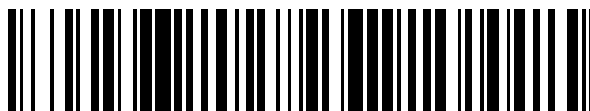


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 458**

51 Int. Cl.:

C01B 11/02 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.11.2004** **E 09012243 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.10.2016** **EP 2130796**

54 Título: **Soluciones acuosas de compuestos de cloro reactivos**

30 Prioridad:

21.11.2003 DE 10354768

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.05.2017

73 Titular/es:

**DERMATOOLS BIOTECH GMBH (100.0%)
Eisenacher Str. 4
63322 Rödermark, DE**

72 Inventor/es:

**WANNOWIUS, KLAUS JÜRGEN y
KAISER, DIRK**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 611 458 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Soluciones acuosas de compuestos de cloro reactivos

La presente invención se refiere a ácidos dicloricos reactivos. Se refiere, además, a su utilización en el sector farmacéutico y especialmente en el medicinal como medicamento y agente de desinfección.

5 Los agentes de desoxidación encuentran las aplicaciones más diversas en la química técnica, en higiene y en la conservación de alimentos, en cosmética y también en farmacia. Según Polly Matzinger (Polly Matzinger: "Tolerance, Danger and the Extended Family" en *Annu. Rev. Immunol.* 1994,12) las células que mueren violentamente de forma lítica, no apoptótica, es decir por la acción masiva de radiación, de sustancias tóxicas, de gérmenes parasitarios, bacterianos o virales, inductores de infecciones, emiten fuertes señales de peligro ("danger signals"),
10 las cuales tienen que durar para que la fuerza defensiva propia del cuerpo, la cual junto con la propia señal antigénica requiere una estimulación conjunta no específica por células que presentan antígenos (por ejemplo macrófagos), pueda actuar clínicamente de forma óptima.

En el caso de una destrucción violenta, no apoptótica, de células, son las células fagocitarias (denominadas micrófagos y macrófagos) las responsables de eliminar los desechos celulares. En esta eliminación de los desechos celulares se liberan metabolitos oxigenados que actúan de forma oxidativa. El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) es el representante más conocido. Ensayos *in vitro* muestran que el H_2O_2 en ámbito micromolar puede llevar a una inmunomodulación de linfocitos a través del factor de transcripción NF-kappa B (R-Schreck et al., *The EMBO journal* 10(8), 2247-58 (1991); M. Los et al., *Eur. J. Immunol.* 25, 159-65 (1995). El círculo de trabajo de Avraham Novogrodsky fue el primero que demostró *in vitro* que determinados oxidantes (Bowers W.E.: "Stimulation of Lymphocytes with periodate or Neuraminidase plus Galactose Oxidase - NAGO" p. 105 - 109, *Review in Immunochemical techniques Part K Methods in Enzymology* Vol. 150, 1987), entre otros también el H_2O_2 formado en el propio cuerpo, incrementan de forma comitogénica la proliferación de linfocitos provocada por la exposición al antígeno, si en el cultivo de linfocitos se encuentran al mismo tiempo macrófagos (Stanzel K.H., Rubin A-L., Novogrodsky A.: "Mitogenic and Comitogenic Properties of Hemin." *J. Immunol.* 127, 6: 2469-2473 et *ibid.* cit. ref.). Si
25 en el cuerpo no se forman en suficiente medida los metabolitos de oxígeno oxidativamente activos, una defensa inmunológica queda incompleta, respectivamente se ausenta incluso por completo, de manera que se origina una tolerancia o anergia patológica. Si se producen excesivamente o de forma lenta, excesivamente prolongada, entonces aparecen inflamaciones crónicas y cicatrizaciones de tejidos.

Según estos descubrimientos, hay que partir del hecho de que los compuestos de oxígeno oxidativamente activos tienen un efecto terapéutico especialmente en estas situaciones clínicas, en donde su formación endógena sigue siendo deficiente o se desvanece antes de que los daños corporales se hayan restaurado por completo y los agentes infecciosos se hayan eliminado totalmente. Es particularmente en los casos en los que cabe contar con un tratamiento de éxito, en los cuales los patógenos ciertamente infectan las células, pero no las destruyen, de manera que faltan las "señales de peligro". Como ejemplo se pueden citar aquí las infecciones con bacilos de lepra y de tuberculosis y aquellas con virus de herpes y de SIDA (HIV).
35

Ya se informó en 1960 (Fenwick, J.: "The Treatment of Cancer by the Use of Potassium Bichromate", *British Medical Journal*, March 6th, 1909, 589-591) sobre el exitoso empleo clínico de dicromato de potasio para la curación de heridas crónicas purulentas.

Otras numerosas publicaciones aparecidas entre tanto ponen de manifiesto, que el peróxido de hidrógeno que se forma de modo fisiológico en el cuerpo, así como también el peroxonitrilo, de vida aún más corta, que se puede originar también *in vivo* igualmente a partir del nitróxido y peróxido de hidrógeno fisiológico, presentan igualmente un efecto curativo de heridas, en el cual participa esencialmente una inmunomodulación positiva. Como ejemplo, el documento EPA-0390829 describe un método para incrementar en seres humanos la proliferación intradérmica de células singénicas mediante factores de crecimiento con inyecciones de peróxido de hidrógeno. Un incremento comitogénico de este tipo del efecto del factor de crecimiento de la interleuquina-2 fue también descrito en 1987 para el periodato (Wang J. et al., *The American Journal of Medicine* 1987, 83: 1016 -1023).
45

Se ha puesto de manifiesto que los oxidantes (co)mitogénicos tienen efectos secundarios no tolerables tales como, por ejemplo, en el caso del dicromato: el efecto generador de cáncer del óxido de cromo, que se ha conocido entretanto. En el caso del periodato: supersensibilidad al yodo y efecto tóxico. Por ello, el empleo clínico debe tener lugar de forma complicada como "transferencia adoptiva", es decir las células sanguíneas se extraen, se tratan *in vitro* y después se devuelven *in vivo*, como en el trabajo de J. Wang et al. 1987, anteriormente citado. En el caso de NAGO: la sensibilización a las proteínas extrañas. En el caso de H_2O_2 : la formación de radicales oxígeno tóxicos. A su utilización como medicamento se enfrentan también problemas técnicos, por ejemplo: en el caso del H_2O_2 : escasa conservabilidad en solución acuosa diluida; la sensibilidad de la catalasa frente a la liberación masiva de oxígeno. En el caso de derivados oxidados de ubiquinona: problemas galénicos y limitada biodisponibilidad.
55

Por lo tanto, hasta ahora no fue posible transferir a la praxis clínica el efecto inmunofarmacológico de los oxidantes (co)mitogénicos detectado experimentalmente para la regeneración tisular/curación de heridas, para la defensa a las infecciones o al incremento de la respuesta inmune, en la cual junto a una aplicación local también es deseable una

aplicación sistémica, generalmente en forma de una administración intravenosa.

5 Por oxidación electroquímica trata Theo Gilbert Hinze (US 20030133878, "Composition for the treatment of legionella pneumophila and method for such treatment") soluciones acuosas de NaCl o KCl₂ (en el último caso se trata probablemente de un fallo de impresión) a pH 6,5 – 7,5. Se supone que junto a otros iones podría estar presente el ión Cl₂O₆²⁻, solo descrito hasta ahora en la invención anterior. En estos dímeros los átomos de cloro se presentan en la escala de valencias +3 y +5.

10 En la literatura de patentes se describen algunos preparados más de cloro-oxígeno, los cuales encuentran aplicación especialmente en aquellos sectores técnicos, en los que se emplean como oxidantes no solo en la técnica industrial como decolorantes y eliminadores de olores, sino también se recomiendan para utilización paramedicinal, como en cosmética para el cuidado de la piel y del cabello, para el cuidado doméstico, en el sector sanitario para la higiene y/o como agente desinfectante de superficies (US 2,701,718; US 3,123,521) y/o heridas (US 4,084,747; EP-A-0 744 895), como conservantes para el queso (US 3,147,124), para la preparación de agua potable y agua para el baño (US 4,296,103; DE-A-44 05 800; DE-A-19 518 464; WO 96/33947; WO 97/06098). Los documentos US 4,296,103, EP-A-0 136 309, US 4,507,285 y EP-A-0255145 describen la aplicación medicinal de preparados de cloro-oxígeno.

15 En el documento WO00/48940 se informó sobre la preparación de un clorohidroperóxido con la fórmula HOOC1O₂, en la cual el cloro tiene valencia 5. Este hidroperóxido se comporta como un ácido que en medio acuoso libera el anión O₂ClOO⁻. Se designó por lo tanto como ácido peroxoclórico y su anión como peroxoclorato. Se informó que la unión de dos iones peroxoclorato, bajo la liberación de una molécula de oxígeno, pueden llevar a derivados del peroxoclorato con un grupo peroxo y dos átomos de cloro con diferente valor de valencia. A estos iones se les adjudica la fórmula empírica (Cl₂O₆)²⁻.

20

Se da a conocer, que es posible preparar en solución ácido peroxoclórico estable y sales estables, respectivamente aniones de él. Estos compuestos se obtienen, por ejemplo, por reacción de dióxido de cloro con peróxido de hidrógeno en solución acuosa si se trabaja a valores del pH iguales o superiores al valor del pKs del ácido peroxoclórico (HOOC1O₂). Preferentemente se trabaja a valores del pH de 6,5 y superiores, de modo particularmente preferido en el intervalo de valores de pH 10 – 12.

25

Por lo tanto, en el documento WO00/48940 se dan a conocer ácido peroxoclórico o sus sales, ácido peroxoclórico y sus sales o respectivamente aniones en solución acuosa, derivados oligómeros del peroxoclorato con átomos de cloro con valencia mixta y sus sales o respectivamente aniones en solución acuosa, así como el aducto de dióxido de carbono como ácido, como anión en solución o como sal.

