

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. Oktober 2018 (11.10.2018)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2018/185346 AI

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 33/20 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01) A61K 47/20 (2006.01)
A61P 33/06 (2006.01) A61K 47/26 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP20 18/059052

(22) Internationales Anmeldedatum:
09. April 2018 (09.04.2018)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
473/17 07. April 2017 (07.04.2017) CH

(71) Anmelder: SCHWEIZER ZENTRUM FÜR
WISSENSCHAFTLICHE FORSCHUNG, INNOVA-
TION UND ENTWICKLUNG [CH/CH]; Churerstr. 35,
9470 Buchs (CH).

(72) Erfinder: KALCKER, Andreas Ludwig; Churerstr. 35,
9470 Buchs (CH).

(74) Anwalt: BOGENSBERGER, Burkhard; Fallsgasse 7,
9492 Eschen (LI).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN,
KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,
SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI,
SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING INFECTIOUS DISEASES

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ZUR BEHANDLUNG VON INFEKTIONSKRANKHEITEN

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition for systemic, particularly parenteral treatment of infectious diseases, based on an aqueous, sterile and pyrogen-free Solution of chlorine dioxide, which contains 5 to 1000 mg/1 (ppm) dissolved chlorine dioxide (ClO₂) and preferably 3 to 10 g/1 of an ionic tonicity regulator, optionally in combination with a non-ionic tonicity regulator. The composition additionally preferably contains a pH regulator, particularly a pH buffer System, adjusted to pH 7.3-7.5, and can furthermore contain DMSO or MSM. In the ready-to-use State, the composition is free of chlorate ions, hydrochloric acid and gaseous chlorine, or contains said components in a concentration of 1 mg/L (1 ppm) at maximum each.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung bezieht sich auf eine pharmazeutische Zusammensetzung zur systemischen, insbesondere parenteralen Behandlung von Infektionskrankheiten, auf der Basis einer wässrigen, sterilen und pyrogenfreien Lösung von Chlordioxid, die 5 bis 1000 mg/1 (ppm) gelöstes Chlordioxid (ClO₂) sowie vorzugsweise 3 bis 10 g/1 eines ionischen Tonizitätsregulators, optional in Kombination mit einem nicht-ionischen Tonizitätsregulator, enthält. Die Zusammensetzung enthält bevorzugt ausserdem einen pH-Regulator, insbesondere ein pH-Puffer-System, eingestellt auf pH 7.3-7.5, und kann weiters DMSO oder MSM enthalten. Die Zusammensetzung ist im gebrauchsfertigen Zustand frei von Chlorat-Ionen, Salzsäure und gasförmigem Chlor oder enthält diese Komponenten in einer Konzentration von jeweils maximal 1 mg/L (1 ppm).



WO 2018/185346 AI

PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ZUR BEHANDLUNG VON INFEKTIONSKRANKHEITEN

TECHNISCHES GEBIET

- 5 Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine pharmazeutische Zusammensetzung, insbesondere eine Infusions- oder Injektionslösung, auf der Basis einer wässrigen Chlordioxidlösung, zur Behandlung von Infektionskrankheiten und Entzündungen bei Mensch und Tier.

10 STAND DER TECHNIK

Zur Oberflächendesinfektion werden verschiedenste Chemikalien eingesetzt, zumeist oxidierende Substanzen wie Chlorgas, Ozon, Wasserstoffperoxid, Chlorit-, Chlorat- oder Perchlorat-Lösungen. Diese Chemikalien reagieren unspezifisch mit organischem Material durch Oxidation von insbesondere Aminogruppen, Sulfhydrylgruppen, Doppelbindungen und aromatischen Systemen. Auf dieser Wirkung basiert im Wesentlichen ihre antibakterielle und antivirale Aktivität.

Daneben wird aber auch seit beinahe hundert Jahren Chlordioxid als wirksames, antimikrobielles Agens eingesetzt, wobei sich die Anwendungen bislang vor allem auf die Oberflächendesinfektion und Wasserhygienisierung beschränkt haben.

- 20 Medizinisch-therapeutische Anwendungen sind jedoch ebenfalls bekannt, wenngleich in überraschend geringem Umfang, so beispielsweise für die äusserliche Haut- und Wunddesinfektion, für Wurzelbehandlungen in der Zahnmedizin, Mundspülungen gegen schlechten Atem oder Candidiasis, und ähnliche äusserlich-topische Anwendungen an Menschen und Tieren.

- 25 US5252343 beschreibt 1993 die erfolgreiche Behandlung von Mastitis bei Kühen mit einer Chlordioxidlösung (CDL), durch Spülen der Zitzen am Euter der Kuh, wobei im Gegensatz zur herkömmlichen Antibiotikatherapie die Milch der mit CDL behandelten Tiere nicht verworfen werden musste, sondern weiterhin für den Konsum eingesetzt werden konnte. Dies deshalb, weil aus der Behandlung mit CDL offenbar
30 keine wie immer gearteten Schadstoffe entstanden sind und keine potenziell gesundheitsgefährdenden Abbauprodukte des ClO₂ in relevanten Konzentrationen nachweisbar waren.

- Zu den möglichen Wirkmechanismen von ClO₂ in Bezug auf Proteine, Aminosäuren, Nukleinsäuren, Polysaccharide, Lipide, Lipidmembranen, Bakterien, Sporen, Viren,
35 Pilze, Einzeller, und höhere Parasiten gibt es reichlich Literatur. Umso mehr erstaunt es, dass dieses einfache Oxidans ClO₂ noch immer keinen breiten Einsatz in der medizinischen und veterinärmedizinischen Therapie von Entzündungen und Infektionskrankheiten verzeichnet. Dies mag vielleicht mit einem in der Fachwelt

weit verbreiteten, unvollständigen Verständnis der Physiologie der Immunabwehr bei Menschen und Tieren zu tun haben, dem zu Folge viele Krankheiten als durch freie Sauerstoff- oder Stickstoffoxidradikale verursacht angesehen werden und die Therapie daher auf eine Eliminierung solcher freier Radikale - in der Fachliteratur
5 auch als „reaktive oxidative Spezies“ (ROS) bezeichnet - durch die Gabe von Antioxidanzien abzielt.

