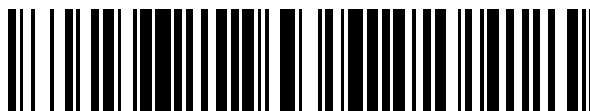


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 675**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/04 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 47/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06781064 .8**

96 Fecha de presentación: **13.07.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1905453**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2008**

54 Título: **Composición conservante para uso oftálmico**

30 Prioridad:

13.07.2005 JP 2005204472

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

27.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

27.12.2012

73 Titular/es:

**SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9-19, SHIMOSHINJO 3-CHOME
HIGASHIYODOGAWA-KU
OSAKA-SHI, OSAKA 533-8651, JP**

72 Inventor/es:

**KIMURA, AKIO;
TAKADA, KOICHI y
OKEMOTO, MIKIKO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 393 675 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

Composición conservante para uso oftálmico.

La presente invención se refiere a una composición conservante para uso oftálmico que comprende un clorito y un estabilizante para el clorito, y a un preparado líquido para uso oftálmico que comprende la composición.

- 5 Los colirios se administran directamente a unos órganos sensibles del cuerpo humano denominado ojos, y además, las lentes de contacto se utilizan también en una situación en la que están directamente en contacto con los ojos. Por lo tanto, se debe prestar atención a los componentes que van a formularse en colirios o soluciones salinas para lentes de contacto desde el punto de vista de la seguridad. En particular, la irritación de los ojos, los efectos secundarios y similares deben tenerse en cuenta.
- 10 Como componente conservante de colirios se han puesto en uso práctico, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido sórbico y similares, y como componente conservante de soluciones salinas para lentes de contacto, por ejemplo, polihexametileno biguanida (PHMB), Polyquad, peróxido de hidrógeno, Purite (dióxido de cloro estabilizado) y similares.

- 15 El cloruro de benzalconio o cloruro de bencetonio tiene un efecto conservante excelente, sin embargo, cuando aumenta su concentración, puede producirse a veces un trastorno de la córnea. Por lo tanto, su concentración cuando se utiliza se limita a un cierto grado. Además, estos conservantes a veces pueden causar la alteración de los efectos debido a la reacción química con un aditivo ácido, y también tienen una propiedad de adsorberse fácilmente en recipientes de colirios o filtros de filtración. El ácido sórbico es menos probable que se adsorba en los recipientes de colirios, sin embargo, su efecto conservante no es suficiente y, además, su estabilidad disminuye en función del pH, por lo tanto, la formulación de los mismos en los colirios se limita a un cierto grado. Por otra parte, los conservantes peróxido tales como el peróxido de hidrógeno presentan excelentes efectos de desinfección y lavado cuando se formulan en soluciones salinas para lentes de contacto, sin embargo, se necesita que estén neutralizados debido a su irritabilidad.
- 20

- 25 Un clorito es un compuesto que tiene el ion ClO_2^- , y especialmente se utiliza clorito de sodio como desinfectante para el agua potable o similares. Sin embargo, se sabe que cuando se descompone un clorito, se genera dióxido de cloro que tiene una fuerte acción oxidante puede producir irritación en los ojos, piel, vías respiratorias, etc. Por otra parte, la solicitud de patente JP-A-3-164402 describe una invención que se refiere a un método para producir dióxido de cloro y una composición desinfectante, en el que se genera dióxido de cloro a partir de un precursor de dióxido de cloro, tal como un clorito utilizando un metal de transición y por lo tanto las lentes de contacto y similares se desinfectan y se lavan aprovechando la fuerte acción desinfectante de dióxido de cloro.

- 30 La patente de EE.UU. nº 5.648.074 describe composiciones y métodos para desinfectar lentes de contacto y reducir la formación de depósitos proteicos. El documento US 2004/075435 A1 describe composiciones conservadas que contienen ciclodextrina. La patente EP 0 196 075 A2 describe un sistema de limpieza para lentes de contacto y un procedimiento para limpiar las mismas.