30 Entretanto se ha demostrado que no se consigue un aislamiento de una sal metálica cristalina del peroxoclorato según la prescripción indicada en el documento WO 00/48940.

En virtud de la baja concentración de peroxoclorato en los preparados obtenidos según las prescripciones, allí dadas a conocer, la obtención de los desoxodímeros también se consigue solo en medida de menor importancia.

35 Svensson y Nelander divulgan en J. Phys. Chem. A 1999, 103, 4432-4437 la obtención de HOOC1O₂ a bajas temperaturas, de 17K (-256,15°C).

Todos los preparados de cloro-oxígeno descritos no cumplen por lo tanto los criterios de exigencia de una moderna autorización para el medicamento, los cuales afirman que la farmacodinámica del preparado se debe poder atribuir a un compuesto químicamente definido como denominado principio activo, sobre el cual el producto medicamentoso se ha de estandarizar, no finalmente para garantizar así una calidad medicamentosa permanente.

40 Los compuestos de cloro y oxígeno del documento WO 00/48940, en sí buenos, y especialmente el desoxodímero, allí dado a conocer, se pueden preparar hasta ahora solamente en medida de poca importancia, por lo que resulta imposible un aprovechamiento económico.

45 Por lo tanto, era objeto de la invención preparar agentes oxidantes que no presentaran las desventajas anteriores. Los agentes oxidantes, junto a la habitual posibilidad de aplicación para fines de oxidación en el sector técnico y medicinal, así como para la desinfección, deben presentar también la posibilidad para su formulación como medicamento para la administración local y también sistémica, por ejemplo para la administración intravenosa, por ejemplo como medicamento para la regeneración tisular, la curación de heridas y para la defensa frente a infecciones, respectivamente para incrementar la respuesta inmune. Además de esto, debe cumplir las exigencias para la moderna autorización del medicamento.

50 Por lo tanto, era especialmente objeto de la presente invención preparar agentes de oxidación ulteriormente mejorados, así como procedimientos mejores para su preparación y su utilización.

Sin embargo, este problema así como otros objetivos no citados explícitamente, que se derivan sin más del estado de la técnica citado al comienzo, se solucionan mediante los ejemplos de ejecución definidos en las reivindicaciones de la invención.

Sorprendentemente, se ha demostrado que este objeto se puede solucionar mediante la preparación de ácidos dicloricos reactivos.

Los nuevos ácidos dicloricos conformes a la invención se muestran en la siguiente Tabla 1. De estos ácidos dicloricos, los ácidos nº 1 a nº 3 representan formas de ejecución particularmente preferidas de la presente invención.

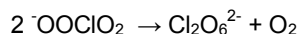
5

Tabla 1:

Nº	Niveles formales de oxidación del cloro	Fórmula estructural del ácido	Fórmula estructural del di-anión
1	+5, +5		
2	+6, +4		
3	+5, +5		
4	+5, +3		

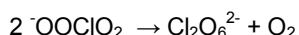
10 Junto a los valores de valencia ya descritos +3/+5 (documento WO 00/48940) y +4/+4 (Bogdanchikov G.A., Kozlov, Y.N. y Berdnikov, V.M. "The mechanism of Elementary Act of HO2-Anion Oxidation by a ClO2 Radical in Aqueous Solution" Khim. Fiz. 1983 (5), 628-636) los ácidos dicloricos nº 1 a nº 3 conformes a la invención, con los valores de valencia de +6/+4 y +5/+5 para el cloro, se pueden preparar por primera vez con el procedimiento conforme a la invención. El anión del ácido del nº 4 se describe en el documento WO 00/48940. El procedimiento de preparación allí descrito sin embargo no funciona.

15 En el documento WO 00/48940 se postuló que a partir de 2 moléculas de una especie reactiva de cloro-oxígeno (peroxoclorato) a través de la reacción



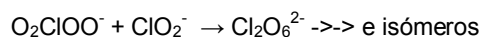
se forma el dímero desoxo, en el cual los átomos de cloro se presentan en los niveles de oxidación de +3 y +5. Sin embargo, no se consigue una preparación deseable de acuerdo a la legislación del medicamento de un compuesto estable según el ejemplo 6 del documento WO 00/48940.

20 La formación del derivado dímero a partir de 2 moléculas de peroxoclorato según la ecuación



solo se puede esperar en el caso de concentraciones muy elevadas de peroxoclorato (aproximadamente a partir de 2 a 3 mol/L). Sin embargo, estas elevadas concentraciones prácticamente no se pueden obtener por la elevada inestabilidad del compuesto.

25 Las pruebas que han llevado a la presente invención muestran, sin embargo, que la reacción de iones peroxoclorato O_2ClOO^- con iones clorito (ClO_2^-) lleva sorprendentemente de forma directa a la gama de especies de $\text{Cl}_2\text{O}_6^{2-}$ "dímeros":



30 Particularmente alrededor del punto neutro se inicia la descomposición de las especies dicloradas $\text{Cl}_2\text{O}_6^{2-}$ en iones clorato ClO_3^- y iones peroxoclorito OClOO^- , en clara competencia con las reacciones redox intramoleculares,

descritas, de las especies dicloradas, las cuales llevan a los compuestos 1-4 de la tabla anterior.

Siempre que en la presente divulgación se hable de aniones, se incluye la necesaria presencia de iones conjugados (sobre todo en solución). Con la designación de aniones hay que expresar que el diclorato en solución es la forma más estable frente al ácido protonizado. No obstante, conforme a la invención, según el contexto, el término "anion" puede ser representativo del ácido, el término "ácido" puede ser igualmente representativo del "anion".

Por el hecho de que

- (a) dióxido de cloro se hace reaccionar con una solución acuosa o que contiene agua de peróxido de hidrógeno o de otro hidropéroxido o peróxido, a un valor del pH $\geq 6,5$,
- (b) se disminuye el valor del pH a 3 a 6 por adición de un ácido,
- 10 (c) el compuesto de cloro reactivo, libre, en forma de gas, preferentemente el compuesto peroxocloro protonizado, se evacúa con un gas refrigerado y se recoge en una solución básica con un valor del pH > 10 ,
- (d) el compuesto de cloro reactivo, libre, captado, preferentemente el compuesto peroxocloro a un pH entre 6 y 8, preferentemente aproximadamente 7, se incubaba con clorito en un exceso 100 veces superior, preferentemente hasta un exceso 10 veces superior,
- 15 se consigue preparar de modo y manera asombrosamente sencilla los ácidos diclorados conformes a la invención con las características indicadas en la reivindicación 1.

Por lo tanto, los ácidos diclorados conformes a la invención y también los aniones presentes a valores fisiológicos del pH se pueden presentar también conforme a la invención en forma de mezcla con peroxoclorato y clorito en solución. Una solución de este tipo, que comprende conforme a la invención ácidos diclorados, ácido peroxocloroso, peroxoclorato, así como clorito, pertenece por lo tanto a los ejemplos de ejecución particularmente preferidos de la presente invención.

Por el contrario, en el documento WO 00/48940 se crean soluciones exentas de clorito, en las cuales los ácidos diclorados y el ácido peroxocloroso de la presente invención no están presentes, o se originaron preparados que contienen clorito que prácticamente solo contenían clorito, de manera que no son adecuados para un empleo farmacéutico.

Puesto que cantidades grandes de clorito se pueden descartar sin embargo para una utilización de los ácidos diclorados conformes a la invención en el sector farmacéutico, es especialmente preferido que en el producto final de las soluciones conformes a la invención el clorito se presente en un exceso no superior a 20 veces, preferentemente no superior a 5 veces y especialmente no superior a 3 veces en partes en peso referidas al peso total de la solución.

Especialmente, los ácidos diclorados conformes a la invención y el ácido peroxocloroso se presentan en esta solución en cantidades de aproximadamente 0,1-20% en peso, preferentemente 3-5% en peso, referidas a la parte de peso del ClO_2 empleado. La determinación cualitativa se obtiene por espectroscopia Raman. La realización de este tipo de espectroscopia es normal para el experto en la materia. Los espectrogramas obtenidos se diferencian claramente de los que se obtuvieron con el procedimiento del documento WO 00/48940. La determinación de la parte cuantitativa se puede efectuar por titulación.

Otra detección cualitativa es posible a través de la reacción con el hierro-hemo. En presencia de los ácidos diclorados conformes a la invención el transcurso temporal de la variación de la intensidad de la banda Soret transcurre de forma claramente diferente que con las soluciones que se obtuvieron con el procedimiento del documento WO 00/48940.

El procedimiento consiste en hacer reaccionar dióxido de cloro con peróxido de hidrógeno acuoso o que contiene agua, o con otro peróxido o hidropéroxido conocido por el experto en la materia tal como, por ejemplo, peroxocarbonato o perborato o el aducto de urea del peróxido de hidrógeno, a un valor de pH de 6,5 o superior, preferentemente pH 10-12. Se prefiere mantener el valor del pH en un valor constante.

Además de esto, se ha encontrado sorprendentemente que el ácido peroxocloro y sus aniones y derivados, que se presentan como productos secundarios, se pueden obtener también por reacción de dióxido de cloro con otros agentes oxidantes que contengan el grupo peroxo.

La reacción se puede llevar a cabo en medio acuoso o en un medio que contenga agua. Junto a agua se pueden presentar también disolventes miscibles con agua tales como, por ejemplo, alcoholes tales como alcanoles, por ejemplo, metanol, etanol o análogos, o mezclas de ellos.