In seinem Review "Oxidative Shielding or Oxidative Stress?" aus dem Jahre 2012 (*The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2012, Vol.342, No.3, pp608-618) versucht Robert Naviaux diesem Umstand nachzugehen und zeigt auf,
10 dass reaktive oxidative Spezies wie freie Sauerstoffradikale nicht die Ursache sondern die Folge von Krankheiten sind. Oxidative Abschirmung sei ein Schutzmechanismus und dürfe daher kein Ziel für eine anti-oxidative Therapie sein.

Zum möglichen Wirkmechanismus von ClO₂:

Auch wenn der Wirkmechanismus nicht immer im Detail geklärt sein mag, so zeigt
15 die einschlägige Fachliteratur doch auf, dass Chlordioxid, im Gegensatz zu Chlorit- und Chlorat-Ionen, nicht wahllos jegliches organische Material angreift, sondern selektiv vor allem Proteine und Aminosäuren mit sekundären und tertiären Aminen und/oder Sulfhydrylgruppen, vor allem Cystein, Methionin und Glutathion, sowie aromatische Aminosäuren wie Tyrosin und Tryptophan. Allgemein wird in der
20 Fachliteratur von „elektronenreichen“ Regionen organischer Moleküle gesprochen (siehe z.B. *Lee et al.; Water Research* 44, (2010), 555-566), die bevorzugt von Chlordioxid in einer oder mehreren aufeinanderfolgenden Stufen oxidiert werden. Die Reaktionsprodukte auf Seiten des ClO₂ sind letzten Endes Chloridionen, in physiologischen Lösungen also NaCl, und Wasser.

Vorbehalte in Teilen der Fachwelt gegenüber einer therapeutischen Nutzung von ClO₂ scheinen im Lichte der einschlägigen Fachliteratur daher eher auf einer ungenügenden Auswertung des bestehenden Fachwissens, vielleicht auch auf gewissen Vorurteilen, zu beruhen. Einschlägige Untersuchungen an Modellorganismen in vitro zeigen beispielsweise auf, dass antivirale Effekte vermutlich dadurch
30 zustande kommen, dass je nach Virusart entweder Spikes so verändert werden, dass eine Anhaftung an die Wirtszelle nicht mehr erfolgen kann, oder dass das Viruscapsid wesentlich verändert wird, sodass die Immunogenität verloren geht, oder dass bestimmte Schritte in der Proteinbiosynthese negativ beeinflusst werden, so dass beispielsweise die Transkription der Viren-RNA oder -DNA nicht mehr
35 ordnungsgemäss funktioniert oder das Assembling der Viruspartikel gestört wird.

Bei der Wirkung auf lebende Einzeller, beispielsweise bei der antibakteriellen und antifungalen Wirkung, scheint die Fachwelt erkannt zu haben, dass dieser mikrobi-zide Effekt vor allem durch eine Störung der Zell-Membranen oder der Lipid-Membranen wichtiger Organellen durch ClO₂-Einwirkung bewirkt wird, wobei etwa durch

Beschädigung von Membranproteinen, z.B. von Tunnelproteinen, eine unspezifische Durchlässigkeit der Membranen für bestimmte Ionen verursacht wird, wodurch die Zellen, Organellen, oder beispielsweise auch Bakterien- oder Pilzsporen, ihr Membranpotenzial nicht mehr aufrecht erhalten können und daran zugrunde gehen. Es gibt auch interessante Berichte über die Signalfunktion („signalling“) kleiner Moleküle wie z.B. ClO₂, speziell in Bezug auf Apoptose-Auslösung, entweder direkt oder indirekt über die Modulation von ATP-, ADP- oder GMP-Konzentrationen. Wobei Apoptose im Zusammenhang mit Immunabwehr keineswegs als negativ gesehen wird, sondern vielmehr als das begrenzte, gezielte Eliminieren einzelner, infizierter Zellen, um eine rasche Vermehrung und Ausbreitung der Erreger zu behindern oder zu verhindern, zum Wohle des Gesamtorganismus.

Noszticzius et al., beschreiben in ihrem Paper „Chlorine Dioxide Is a Size-Selective Antimicrobial Agent“ (Noszticzius Z, Wittmann M, Kaly-Kullai K, Beregvari Z, Kiss I, et al., 2013, PLoS ONE 8(11): e79157. doi: 10.1371/journal.pone.0079157) detailliert, warum die Verabreichung von CDL selektiv kleine Organismen wie Bakterien und Viren abtötet und Körperzellen unbehelligt lässt. Sie nähern sich dem Thema unter anderem von der reaktionskinetischen Seite und legen sehr plausibel dar, dass einerseits bestimmte Proteine und Aminosäuren vorrangig attackiert werden (siehe oben) und dass andererseits das Fluten kleiner Entitäten wie Bakterien mittels ClO₂ in einer keimabtötenden Menge einfach rascher vonstatten geht als bei wesentlich grösseren Zellen wie Blutkörperchen oder somatischen Zellen. Darüber hinaus verfügen eukaryontische Zellen über Reparaturmechanismen gegenüber oxidativer Schädigung, insbesondere solcher von Sulfhydrylgruppen, die Viren und Bakterien fehlen.

Vorbehalte in Teilen der Fachwelt gegenüber einer therapeutischen Nutzung von ClO₂ scheinen im Lichte der einschlägigen Fachliteratur daher eher auf einer ungenügenden Auswertung des bestehenden Fachwissens, vielleicht auch auf gewissen Vorurteilen, zu beruhen.

Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, diese Gedanken von Naviaux einerseits und von Noszticzius et al. andererseits aufzugreifen und eine wasserbasierte Zusammensetzung bereit zu stellen, die hochreines Chlordioxid als oxidatives Agens enthält und sowohl zur systemischen, insbesondere oralen oder parenteralen, als auch zur topischen Behandlung, oder einer Kombination aus systemischer und topischer Behandlung, zahlreicher pathologischer Zustände und Krankheiten bei Mensch und Tier geeignet und einsetzbar ist. Diese Aufgabe wird durch eine Zusammensetzung gelöst, wie sie im unabhängigen Anspruch beschrieben ist. Weitere vorteilhafte Merkmale der Erfindung werden in den abhängigen Ansprüchen dargelegt.

BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

In einer Ausführungsform bezieht sich die Erfindung auf eine pharmazeutische Zusammensetzung, die hochreines Chlordioxid (ClO₂) in einem wässrigen Medium enthält und für eine systemische, parenterale Anwendung geeignet ist.

5 Die Zusammensetzung enthält gelöstes ClO₂ in einer Konzentration von typischerweise 5 bis 1000 ppm, entsprechend 5 bis 1000 mg/l. Für die meisten Anwendungsfälle ist jedoch ein Konzentrationsbereich von 10 - 500, insbesondere von 25 - 300 ppm am besten geeignet.

"Hochrein" bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Zusammensetzung im Wesentlichen frei ist von Chlorgas, Salzsäure, Chlorit- und Chlorationen, d.h. diese Komponenten typischerweise jeweils nur in Konzentrationen von weniger als 1% der ClO₂-Konzentration enthält. Erzielt wird dies durch ein Herstellungsverfahren, welches nicht dem üblichen Schema der Herstellung einer Chlordioxidlösung (CDL) durch Ansäuern einer Natriumchlorat-Lösung folgt, sondern ClO₂ mittels Elektrolyse einer pH-neutralen NaCl-Lösung, mit nachgeschaltetem Gaswaschverfahren, generiert. Die schonende, bei einer Spannung von 6V vorgenommene, Elektrolyse führt direkt zur Bildung von ClO₂, wobei NaClO₂ und NaClO₃ nur in sehr geringen Mengen, typischerweise in Konzentrationen von weniger als 1% bezogen auf die Konzentration von ClO₂, als Nebenprodukte gebildet werden. Auch freie Salzsäure und gasförmiges Chlor entstehen - wenn überhaupt - nur in geringsten Mengen. Die Konzentrationen an Na-Chlorat, Na-Chlorit, Chlorgas und Salzsäure liegen in der frisch hergestellten, konzentrierten CDL, welche zumeist 1000-2000 ppm (mg/L) ClO₂ enthält, typischerweise in einem Bereich von jeweils maximal 10-20 ppm (mg/L) und in der gebrauchsfertigen, verdünnten CDL bei maximal 1-2 ppm (mg/L) oder darunter. Im Bedarfsfall kann die ClO₂-Lösung aber auch mit höheren Gehalten von 3000 ppm und mehr an ClO₂ hergestellt werden.

Der Vorteil einer hochreinen CDL besteht vor allem darin, dass die Wahrscheinlichkeit allfälliger unerwünschter Wirkungen, die für Na-Chlorit und vor allem für Na-Chlorat in der Fachliteratur beschrieben werden, so weit wie möglich gesenkt wird, was vor allem für Formulierungen und Zusammensetzungen von besonderer Bedeutung ist, die als Infusionslösungen oder Injektionslösungen eingesetzt werden sollen.

Eine erfindungsgemäße Zusammensetzung, die neben äusserlicher, topischer Anwendung vor allem für systemische, insbesondere parenterale, Anwendungen in Form von Injektions- oder Infusionslösungen geeignet sein soll, kann mindestens einen Tonizitätsregulator enthalten, der es erlaubt, die Lösung isotonisch einzustellen. Als Tonizitätsregulatoren kommen ionische Substanzen wie etwa NaCl oder KCl in Frage, aber auch nicht-ionische Substanzen und hier vor allem Vertreter aus der Gruppe der Monosaccharide, Disaccharide, Oligosaccharide und niedermolekularen Polyole.

Die Mono- und Disaccharide werden bevorzugt aus der Gruppe: Glucose, Fructose, Saccharose and Mannose und die niedermolekularen Polyole bevorzugt aus der Gruppe: Glycerol, Erythritol, Lactitol, Mannitol, Sorbitol, Inositol, Xylitol, Threitol und Maltitol ausgewählt.

- 5 Eine isotonische Kochsalzlösung enthält 9g NaCl pro Liter Wasser (0.9%), die daraus entstehende Osmolarität von 290-300 mosmol/l entspricht im Wesentlichen der Osmolarität des Blutes, die auch mit KCl oder einem Gemisch aus zwei oder mehreren der erwähnten ionischen und nicht-ionischen Tonizitätsregulatoren eingestellt werden kann.
- 10 Speziell für Injektions- und Infusionslösungen kann es von entscheidender Bedeutung sein, den pH-Wert der CDL an jenen des Blutes in einem Bereich von ca. pH 7.3 - 7.5 anzupassen, um allfällige unerwünschte Wirkungen zu vermeiden. Zu diesem Zweck kann zur CDL ein pH-Regulator, insbesondere ein Puffersystem, zugesetzt werden. Als geeignet wird ein Bicarbonat-Puffer oder auch ein Phosphat-
- 15 puffer, z.B. PBS, angesehen. Auch wenn Studien in vitro gezeigt haben, dass für manche Anwendungszwecke ein höherer oder niedrigerer pH der CDL von Vorteil wäre, so ist doch bei Injektions- und Infusionslösungen vordringlich auf eine Kompatibilität mit dem Blut-pH-Wert zu achten. Für andere Anwendungen, beispielsweise rektale Einläufe oder Darmspülungen, können auch höhere oder gegebenenfalls
- 20 niedrigere pH-Werte eingestellt werden.

Für die erfindungsgemässen Zusammensetzungen, insbesondere jene, die für eine längere, wiederkehrende Anwendung vorgesehen sind, kann der Zusatz weiterer Komponenten aus der Gruppe der Konservierungsstoffe, Geschmacksstoffe, Vitamine, Mineralsalze und Spurenelemente von Vorteil sein.

