



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH 713 095 B1**

(51) Int. Cl.: **A61K 33/20** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT**

(21) Anmeldenummer: 00474/17

(22) Anmeldedatum: 07.04.2017

(24) Patent erteilt: 30.04.2018

(45) Patentschrift veröffentlicht: 30.04.2018

(73) Inhaber:
Schweizer Zentrum für wissenschaftliche Forschung,
Innovation und Entwicklung, Churerstrasse 35
9470 Buchs (CH)

(72) Erfinder:
Andreas Ludwig Kalcker, 9470 Buchs (CH)

(74) Vertreter:
BOGENSBERGER Patent- & Markenbüro Dr. Burkhard
Bogensberger, Fallsgasse 7
9492 Eschen (LI)

(54) **Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Entzündungen.**

(57) Die Erfindung bezieht sich auf eine pharmazeutische Zusammensetzung auf der Basis einer wässrigen Lösung von Chlordioxid, zur Verwendung in der lokalen oder systemischen Behandlung von inneren akuten oder chronischen Entzündungen und dadurch hervorgerufenen, klinisch relevanten Symptomen oder Zuständen des menschlichen oder tierischen Organismus. Sie enthält 5 bis 1000 mg/l (ppm) gelöstes Chlordioxid (ClO₂) und ist im gebrauchsfertigen Zustand im Wesentlichen frei von Chlorat-Ionen, Salzsäure und gasförmigem Chlor oder enthält diese Komponenten in einer Konzentration von jeweils maximal 1 mg/L (1 ppm).

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine pharmazeutische Zusammensetzung in flüssiger Form zur Behandlung von Entzündungen und entzündlichen Zuständen im menschlichen oder tierischen Körper.

Stand der Technik

[0002] Seit fast hundert Jahren wird Chlordioxid als wirksames, antimikrobielles Agens eingesetzt, wobei sich die Anwendungen bislang vor allem auf die Oberflächendesinfektion und Wasserhygienisierung beschränkt haben. 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.

[0003] US 5 252 343 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 keine wie immer gearteten Schadstoffe entstanden sind und keine potenziell gesundheitsgefährdenden Abbauprodukte des ClO₂ in relevanten Konzentrationen nachweisbar waren.

[0004] Zu den möglichen Wirkmechanismen von ClO₂ in Bezug auf Proteine, Aminosäuren, Nukleinsäuren, Polysaccharide, Lipide, Lipidmembranen, Bakterien, Sporen, Viren, 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, demzufolge viele Krankheiten als durch freie Sauerstoff- oder Stickstoffoxidradikale verursacht angesehen werden und die Therapie daher auf eine Eliminierung solcher freier Radikale – in der Fachliteratur auch als «reaktive oxidative Spezies» (ROS) bezeichnet – durch die Gabe von Antioxidantien abzielt.

[0005] In seinem Review «Oxidative Shielding or Oxidative Stress?» aus dem Jahre 2012 (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2012, Vol. 342, No. 3, pp 608–618) versucht Robert Naviaux diesem Umstand nachzugehen und zeigt auf, 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.

[0006] Entzündungen sind ein essentieller Teil der hochkomplexen Immunabwehr des menschlichen und tierischen Organismus und dienen – sehr vereinfacht gesagt – vor allem dem Erkennen und Entfernen geschädigter oder infizierter Zellen des menschlichen oder tierischen Körpers sowie dem Abtransport der Zelldebris abgestorbener Zellen. Dabei kommt vor allem den Mitochondrien sowohl als Energielieferanten als auch als Hersteller reaktiver oxidativer Spezies (ROS) und wichtiger Signalmoleküle einerseits sowie den Makrophagen als Fresszellen und Modulatoren der Immunabwehr andererseits eine überragende Bedeutung zu.

[0007] Es kann jedoch im Zuge von Krankheit oder einer geschwächten Immunabwehr zu überschiessenden, aus dem Gleichgewicht laufenden Entzündungsreaktionen kommen, die dazu führen, dass nicht nur krankes Gewebe, sondern auch gesundes Gewebe in einem klinisch relevanten Ausmass attackiert und geschädigt wird, beispielsweise durch die ROS aus den Mitochondrien, was in der Folge zu verschiedensten Krankheiten, einschliesslich von Krebs, führen kann. Eine gestörte oder geschwächte Immunabwehr kann auch die mittelbare oder unmittelbare Folge von Medikamentenkonsum sein, wobei ein zu langsamer Abbau der Wirkstoffe und/oder Begleitstoffe durch Anhäufungen solcher Stoffe in und ausserhalb von Geweben zusätzliche unerwünschte Wirkungen nach sich ziehen kann. Es ist daher eines der vordringlichsten Ziele moderner Immunologie, diesem Umstand entgegenzuwirken, um die gewünschte Balance an destruktiven und regenerativen Vorgängen der Immunabwehr wiederherzustellen.