Arbitrariamente, se puede partir también de otros óxidos de cloro. Así, por ejemplo, el monóxido de cloro preferentemente en su forma dímica (Cl_2O_2) puede reaccionar igualmente con un hidropéroxido (preferentemente peróxido de hidrógeno) para dar el producto deseado. La reacción se lleva a cabo en el mismo intervalo de pH que se indica para el dióxido de cloro.

- La temperatura de reacción se puede incrementar, por ejemplo, hasta aproximadamente 50°C; en sistemas puramente acuosos la temperatura más baja se sitúa preferentemente en aproximadamente 0°C. Con dióxido de cloro no se debería trabajar en todo caso por debajo de +10° Celsius, puesto que por debajo de esta temperatura el gas dióxido de cloro se fluidiza y se pueden producir deflagraciones. Si se presentan, además, soluciones orgánicas y/o elevadas concentraciones de los reactivos participantes, entonces también se pueden utilizar temperaturas más bajas, es decir por debajo del punto de congelación del agua. Preferentemente se trabaja a la temperatura ambiente.
- El dióxido de cloro necesario para la reacción está disponible para el experto en la materia y se puede preparar de manera habitual. Por ejemplo, se puede preparar por reacción de un clorito con un ácido (por ejemplo clorito de sodio con ácido sulfúrico) o por reducción del clorato, por ejemplo con ácido sulfuroso.
- El dióxido de cloro así obtenido, eventualmente después de la separación de los restos de cloro presentes, se puede liberar de forma en sí conocida (Granstrom, Marvin L., y Lee, G. Fred, J. Amer. Water Works Assoc. 50, 1453-1466 (1958).
- Si el clorito empleado para la preparación de ClO₂ estuviera impurificado con carbonato, entonces se forma ClO₂ impurificado con CO₂ y/o con los aductos del ácido carbónico descritos en el documento WO/48940. Para la absorción del dióxido de carbono la corriente gaseosa que contiene dióxido de cloro y dióxido de carbono se deberían pasar por un frasco de lavado equipado con solución alcalina. En el caso de breves tiempos de contacto se absorbe ciertamente el CO₂ por la solución alcalina, pero no el ClO₂. Sin embargo, es mejor liberar las impurezas de carbonato por cristalización fraccionada del clorito de sodio empleado. Una impurificación del peroxoclorato con carbonato se puede reconocer fácilmente en el espectro Raman. En lugar de la aguda banda a 1051 cm⁻¹ se obtiene una banda doble a 1069 cm⁻¹ (ancho) y la importante banda en el marco de la invención a 1051 cm⁻¹ (aguda).
- Con un gas inerte tal como nitrógeno o un gas noble tal como argón, pero también por aire u oxígeno, el dióxido de cloro se puede aportar a la reacción con el compuesto peroxo o el hidroperóxido tal como, por ejemplo, el peróxido de hidrógeno o percarbonato o perborato. Es posible, por ejemplo, preparar el dióxido de cloro en un primer recipiente de reacción e introducirlo con los gases citados o con una mezcla de ellos en un segundo recipiente de reacción, en el cual se encuentra el compuesto peroxo (peróxido o hidroperóxido) en solución que contiene agua o solución acuosa.
- El valor del pH de la mezcla de reacción se mantiene igual a, o por encima de, 6,5 por adición de una base. Se prefiere mantener constante el valor del pH. Esto se puede hacer manualmente o también automáticamente mediante un aparato "pH-Start".
- Como bases pueden servir las habituales bases inorgánicas u orgánicas tales como soluciones alcalinas, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o hidróxidos de metales alcalinotérreos, amoníaco o bases orgánicas tales como bases nitrogenadas. También se pueden emplear los hidróxidos de sales cuaternarias de amonio, especialmente hidróxidos de alquiamonio tales como hidróxidos de trialquilamonio o de tetralquilamonio, o hidróxidos de cinc.
- El contenido de hidroperóxido en la mezcla de reacción se puede determinar por ejemplo por titulación potenciométrica con un ácido tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico.
- Las soluciones obtenidas según el procedimiento anteriormente descrito se pueden emplear como tales o también en forma modificada. Por ejemplo, el peróxido de hidrógeno en exceso se puede separar de forma habitual, por ejemplo, con un compuesto de metal pesado tal como pirolusita (Braunstein). Análogamente se pueden separar los excedentes de otros agentes de oxidación.
- Excesos de dióxido de cloro (ClO₂) se pueden separar con H₂O₂. Esto se debería hacer lo más pronto posible, puesto que sino, a través de
- $$2 \text{ClO}_2 + 2\text{OH}^- \rightarrow \text{ClO}_2^- + \text{ClO}_3^- + \text{H}_2\text{O}$$
- se formaría el molesto ClO₃⁻ con cloro pentavalente (clorato). Un producto que contiene clorato debería evitarse.
- Para mejorar la capacidad de conservación del producto de reacción es adecuado, por ejemplo, un almacenamiento a un elevado valor del pH, por ejemplo, a pH 10 o más. El ajuste de este valor del pH se puede hacer con una base adecuada, tal como se ha descrito anteriormente en el procedimiento de preparación.
- Para la preparación de soluciones que contienen los ácidos diclóricos y/o las sales de estos citados ácidos, se ha conseguido sorprendentemente que el ácido peroxocloroso libre HOOC10, los ácidos diclóricos, respectivamente el ácido peroxoclorico, al rebajar el valor del pH por debajo de 6 a un valor de 5 o menos, sean expulsados de la mezcla obtenida que contiene los iones clorito, con un gas inerte tal como un gas noble, por ejemplo argón o nitrógeno o también con los gases oxígeno o aire, y sean capturados. Se ha puesto sorprendentemente de manifiesto que el rendimiento se puede incrementar enormemente si el tramo de gas se mantiene muy corto y se procura una refrigeración de la corriente gaseosa.

La mezcla obtenida en el caso de la introducción en la etapa (a) del procedimiento de preparación descrito anteriormente, contiene primeramente concentraciones muy elevadas de iones clorito (ClO_2^-).

5 Sin embargo, el contenido de clorito se puede disminuir claramente mediante la "transferencia" de la corriente gaseosa a una solución alcalina. En este caso, los ácidos clorados de cualquier tipo se expulsan en forma protonizada (neutra) como compuestos volátiles, los cuales sin embargo son muy inestables. En el recipiente previo se encuentra una base, por lo que los ácidos clorados se desprotonizan y se forman los aniones. Después de que la solución esté a pH 6-8 y después de haber añadido cantidades definidas de clorito, por ejemplo, en forma de clorito de sodio, se forman entonces los aniones de los ácidos dicloricos.

10 Estos pueden ser captados por ejemplo en una base, tal como una base de metal alcalino, de metal alcalinotérreo o en una base de cinc o en una base nitrogenada tal como amoniaco o en una amina orgánica. Pero también es posible congelar los ácidos producidos en forma de gas en una trampa fría (por ejemplo, a -100 hasta -190°C).

15 Como iones conjugados se pueden considerar todos los cationes metálicos y cationes orgánicos, como los de las bases nitrogenadas, especialmente los de las sales de amonio cuaternarias. Qué cationes son particularmente adecuados depende del respectivo objeto de utilización. Para aplicaciones farmacéuticas se prefieren especialmente los de metales alcalinotérreos o metales alcalinos, preferentemente Na^+ o K^+ , o Zn^{2+} , en el caso de aplicaciones técnicas se pueden emplear también cationes orgánicos, tales como cationes de bases nitrogenadas, especialmente cationes de alquilamonio tales como cationes de trialquilamonio, o sobre todo cationes de amonio cuaternarios.

20 Es conveniente y preferible almacenar los ácidos conformes a la invención, así como sus derivados y/o aniones, bajo la exclusión de luz y preparar a partir de ellos soluciones acuosas con elevados valores del pH, por ejemplo, con valores de pH de 10, 11 o 12 y superiores, especialmente en el intervalo de pH 10 a pH 13, para conseguir larga capacidad de almacenamiento. A partir de tales soluciones se puede obtener otra vez el ácido libre según sea necesario, tal como se ha descrito anteriormente, y se puede transformar eventualmente en soluciones con el valor deseado de pH, respectivamente en sales.

25 Los ácidos dicloricos conformes a la invención se pueden utilizar como tales y especialmente en solución acuosa o solución que contiene agua, como agentes de oxidación para los más variados fines medicinales, cosméticos, técnicos o agrícolas.

Conforme a un aspecto preferido, las soluciones acuosas conformes a la invención de ácidos dicloricos, se pueden emplear como agentes de oxidación, desinfectantes, conservantes y/o como agentes decolorantes.

30 Ejemplos de posibles sistemas de ensayo se encuentran en las publicaciones y memorias de patente citadas al principio, las cuales en este sentido se toman aquí como referencia.

Una posibilidad de aplicación consiste en la utilización como preparados farmacéuticos (medicamentos), respectivamente para la preparación de medicamentos que se puedan administrar de cualquier manera, especialmente de forma tópica, pero también parenteral. Los medicamentos se pueden formular de manera habitual con los excipientes y diluyentes habituales, farmacéuticamente adecuados.