- 25 Die erfindungsgemässe CDL kann als Konzentrat mit einem ClO₂-Gehalt von typischerweise 1000 - 2000 ppm hergestellt werden, welches unmittelbar vor der Anwendung mit z.B. isotonischer, pH-neutraler oder gegebenenfalls pH-gepufferter, NaCl-Lösung um einen Faktor 2 - 500 verdünnt wird, um die erwähnten therapeutischen ClO₂-Gehalte von ca. 5 - 1000ppm einer gebrauchsfertigen Lösung einzustellen. Die konzentrierte Zusammensetzung kann ferner 1 - 5 Gew. % (10 - 50 g/L)
- 30 an DMSO oder Methylsulfonylmethan (Synonym: Dimethylsulfon) MSM, oder einem Gemisch aus beiden Komponenten, enthalten. Diese Komponenten dämpfen und verzögern die Wirkung des Chlordioxids, sodass durch die Verabreichung bei Langzeitbehandlungen oder durch die Gabe grösserer Mengen innerhalb kurzer Zeit kein unerwünschter oxidativer Stress bewirkt wird. Ausserdem verbessern diese schwefelhaltigen Komponenten die Lagerstabilität der konzentrierten CDL.
- 35

Während sich die Ergebnisse von Noszticzus et al. vornehmlich auf die äusserliche Behandlung von Entzündungen und Wunden der Haut beziehen, so werden diese Erkenntnisse im Rahmen der vorliegenden Erfindung erstmalig auf ihre Übertrag-

barkeit und Wirksamkeit für systemische Anwendungen intravenöser, subkutaner, intramuskulärer oder sonstiger Formen von Injektionen und Infusionen überprüft und getestet. Im Einklang mit den reaktionskinetischen Erkenntnissen aus der topischen Anwendung von Noszticzius et al. konnte im Zuge der Entwicklung der vorliegenden

5 Erfindung bestätigt werden, dass entgegen den Befürchtungen weiter Teile der Fachwelt eine parenterale therapeutische Anwendung, gegebenenfalls in Kombination mit oraler Anwendung, von reaktiven oxidativen Spezies wie ClO_2 keineswegs von unerwünschten oder gar schädigenden Wirkungen begleitet sein muss. Tatsächlich scheinen sich in der Literatur bis dato auch keine derartigen Berichte

10 über schwere Nebenwirkungen oder gar Todesfälle zu finden und sind auch im Zuge der experimentellen Anwendung im Rahmen der vorliegenden Erfindung keine solchen Effekte zutage getreten.

Mittels der erfindungsgemässen Methoden zur systemischen parenteralen Behandlung viraler oder mikrobieller Infektionen, gegebenenfalls in Kombination mit einer

15 oralen Therapie auf Basis einer wässrigen Chlordioxidlösung, lassen sich beispielsweise folgende Bakterienarten erfolgreich bekämpfen:

Blakeslea trispora, Bordetella bronchiseptica, Brucella, Burkholderia, Campylobacter jejuni, Clostridium botulinum, Corynebacterium bovis, Coxiella burneti, Escherichia coli, Francisella tularensis, Helicobacter pylori, Helminthosporium solani, Klebsiella

20 pneumonia, Lactobacillus, Legionella, Leuconostoc citreum, Leuconostoc mesenteroides, Listeria, Methicillin-resistent Staphylococcus aureus (MRSA), Multiple Drug Resistent Salmonella Typhimurium (MDRS), Mycobacterium, Mycobacterium tuberculosis, Pediococcus acidilacti, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella, Shigella, Staphylococcus aureus, Staphylococcus faecalis, Enterococcus

25 faecalis (VRE), Vibrio spp., Yersinia.

Weiters können in physiologischen Körperflüssigkeiten in vitro und in vivo Sporen folgender Bakterien durch ClO_2 abgetötet werden:

Alicyclobacillus acidoterrestris, Bacillus anthracis, Bacillus atrophaeus, Bacillus coagulans, Bacillus megaterium, Bacillus polymyxa, Bacillus pumilus, Bacillus

30 subtilis, Bacillus thuringiensis, Clostridium sporogenes, Geobacillus stearothermophilus.

Folgende Viren können durch die erfindungsgemässe CDL abgetötet werden:

Adenovirus Type 40, Calicivirus, Canines Parvovirus, Coronavirus, Feines Calicivirus, Foot and Mouth Disease Virus, Hantavirus, Hepatitis A Virus, Hepatitis B

35 Virus, Hepatitis C Virus, Humanes Coronavirus, Human Immunodeficiency Virus, Humanes Rotavirus Type 2 (HRV), Influenza A Virus, Newcastles Disease Virus, Norwalk Virus, Parvovirus, Poliovirus, Rotavirus, SARS-Virus, Coronavirus, Sendai Virus, Vaccinia Virus.

Folgende Pilze können durch die erfindungsgemässe CDL abgetötet werden:

Alternaria alternata, Aspergillus, Botrytis species, Candida, Chaetomium globosum, Cladosporium cladosporioides, Debaromyces etchellsii, Eurotium spp., Fusarium solani, Lodderomyces elongisporus, Mucor, Penicillium, Phormidium boneri, Pichia pastoris, Poitrasia circinans, Rhizopus oryzae, Roridin A, Saccharomyces cerevisiae, Stachybotrys chartarum, T-mentag, Verrucarin A.

Folgende Protozoen können durch die erfindungsgemässe CDL abgetötet werden:

Amoeba, Chironomid larvae, Cryptosporidium, Cryptosporidium parvum, Oocyst spp., Cyclospora cayetanensis oocysts, Giardia lamblia.

10 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung weiter verdeutlichen und die therapeutische Anwendbarkeit der oxidativen Intervention mittels Chlordioxidlösung untermauern. Es sei an dieser Stelle auch darauf hingewiesen, dass die geschilderten Behandlungen in den nachfolgenden Patientenbeispielen entweder von Ärzten oder unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt wurden.