[0008] Zum möglichen Wirkmechanismus von ClO₂:

[0009] Chlordioxid ist selbst ein Vertreter solcher ROS, hat aber ein anderes Wirkungsspektrum als die von den Mitochondrien erzeugten ROS. Wie die systemische oder topische Verabreichung therapeutischer Dosen von ClO₂ in das Geschehen der Immunabwehr im Detail eingreift, ist gegenwärtig nicht vollständig bekannt.

[0010] Jedoch zeigt die einschlägige Fachliteratur auf, dass Chlordioxid, im Gegensatz zu Chlorit- und Chlorat-Ionen, nicht wahllos jegliches organische Material angreift, sondern 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 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 aufeinander folgenden Stufen oxidiert werden.

[0011] Untersuchungen an Modellorganismen in vitro zeigen ausserdem auf, dass antivirale Effekte durch die Gabe von ClO₂-Lösung vermutlich dadurch 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 entweder die Transkription der Viren-RNA oder -DNA nicht mehr ordnungsgemäss funktioniert oder das Assembling der Viruspartikel gestört wird.

[0012] Bei der antibakteriellen und antifungalen Wirkung scheint die Fachwelt erkannt zu haben, dass dieser mikrobizide 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. Tunnelproteinen, eine unspezifische Durchlässigkeit der Membranen für bestimmte Ionen verursacht wird, wodurch die Zellen, Organellen und/oder auch Bakteriensporen ihr Membranpotenzial nicht mehr aufrechterhalten können und daran zugrunde gehen.

[0013] 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, rasche Eliminieren einzelner, geschädigter, insbesondere infizierter Zellen, um eine rasche Vermehrung der Erreger zu behindern, zum Wohl des Gesamtorganismus.

[0014] Noszticzius et al., beschreiben in ihrem Paper «Chlorine Dioxide Is a Size-Selective Antimicrobial Agent» (Noszticzius Z, Wittmann M, Kály-Kullai K, Beregvári Z, Kiss I, et al., 2013, PLoS ONE 8(11): e79 157. doi: 10.1371/journal.pone.0079 157) 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 vonstattengeht 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.

[0015] 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.

[0016] Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die Gedanken von Naviaux einerseits und von Noszticzius et al. andererseits aufzugreifen und eine wasserbasierte Zusammensetzung bereitzustellen, die hochreines Chlordioxid als oxidatives Agens enthält und zur systemischen wie topischen Behandlung klinisch relevanter akuter oder chronischer Entzündungen, speziell auch im Bereich des Urogenitaltrakts und der Anorektal-Region, bei Mensch und Tier, geeignet 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

[0017] Obwohl sich die Ergebnisse von Noszticzius et al. nur auf die äusserliche Behandlung von Entzündungen und Wunden der Haut beziehen, so wurden diese Erkenntnisse im Rahmen der vorliegenden Erfindung dennoch aufgegriffen und auf ihre Übertragbarkeit auf die systemische Anwendung zur Bekämpfung von inneren, klinisch relevanten, akuten und chronischen Entzündungen und damit einhergehenden Erkrankungen mittels Darm- und Blasenspülungen überprüft und getestet. Ein spezieller Fokus wurde dabei auf die Behandlung solcher Entzündungen gelegt, die mit herkömmlicher medikamentöser Therapie nur schwer oder gar nicht behandelbar sind. Im Einklang mit den reaktionskinetischen Erkenntnissen aus der topischen Anwendung von Noszticzius et al. konnte im Zuge der Entwicklung der vorliegenden Erfindung bestätigt werden, dass entgegen den Befürchtungen weiter Teile der Fachwelt eine therapeutische Anwendung von reaktiven oxidativen Spezies wie ClO₂, im vorliegenden Fall hauptsächlich anorektale oder intraurethrale Spülungen sowie intravenöse Infusionen, gegebenenfalls in Kombination mit oraler Anwendung, keineswegs von unerwünschten oder gar schädigenden Wirkungen begleitet sein muss. Tatsächlich scheinen sich in der Literatur bis dato auch keine derartigen Berichte 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.

[0018] Unter «inneren» Entzündungen sollen in diesem Zusammenhang jene Entzündungen und entzündlichen Zustände verstanden werden, die sich nicht oder nicht ausschliesslich an der äusseren Körperoberfläche, d.h. an der Haut bzw. in den äusseren Hautschichten, abspielen, sondern die in darunter liegenden Geweben, inneren Organen, Schleimhäuten, Gelenken, Körperflüssigkeiten, Blutgefässen, Nerven, Knochen, etc. aktiv sind.