35 La presente invención comprende igualmente los preparados farmacéuticos que, como principio activo comprenden los ácidos dicloricos conformes a la invención, y que se pueden utilizar especialmente para el tratamiento de las enfermedades citadas al principio. Particularmente preferidos son los preparados para la administración enteral, como nasal, bucal, rectal o especialmente oral (preferentemente evitando el ácido gástrico, por ejemplo, con preparados resistentes a los jugos gástricos tales como cápsulas o comprimidos lacados), así como, sobre todo, para la administración local o parenteral, como la intravenosa, intramuscular o subcutánea en animales de sangre caliente, especialmente seres humanos. Los preparados contienen el principio activo solo o preferentemente junto con uno o varios excipientes farmacéuticamente utilizables. La dosificación del principio activo depende de la enfermedad que se ha de tratar, así como de las especies, su edad, peso y estado individual, circunstancias farmacocinéticas individuales, así como del modo de administración. Preferentemente, la dosificación para la administración enteral o especialmente parenteral (por ejemplo, por infusión o inyección) (preferentemente en el ser humano) se sitúa en el intervalo de 0,01 a 100 pmol/kg, especialmente entre 0,1 a 100 pmol, es decir por ejemplo en un ser humano con un peso corporal de 70 kg, en 1 mg hasta 1 g/día, especialmente en 8,5 mg a 850 mg/día, en una sola dosis o repartido en varias dosis. Para la administración local existen gamas de dosis preferidas entre 0,1 y 10, especialmente 0,5 y 5 mL/100 cm^2 de una solución 0,1 a 10 milimolar (que corresponde más o menos a superficies mayores o menores – administrables directamente o bajo la utilización de vendajes por ejemplo de gasas embebidas).

50

Así, la solicitud describe también un método para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de los estados de enfermedades aquí descritas, preferentemente para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades para cuyo combate es indicado, respectivamente tiene éxito un refuerzo de la regeneración tisular, una inmunomodulación, una mejora de la reacción a la vacuna o una sensibilización frente a las radiaciones, o que requiere dos o más de estos efectos, especialmente para el tratamiento de heridas en seres de sangre caliente, que comprende la administración de ácidos dicloricos conformes a la invención, respectivamente del ácido peroxocloroso, de sus respectivos aniones, derivados o sales, en una cantidad eficaz contra las citadas

55

enfermedades, a un ser de sangre caliente, por ejemplo un ser humano que requiere un tratamiento de este tipo.

5 La invención comprende también una composición farmacéutica para el tratamiento profiláctico y especialmente terapéutico de los estados de enfermedades aquí descritas, preferentemente para el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades para cuyo combate es indicado, respectivamente tiene éxito un refuerzo de la regeneración tisular, una inmunomodulación, una mejora de la reacción a las vacunas o una sensibilización frente a las radiaciones, o que requiere dos o más de estos efectos, especialmente para el tratamiento de heridas preferentemente en un ser de sangre caliente que padece una enfermedad de este tipo, la cual comprende los ácidos diclóricos conformes a la invención en una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz contra la citada enfermedad, y uno o varios excipientes farmacéuticamente utilizables.

10 La solicitud describe igualmente un procedimiento para el tratamiento de estados de enfermedades, preferentemente para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico especialmente de un ser de sangre caliente, especialmente de un ser humano, para cuyo combate es indicado, respectivamente tiene éxito un refuerzo de la regeneración tisular, una inmunomodulación, una mejora de la reacción a las vacunas y/o una sensibilización frente a las radiaciones, especialmente de una afección de heridas en el caso de un ser de sangre caliente, la cual comprende la administración de los ácidos diclóricos conformes a la invención, o de sus respectivos derivados, aniones o sales en 15 una cantidad eficaz frente a las citadas enfermedades a un ser de sangre caliente, por ejemplo un ser humano, el cual requiere un tratamiento de este tipo.

La solicitud describe también la utilización de los ácidos diclóricos conformes a la invención para la preparación de un medicamento para la aplicación en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano o animal.

20 Por lo tanto, la invención se refiere también a la utilización de los ácidos diclóricos conformes a la invención, de sus derivados, aniones o sales para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cuerpo humano o animal, preferentemente para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico – especialmente en el caso de un ser de sangre caliente, especialmente el ser humano – de enfermedades para cuyo combate es indicado, respectivamente tiene éxito un refuerzo de la regeneración tisular, una inmunomodulación, una mejora de la reacción a las vacunas o una sensibilización frente a las radiaciones, especialmente para el tratamiento de heridas. 25

La invención se refiere también a la utilización de los ácidos diclóricos conformes a la invención para la preparación de un medicamento para el cuidado (cosmético) de la piel, especialmente cuando existe una tendencia al desarrollo de granos (por ejemplo, acné) o existe la presencia de granos.

30 Formas de dosis unitarias son, por ejemplo, grageas, comprimidos, ampollas, viales, supositorios o cápsulas. Otras formas de administración especialmente de soluciones de los ácidos diclóricos conformes a la invención, respectivamente del ácido peroxocloroso, de sus aniones, derivados o sales, son por ejemplo pomadas, cremas, pastas, geles, espumas, colutorios, gotas, espráis y análogos. Las formas de dosis unitarias, por ejemplo, ampollas, comprimidos o cápsulas contienen preferentemente aproximadamente 0,05 g a aproximadamente 1,0 g, especialmente 8,5 mg a 850 mg de una sal de los ácidos diclóricos conformes a la invención, de sus aniones, 35 derivados, con los excipientes habituales.

Los preparados farmacéuticos de la presente invención se preparan de manera en si conocida, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcladura, granulación, grajeado, disolución o liofilización.

40 En una forma de ejecución preferida, una solución de una sal de ácido diclorado 0,05 a 1 M se puede disolver en agua bidestilada a un pH igual o > 10, preferentemente 10 a 13, especialmente 12,5. Esta solución se diluye inmediatamente antes de su administración con sal común, carbonato de sodio o de potasio y agua bidestilada hasta la isotonía, a concentraciones de aproximadamente 1 – 5 mM y se aproxima al pH fisiológico. Esta solución es adecuada para la administración parenteral, preferentemente intravenosa.

45 Para una formulación preferida de un medicamento de administración tópica, los ácidos diclorados conformes a la invención se disuelven en agua bidestilada con concentraciones en el ámbito milimolar más bajo, respectivamente en el ámbito milimolar más alto, preferentemente en concentraciones de 0,5 -5 mM con pH igual o > 10, especialmente 10 a 13, preferentemente por ejemplo pH 11,5, y se hacen isotónicos con glicerina, sal común u otros agentes adecuados, tolerables, a ser posible fisiológicos. Antes de su administración se ajusta con HCl un valor fisiológico del pH. Son posibles más aditivos. Especialmente al envasar el medicamento en recipientes de plástico son adecuados tales aditivos para que puedan neutralizar los residuos de metales de transición, puesto que durante 50 el almacenamiento los metales de transición se disuelven en las paredes y pueden catalizar una descomposición del principio activo. Ejemplos de tales aditivos son oligo- o poli-alcoholes, tales como etilenglicol, desferrioxamina o EDTA (por ejemplo, como EDTA disódico). La solución así obtenida se puede administrar también directamente sobre las heridas.

55 Los aniones de los ácidos diclóricos conformes a la invención son estables, los propios ácidos se descomponen relativamente deprisa. Por eso, se puede conseguir una estabilización del medicamento a través del valor del pH. La solución de principio activo, para mejorar la tolerabilidad, inmediatamente antes de su uso se puede rebajar por medio de una dilución en una solución tampón a un valor casi fisiológico. Esto es suficiente para desplegar el efecto farmacológico en todo el cuerpo, puesto que este efecto no se basa en la interacción de receptor-ligando de un

fármaco convencional, sino que, tal como ya se ha expuesto, está unido a una reacción de oxidación que transcurre rápida e irreversiblemente, cuyo efecto farmacológico dura mientras que la célula y/o sus estructuras químicamente modificadas se mantengan, por lo tanto, no finaliza después de acabar la difusión de un principio activo de un receptor.

- 5 Ejemplos de sectores de indicación, en los cuales profilácticamente o en especial terapéuticamente tiene éxito un refuerzo de la regeneración tisular para el tratamiento de una enfermedad, son la regeneración tisular tras lesiones físicas (tales como, por ejemplo, traumas romos o cortantes, luz de onda corta, radiación radioactiva) y tras una lesión química (por ejemplo, por sustancias tóxicas para los tejidos tales como "Lost", agentes terapéuticos químicos). Otro sector de aplicación en este ámbito es la mejora de la curación de heridas especialmente de heridas recalcitrantes, denominadas heridas "espontáneas", las cuales debido a una afección de fondo (por ejemplo, diabetes mellitus, afecciones vasculares, inmunosupresión o debidos a la edad) no quieren sanar. A estas heridas pertenecen esencialmente decúbitos y úlceras crónicas de las piernas. Por tratamiento de heridas hay que entender aquí especialmente el tratamiento de heridas en la piel, mucosas y tejidos, tales como por ejemplo hígado, músculo cardíaco o médula ósea.
- 10
- 15 Puesto que en el caso de los ácidos dicloricos se trata de compuestos definidos, tampoco existen dificultades para la autorización del medicamento.

En la figura 1 se representan los resultados de los ensayos de cultivos celulares listados en el ejemplo 3 (fomento del crecimiento de fibroblastos). Estos se alcanzaron con concentraciones del principio activo en el medio de cultivo 100 μM de clorito y 50 μM de cloro reactivo (RC = suma de los aniones de todos los ácidos dicloricos y del ácido peroxocloroso).

20

En este caso, en el cultivo celular se reconoce claramente un efecto estimulante del crecimiento de 20-25% de la solución de muestra 1, la cual contiene tanto los ácidos dicloricos conformes a la invención como también clorito y, referido al control, también significativamente más elevado.

- 25 La aplicación de las soluciones que contienen RC puro o que contienen clorito no muestra, igualmente que el control, efecto alguno sobre el comportamiento al crecimiento de los fibroblastos.

La figura 2 muestra la titulación de los aniones de los peroxoácidos (ácido diclorado, ácido peroxocloroso) existentes en la solución para determinar la concentración de los aniones de los ácidos. En la figura 3 se representa la desviación de la curva de titulación de la figura 2, la cual sirve para la determinación exacta de la concentración.

- 30 En las figuras 4 y 5 se representan ejemplos de espectros UV. Las mediciones de la absorción UV permiten determinar la concentración del clorito presente y ponen de manifiesto el dióxido de cloro libre disuelto, eventualmente presente.

