



PI 01171437
PI 01171437

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

CARTA PATENTE Nº 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 DESCRITIVO

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.

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
15 de feridas contaminadas.

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

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

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

Patente US nº 4,190,638, intitulada “*Produção de ácido hipocloroso*”, de titularidade da *PPG Industries, Inc.*, de 26 de fevereiro de 1980,
25 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.

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
30 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 ente 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 ácidohipocloroso*” 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 500mμ 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:

- 10 - 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;
- 15 - 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.

DIVULGAÇÃO DA INVENÇÃO

20 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 $2,9 \times 10^{-8}$ 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 antígenos. 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
10	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:

15	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%
20	Oxigênio dissolvido	10,5%	8,1%

A estabilidade da solução depende de:

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

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

- HIV
- *Estafilococos* dourados
- 30 - *Streptococos* hemolíticos
- *Estafilococos* coagulse (-Y+)
- *Enterobacter aerogenesis*

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

A ação tecidual da composição de ácido hipocloroso é notada especialmente por três grandes pontos:

- 1) Antisséptico: ação germicida direta como qualquer outro clorado. Esta ação é classicamente conhecida.
- 2) Granulante: por um aumento local de células de reparação, já que estudos têm mostrado um aumento local de fibroblastos.
- 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.

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:

1. Parte Médica

1.2. Terapêutica

1.1.1 Para antissepsia 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.

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.

1.3. Profilática

a) Lavagem de feridas cirúrgicas limpas e contaminadas.

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

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

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.

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.

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

Não foram necessários relaparotomia nem abcessos.

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

Os resultados são mostrados no seguinte quadro:

	Sem peritonite	Peritonite Localizada	Peritonite Generalizada	Laparostomia
Apendicite Endematososa	60			
Apendicite Supurativa	92	58		
Apendicite 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 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.

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.

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, 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 primeiro caso.

Foram realizados cultivos e provas de inibição para *Estafilococo* dourado, *E. Coli* e *pseudomona*, 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%.

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.

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

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) antissepsia e granulação de tecidos infectados, abscessos, celulites;
- b) úlceras 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.

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) antissepsia de superfícies e elementos para antissepsia.

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

- a) antissepsia 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) antissepsia de superfícies e elementos para antissepsia.

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

- a) antissepsia 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 antissepsia e esterelização 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* .