[0019] Im Zusammenhang mit der therapeutischen Anwendung bei Entzündungen könnte die Wechselwirkung mit Histaminen, Thiolen und Phenolen eine Rolle spielen. Wird ClO₂ ausserdem gleichzeitig mit DMSO oder MSM (Dimethylsulfon) verabreicht, so ergibt sich daraus eine abgeschwächte, besser kontrollierbare oxidative Intervention bei gleichzeitigem Dämpfen des im kranken Organismus des Patienten vorherrschenden oxidativen Stresses sowie einer Unterdrückung der Bildung von Superoxiden und Wasserstoffperoxid durch die Mitochondrien. Des Weiteren gilt es zu bedenken, dass bei den Spülungen des Darmtrakts oder der Harnröhre und der Harnblase gleichzeitig auch die antiviralen und anti-mikrobiellen Effekte des ClO₂ zum Tragen kommen und den kurativen Effekt dieser Behandlungsmethode gegebenenfalls erheblich unterstützen können. Auch lässt sich mit einer erfindungsgemässen Darmspülung das Mikrobiom des Darmtrakts gezielt beeinflussen und für eine Regeneration einer gesunden Darmflora in günstiger Weise vorbereiten.

[0020] Die Reaktionsprodukte auf Seiten des ClO₂ sind in physiologischen Flüssigkeiten letzten Endes NaCl und Wasser.

[0021] In einer Ausführungsform bezieht sich die Erfindung daher auf eine pharmazeutische Zusammensetzung, die bevorzugt hochreines Chlordioxid (ClO₂) in einem wässrigen Medium enthält und für eine systemische Anwendung in Form von Lösungen zum therapeutischen Spülen von Darm, Harnleiter und/oder Harnblase geeignet ist.

[0022] 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.

[0023] «Hochrein» bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Zusammensetzung im Wesentlichen frei ist von Chlorgas, Salzsäure und Chlorationen. 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 6 V 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, Chlorgas und Salzsäure liegen in der frisch hergestellten, konzentrierten CDL (1000–2000 ppm ClO₂) typischerweise in einem Bereich von jeweils maximal 10–20 ppm und in der gebrauchsfertigen, verdünnten CDL bei maximal 1–2 ppm oder darunter.

[0024] Der Vorteil einer hochreinen CDL besteht vor allem darin, dass die Möglichkeit allfälliger unerwünschter Wirkungen, die für Na-Chlorit und vor allem für Na-Chlorat in der Fachliteratur beschrieben werden, noch weiter gesenkt wird, was vor allem für Formulierungen und Zusammensetzungen von besonderer Bedeutung ist, die als Infusionslösungen oder Injektionslösungen eingesetzt werden sollen.

[0025] Eine erfindungsgemässe Zusammensetzung, die neben äusserlicher, topischer Anwendung vor allem für systemische, innere Anwendungen in Form von Darm- oder Blasenspülungen geeignet sein soll, kann einen Tonizitätsregulator enthalten, der es erlaubt, die Lösung isotonisch einzustellen. Als Tonizitätsregulatoren kommen ionische Substanzen wie 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 und Mannose ausgewählt und die Polyole bevorzugt aus der Gruppe: Glycerol, Erythritol, Mannitol, Sorbitol, Inositol, Xylitol, Threitol und Maltitol.

[0026] Eine isotonische Kochsalzlösung enthält 9 g NaCl pro Liter Wasser (0.9%), die daraus entstehende Osmolarität von 290–300 mosmol/l entspricht der Osmolarität des Blutes, die auch mittels KCl oder einem Gemisch aus zwei oder mehreren der erwähnten ionischen und nicht-ionischen Tonizitätsregulatoren eingestellt werden kann.

[0027] 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 Phosphatpuffer (z.B. PBS) angesehen. Auch wenn Studien in vitro gezeigt haben, dass für manche Anwendungszwecke ein höherer pH der CDL von Vorteil wäre, so ist doch bei Injektionslösungen vordringlich auf eine Kompatibilität mit dem Blut-pH-Wert zu achten. Für andere Anwendungen, beispielsweise rektale Einläufe, Darmspülungen, Blasen- und/oder Harnröhre-Spülungen können auch höhere oder gegebenenfalls niedrigere pH-Werte eingestellt werden.