15

BEISPIEL 1: Lyme Borreliose

Borreliose wird durch Infektion mit dem Bakterium *Borrelia burgdorferi* verursacht, typischerweise aufgrund eines Zeckenbisses. Borrelien gehören zu einer Kategorie der Spirochaeten. Die Krankheit ist eine Multisystem-Erkrankung und betrifft die
20 Haut, das Nervensystem, das Herz und die Gelenke. Im ersten Stadium der Krankheit ähneln die Symptome dem Beginn einer Influenza, einschließlich schwerer Kopfschmerzen, Müdigkeit, Gelenk- und Muskelschmerzen, Fieber und möglicherweise geschwollener Lymphdrüsen. In einem zweiten Stadium, mehrere Wochen nach dem Zeckenbiss, treten schwerere Symptome auf, einschließlich neurologischer
25 Komplikationen wie Gesichtslähmung, Reizbarkeit und schlechte motorische Koordination. Weiterhin können Herzprobleme verbunden mit unregelmäßigem Herzschlag und Schwindelgefühl auftreten.

Ein Drittes Stadium der Krankheit kann Monate oder Jahre nach der ersten Infektion auftreten und kann chronische Arthritis oder chronische neurologische Effekte
30 beinhalten. Nur eine sofortige Behandlung mit Antibiotika in den ersten beiden Stadien der Erkrankung ermöglicht gemäss Schulmedizin eine - häufig leider nicht vollständige - Erholung.

Lyme-Borreliose gibt es aber auch bei Tieren. So wurden beispielsweise Antikörper gegen *Borrelia burgdorferi* in Rindern in Europa, Australien, Großbritannien und den
35 USA nachgewiesen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde ein neues Behandlungsverfahren angewandt. Dabei wurde eine hochreine Chlordioxidlösung, hergestellt mittels

Elektrolyse aus einer NaCl-Lösung mit nachgeschaltetem Gaswaschverfahren und ohne Säurezusatz, als Infusionslösung verabreicht. Eine vergleichbare, hochreine Chlordioxidlösung, hergestellt nach einem anderen Verfahren, wäre jedoch ebenfalls einsetzbar, sofern sie die hierin genannten Kriterien für eine hochreine Lösung erfüllt.

Um oxidativen Stress weitgehend zu vermeiden und eine allfällige Phlebitis an der Einstichstelle der Infusionskanüle zu vermeiden, wurde einem Konzentrat der wässrigen, hochreinen und pH-neutralen Chlordioxidlösung (Konzentration 1000 ppm) 1 Gew.% Dimethylsulfoxid als leicht retardierendes, oxidationsverzögerndes Agens hinzugefügt. Die DMSO-haltige Chlordioxid-Lösung wurde unter aseptischen Bedingungen in 25 ml Glasampullen aus braunem Standard-Ampullenglas abgefüllt und bis zur Verwendung bei ca. 8°C gelagert. Die Lagerstabilität dieser konzentrierten Lösung beträgt mindestens 12 Monate bei einem Aktivitätsverlust an verfügbarem ClO₂ von max. 10%

Unmittelbar vor der Behandlung wird jeweils eine 25ml-Glasampulle mit pH-neutraler oder vorzugsweise leicht alkalischer Kochsalzlösung (pH 7.3 -7.5, mit Bicarbonatpuffer eingestellt), auf 500 ml verdünnt, woraus eine ClO₂-Konzentration von ca. 50 ppm resultiert. Die Konzentration von 50 ppm wird photometrisch mittels eines Photometers HI96771 C von Hanna Instruments überprüft.

Jeweils 500 ml dieser Lösung werden intravenös in einer Geschwindigkeit von 3 Tropfen pro Sekunde zwei Wochen lang in 4 -Tage-Intervallen verabreicht:

Infusion 1, Tag 0 1: 500ml;

Infusion 2, Tag 05: 500 ml;

Infusion 3, Tag 09: 500 ml;

Infusion 4, Tag 13: 500 ml.

Nach diesem Schema werden zwei männliche und eine weibliche Patientin im Alter zwischen 30 und 50 Jahren behandelt. Die Patienten klagen über Erschöpfungsgefühl, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Gliederschwäche sowie beeinträchtigte Muskelbewegung. Blutanalysen, durchgeführt in Deutschland und Spanien, bestätigen die Präsenz von Borrelien. Es ist nicht genau bekannt, wie lange die Patienten bereits unter diesen Symptomen leiden, laut subjektiver Angaben seit mehreren Wochen bis mehreren Monaten. Immunhistochemische Analysen zeigen bei der weiblichen Patientin ausserdem eine erhebliche Kompromittierung des Immunsystems sowie IgM-Antikörper gegen Epstein-Barr-Virus und Mycoplasma pneumoniae.

Unter dem Mikroskop zeigen sich die Erythrozyten in der typischen Stechapfelform.

Nach den 4 Infusionen gemäss obigem Schema waren alle drei Patienten beschwerdefrei und voller Energie. Es konnten keine nennenswerten unerwünschten Effekte beobachtet werden. Das Blutbild war wieder im Normalbereich und es trat auch keine Methämoglobinämie auf.

5 Alle drei Patienten konnten als gesund entlassen werden.

BEISPIEL 2: Lyme-Borreliose

Die Infusionslösung wurde wie in Beispiel 1 hergestellt, die Verdünnung auf die gebrauchsfertige Konzentration wurde jedoch mit pH-neutraler, isotonischer Kochsalzlösung, ohne pH-Puffer, vorgenommen.

Zwei Patientinnen, weiblich, 30 - 35 Jahre, mit klinisch diagnostizierter Borreliose seit mehreren Jahren, bekamen ClO₂-Infusionen mit 50-70ppm ClO₂ intravenös verabreicht, drei Tropfen pro Sekunde, nach folgendem Schema:

15 Tag 0 1: 1x 100 ml
Tag 05 1x 400ml
Tag 09 1x 500ml
Tag 13 1 x 500ml
Tag 17 1 x 500ml

20

Das Ergebnis war bei beiden Patientinnen höchst erfreulich und positiv und es wurden keine signifikanten, unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet. Während vor der Behandlung eindeutig Borrelien unter dem Mikroskop nachweisbar waren, waren solche nach der Behandlung nicht mehr nachweisbar.