- 35 El dióxido de cloro es un agente oxidante fuerte como el peróxido de hidrógeno y se sabe que tiene alta irritabilidad para los ojos, la piel, etc. Por lo tanto, cuando se utiliza un clorito como componente conservante para uso oftálmico, es importante evitar la generación de dióxido de cloro aumentando de este modo la seguridad.

- 40 Los presentes inventores estudiaron estabilizantes para evitar la generación de dióxido de cloro de diversas maneras, y como resultado, encontraron que un preparado líquido para uso oftálmico que contiene una composición conservante para uso oftálmico que comprende un clorito como componente conservante, y al menos un estabilizante seleccionado de creatinina, geraniol, sulfato de oxiquinolina y polisorbato 80 puede impedir la generación de dióxido de cloro, y por lo tanto es excelente en seguridad y presenta un efecto conservante mantenido durante un período prolongado de tiempo.

Es decir, la presente invención se refiere a:

- (1) una composición conservante para uso oftálmico que comprende un clorito y al menos un estabilizante seleccionado entre los puntos 1) a 4) siguientes:
- 45 1) creatinina;
- 2) geraniol;
- 3) sulfato de oxiquinolina; y
- 4) polisorbato 80;
- 50 (2) la composición conservante para uso oftálmico según el punto (1) anterior que comprende además acetato de tocoferol, en la que el estabilizante es polisorbato 80;

- (3) la composición conservante para uso oftálmico según el punto (1) o (2) anterior, en la que el clorito es clorito sódico;
- (4) un preparado líquido para uso oftálmico que comprende la composición conservante para uso oftálmico según una cualquiera de los puntos (1) a (3) anteriores;
- 5 (5) un preparado líquido para uso oftálmico según el punto (4) anterior, en el que el preparado comprende 0,00001 a 1% (p/v) de un clorito y al menos un estabilizante seleccionado entre los puntos 1) a 4) siguientes:
- 1) de 0,0001 a 5% (p/v) de creatinina;
- 2) 0,00001 a 0,05% (p/v) de geraniol;
- 3) 0,00001 a 1% (p/v) de sulfato de oxiquinolina; y
- 10 4) 0,0001 a 10% (p/v) de polisorbato 80; y
- (6) el preparado líquido para uso oftálmico según el punto (4) anterior, en el que el preparado comprende 0,00001% (p/v) de un clorito y al menos un estabilizante que es una mezcla de 0,0001 a 1% (p/v) de acetato de tocoferol y 0,0001 a 10% (p/v) de polisorbato 80.
- 15 En la presente invención, el clorito como componente conservante no está especialmente restringido con tal de que sea una sal de ácido cloroso, y sus ejemplos incluyen sales de metales alcalinos de ácido cloroso tales como clorito de sodio y clorito de potasio, sales de metales alcalinotérreos de ácido cloroso tales como clorito de calcio, clorito de magnesio y clorito de bario, clorito de cobre, clorito de plomo, clorito de amonio y similares, y el clorito más preferido es el clorito de sodio.
- 20 La concentración de clorito en el preparado líquido para uso oftálmico está comprendida preferentemente en el intervalo de 0,00001 a 1% (p/v), más preferentemente de 0,0001% a 0,1% (p/v).
- En la presente invención, los ejemplos del estabilizante capaces de estabilizar el clorito como componente conservante para evitar así la generación de dióxido de cloro incluyen las 5 sustancias siguientes.
- 1) creatinina
- 2) geraniol
- 25 3) acetato de tocoferol
- 4) sulfato de oxiquinolina
- 5) polisorbato 80
- 30 La concentración del estabilizante en el preparado líquido para uso oftálmico está comprendida preferentemente en el intervalo de 0,0001 a 5% (p/v) si se trata de creatinina, de 0,00001 a 0,05% (p/v) si se trata de geraniol, de 0,0001 a 1% (p/v) si se trata de acetato de tocoferol (α , β , γ , δ), de 0,00001 a 1% (p/v) si se trata de sulfato de oxiquinolina, de 0,0001 a 10% (p/v) si se trata de polisorbato 80.
- Los estabilizantes creatinina, geraniol, sulfato de oxiquinolina y polisorbato 80 se pueden usar solos o en una de sus combinaciones y el acetato de tocoferol se utiliza en combinación con polisorbato 80.
- 35 El preparado líquido para uso oftálmico de la presente invención se utiliza preferentemente como, por ejemplo, colirio o solución salina para lentes de contacto, y se pueden preparar por métodos extensamente usados.
- Además, en el preparado líquido para uso oftálmico de la presente invención, un fármaco, un agente de tonicidad, un tampón, un agente de ajuste del pH, un agente que aumenta la viscosidad o similares pueden formularse adecuadamente a medida que sea necesario.
- 40 El fármaco que se ha de formular en el preparado líquido para uso oftálmico de la presente invención no está especialmente restringido, y sus ejemplos incluyen agentes antiglaucoma (tales como timolol, derivados de prostaglandinas e inhibidores de carbonato deshidratasa), una variedad de vitaminas (tales como vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12, vitamina E y pantenol), descongestionantes (por ejemplo, hidrocloreuro de tetrahidrozolina y clorhidrato de nafazolina), medicamentos antiinflamatorios (tales como diclofenaco, indometacina, fluorometolona, pranoprofeno, glicirricinato dipotásico y ácido ϵ -aminocaproico), antihistamínicos (tales como maleato de clorfeniramina y hidrocloreuro de difenhidramina), fármacos antialérgicos (tales como cromoglicato de sodio), fármacos antimicrobianos (tales como agentes antimicrobianos de quinolona, cefalosporinas, sulfacetamida sódica y sulfametoxazol), aminoácidos (tales
- 45