[0028] Für die erfindungsgemässen Zusammensetzungen, insbesondere jene, die für eine längere, wiederkehrende Anwendung vorgesehen sind, kann der Zusatz weiterer Komponenten aus der Gruppe der Konservierungsstoffe, Vitamine, Mineralsalze und Spurenelemente von Vorteil sein.

[0029] Die erfindungsgemässe CDL kann als Konzentrat mit einem ClO₂-Gehalt von typischerweise 1000–2000 ppm hergestellt werden, welches typischerweise unter aseptischen Bedingungen in 25 ml Glasampullen aus braunem Standard-Ampullenglas abgefüllt und bis zur Verwendung bei ca. 8 °C gelagert wird. Das Konzentrat kann ferner 1–5 Gew.% (10–50 g/L) an DMSO oder MSM (Methylsulfonylmethan, Dimethylsulfon), 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 verbessert der Zusatz dieser schwefelhaltigen Komponenten die Lagerstabilität der konzentrierten Lösung.

[0030] Die Lagerstabilität einer konzentrierten ClO₂-Lösung mit 1% DMSO-Zusatz beträgt mindestens 12 Monate bei einem Aktivitätsverlust an verfügbarem ClO₂ von max. 10%. Das Konzentrat wird unmittelbar vor der Anwendung mit z.B. isotonischer, pH-neutraler oder gegebenenfalls bicarbonat-gepufferter, NaCl-Lösung um einen Faktor 2– 500 verdünnt, um die erwähnten ClO₂-Gehalte von typischerweise 5–1000 ppm einer gebrauchsfertigen Lösung einzustellen.

[0031] Zur Herstellung einer 50 ppm CDL wird unmittelbar vor der Behandlung eine 25 ml Glasampulle (1000 ppm) mit pH-neutraler oder vorzugsweise leicht alkalischer Kochsalzlösung (pH 7.3–7.5, mit Bicarbonatpuffer eingestellt), und auf

500 ml verdünnt, woraus eine ClO₂-Konzentration von ca. 50 ppm resultiert. Um eine 25 ppm CDL zuzubereiten, kann eine 25 ml Ampulle (1000 ppm) auf einen Liter verdünnt werden.

[0032] Mit Hilfe der erfindungsgemässen CDL lassen sich nicht nur die Entzündungen selbst behandeln, sondern auch damit häufig verbundene Begleiterscheinungen oder Symptome wie erhöhte lokale Körpertemperatur, Fieber, kleine Gewebsläsionen, Schmerzen, Rötungen, Schwellungen, Wucherungen, Verdickungen, Verhärtungen, Knoten, Geschwülste und Geschwüre. Beispiele solcher mit Entzündungen verbundenen Begleiterscheinungen und Symptome umfassen Anal- und Genitalwarzen, Analkrebs, Analfissuren, anorektale Abszesse, Appendicitis, Autismus, Zöliakie, Dickdarmkrebs, Darmträgheit, Morbus Crohn, Diarrhoe, Diverticulitis, Fäkalinkontinenz, Analfisteln, Blähungen, Hämorrhoiden, Morbus Hirschsprung, entzündliche Darmerkrankung (inflammatory bowel disease), intestinale Adhäsionen, intestinale Pseudoobstruktion, Reizdarm, Lactose-Intoleranz, «leaky gut» Syndrom, Lupus erythematosus, Darmpolypen, Proctitis, Rektalkrebs, Kurzdarmsyndrom, ulcerative Colitis, Darmverschlingung, Morbus Whipple, Nephritis, Prostatitis, Zystitis.

[0033] Ebenso lassen sich mit der erfindungsgemässen CDL Schäden an der Darmschleimhaut, beispielsweise hervorgerufen durch Chemo- oder Strahlentherapie, verringern und auch eine durch z.B. Antibiotika oder andere Medikamente pathologisch gestörte Darmflora positiv beeinflussen und regenerieren.

[0034] Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung noch besser verständlich machen und beispielhaft die Wirksamkeit der oxidativen Intervention mittels Chlordioxidlösung belegen. Es sei an dieser Stelle auch darauf hingewiesen, dass die Behandlungen in den nachfolgenden Patientenbeispielen entweder von Ärzten oder unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt wurden.

Beispiel 1: Behandlung von rheumatoider Arthritis

[0035] Eine 48jährige Frau wird seit Mai 2013 wegen Bluthochdrucks behandelt. Sie nimmt jeden Morgen eine Micardis plus* Tablette. Vor 20 Jahren wurde sie an der Schilddrüse operiert, ihre Leukozytenwerte sind konstant hoch, sind nach Ansicht des behandelnden Arztes aber tolerierbar.