La figura 6 muestra un espectro de masas de la solución del producto, por el cual se detectó el peroxoclorito (masa 83,2) y el anión del ácido diclorado (masa 189).

- 35 En la figura 7 se representa el resultado de una cromatografía iónica. Los tiempos de retención de las sustancias de comparación se indican en el ejemplo 4, apartado 5. El ácido diclorado se detecta a 19,77 min, por el contrario, no se puede detectar ningún clorato (ClO_3^-), lo cual excluye el clorato como responsable del pico en el espectro de masas a 82,3 de la Figura 6.

La figura 8 muestra una cinética de letalidad con tres cepas de bacterias, *E.coli*, *S.aureus* y *P.aeruginosa*. En las tres cepas se consiguió un efecto bactericida con la solución del producto según DIN 58940.

- 40 Los siguientes ejemplos ilustran la invención con más detalle, pero de ningún modo han de ser considerados como limitativos.

Ejemplo 1: Preparación de los ácidos dicloricos

- A una solución de 100 g de clorito de sodio anhidro en 200 mL de agua se añade bajo agitación cuidadosamente gota a gota ácido sulfúrico (al 96%). Con una potente corriente gaseosa (Ar, N_2 u O_2 , respectivamente aire exento de CO_2) se expulsa el dióxido de cloro que se forma. La corriente gaseosa ha de ser tan potente que el contenido de ClO_2 no supere el 5 por cien (riesgo de explosión). La corriente gaseosa que contiene ClO_2 , para captar el cloro elemental, se introduce a través de tres frascos de lavado conectados uno tras otro, los cuales contienen cada uno 30 mL de una solución 2 M de NaClO_2 de pH 11, en una solución de 15 mL de peróxido de hidrógeno al 30% en 35 mL de agua, la cual por adición de hidróxido de sodio 4 M se había llevado a pH 12. En lugar de peróxido de hidrógeno se puede utilizar también una solución de perborato de sodio o de percarbonato de sodio o de otro compuesto peroxo tal como, por ejemplo, el aducto- H_2O_2 de la urea. Durante la entrada del gas el pH se controla con un electrodo de vidrio. Por adición de NaOH 4 M el pH se mantiene en el transcurso de la reacción en 12. El hidroperóxido dispuesto previamente, respectivamente el compuesto peroxo dispuesto previamente se ha consumido cuando la introducción del gas provoca una coloración amarilla permanente. A continuación, con una gota de la solución del agente oxidante (por ejemplo, H_2O_2) la solución amarilla se decolora de nuevo.
- 45
- 50
- 55

- La solución que contiene cloro reactivo se añade gota a gota bajo agitación a una solución de 500 g de ácido cítrico en 3 litros de agua, la cual antes se había ajustado a pH 4,5 con solución alcalina de sodio 2M. Durante la adición el compuesto de cloro reactivo formado se evacua con una potente corriente gaseosa (N_2 u O_2). La corriente gaseosa debe ser enfriada preferentemente. Las conexiones tubulares deberían ser a ser posible cortas. El gas se recoge, por ejemplo, en tres frascos de lavado conectados sucesivamente, equipados cada uno con 50 mL de NaOH 0,1 M.
- 5 Los contenidos de los frascos se reúnen y se mantienen a pH >10.
- Para la formación de los ácidos dicloricos conformes a la invención el pH se ajusta a 7, por ejemplo, con ácido clorhídrico, y se añade clorito de sodio en un exceso 10 veces molar. Después, para el almacenamiento es preferido ajustar el valor del pH algo más alto de 10 hasta aproximadamente 13.
- 10 El contenido total de aniones cloro reactivos se determina por titulación potenciométrica con HCl 0,1 M de modo bien conocido por el experto en la materia.
- Los ácidos dicloricos formados se encuentran en solución mezclados con una cantidad definida de clorito, así como con otros compuestos clorados reactivos.
- La presencia de los ácidos dicloricos se detecta con microscopía Raman.
- 15 **Ejemplo 2: cultivo de fibroblastos MRC-5**
- Soluciones
- Medio de cultivo para MRC-5:
- 89 mL de medio basal IF
- 10 mL de FCS (suero de ternero fetal)
- 20 1 mL de solución patrón de L-glutamina
- Medio basal IF
- El medio basal IF es una mezcla 1:1 de IMDM (Iscove's Modified Dulbecco's Medium) y medio Ham's F-12.
- Solución patrón de L-glutamina
- 200 mM de L-glutamina se disuelven en medio basal IF y se filtran de forma estéril.
- 25 Cultivo:
- La línea celular MRC-5 utilizada se siembra en recipientes de cultivo no gelatinizados. El siguiente cultivo se realiza en incubadora a 37°C y 5% en volumen de CO_2 , en atmósfera saturada de vapor de agua. Cada segundo a tercer día se efectúa un cambio de medio y, después de alcanzar la confluencia, las células se separan ("passagieren") en una tasa de reparto de 1:5 hasta 1:10.
- 30 **Ejemplo 3: Ensayo biológico de las células para examinar el principio activo**
- Soluciones:
- Medio de cultivo para MRC-5:
- 89 mL de medio basal IF
- 10 mL de FCS (suero de ternero fetal)
- 35 1 mL de solución patrón de L-glutamina
- medio de cultivo para MRC-5 reducido en suero:
- 98 mL de medio basal IF
- 1 mL de FCS (suero de ternero fetal)
- 1 mL de solución patrón de L-glutamina
- 40 PBS (Phosphate Buffered Saline):
- NaCl 140 mM, KCl 3 mM, Na_2HPO_4 8 mM y KH_2PO_4 1,5 mM se disuelven en agua por lo que se ajusta un valor del pH de 7,2 – 7,4. La solución obtenida se esteriliza en autoclave.

Tampón de lisis celular

0,04% SDS (solución patrón al 10% de SDS)

2x SSC (solución patrón 20x SSC)

5 para 25 mL de tampón de lisis celular acabado, 5,0 mL de 20x SSC y 100 µL de SDS al 10% se completan con PBS hasta 25 mL.

Solución DAPI

2 µM de DAPI en PBS

Cultivo:

10 Las células MRC-5 utilizadas se siembran en una placa para cultivo de 24 pocillos a razón de 400 células /cm². El cultivo subsiguiente se hace en incubadora a 37°C y 5% en volumen de CO₂ en atmósfera saturada de vapor de agua. Después de 24 horas de cultivo previo, se separa por succión el medio de cultivo y las células se lavan con PBS. Seguidamente tiene lugar un cambio de medio de cultivo a un medio de cultivo en suero reducido y se añaden los principios activos a ensayar (la siguiente tabla muestra una vista resumen).

15 Después de 24, 48 y 72 horas se determina la proliferación de las células por cuantificación del DNS celular según la coloración DAPI en el fluorómetro (Sociedad Novostar BMG Labtechnologies). En este caso, una fluorescencia incrementada en las muestras es equiparable a una proliferación de las células.

20 La placa a medir se lava 1 vez con 500 µl de PBS por cada pocillo y, después, en cada pocillo se disponen 250 µl de PBS. Se añaden 250 µl de tampón de lisis y las células se lisan durante 30 min a TA bajo ligera agitación sobre el agitador. Después se añaden 500 µl de solución DAPI y el conjunto se deja reposar a la temperatura ambiente otros 10 min.

La placa se mide en el Novostar a 355 nm ex. Y 460 nm em. Habitualmente se trabaja en una instalación Gain de 1400 – 1600.

Las determinaciones múltiples se promedian y se calculan los valores fallidos. Los datos obtenidos se evalúan gráficamente.

25 Se emplean las siguientes soluciones patrón:

Tabla 2. Combinación de los principios activos utilizados [concentración de las soluciones patrón]

Designación	Contenido de RC[mM]	Contenido de clorito [mM]	Observación
Control	-	-	medio de cultivo con suero reducido
Muestra 1	40	6	en medio de cultivo con suero reducido
Muestra 2	40	-	en medio de cultivo con suero reducido
Muestra 3	-	6	en medio de cultivo con suero reducido

Estimulación del crecimiento observada en fibroblastos:

30 Para utilizarlas en el cultivo celular, las soluciones se diluyen antes de su empleo en los medios de cultivo indicados. Los resultados representados en la figura 1 se alcanzaron con concentraciones de principio activo de 100 µM de clorito y 50 µM del RC (= mezcla de los ácidos dicloricos conformes a la invención y del ácido peroxocloroso, respectivamente de sus aniones).

En este caso se reconoce claramente un efecto estimulante del crecimiento de 20-25% de la muestra 1, la cual contiene tanto RC como también clorito y referido al control, también significativamente más elevado.

35 **Ejemplo 4: Determinación analítica de la solución obtenida en el Ejemplo 1:**

1) Medición del pH:

El valor del pH se determina con el electrodo de vidrio de una varilla. La cantidad de producto y la situación de equilibrio es función del valor del pH.

2) Titulación con HCl 0,1 M:

La titulación sirve por ejemplo para la determinación cuantitativa de la cantidad de ácido diclorado o también de la cantidad de ácido peroxocloroso o del peroxoclorato.

5 Respectivamente 1 mL de la solución de producto se titulen potenciométricamente con ácido clorhídrico 0,1 M. Se toman curvas de titulación (pH vs. mL de HCl 0,1 M). A partir del consumo de ácido obtenido en la desviación de la curva de titulación entre pH 8,5 y 4,5 se determina en suma el contenido de aniones de los correspondientes ácidos.

En un resultado típico 1 mL de solución del producto indica un consumo de 0,72 mL de HCl 0,1 M y con ello, una concentración de 0,072 M.