como L-aspartato potásico, ácido aminoetilsulfónico y condroitin sulfato sódico), reactivos de diagnóstico (tales como fluoresceína sódica), hialuronato sódico, metilsulfato de neostigmina y similares.

Ejemplos de agente de tonicidad incluyen glicerina, propilenglicol, polietilenglicol, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio y similares.

5 Ejemplos de tampón incluyen fosfatos tales como fosfato de sodio, fosfato dibásico de sodio, fosfato monobásico disódico, fosfato de potasio, fosfato dibásico de potasio y fosfato monobásico dipotásico, boratos tales como borato de sodio y borato de potasio; citratos tales como citrato de sodio y citrato disódico; acetatos tales como acetato de sodio y acetato de potasio; carbonatos tales como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio; trometamol y ácido épsilon-aminocaproico, y similares.

10 Ejemplos de agente para ajuste del pH incluyen ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y similares.

Ejemplos del agente para aumentar la viscosidad incluyen hidroxipropilmetil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, alcohol polivinílico, polímero de carboxivinilo, polividona y similares.

15 El pH del preparado líquido para uso oftálmico de la presente invención está comprendido preferentemente en el intervalo de 3 a 9, particularmente de 5 a 8.

El preparado líquido para uso oftálmico que contiene la composición conservante para uso oftálmico que comprende un clorito y al menos un estabilizante seleccionado de entre creatinina, geraniol, sulfato de oxiquinolina y polisorbato 80 puede impedir la generación de dióxido de cloro, y por lo tanto es excelente en seguridad y presenta un efecto conservante mantenido durante un período prolongado.

20 1. Ensayo para evitar la generación de dióxido de cloro

(1) Preparación de la muestra

Solución de ensayo 1

25 Se disolvieron 7 mg de un clorito, 500 mg de creatinina y 20 mg de fosfato monobásico de sodio en aproximadamente 80 ml de agua purificada, y el pH de la solución se ajustó a 7,0 con ácido clorhídrico diluido o hidróxido de sodio. A continuación, se llevó el volumen total hasta 100 ml con agua purificada, con lo que se obtuvo la solución de ensayo 1.