[0036] Zusätzlich nimmt die Frau ThymanaxB als Antidepressivum.

[0037] Im Juli 2012 wurde an ihr erstmals eine rheumatoide Arthritis (RA) diagnostiziert und im Dezember 2012 durch Knochenszintigraphie bestätigt. Die Intensitäten an Ellbogen, Händen und Handgelenken, Knöcheln, Schultern und beiden Knien sind unterschiedlich.

[0038] Allgemeiner Zustand: Schmerzen und Steifheit in den Morgenstunden; Unfähigkeit, die Hände zu schliessen; Gehunfähigkeit auf den Fussspitzen; gelegentliche Übelkeit; Rötung, Schmerzen und erhöhte Temperatur in den Knöcheln, Händen, Handgelenken und im rechten Ellbogen; Schwierigkeiten bei der Durchführung von Bewegungen; Depressionen; keine erkennbaren Infektionen.

[0039] Einige Blutwerte vor Beginn der Behandlung mit CDL im Mai 2013:

Parameter	aktueller Wert	Referenzwert
Blutsenkung	19; 25	2–14 mm
Leukozyten	12 300; 15 700	3800–10 500/ul
Erythrocyten	4.88; 4.84	4.0–5.4 Mio/ul
alkalische Phosphatase	142; 127	130
Protein C	13.2; 14.2	8 mg/dl
Mittleres Thrombocyten-Volumen (MPV)	11.6	7.0–11.0 femtoliter
Glucose	111; 111	70–110 mg/dl
Gesamt-Cholesterin	204	200–220 mg/dl
HDL	40	≥ 40 mg/dl
LDL	132	≤ 160 mg/dl
Triglyzeride	160	< 150 mg/dl

[0040] Für die Therapie wurde eine hochreine Chlordioxidlösung, hergestellt mittels Elektrolyse aus einer NaCl-Lösung mit nachgeschaltetem Gaswaschverfahren und ohne Säurezusatz, als Infusionslösung verabreicht.

[0041] Um oxidativen Stress weitgehend zu vermeiden, wurde einem Konzentrat der wässrigen, hochreinen und pH-neutralen Chlordioxidlösung (Konzentration 1000 ppm) 1 Gew.% Dimethylsulfoxid als leicht retardierendes, oxidationsver-

zögerndes 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.

[0042] Unmittelbar vor der Behandlung wurde jeweils eine 25 ml-Glasampulle mit leicht alkalischer, isotonischer Kochsalzlösung (pH 7.3–7.5, mit Bicarbonatpuffer eingestellt), auf 500 ml verdünnt, woraus eine ClO₂-Konzentration von ca. 50 ppm resultierte. Die Konzentration von 50 ppm wurde photometrisch mittels eines Photometers HI96 771C von Hanna Instruments überprüft.

[0043] In den zwei Tagen vor Beginn der Behandlung wurde die CDL wiederholt topisch auf die Haut der Patientin aufgetragen, um eine allfällige allergische Reaktion zu testen. Da eine solche nicht erkennbar war, wurde die Behandlung im August 2013 begonnen.

[0044] Therapieprotokoll:

[0045] Insgesamt wurden in einem 3-Tage-Rhythmus innerhalb von 20 Tagen 8 mal 250 ml CDL mit einer Konzentration von 50 ppm ClO₂ intravenös verabreicht. Zu Beginn der Behandlung wurde eine Infusionsgeschwindigkeit von 2 bis 3 Tropfen pro Sekunde eingestellt, die nach dem Verbrauch von ca. der Hälfte des Flüssigkeitsvolumens auf 5 Tropfen pro Sekunde erhöht wurde.

[0046] Vom ersten Tag der Behandlung an erfolgte eine schrittweise Verbesserung. Die Patientin klagte anfangs drei- bis viermal über einen «Stich» in der Leber, worauf die Infusion für diesen Tag abgesetzt und am nächsten Tag fortgesetzt wurde. Doch danach hat sie diesen «Stich» in der Leber nicht mehr gefühlt.

[0047] Die fotografisch dokumentierte Verbesserung ist dramatisch. Nach den 20 Tagen der Behandlung kann sie wieder auf den Fussspitzen gehen, sie kann ohne Schmerzen Bewegungen ausführen, die zuvor aufgrund der Schmerzen unmöglich waren. Sie freut sich und ist guter Laune. Zur Unterdrückung der Restschmerzen nimmt sie zwar weiterhin nach Bedarf ein Schmerzmittel ein, aber sie kommt immer öfter den ganzen Tag über ohne Schmerzmittel aus.

