

A composição do ácido hipocloroso objeto da presente invenção é uma solução de ácido hipocloroso com um conteúdo de 17g/l de cloro disponível.

5 Suas propriedades físicas são as seguintes:

Fórmula	HOCl
Aparência	cristalina
Odor	característico de cloro
Cloro (g/l)	máximo entre 16 e 18
pH	entre 5 e 6
Densidade (g/ml)	entre 0,9 e 1,05
Sólidos	nenhum
ORP	entre 1250 mv e 1450 mv

A composição química é a seguinte:

Ácido Hipocloroso	6,5%	7,3%
Ácido Clorídrico	27,6%	28,5%
Cloreto de Sódio	13,6%	14,2%
Hipoclorito de Sódio	34,8%	35,4%
Cloro em solução	7,0%	6,5%
Oxigênio dissolvido	10,5%	8,1%

A estabilidade da solução depende de:

- concentração do cloro
- pH da solução
- temperatura da solução
- exposição à luz

O espectro que mostra a composição de ácido hipocloroso é a seguinte:

- HIV
- *Stafilococos* dourados
- *Estreptococos* hemolíticos
- *Stafilococos* coagulse (-Y+)
- *Enterobacter* aerogenesis

- *Salmonela*
- *Clostridium*
- *Aspergillus flavus*
- 5 - *Bacillus* SPP
- *Peudomonas*
- *Klebsiella pneumonal*
- *Escherichia coli.*

A ação tecidual da composição de ácido hipocloroso é notada

10 especialmente por três grandes pontos:

- 1) Antisséptico: ação germicida direta como qualquer outro clorado. Esta ação é a classicamente conhecida.
- 2) Granulante: por um aumento local de células de reparação, já que estudos têm mostrado um aumento local de fibroblastos.
- 15 3) Aumento local da atividade imunológica: quando a ação dos granulócitos é disparada localmente. É sabido que os principais mecanismos de defesa dos neutrófilos e de outras células defensivas são a produção de oxidantes, os quais atacam o germe agressor: peróxidos e ácido hipocloroso.

20 APLICAÇÕES DA COMPOSIÇÃO

A composição de ácido hipocloroso, objeto do presente pedido de Patente de Invenção, no ramo da medicina tem sua principal aplicação em:

25 1. Parte Médica

1.2. Terapêutica

1.1.1 Para antisepsia e granulação de tecidos infectados, abscessos, celulites, etc. Com excelentes resultados para a cura de eventos infecciosos de tecido celular subcutâneo, quer seja com tecido aberto, fechado ou com ferida.

30 1.1.2 Úlceras de membros inferiores. Deve-se manter a superfície em contato com o produto.

1.1.3 Superfícies expostas e cortes abertos. Em cavidades infectadas, tais como peritonites e empiemas.

1.1.4 Em sinusites e rinites infecciosas

1.1.5 Intra-articular para tratamento de artrite séptica. Seu uso em eventos infecciosos ortopédicos – ósseos.

5

1.3. Profilática

a) Lavagem de feridas cirúrgicas limpas e contaminadas.

b) Limpeza local da cavidade peritoneal para apendicites e colecistites, em forma rudimentar.

10

c) Antissepsia de superfícies e elementos.

2. Parte Não Médica

1. Antissepsia e esterilização de alimentos.

2. Tratamento de águas e aquedutos.

EXEMPLOS DE APLICAÇÃO

15

CIRURGIA ABDÔMINAL

Foram realizados 300 ensaios de composição de ácido hipocloroso a 5000 ppm na lavagem sistemática de feridas cirúrgicas e da cavidade peritoneal, sejam locais ou generalizadas.

20 Avaliaram-se as feridas e a evolução pela tabela de Swan de classificação de infecção de feridas cirúrgicas.

Os resultados foram:

Foram necessárias quatro lavagens com apenas a composição de ácido hipocloroso, obteve-se então uma laparotomia fechada entre 5 e 15 lavagens.

25 As culturas foram negativadas na terceira lavagem e se obtiveram: *E. Coli* 4; *Pseudomona* 2.

Não foram necessários relaparatomia nem abcessos.

30 O índice de infecção da ferida cirúrgica caiu para 1,0% (10% - 25% em diferentes séries) para apendicetomia em diferentes estudos.

30

Os resultados são mostrados no seguinte quadro:

	Sem peritonite	Peritonite Localizada	Peritonite Generalizada	Laparostomia
Apêndicite Endematosas	60			
Apêndicite Supurativa	92	58		
Apêndicite Perfurada		38	22	4
Colon Diverticulite Perfurado			3	
Laparotomia por Feridas Múltiplas	10	10		
Perfuração Uterina Séptica			1	

PATOLOGIA VASCULAR DE MEMBROS INFERIORES

Foram analisados mais de 200 casos. A composição de ácido

5 hipocloroso a 5% foi usada em lesões ulcerosas de origem arterial e venosa, feridas cirúrgicas, amputações, tanto profiláticas como terapêuticas, recomendando-se manter as zonas afetadas úmidas com o líquido e seu uso único local.