Soluciones de ensayo 2 a 6

30 Las soluciones de ensayo 2 a 6, de las cuales las soluciones de ensayo 3 y 4 eran soluciones de ensayo de referencia, se obtuvieron llevando a cabo el mismo procedimiento que el de la solución de ensayo 1, excepto que se utilizaron 5 mg de geraniol, 200 mg de glucosa, 2 g de manitol, 100 mg de polisorbato 80 y 10 mg de sulfato de oxiquinolina, respectivamente, en lugar de 500 mg de creatinina en la solución de ensayo 1.

Solución de ensayo 7

35 Se mezclaron 140 mg de acetato de d- α -tocoferol y 100 mg de polisorbato 80, y se añadieron a esto 7 mg de un clorito, 20 mg de fosfato monobásico de sodio y aproximadamente 80 ml de agua purificada y se disolvieron. A continuación, el pH de la solución se ajustó a 7,0 con ácido clorhídrico diluido o hidróxido de sodio, y el volumen total se llevó hasta 100 ml con agua purificada, con lo que se obtuvo la solución de ensayo 7.

Solución de ensayo comparativo 1

Se disolvieron 7 mg de un clorito y 20 mg de fosfato monobásico de sodio en aproximadamente 80 ml de agua purificada, y el pH de la solución se ajustó a 7,0 con ácido clorhídrico diluido o hidróxido de sodio. A continuación, el volumen total se llevó hasta 100 ml con agua purificada, con lo que se obtuvo la solución de ensayo comparativo 1.

40 (2) Método de ensayo y resultados

1) Determinación de dióxido de cloro por el método DPD (durante 14 días)

Utilizando las soluciones de ensayo 1 a 5 y la solución de ensayo comparativo 1, se determinó la concentración (ppm) de dióxido de cloro generado por el método DPD descrito en los Métodos Estándar para Análisis de agua. Estos resultados del ensayo se muestran en la Tabla 1.

45

[Tabla 1]

	Estabilizante	Concentración de dióxido de cloro (ppm)	
		Después de 7 días	Después de 14 días
Solución de ensayo 1	Creatinina	N.D. * 1	N.D.
Solución de ensayo 2	Geraniol	N.D.	N.D.
Solución de ensayo 3	Glucosa	N.D.	N.D.
Solución de ensayo 4	Manitol	N.D.	N.D.
Solución de ensayo 5	Polisorbato 80	N.D.	N.D.
Solución de ensayo comparativo 1		0,087	0,15

Nota) * 1: N.D. indica que el valor es 0,02 ppm o menos (intervalo de medición del método DPD: 0,02 a 5 ppm)

2) Confirmación de la existencia de dióxido de cloro con tubo detector (durante 14 días)

5 La determinación por el método DPD no pudo llevarse a cabo para soluciones de ensayo 6 y 7, ya que eran coloreadas, por lo tanto, la existencia de dióxido de cloro se confirmó utilizando un método de ensayo simple con un tubo detector. Para ser más específicos, el dióxido de cloro en las soluciones de ensayo 6 y 7 y en la solución de ensayo comparativo 1 se vaporizó a presión reducida, y la existencia de dióxido de cloro se confirmó con un tubo detector. Estos resultados del ensayo se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

	Estabilizante	Concentración de dióxido de cloro después de 14 días (ppm)
Solución de ensayo 6	Sulfato de oxiquinolina	N.D. * 2
Solución de ensayo 7	Acetato de D- α -tocoferol y Polisorbato 80	N.D.
Solución de ensayo comparativo 1		0,2

Nota) * 2: N.D. indica que no se observó la existencia de dióxido de cloro (intervalo de medición de tubo detector: 0,05 a 0,6 ppm).

(3) Exposición

10 Como se desprende de la Tabla 1 y la Tabla 2, los preparados líquidos para uso oftálmico que contienen la composición conservante para uso oftálmico que comprende un clorito y cada estabilizante (creatinina, geraniol, glucosa, manitol, polisorbato 80, sulfato de oxiquinolina y acetato de d- α -tocoferol) pueden impedir significativamente la generación de dióxido de cloro y, por lo tanto son excelentes en seguridad y producen menos irritación en los ojos.