25

BEISPIEL 3 Tetanusbehandlung an einem Hund

Ein 4 Monate alter Old English Bulldog mit einem Gewicht von 17.5 kg hatte sich im Unterzungenbereich mit einem Stock verletzt und innerhalb von drei Tagen Tetanus-Symptome entwickelt, die vom Tierarzt als fatal und unbehandelbar bezeichnet wurden, darunter Kieferklemme, Streckkrämpfe, Anfälle bei Geräuschen und bei Lichteinflüssen.

Die Behandlung mit Chlordioxidlösung erfolgte über 8 Tage nach folgendem Schema:

35

In den ersten vier Tagen wurden dem Tier jeweils 4 ml einer hoch dosierten, pH-neutralen Chlordioxidlösung (CDL) von 500ppm, 4 mal am Tag, peroral verabreicht. Ab dem 5. Tag wurden 4 mal pro Tag jeweils 100ml einer niedrig dosierten, bicarbonatgepufferten (pH 7.4) CDL von 50ppm intravenös verabreicht.

5

Das Tier ist nach dieser Behandlung vollkommen gesundet.

BEISPIEL 4: Behandlung der Fohlenlähme eines Fohlens

10 An einem Fohlen, welches an Fohlenlähme (Fohlenseptikämie), einer durch verschiedene Bakterien verursachten, schweren Infektionskrankheit (Blutvergiftung), bereits unheilbar erkrankt war und welches von den Tierärzten vor Ort als leider nicht mehr behandelbar eingestuft worden war, wurde als letzter Ausweg folgende Behandlung mittels CDL vorgenommen:

15

10 Tage lang wurden zweimal am Tag je 200ml CDL einer Konzentration von 50ppm peroral verabreicht. Anschliessend wurden für weitere 4 Tage jeweils 500 ml einer 100ppm CDL intravenös verabreicht.

20 Resultat: nach 14 Behandlungstagen war das Fohlen wieder vollkommen gesund und wohlauf.

BEISPIEL 5: Behandlung von Malaria

25 Es wurde eine Feldstudie in dem Dorf Iganga, in der Nähe von Kampala (Uganda), durchgeführt. Diese Feldstudie sollte aufzeigen, welche Wirkungen und allfällige unerwünschten Nebeneffekte bei der Behandlung von Malaria mit Chlordioxid zu Tage treten bzw. welche Behandlungsmöglichkeiten sich dadurch eröffnen. Dazu wurden die Patienten in verschiedene Gruppen aufgeteilt. Bei allen wurden
30 jeweils zwei Bluttests durchgeführt, nämlich einmal chemisch und einmal mikroskopisch, um die Malariaerreger definitiv nachzuweisen.

Daraufhin bekamen alle Patienten, welche Malaria-positiv getestet wurden, eine erste intravenöse Infusionsdosis von 200 ml einer wässrigen Chlordioxidlösung mit
35 einer Konzentration von 400ppm ClO₂. Nach einer Stunde bekamen alle Patienten die gleiche Dosis ein zweites Mal verabreicht.

Nach 24 Stunden wurde jeweils ein weiterer Bluttest pro Patient durchgeführt, um eventuell noch vorhandene Malaria-Erreger (Plasmodien) nachzuweisen. Die Resul-
40 täte wurden ärztlich überprüft und bestätigt:

5 Resultat: von 154 positiv getesteten Malaria-Patienten waren 143 nach 24
Stunden malariafrei, die restlichen 11 Patienten wurden nach einer weiteren Dosis
(wie oben beschrieben) nach 48 Stunden ebenfalls malariafrei, was für die anwesen-
den Ärzte und das medizinische Personal vollkommen überraschend war. Letztlich
war die Effizienz der Behandlung mit Chlordioxid zu 100% erfolgreich.

10 Aufgrund der oben dargestellten und unzähliger weiterer, hierin nicht offenbarter
Infektionsfälle kann geschlossen werden, dass die systemische Behandlung -
sei es intravenös, oral oder rektal oder eine Kombination dieser Behandlungsformen -
mit hochreinem, vorzugsweise pH-neutralem Chlordioxid, zur therapeutischen
Intervention bei Infektionskrankheiten und damit verbundenen pathologischen
Zuständen und Begleiterscheinungen, ausserordentlich vielversprechend ist und sich
für den regulären klinischen Einsatz mehr als empfiehlt.

15 Es sei dabei auch darauf hingewiesen, dass neben den eingangs erwähnten Effekten
der Chlordioxid-Gabe möglicherweise noch weitere, weniger gut untersuchte
Wirkungen eine Rolle spielen können. Insbesondere deuten immer mehr Erkenntnisse
darauf hin, dass die Verabreichung der erfindungsgemässen ClO₂-Lösung zu einer
Erhöhung des Sauerstoff-Partialdrucks in den Blutkapillaren und generell in schlecht
mit Blut versorgten Geweben führen und dadurch insbesondere auch den Mitochon-
20 drien dringend benötigten Sauerstoff unmittelbar zur Verfügung stellen kann. Dies
könnte u.U. gerade bei immunkompromittierten Patienten sowie bei der erfolgrei-
chen Behandlung von Sepsis (Blutvergiftung) eine entscheidende Rolle spielen.

25 Chlordioxid scheint sich in den physiologischen Körperflüssigkeiten ausserdem positiv
auf einen zu niedrigen Blut-pH-Wert auszuwirken. Jedenfalls haben Versuche
gezeigt, dass sich ein Blut-pH-Wert von ca. pH 7.25 auf ca. pH 7.35 erhöhen Hess,
wobei im Einzelnen noch nicht restlos geklärt ist, auf welche Mechanismen diese
pH-Erhöhung zurückzuführen ist.