La figura 2 muestra una curva de titulación tomada:

10 La figura 3 muestra la desviación de la curva de titulación y proporciona la concentración.

3) UV frente al espectro de absorción:

15 La medición del espectro UV sirve para la cuantificación del contenido de clorito en la solución del producto. Con fines comparativos, en la figura 4, respectivamente 5 se muestran espectros de una solución del producto que contiene clorito y una solución del producto exenta de clorito. A 260 nm se sitúa la señal del clorito; el dióxido de cloro, procedente del proceso, muestra una señal a 360 nm.

En cubetas de cuarzo de 1 cm se determinan los valores de absorción a 260 nm y 500 nm. A partir de la diferencia $A_{260} - A_{500}$ y con ayuda del coeficiente de extinción del clorito de $\epsilon_{260 \text{ nm}} = 140 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ a 260 nm se puede determinar en contenido de iones ClO_2^- .

Una absorción a 360 nm apunta a un dióxido de cloro libre ($\epsilon_{360 \text{ nm}} = 1260 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).

20 4) Espectroscopía de masas

La espectroscopia de masas ESI se llevó a cabo con espectrómetro Brucker Esquire-LC en el modo MS estándar. La muestra era una solución acuosa del producto, que se diluyó con metanol antes de la medición. La zona Scan utilizada estaba entre 30 m/z, con Capillary Exit-65 Volt y Skim – 15 Volt; el espectro representa un valor promediado de 50 mediciones.

25 La flecha de la derecha en la figura 6 indica la señal del ácido diclorado (fórmula empírica: $\text{Cl}_2\text{O}_6^{2-}$), la de la izquierda indica la señal de las especies peroxoclorito, hasta ahora desconocidas (fórmula empírica ClO_3^-).

5) Cromatografía iónica

Todos los análisis se llevaron a cabo con un sistema para cromatografía iónica modular de la sociedad Metrohm.

30	Bomba:	Metrohm IC 709 Pump
	Detector:	Metrohm 732 IC Detector
	Supresor.	Metrohm 753 Supresor Module
	Columna:	Metrosep A 250
	Caudal:	1 ml/min
	Volumen de inyección	20 μL
35	Eluyente:	1 mM de NaOH

A partir de las soluciones de referencia se hicieron inmediatamente antes de las mediciones soluciones recientes de concentraciones conocidas, las cuales se midieron después con el método anteriormente descrito con los eluyentes indicados.

Tiempos de retención de las sustancias de referencia:

	Sustancia	Tiempo de retención [min]
	NaCl	13,21
	NaClO ₂	12,30
5	NaClO ₃	16,26
	NaClO ₄	4,36
	NaOH	17,32
	Na ₂ CO ₃	21,98
	Na ₂ Cl ₂ O ₆	19,77

10 Figura 7: en una cromatografía iónica el ácido diclorado proporciona un pico típico en un tiempo de retención de 19,77 min. No se pudo detectar ninguna de las sustancias de referencia. La cromatografía iónica confirma la observación procedente de la espectroscopía de masas. Un pico típico del clorato (NaClO₃, tiempo de retención 16,26 min) no es detectable en la solución preparada según el ejemplo 1. Por lo tanto, en el caso del pico de la fórmula empírica del ClO₃⁻ en la microscopía de masas (fig. 6, masa 83,2) solo se puede tratar del nuevo ácido peroxocloroso, respectivamente de su anión.

Ejemplo 5: Efecto bactericida de la solución obtenida en el ejemplo 1:

Cinética de letalidad según DIN 58940

Se empleó la solución según el ejemplo 1 como dilución 1:1.

20 Organismos de ensayo: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Stafilococcus aureus* ATCC 29213

Medio de nutrición: peptona de caseína- peptona de soja (Ph.Eur.2.6.12)

Duración de la incubación de las bacterias: 18 h +/- 1 h

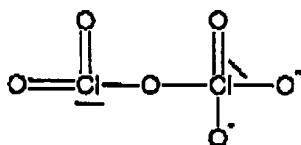
El resultado se muestra en la siguiente Tabla 3, así como en la figura 8. Con ello ha sido demostrado el efecto bactericida de la solución utilizada según DIN 58940.

25 Tabla 3:

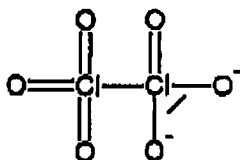
	E. coli NaCl			P. aeruginosa NaCl			S. Aureus NaCl		
Tiempo (h)	cfu/ml	log cfu/ml		cfu/ml	log cfu/ml		cfu/ml	log cfu/ml	
0	1,04E + 06	6,02	6,02	1,58E + 05	5,20	5,20	1,98E + 06	6,30	6,30
2	5,60E + 05	5,75	5,75	8,60E + 05	5,93	5,93	9,00E + 05	5,95	5,95
4	5,00E + 05	5,70	5,70	6,00E + 05	5,78	5,78	1,12E + 05	5,05	5,05
6	8,60E + 05	5,93	5,93	5,40E + 05	5,73	5,73	9,80E + 05	5,99	5,99
24	1,04E + 06	6,02	6,02	7,60E + 05	5,88	5,88	8,00E + 05	5,90	5,90
Lotes con 300ug/ml DPOLC									
	E. coli DPOLC			P. aeruginosa DPOLC			S. aureus DPOLC		
Tiempo (h)	cfu/ml	log cfu/ml		cfu/ml	log cfu/ml		cfu/ml	log cfu/ml	
0	4,60E + 05	5,66	5,66	1,04E + 06	6,02	6,02	1,22E + 05	5,09	5,09
2	<20	<1,30	1,30	<20	<1,30	1,30	2,20E + 02	2,34	2,34
4	<20	<1,30	1,30	<20	<1,30	1,30	<20	<1,30	1,30
6	<20	<1,30	1,30	<20	<1,30	1,30	<20	<1,30	1,30
24	<20	<1,30	1,30	<20	<1,30	1,30	<20	<1,30	1,30

REIVINDICACIONES

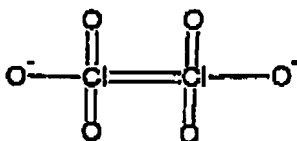
1. Soluciones acuosas de ácidos diclóricos reactivos, caracterizadas porque el anión del ácido diclorado Cl_2O_6 -dímero muestra en el espectro de masas de la solución a 189,0 m/z una señal y se puede obtener según un procedimiento para la obtención de soluciones acuosas de ácido diclórico reactivos, de manera que
- 5 (a) dióxido de cloro se hace reaccionar con una solución acuosa o que contiene agua de peróxido de hidrógeno o de otro hidroperóxido o peróxido, a un valor del pH $\geq 6,5$,
- (b) se disminuye el valor del pH a 3 a 6 por adición de un ácido,
- (c) el compuesto reactivo de cloro, libre, en forma de gas, se evacúa con un gas refrigerado y se recoge en una solución básica con un valor del pH > 10 , y
- 10 (d) el compuesto de cloro reactivo, libre, captado, se incubaba con clorito a un pH entre 6 y 8, preferentemente aproximadamente 7, en un exceso 100 veces superior, preferentemente hasta un exceso 10 veces superior.
2. Solución acuosa según la reivindicación 1, caracterizada porque el peroxoclorito en el espectro de masas de la solución muestra una señal a 83,2 m/z.
3. Solución acuosa según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la cromatografía iónica no muestra pico alguno en un tiempo de retención de 16,26 min, en donde NaCl como sustancia de referencia muestra un tiempo de retención de 13,21 min y NaClO_3 como sustancia de referencia muestra un tiempo de retención de 16,26 min.
- 15 4. Solución acuosa según la reivindicación 1 a 3, caracterizada porque la cromatografía iónica muestra un pico en un tiempo de retención de 15 min, en donde NaCl como sustancia de referencia muestra un tiempo de retención de 13,21 min y NaClO_3 como sustancia de referencia muestra un tiempo de retención d 16,26 min.
- 20 5. Soluciones acuosas según la reivindicación 1, caracterizadas porque el anión del ácido diclorado Cl_2O_6 -dímero comprende la forma estructural



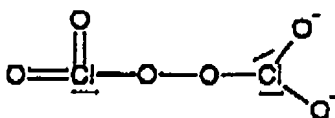
(I)



(II)



(III)



(IV)

25

en donde los ácidos diclóricos de los aniones de las fórmulas estructurales I – III son particularmente preferidos.

6. Solución acuosa según la reivindicación 5 con una concentración de ácidos diclóricos según la reivindicación 5 de al menos 0,01 M, preferentemente al menos 0,025 M, de modo particularmente preferido al menos 0,05 M, muy particularmente preferido al menos 0,075, aún más preferido al menos 0,1 M y preferido al máximo al menos 0,5 M.
- 30

7. Preparado farmacéutico que comprende al menos una solución acuosa según una de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Preparado farmacéutico según la reivindicación 7, caracterizado porque está formulado para la

administración parenteral o tópica.

5 9. Utilización de las soluciones acuosas según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico – especialmente en un ser de sangre caliente, especialmente un ser humano – de enfermedades, para cuyo combate es indicado, respectivamente tiene éxito, un refuerzo de la regeneración tisular, una inmunomodulación, una mejora de la reacción a las vacunas y/o una sensibilización a las radiaciones, especialmente en el caso del tratamiento de heridas.

10. Utilización de la solución acuosa según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento para la desinfección, preferentemente en forma de una mezcla con clorito.