2. Ensayo de eficacia de conservación

(1) Ensayo de eficacia de conservación usando *P. aeruginosa* y *C. albicans*

1) Muestra

Se utilizaron las soluciones de ensayo 1 a 7 mencionadas anteriormente.

5 2) Método de ensayo y resultados

Se llevó a cabo un ensayo de eficacia conservante según los ensayos de eficacia conservantes descritos en la Decimocuarta Edición de la Farmacopea Japonesa. Como microorganismos de ensayo se utilizaron *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) y *Candida albicans* (*C. albicans*), y se determinó el número de células viables tras 7 días y 14 días. Se calculó la tasa de supervivencia (%) de los microorganismos según la ecuación de cálculo siguiente.

10 Tasa de supervivencia (%) = [(número de células viables en el muestreo) / (número de células inicial) × 100

Estos resultados del ensayo se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

	Estabilizante	Ensayo de microorganismos	Tasa de supervivencia (%)	
			Después de 7 días	Después de 14 días
Solución de ensayo 1	Creatinina	<i>P. aeruginosa</i>	N.D. *3	N.D.
		<i>C. albicans</i>	20,7	10,0
Solución de ensayo 2	Geraniol	<i>P. aeruginosa</i>	N.D.	N.D.
		<i>C. albicans</i>	3,3	0,5
Solución de ensayo 3	Glucosa	<i>P. aeruginosa</i>	N.D.	N.D.
		<i>C. albicans</i>	N.D.	N.D.
Solución de ensayo 4	Manitol	<i>P. aeruginosa</i>	N.D.	N.D.
		<i>C. albicans</i>	65,3	54,0
Solución de ensayo 5	Polisorbato 80	<i>P. aeruginosa</i>	N.D.	N.D.
		<i>C. albicans</i>	66,7	66,7
Solución de ensayo 6	Sulfato de oxiquinolina	<i>P. aeruginosa</i>	N.D.	N.D.
		<i>C. albicans</i>	5,1	0,1
Solución de ensayo 7	Acetato de D- α -tocoferol y Polisorbato 80	<i>P. aeruginosa</i>	N.D.	N.D.
		<i>C. albicans</i>	58,7	17,3

Nota) * 3: N.D. indica que los microorganismos no se detectaron.

(2) Ensayo de eficacia de conservación utilizando *A. niger*

1) Preparación de la muestra

Solución de ensayo 8

Se disolvieron en agua purificada 20 mg de un clorito, 5 mg de geraniol y 200 mg de fosfato monobásico de sodio, y el pH de la solución se ajustó a 6,5 con ácido clorhídrico diluido o hidróxido de sodio. A continuación, el volumen total se llevó hasta 100 ml con agua purificada, con lo que se obtuvo la solución de ensayo 8.

5 Solución de ensayo 9 y solución de ensayo 10 de referencia

Se obtuvieron la solución de ensayo 9 y la solución de ensayo 10 de referencia llevando a cabo el mismo procedimiento que el de la solución de ensayo 8 excepto que se utilizaron 50 mg de creatinina y 2 g de manitol, respectivamente, en lugar de 5 mg de geraniol en solución de ensayo 8.

Soluciones de ensayo 11 y 12

10 Se obtuvieron las soluciones de ensayo 11 y 12 llevando a cabo el mismo procedimiento que el de la solución de ensayo 8 excepto que se cambió la cantidad de un clorito de 20 mg en la solución de ensayo 8 a 50 mg y 7 mg, respectivamente.

2) Método de ensayo y resultados

15 Utilizando las soluciones de ensayo 8 a 12, se llevó a cabo un ensayo de eficacia del conservante. El ensayo de eficacia del conservante se llevó a cabo según los ensayos de eficacia de conservantes descritos en la Decimocuarta Edición de la Farmacopea Japonesa. Como microorganismo de ensayo, se utilizó *Aspergillus niger* (*A. niger*), y se determinó el número de células viables después de 7 días, 14 días y 28 días. Los criterios de aceptación de la Farmacopea Japonesa (JP) y la Farmacopea de EE.UU. (USP) para la categoría IA en la que se clasifican los colirios se muestran a continuación.