[0048] Schon nach 14 Tagen der Behandlung konnte man visuell erkennen, dass die Schwellungen und Rötungen an den Handgelenken und im Ellbogenbereich deutlich zurückgegangen sind. Auch an den Fussgelenken sind die Schwellungen zurückgegangen. Nach 20 Tagen kann sie ihre Hände fast vollständig schliessen. Sie fühlt sich glücklich.

[0049] Als unerwarteter, positiver Nebeneffekt hat sich ein blutdrucksenkender Effekt eingestellt. Nach jeder Infusion sank der Blutdruck auf ein normales Niveau. Möglicherweise kann CDL daher auch zur gezielten Behandlung von Bluthochdruck eingesetzt werden.

Beispiel 2: Behandlung von Autismus

[0050] Zwei Kinder, männlich, 4 und 5 Jahre mit klinisch diagnostiziertem Autismus seit einem Jahr, wurden mit einer Chlordioxidlösung (CDL) entsprechend jener aus Beispiel 1 behandelt, mit dem Unterschied, dass die isotonische CDL pH neutral eingestellt war und: die ClO₂-Konzentration 25 ppm betrug.

[0051] Vor der Behandlung lag der ATEC Score (Bewertung des Schweregrades von Autismus) bei dem ersten Kind bei 56 und bei dem anderen bei 86, was laut Definition schwerem Autismus entspricht. Beide Kinder konnten oder wollten nicht sprechen und waren in ihrer Welt ohne soziale oder emotionale Bindung zu den Eltern. Das zweite Kind neigte ständig zur Selbstverletzung und musste mehrmals in der Notaufnahme behandelt werden.

[0052] Beide Kinder bekamen CDL Einläufe von 1 bis 2 Litern der hochreinen, pH-neutralen CDL, rektal verabreicht und zwar täglich über einen Zeitraum von 6 bzw. 14 Monaten. Die Konzentration der Lösungen war ca. 25 ppm.

[0053] Beide Kinder bekamen neben den täglichen Einläufen zusätzlich eine spezielle Diät ohne Gluten, ohne Milchprodukte und ohne Zucker verordnet.

[0054] Der ATEC Score ist durch die Behandlung bei dem ersten Kind auf 5 und bei dem zweiten Kind auf 7 gefallen. Beide haben wieder zu sprechen begonnen. Bis zu einem ATEC Score von 10 gilt ein Kind noch als normal.

[0055] Nach weiteren 4 Monaten nur mit Diät war kein Autismus mehr erkennbar und die beiden Kinder haben sich vollständig sozial integriert.

Beispiel 3 Niereninsuffizienz und Prostatitis

[0056] Ein männlicher Patient, 68 Jahre alt, leidet seit 5 Jahren an Hämaturie und Niereninsuffizienz und bekommt seit einem Jahr regelmässig Dialyse. Der Zustand seiner Harnblase bereitet ihm zusätzlich Probleme.

[0057] Die Therapie wurde mit einer oralen Behandlung von täglich 250 ml CDL, pH-neutral, 50 ppm ClO₂, eine Woche lang, begonnen. Der Patient sprach gut auf die Behandlung an, beschwerte sich allerdings noch zunächst über die zusätzliche Belastung und die dadurch verursachten Schmerzen seiner Harnblase. Er hat zusätzlich eine schwere Prostatitis mit einem PSA Wert von 15.5 ng/ml.

[0058] Danach wird entschieden, jeweils an 2 Tagen (Dienstag und Freitag) in der Woche eine intravenöse Behandlung mit hochreiner, isotonischer CDL, auf ca. pH 7.4 gepuffert, nach folgendem Schema vorzunehmen:

Woche 1	Montag	1 × 100 ml, 50 ppm
	Freitag	1 × 150 ml, 50 ppm
Woche 2	Montag	1 × 250 ml, 50 ppm
	Freitag	1 × 250 ml, 50 ppm
Woche 3	Montag	1 × 250 ml, 50 ppm
	Freitag	1 × 250 ml, 100 ppm
Woche 4	Montag	1 × 250 ml, 100 ppm
	Freitag	1 × 250 ml, 100 ppm

[0059] Zusätzlich wird nach jeder Behandlungswoche eine Blasenspülung mittels Urethral-Katheter gemacht. Dazu wird die hochreine, pH-neutrale Chlordioxidlösung mit 100 ppm ClO₂ verwendet. Die Blasenspülung wird mit 200ml CDL vorgenommen.

[0060] Resultat:

Bereits nach der ersten Behandlungswoche kann der Patient wieder fast schmerzfrei Wasser lassen. Nach 4 Wochen haben sich die meisten Blutwerte weitestgehend normalisiert, der PSA-Wert liegt bei 1, der Patient hat keine Hämaturie mehr und benötigt auch keine Dialyse mehr.