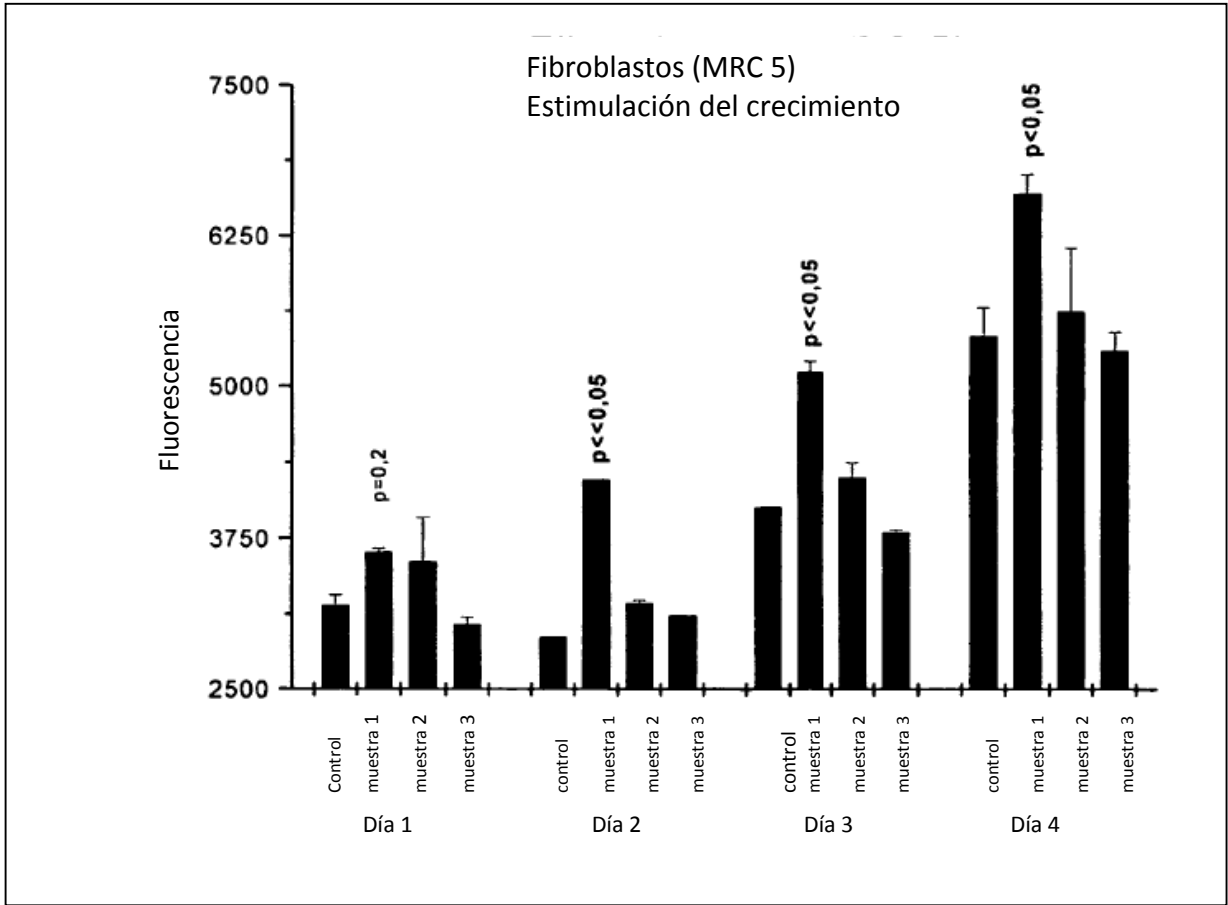


Figura 1

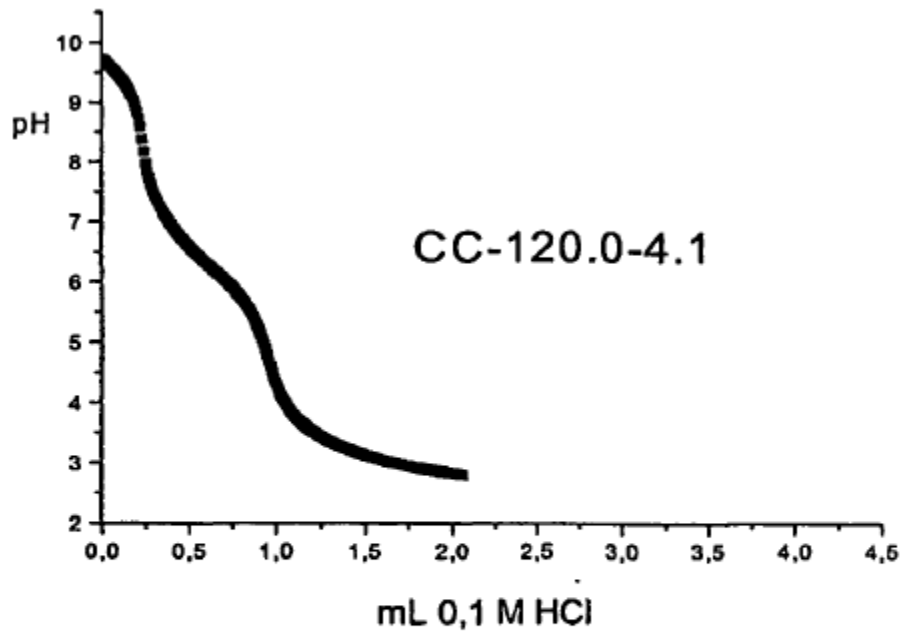


Figura 2

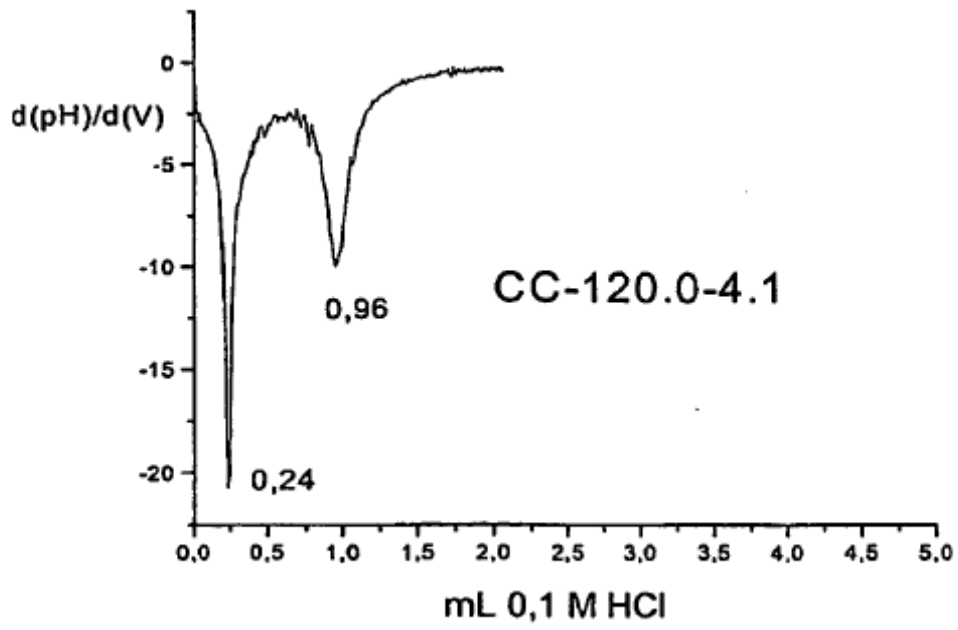
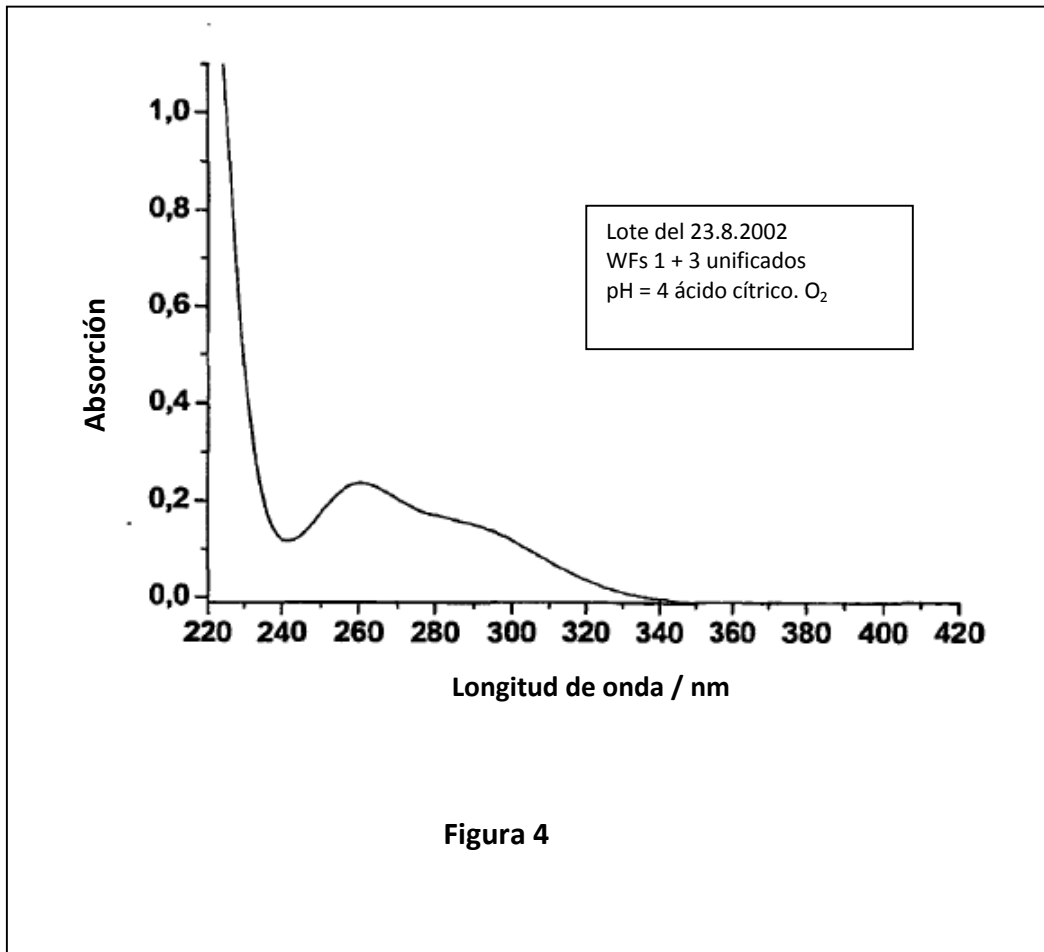