20 Criterios de aceptación de la JP (hongos): El número de células viables después de 14 días y 28 días es igual o menor que el número de células inoculadas.

Criterios de aceptación de la USP (hongos): El número de células viables después de 7 días, 14 días y 28 días no aumentan del número de células inoculadas.

Estos resultados del ensayo se muestran en la Tabla 4.

25 [Tabla 4]

	Estabilizante	Clorito (mg)	Microorganismo del ensayo	Resultado de aceptación (JP)	Resultado de aceptación (USP)
Solución de ensayo 8	Geraniol	20	<i>A. niger</i>	Aceptado	Aceptado
Solución de ensayo 9	Creatinina	20	<i>A. niger</i>	Aceptado	Aceptado
Solución de ensayo 10	Manitol	20	<i>A. niger</i>	Aceptado	Aceptado
Solución de ensayo 11	Geraniol	50	<i>A. niger</i>	Aceptado	Aceptado
Solución de ensayo 12	Geraniol	7	<i>A. niger</i>	Aceptado	Aceptado

(3) Ensayo de eficacia de conservación usando 5 especies de microorganismos

1) Preparación de la muestra

Solución de ensayo 13

30 Se disolvieron en agua purificada 7 mg de un clorito, 5 mg de geraniol, 400 mg de cloruro de potasio, 100 mg de cloruro de sodio y 1 g de ácido bórico, y el pH de la solución se ajustó a 7,5 con ácido clorhídrico diluido o hidróxido de sodio. A continuación, el volumen total se llevó hasta 100 ml con agua purificada, con lo que se obtuvo la solución de ensayo 13.

Solución de ensayo 14 de referencia

La solución de ensayo 14 de referencia se obtuvo llevando a cabo el mismo procedimiento que el de la solución de ensayo 13 excepto que se utilizaron 2 g de manitol en lugar de 5 mg de geraniol en la solución de ensayo 13.

Solución del ensayo comparativo 2

Se disolvieron en agua purificada 400 mg de cloruro de potasio, 100 mg de cloruro de sodio y 1 g de ácido bórico, y el pH de la solución se ajustó a 7,5 con ácido clorhídrico diluido o hidróxido de sodio. A continuación, el volumen total se llevó hasta 100 ml con agua purificada, con lo que se obtuvo la solución del ensayo comparativo 2.

5 2) Método de Ensayo y Resultados

10 Utilizando la solución de ensayo 13, la solución de ensayo de referencia 14 y la solución del ensayo comparativo 2, se llevó a cabo un ensayo de eficacia de conservación. El ensayo de eficacia de conservación se llevó a cabo según los ensayos conservantes de eficacia descritos en la Decimocuarta Edición de la Farmacopea Japonesa. Como microorganismos de ensayo, se utilizaron *Escherichia coli* (*E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Candida albicans* (*C. albicans*) y *Aspergillus niger* (*A. niger*), y se determinó el número de células viables después de 14 y 28 días. Se calculó la tasa de supervivencia (%) de los microorganismos según la ecuación de cálculo siguiente.

Tasa de supervivencia (%) = [(número de células viables al tomar la muestra) / (número de células inicial)] x 100

Estos resultados del ensayo se muestran en la Tabla 5.