Beispiel 4: Fibromyalgie

[0061] a) Patientin weiblich, Alter 49 Jahre, klinische Diagnose: Fibromyalgie mit 14 Punkten, seit 4 Jahren.

[0062] Behandlung:

Täglicher Einlauf von 1–2 Liter ClO₂-Lösung, pH-neutral, mit 150 ppm ClO₂, auf 34 °C temperiert, über den Zeitraum von 2 Monaten.

[0063] Resultat:

Bereits nach 5 Tagen fühlt sich die Patientin subjektiv besser. Nach der 2-monatigen Behandlung ist eine deutliche Verbesserung des Zustandes feststellbar und die Patientin ist weitgehend beschwerdefrei. Es wurden keine auffälligen Nebenwirkungen beobachtet.

[0064] b) Patientin weiblich, 52 Jahre

[0065] Diagnose:

Schwere Fibromyalgie seit 5 Jahren, Patientin ist meist bettlägerig und arbeitsunfähig, hat starke Schmerzen und Depressionen; zusätzlich leidet sie unter Bluthochdruck, Osteoarthritis und Insulinresistenz.

[0066] Behandlung:

1 Woche lang zwei Einläufe täglich von 1–2 Liter CLD, pH-neutral, mit 150 ppm, auf 34 °C temperiert. Danach 1 Einlauf täglich à 1–2 Liter CLD, pH-neutral, mit 150 ppm, 34 °C, während 3 Monaten. Zusätzlich orale Einnahme von täglich 4 × 150 ml CLD à 40 ppm (hergestellt aus je 6 ml CLD-Konzentrat à 1000 ppm, verdünnt auf 150 ml Wasser).

[0067] Resultat:

Nach nur 3 Tagen hat die Patientin keine Schmerzen mehr und ist überglücklich. Es wird nach 1 Woche beschlossen, die Behandlung dennoch über den Zeitraum von 3 Monaten zu verlängern. Die Behandlung ist äusserst erfolgreich. Bei anschliessenden Untersuchungen wurde festgestellt, dass sich sowohl der hohe Blutdruck normalisiert hat, als auch die Insulinresistenz verschwunden ist. Die Gliederschmerzen der Osteoarthritis waren ebenfalls nicht mehr da und die Patientin wurde aus der Behandlung entlassen. Es wurden keine negativen Nebenwirkungen beobachtet.

Beispiel 5: Ulcerative Kolitis

[0068] Patientin weiblich, diagnostiziert seit 20 Jahren mit ulcerativer Kolitis.

[0069] Zustand vor der Behandlung:

Sehr starke Schmerzen, Patientin ist depressiv und suizidgefährdet, hat Schwierigkeiten bei Nahrungsaufnahme, starke Lebensmittel-Intoleranzen, schwere Schlafstörungen, ist arbeitsunfähig.

[0070] Behandlung:

Erste Woche zwei Einläufe täglich à 1–2 Liter CDL mit 100 ppm, 34 °C.

[0071] Zweite Woche zwei Einläufe täglich à 1–2 Liter CDL mit 150 ppm, 34 °C.

[0072] Dann 1 Woche Pause.

[0073] Anschliessend 3 Wochen lang ein Einlauf täglich à 1–2 Liter CDL mit 200 ppm, 34 °C.

[0074] Resultat:

Klare Verbesserung nach den ersten beiden Behandlungswochen und beschwerdefrei nach Abschluss der Behandlung. Es wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet. In der darauf folgenden Koloskopie war keine Kolitis mehr zu erkennen und auch die Darmschleimhaut wirkte normal.

Beispiel 6: chronische Blasenentzündung

[0075] Patient männlich, 67 Jahre.

[0076] Leidet unter schwerer chronischer Blasenentzündung, teilweise mit leichter Hämaturie und Prostata-Problemen. Der PSA-Wert liegt bei 15.5 ng/ml. Der Patient konnte kein Wasser halten und war aufgrund dieser Tatsache depressiv. Es wurde ein Katheter gelegt.

[0077] Behandlung:

1 intraurethrale Spülung täglich, mit 200 ml pH-neutraler CDL, 100 ppm, über einen Zeitraum von 30 Tagen.

[0078] Resultat:

Nach der Behandlung war der Patient schmerzfrei und hatte kein Blut mehr im Urin. Überraschenderweise haben sich auch seine zuvor erhöhten Nierenwerte von Harnstoff und Kreatinin wieder normalisiert. Der PSA Wert sank von 15.5 auf 3.5. Das Ergebnis wurde vom begleitenden Arzt als sehr zufriedenstellend bewertet. Es wurden keine auffälligen Nebenwirkungen beobachtet.