PATENTANSPRÜCHE

1. Chlordioxid in wässriger Lösung, wobei die Lösung steril und pyrogenfrei ist und 5 bis 1000 mg/l (ppm) gelöstes Chlordioxid (ClO₂) enthält und im gebrauchsfertigen Zustand frei ist von Chlorat-Ionen, Salzsäure und gasförmigem Chlor oder diese Komponenten in einer Konzentration von jeweils maximal 1% der Chlordioxidkonzentration enthält, zur Verwendung als Therapeutikum in der systemischen Behandlung von viralen oder mikrobiellen Infektionen des menschlichen oder tierischen Körpers.
2. Chlordioxidlösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine oder mehrere der folgenden Komponenten enthält:
- a) 3 bis 10 g/l eines ionischen Tonizitätsregulators aus der Gruppe NaCl und KCl; oder eines nicht-ionischen Tonizitätsregulators aus der Gruppe Monosaccharide, Disaccharide, Oligosaccharide, und Polyole niedrigen Molekulargewichtes; oder eines Gemisches der vorgenannten Komponenten;
 - b) einen pH-Regulator in Form eines pH-Puffer-Systems, eingestellt auf einen Wert im Bereich von pH 5.0 - 7.5;
 - c) 0.1 bis 20 g/l Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Dimethylsulfon (MSM).
3. Chlordioxidlösung nach Anspruch 1 oder 2, adaptiert als isotonische Injektions- oder Infusionslösung.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung auf der Basis der Chlordioxidlösung nach Anspruch 3, zur Verwendung als Therapeutikum in der systemischen Behandlung von viralen oder mikrobiellen Infektionen des menschlichen oder tierischen Körpers.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass als nicht-ionischer Tonizitätsregulator mindestens ein Mono- oder Disaccharid aus der Gruppe: Glucose, Fructose, Saccharose, Mannose, und/oder mindestens ein niedermolekularer Polyol aus der Gruppe: Glycerol, Erythritol, Lactitol, Mannitol, Sorbitol, Inositol, Xylitol, Threitol und Maltitol enthalten ist.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4, zur Verwendung als Therapeutikum in der systemischen parenteralen Behandlung von viralen, bakteriellen oder durch Pilze, Plasmodien oder Protozoen ausgelösten Infektionskrankheiten des menschlichen oder tierischen Körpers.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4, zur Verwendung als Therapeutikum in der Behandlung von Borreliose, Tetanus oder Blutvergiftung.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 4, zur Verwendung als Therapeutikum in Form einer oral applizierbaren Lösung, oder in Form einer Injektionslösung zur subkutanen, intramuskulären oder intravenösen Verabreichung, oder in Form einer Infusionslösung zur intravenösen Verabreichung.

5

9. Kombination der pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 4 mit einer oral und/oder topisch anwendbaren, 5 - 1000 ppm ClO₂ enthaltenden Chlordioxidlösung, zur Verwendung als Therapeutikum in der systemischen Behandlung von viralen oder mikrobiellen Infektionen des menschlichen oder

10

tierischen Körpers.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2018/059052

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	A61K33/20	A61P31/00	A61P31/04	A61P31/10	A61P33/06
	A61P31/12	A61K9/08	A61K9/00		
ADD.	A61K47/02	A61K47/20	A61K47/26		
According to International Patent Classification (IPC) onto both national Classification and IPC					

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (Classification System followed by Classification Symbols) A61K
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal , WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
X	Andreas Ludwig Kalcker: "Gesundheit verboten" , March 2017 (2017-03) , Das Neue Licht / Jim Humble Verlag, Roermond, XP002782877 , ISBN : 9789088791567 pages 43-66, 139-387 ,419 ,441-444,	1-9
Y	S. 52-56, 139 , 143-144, 146-147 , 158-181 , 213 , 224-226, 237-238, 245-246, 264-265 , 274-281 , 302-303 , 307-310, 312-313 , 383-387 , 419 , 443	1-9
Y	----- US 2004/104127 AI (ROJAS JUAN LUIS ARAYA [CL]) 3 June 2004 (2004-06-03) Paragraphen 0013, 0014, 0022 , 0047 ; Ansprüche 1, 4 ----- -/--	1-9

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general State of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 13 July 2018	Date of mailing of the international search report 20/07/2018
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Schei the, Rupert

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2018/059052

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
Y	wo 2011/086579 AI (PROPHYLAXIS [IN]) 21 July 2011 (2011-07-21) S. 8, Z. 17-21 ; Bei spi el e ; Anspruch 7 -----	1-9
Y	EP 2 926 819 AI (LIU XUEWU [CN]) 7 October 2015 (2015-10-07) Paragraph 0091 ; Bei spi el 11 ; Ansprüche 7, 8, 13, 17, 18 -----	1-9
Y	US 5 252 343 A (KROSS ROBERT D [US]) 12 October 1993 (1993-10-12) Spal t e 2, Z. 29-56; Spal t e 3, Z. 27-49 ; Ansprüche -----	1-9
T	Anonymous: "FDA Warns Consumers of Seri ous Harm from Dri nki ng Mi racl e Mi neral Sol uti on (MMS) ", , 30 July 2010 (2010-07-30) , XP055486143 , Retri eved from the Internet: URL: https ://www.pharmpro. com/news/2010/07/ f da-warns -consumers -seri ous-harm-dr i nki ng- mi racl e-mi neral - Sol uti on-mms [retri eved on 2018-06-20] the whol e document -----	
T	Anonymous: "BfR rät von der Ei nnahme des Produkts "Mi racl e Mi neral Suppl ement" ("MMS") ab" , , 2 July 2012 (2012-07-02) , XP055486271 , Retri eved from the Internet: URL: http: //www. bfr.bund.de/cm/343/bfr-raet -von-der-ei nnahme-des -produkt s-mi racl e-mi n eral -suppl ement-mrns-ab.pdf [retri eved on 2018-06-20] the whol e document -----	
T	Anonymous: "Bundesi nsti tut für Arzneimi ttel und Medi zi nprodukte stuft zwei "Mi racl e Mi neral Suppl ement" -Produkte als zul assungspfl i chti g und bedenkl i ch ei n" , BfArM Presse , 26 February 2015 (2015-02-26) , XP055489398, Retri eved from the Internet: URL: https ://www.bfarm.de/SharedDocs/Presse mittei l ungen/DE/2015/pm3-2015 .html [retri eved on 2018-07-02] the whol e document -----	
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2018/059052