15 [Tabla 5]

	Estabilizante	Microorganismo del ensayo	Tasa de supervivencia (%)	
			Después de 14 días	Después de 28 días
Solución de ensayo 13	Geraniol	<i>E. coli</i>	0,0	0,0
		<i>P. aeruginosa</i>	0,0	0,0
		<i>S. aureus</i>	0,0	0,0
		<i>C. albicans</i>	0,9	0,0
		<i>A. niger</i>	0,6	0,5
Solución de ensayo 14	Manitol	<i>E. coli</i>	0,0	0,0
		<i>P. aeruginosa</i>	0,0	0,0
		<i>S. aureus</i>	0,0	0,0
		<i>C. albicans</i>	0,0	0,0
		<i>A. niger</i>	0,1	0,1
Solución de ensayo Comparativo 2		<i>E. coli</i>	123,1	92,3
		<i>P. aeruginosa</i>	0,4	0,1
		<i>S. aureus</i>	0,8	0,0
		<i>C. albicans</i>	47,4	0,0
		<i>A. niger</i>	0,7	2,6

(4) Discusión

Como se desprende de las Tablas 3 a 5, los preparados líquidos para uso oftálmico que contiene la composición conservante para uso oftálmico que comprende un clorito y cada uno de los estabilizantes mencionados anteriormente presentan un efecto conservante excelente en varios microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa* (bacteria gram-negativa), *Candida* (hongo) y *Aspergillus niger* (hongo).

5 3. Ejemplos de preparados

A continuación, se presentarán ejemplos típicos de preparados.

Ejemplo de formulación 1 (pH 7)

En 100 ml

Hialuronato de sodio	100 mg
Clorito de sodio	7 mg
Creatinina	50 mg
Cloruro de sodio	850 mg
Fosfato de sodio dibásico	200 mg
Hidróxido de sodio	c.s.
Ácido clorhídrico diluido	c.s.
Agua purificada estéril	c.s.

10

Ejemplo de formulación 2 (pH 7)

En 100 ml

Hialuronato de sodio	100 mg
Clorito de sodio	7 mg
Geraniol	5 mg
Cloruro de sodio	900 mg
Fosfato de sodio dibásico	200 mg
Hidróxido de sodio	c.s.
Ácido clorhídrico diluido	c.s.
Agua purificada estéril	c.s.

Ejemplo de formulación 3 (pH 7) como referencia

En 100 ml

Hialuronato de sodio	100 mg
Clorito de sodio	7 mg
Manitol	2 g

Fosfato de sodio dibásico	200 mg
Hidróxido de sodio	c.s.
Ácido clorhídrico diluido	c.s.
Agua purificada estéril	c.s.

Ejemplo de formulación 4 (pH 7)

En 100 ml

Cloruro de potasio	100 mg
Cloruro de sodio	400 mg
Clorito de sodio	7 mg
Geraniol	5 mg
Ácido bórico	1 g
Hidróxido de sodio	c.s.
Ácido clorhídrico diluido	c.s.
Agua purificada estéril	c.s.

REIVINDICACIONES

1. Una composición conservante para uso oftálmico que comprende un clorito y al menos un estabilizante seleccionado de los puntos 1) a 4) siguientes:
 - 1) creatinina;
 - 2) geraniol;
 - 3) sulfato de oxiquinolina; y
 - 4) polisorbato 80.
2. La composición conservante para uso oftálmico según la reivindicación 1 que comprende además acetato de tocoferol, en la que el estabilizante es polisorbato 80.
3. La composición conservante para uso oftálmico según la reivindicación 1 ó 2, en la que el clorito es clorito sódico.
4. Un preparado líquido para uso oftálmico que comprende la composición conservante para uso oftálmico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
5. Un preparado líquido para uso oftálmico según la reivindicación 4, en el que el preparado comprende 0,00001 a 1% (p/v) de un clorito y al menos un estabilizante seleccionado de los puntos 1) a 4) siguientes:
 - 1) 0,0001 a 5% (p/v) de creatinina;
 - 2) 0,00001 a 0,05% (p/v) de geraniol;
 - 3) 0,00001 a 1% (p/v) de sulfato de oxiquinolina; y
 - 4) 0,0001 a 10% (p/v) de polisorbato 80.
6. El preparado líquido para uso oftálmico según la reivindicación 4, en el que el preparado comprende 0,00001 a 1% (p/v) de un clorito y un estabilizante que es una mezcla de 0,0001 a 1% (p/v) de acetato de tocoferol y 0,0001 a 10% (p/v) de polisorbato 80.