10 Foram realizados estudos específicos nos pacientes de uso mais prolongado quanto às funções renal, hepática e modular, sem ter sido encontrada qualquer alteração nestes órgãos.

Além disso, foram realizados estudos de toxicologia, e não houve detecção de níveis de ácido hipocloroso em sangue ou urina.

15 Avaliaram-se biópsias por patologia, comprovando-se o efeito descrito previamente por outros autores, de aumento local de fibroblastos em contraposição a pacientes que não usavam o produto.

Os resultados que se obtiveram foram:

Como na patologia abdominal, é difícil normalizá-los com base no tamanho, profundidade, origem e estado das ulcerações. Foram considerados:

Excelentes ou muito bons: 88%, quando houve cura total das úlceras incluindo lesões refratárias a todo tratamento prévio, feridas infectadas, 5 necroses traumáticas e isquemias.

Regular: 12%, dado pela aparição de tecido de granulação e diminuição da área ulcerada, sem fechamento ou cura total.

Houve reações consideradas adversas por eritema de pele de bronco espasmo em 1,5%, porém tais reações cessaram quando o uso foi suspenso no 10 primeiro caso.

Foram realizados cultivos e provas de inibição para Estafilococo dourado, E. Coli e pseudomonas, encontrando-se inibição total no crescimento das três bactérias ao agregar o ácido hipocloroso ao cultivo de ágar e na placa de Petri, halos de inibição.

REIVINDICAÇÕES

1 – Composição de ácido hipocloroso **caracterizada por** ter a seguinte composição química nas seguintes concentrações:

- ácido hipocloroso entre 6,5% e 7,3%;
- ácido clorídrico entre 27,6% e 28,5%;
- cloreto de sódio entre 13,6% e 14,2%;
- hipoclorito de sódio entre 34,8% e 35,4%;
- cloro em solução entre 7,0% e 6,5%; e
- oxigênio dissolvido entre 10,5% e 8,1%.

10 2 – Composição de ácido hipocloroso de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada por** ter as seguintes propriedades físicas:

pH	entre 5 e 6
Densidade (g/ml)	entre 0,9 e 1,05
Sólidos	nenhum
Potencial de óxido-redução	entre 1.250 mV e 1.450 mV.

15 3 – Composição de ácido hipocloroso de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pela** quantidade de cloro variar entre 16g/l e 18g/l.

20 4 – Composição de ácido hipocloroso de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pela** referida composição ter aplicação médica, em humanos, na parte terapêutica para:

- a) antisepsia e granulação de tecidos infectados, abscessos, celulites;
- b) ulcerações de membros inferiores;
- c) superfícies expostas e cortes abertos em cavidades infectadas, tais como peritonites e empiemas;
- d) em sinusites e rinites infecciosas;
- e) intra-articular para tratamento de artrite séptica.

25 5 – Composição de ácido hipocloroso de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pela** referida composição ter aplicação médica, em humanos, na parte profilática para:

- a) lavagem de feridas cirúrgicas limpas e contaminadas;
- b) na limpeza local da cavidade peritoneal para apendicites e colecistites, em forma rudimentar; e
- c) antisepsia de superfícies e elementos para antisepsia.

5 6 – Composição de ácido hipocloroso de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pela** referida composição ter aplicação em:

- a) antisepsia e esterilização de alimentos;
- b) tratamento de águas e aquedutos.

10 7 – Composição de ácido hipocloroso de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pela** referida composição ter aplicação em veterinária na parte profilática em:

- a) lavagem de feridas cirúrgicas limpas e contaminadas; e
- b) antisepsia de superfícies e elementos para antisepsia.

15 8 – Composição de ácido hipocloroso de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pela** referida composição ter aplicação em veterinária na parte terapêutica:

- a) antisepsia e granulação de tecidos infectados, abscessos; e
- b) úlceras varicosas, úlceras arteriais, úlceras de pressão, úlceras decorrentes de queimaduras, e úlceras aftosas.

20 9 – Composição de ácido hipocloroso de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pela** referida composição ter aplicação em floricultura:

- a) para desinfecção de cultivos de flores;
- b) para a eliminação do *fusarium* e *sigatoca negra*.

RESUMO

Patente de invenção para: **“COMPOSIÇÃO DE ÁCIDO HIPOCLOROSO E SUAS APLICAÇÕES”**

A invenção se refere a composição de ácido hipocloroso que 5 apresenta a seguinte composição química: Ácido Hipocloroso 6,5% - 7,3%; Ácido Clorídrico 27,6% 28,5%; Cloreto de Sódio 13,6% 14,2%; Hipoclorito de Sódio 34,8% 35,4%; Cloro em solução 7,0% 6,5%; Oxigênio dissolvido 10,5% 8,1%; A composição de ácido hipocloroso tem aplicação médica em humanos e em animais tanto na parte terapêutica como na parte profilática. Também se pode 10 aplicar na antisepsia e esterilização de alimentos, em tratamento de águas e aquedutos. Em floricultura se pode utilizar para a desinfecção de cultivo de flores e a eliminação do *fusarium* e *sigatoca negra* .