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No.
T	<p>Anonymous: "Verordnung über Trinkwasser und über Wasser für Lebensmittel betriebe (Trinkwasserverordnung - TrinkwV)", BGBl, 5 December 1990 (1990-12-05), XP055489433, Retrieved from the Internet: URL: https://www.bmi.bund.de/publikationen/trinkwasser/Sonstige%20Dokumente/Alte%20TV0.pdf [Retrieved on 2018-07-02] Anlage 3</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2018/059052
--

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004104127 AI	03-06-2004	CL 2002002762 AI US 2004104127 AI	14-01-2005 03-06-2004

Wo 2011086579 AI	21-07 -2011	NONE	

EP 2926819 AI	07-10 -2015	CN 103040860 A EP 2926819 AI JP 6141997 B2 JP 2016500114 A US 2015335678 AI Wo 2014082514 AI	17-04-2013 07-10-2015 07-06-2017 07-01-2016 26-11-2015 05-06-2014

US 5252343 A	12-10 -1993	AT 174510 T AU 3815193 A CA 2131888 C DE 69322624 DI DE 69322624 T2 DK 0630253 T3 EP 0630253 AI ES 2128422 T3 JP H07504918 A NZ 251223 A US 5252343 A wo 9318781 AI	15-01-1999 21-10-1993 08-07-1997 28-01-1999 22-07-1999 23-08-1999 28-12-1994 16-05-1999 01-06-1995 26-07-1996 12-10-1993 30-09-1993

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES					
INV.	A61K33/20	A61P31/00	A61P31/04	A61P31/10	A61P33/06
	A61P31/12	A61K9/08	A61K9/00		
ADD.	A61K47/02	A61K47/20	A61K47/26		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC					

B. RECHERCHIERTE GEBIETE
Recherchiertes Mindestprüfgebiet (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfgebiet gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	Andreas Ludwig Kalcker: "Gesundheit verboten", März 2017 (2017-03), Das Neue Licht / Jim Humble Verlag, Roermond, XP002782877, ISBN: 9789088791567 Seiten 43-66, 139-387, 419, 441-444,	1-9
Y	S. 52-56, 139, 143-144, 146-147, 158-181, 213, 224-226, 237-238, 245-246, 264-265, 274-281, 302-303, 307-310, 312-313, 383-387, 419, 443	1-9
Y	US 2004/104127 AI (ROJAS JUAN LUIS ARAYA [CL]) 3. Juni 2004 (2004-06-03) Paragrafen 0013, 0014, 0022, 0047; Ansprüche 1, 4	1-9



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
--	--

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 13. Juli 2018	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 20/07/2018
--	--

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Schei the, Rupert
--	--

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	wo 2011/086579 AI (PROPHYLAXIS [IN]) 21. Juli 2011 (2011-07-21) S. 8, Z. 17-21 ; Bei spi e l e ; Anspruch 7 -----	1-9
Y	EP 2 926 819 AI (LIU XUEWU [CN]) 7. Oktober 2015 (2015-10-07) Paragraph 0091 ; Bei spi e l 11 ; Ansprüche 7, 8, 13, 17, 18 -----	1-9
Y	US 5 252 343 A (KROSS ROBERT D [US]) 12. Oktober 1993 (1993-10-12) Spal t e 2, Z. 29-56; Spal t e 3, Z. 27-49 ; Ansprüche -----	1-9
T	Anonymous : "FDA Warns Consumers of Serious Harm from Drinki ng Mi racl e Mi neral Sol uti on (MMS) ", , 30. Juli 2010 (2010-07-30) , XP055486143 , Gefunden im Internet: URL: https ://www.pharmpro. com/news/2010/07/ fda-warns -consumers -seri ous -harm-dr i nki ng- mi racl e-mi neral -Sol uti on-mms [gefunden am 2018-06-20] das ganze Dokument -----	
T	Anonymous : "BfR rät von der Ei nnahme des Produkts "Mi racl e Mi neral Suppl ement" ("MMS") ab" , , 2. Juli 2012 (2012-07-02) , XP055486271 , Gefunden im Internet: URL: http: //www. bfr.bund.de/cm/343/bfr-raet -von-der-ei nnahme-des -produkt s-mi racl e-mi n eral -suppl ement-mrns-ab.pdf [gefunden am 2018-06-20] das ganze Dokument -----	
T	Anonymous : "Bundesi nsti tut für Arzneimi ttel und Medi zi nprodukte stuft zwei "Mi racl e Mi neral Suppl ement" -Produkte als zul assungspfl i chti g und bedenkl i ch ein" , BfArM Presse, 26. Februar 2015 (2015-02-26) , XP055489398, Gefunden im Internet: URL: https ://www.bfarm.de/SharedDocs/Presse mittei l ungen/DE/2015/pm3-2015 .html [gefunden am 2018-07-02] das ganze Dokument -----	
	-/- .	

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
T	<p>Anonymous: "Verordnung über Trinkwasser und über Wasser für Lebensmittel betriebe (Trinkwasserverordnung - TrinkwV)", BGBl, 5. Dezember 1990 (1990-12-05), XP055489433, Gefunden im Internet: URLr https://www.ihph.de/publikationen/trinkwvero/Sonstige%20Dokumente/Alte%20TV0.pdf [gefunden am 2018-07-02] Anlage 3</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2018/059052

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2004104127 AI	03-06-2004	CL 2002002762 AI US 2004104127 AI	14-01-2005 03-06-2004

WO 2011086579 AI	21-07-2011	KEINE	

EP 2926819 AI	07-10-2015	CN 103040860 A EP 2926819 AI JP 6141997 B2 JP 2016500114 A US 2015335678 AI Wo 2014082514 AI	17-04-2013 07-10-2015 07-06-2017 07-01-2016 26-11-2015 05-06-2014

US 5252343 A	12-10-1993	AT 174510 T AU 3815193 A CA 2131888 C DE 69322624 D1 DE 69322624 T2 DK 0630253 T3 EP 0630253 AI ES 2128422 T3 JP H07504918 A NZ 251223 A US 5252343 A wo 9318781 AI	15-01-1999 21-10-1993 08-07-1997 28-01-1999 22-07-1999 23-08-1999 28-12-1994 16-05-1999 01-06-1995 26-07-1996 12-10-1993 30-09-1993