Figura 3



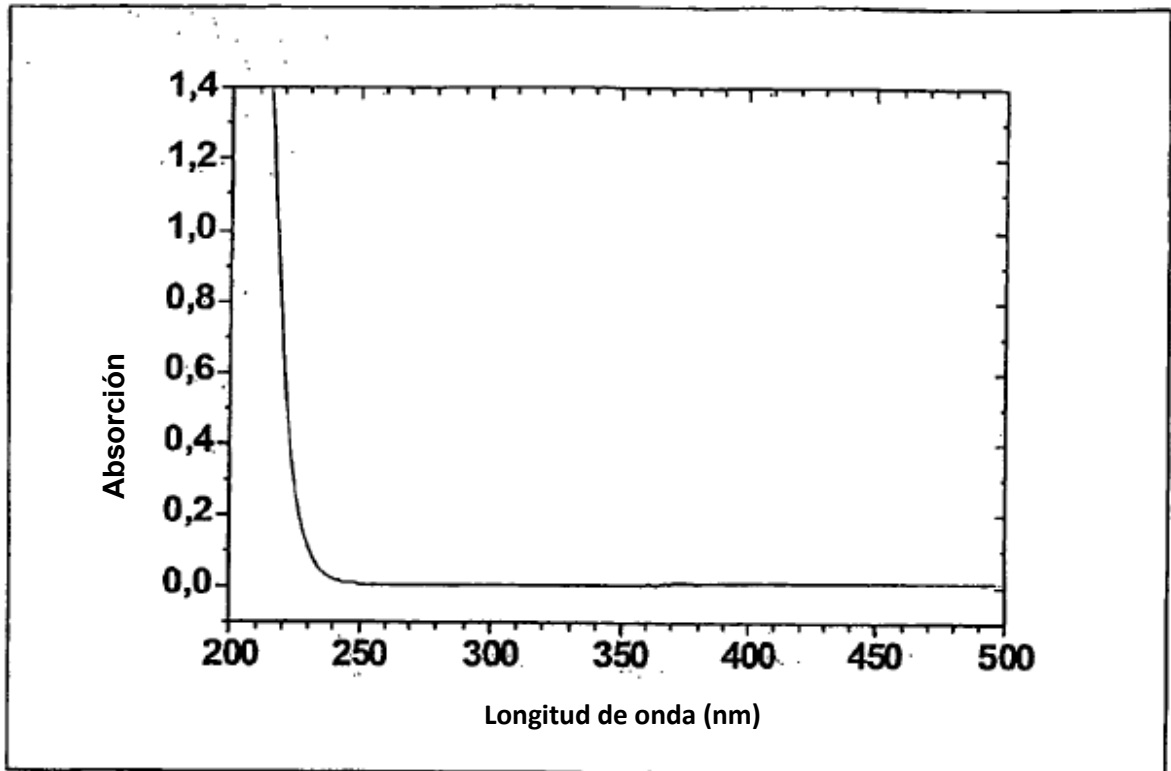


Figura 5

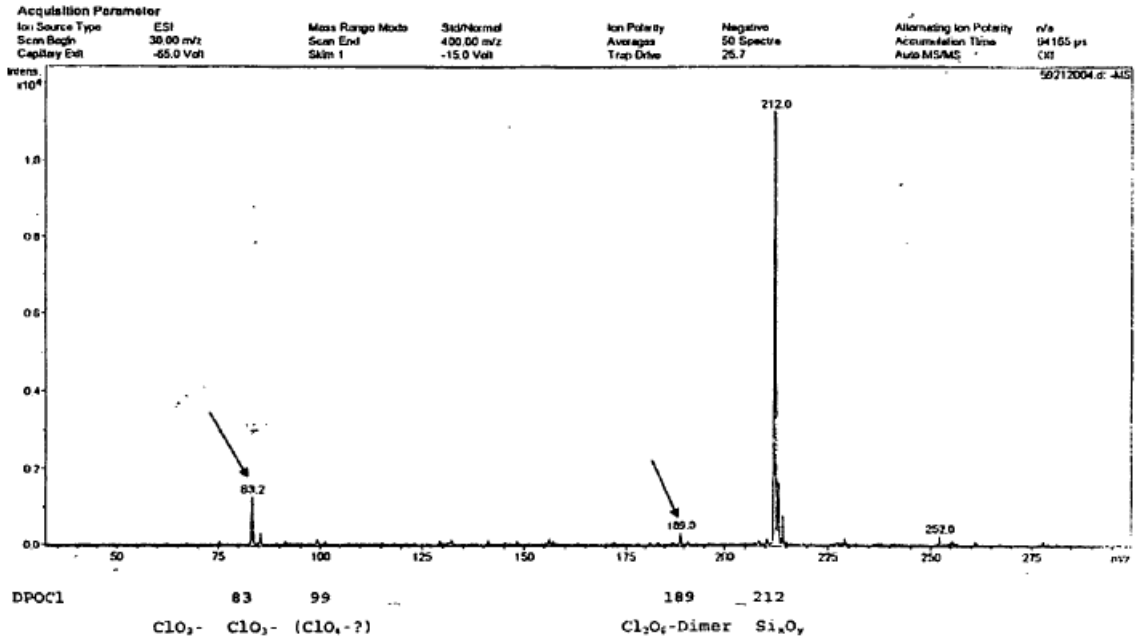


Figura 6

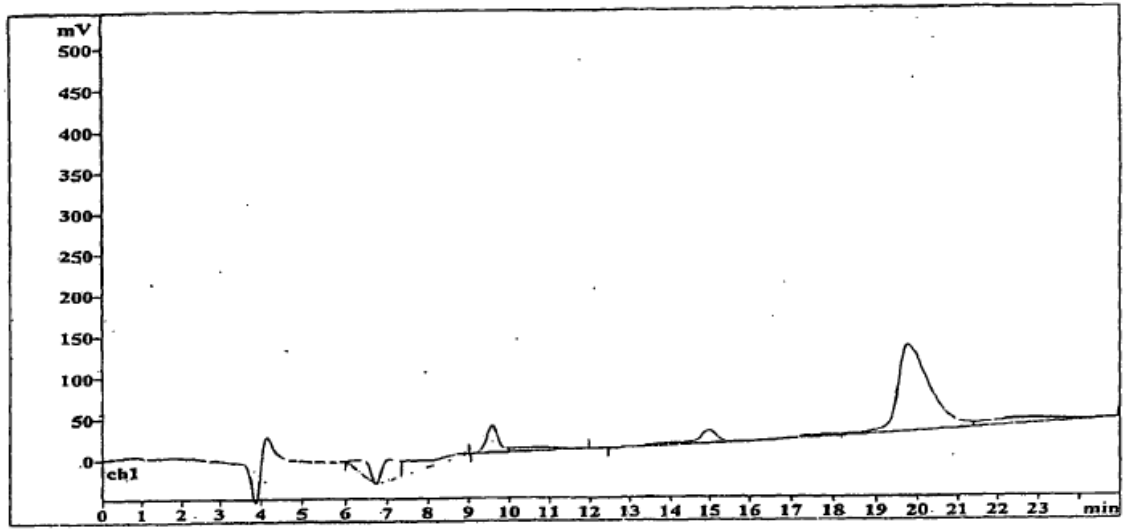


Figura 7

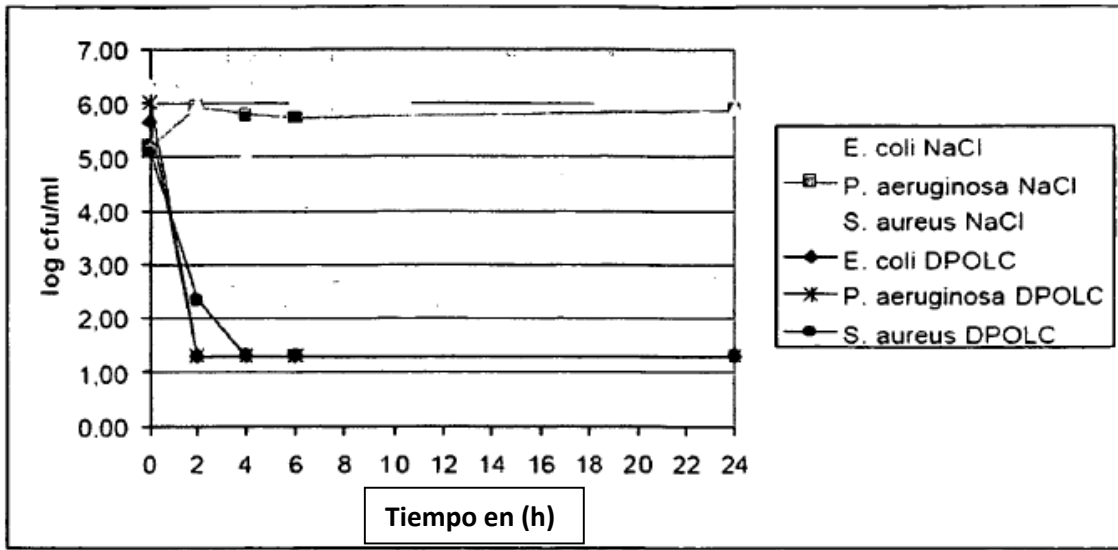


Figura 8