Beispiel 7: Leaky Gut-Syndrom

[0079] Patientin weiblich, 23 Jahre.

[0080] Diagnose:

Leaky Gut-Syndrom, Akne und Glutenunverträglichkeit.

[0081] Die Patientin beklagt sich über einen ständig geschwollenen Bauch, mit abwechselnd Durchfall oder Verstopfung, der Allergietest zeigt Glutenunverträglichkeit. Die schwere Akne im Gesicht belastet die junge Patientin zusätzlich in erheblichem Ausmass. Sie fühlt sich ständig müde und erschöpft und hat Konzentrationsschwierigkeiten.

[0082] Behandlung:

Es wird auf glutenfreie Diät umgestellt, weitgehend ohne Zucker und Milchprodukte.

[0083] In der 1. Woche werden zwei Einläufe täglich à 1–2 Liter CDL mit 100 ppm und 34 °C durchgeführt.

[0084] In der 2. Woche zwei Einläufe täglich à 1–2 Liter CDL mit 150 ppm, 34 °C. Danach 1 Woche Pause.

[0085] Anschliessend 3 Wochen lang ein Einlauf täglich mit 1–2 Liter CDL mit 200 ppm, 34 °C. Wieder 1 Woche Pause.

[0086] Danach 3 Wochen lang ein Einlauf täglich 1–2 Liter CDL mit 200 ppm, 34 °C.

[0087] Es wird zusätzlich auch 2–4 mal am Tag auf das Gesicht eine pH-neutrale, 200 ppm ClO₂ Lösung gesprüht.

[0088] Resultat:

Die Akne ist nach der Behandlung um ca. 80% zurückgegangen. Die Patientin hat mehr Energie und Konzentrationsvermögen und ist sehr zufrieden mit dem Ergebnis. Der Stuhlgang hat sich normalisiert. Die Diät wird weiterhin angewendet. Es wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung auf der Basis einer wässrigen Lösung von Chlordioxid, zur Verwendung in der lokalen oder systemischen Behandlung von inneren akuten oder chronischen Entzündungen des menschlichen oder tierischen Organismus, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösung steril und pyrogenfrei ist und 5 bis 1000 mg/l gelöstes Chlordioxid enthält, wobei die Zusammensetzung 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.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung 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 pH 7.3–7.5;
 - c) 0.1 bis 20 g/l Dirnethylsulfoxid oder Dimethylsulfon.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, adaptiert als Lösung zur rektalen Darmspülung, als Lösung zur Harnleiter- und Blasenspülung oder als isotonische Injektions- oder Infusionslösung.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, als Mittel zur Verwendung in der Behandlung von Symptomen oder Zuständen, die mit inneren Entzündungen in Zusammenhang stehen, ausgewählt aus der Gruppe: erhöhte lokale Körpertemperatur, Fieber, Gewebsläsionen, Schmerzen, Rötungen, Schwellungen, Wucherungen, Verdickungen, Verhärtungen, Knoten, Geschwülste und Geschwüre.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, als Mittel zur Verwendung in der Behandlung von klinisch relevanten Symptomen oder Zuständen, die mit inneren Entzündungen in Zusammenhang stehen, ausgewählt aus der Gruppe:
Anal- und Genitalwarzen, Analkrebs, Analfissuren, anorektale Abszesse, Appendicitis,, Zöliakie, Dickdarmkrebs, Darmträgheit, Morbus Crohn, Diarrhoe, Diverticulitis, Fäkalinkontinenz, Analfisteln, Blähungen, Hämorrhoiden, Morbus Hirschsprung, entzündliche Darmerkrankung, Inflammatory Bowel Disease, intestinale Adhäsionen, intestinale Pseudoobstruction, Reizdarm, Lactose-Intoleranz, «leaky gut»-Syndrom, Lupus erythematosus, Darmpolypen, Proctitis, Rektalkrebs, Kurzdarmsyndrom, ulcerative Colitis, Darmverschlingung, Morbus Whipple, Nephritis, Prostatitis, Zystitis.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, als Mittel zur Verwendung in der Behandlung von Schäden an der Darmschleimhaut, hervorgerufen durch Chemo- oder Strahlentherapie und/oder zur Regeneration einer pathologisch gestörten Darmflora.
7. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, als Mittel zur Verwendung in der Behandlung von Autismus.
8. Kombination enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3 und eine oral anwendbare Chlordinoxidlösung von 5–1000 ppm.