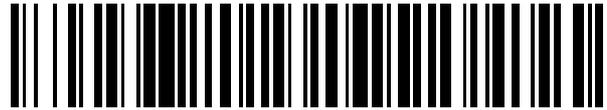


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 120**

51 Int. Cl.:

A61K 33/40 (2006.01)

A61K 33/14 (2006.01)

A61K 33/22 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A01N 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2007 E 07862490 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2099296**

54 Título: **Preparaciones antimicrobianas sinérgicas que contienen peróxido de clorito y de hidrógeno**

30 Prioridad:

04.12.2006 US 633355

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

16.11.2015

73 Titular/es:

**S.K. PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
31021 MARBELLA VISTA
SAN JUAN CAPISTRANO, CA 92675, US**

72 Inventor/es:

KARAGEOZIAN, HAMPAR L.

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 551 120 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

Preparaciones antimicrobianas sinérgicas que contienen peróxido de clorito y de hidrógeno.

Antecedentes

1. Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona en general con composiciones y métodos médicos, y más particularmente con ciertas preparaciones desinfectantes/antimicrobianas y métodos para usar tales preparaciones i) para desinfectar o preservar artículos o superficies, ii) como un antiséptico tópico para aplicación a partes del cuerpo, iii) para prevenir o refrenar la formación de cicatrices; iv) para tratar trastornos dermatológicos tales como heridas, quemaduras, úlceras, psoriasis, acné y otras lesiones que forman cicatrices; y v) para tratar trastornos oftálmicos tales como infecciones, inflamación, ojo seco, curación de heridas, y conjuntivitis alérgica.

2. Antecedentes de la invención

A. Agentes antimicrobianos y desinfectante/antisépticos utilizados para la desinfección/antisepsia y tratamiento tópico de heridas, quemaduras, abrasiones e infecciones

15 La técnica anterior ha incluido numerosos agentes antimicrobianos los cuales son supuestamente utilizables para la desinfección de diversos artículos y/o para aplicación tópica a un ser vivo para antisepsia y/o tratamiento de trastornos dérmicos (por ejemplo, heridas, quemaduras, abrasiones, infecciones), en donde es deseable prevenir o refrenar el crecimiento microbiano para ayudar en la curación. Tales agentes antimicrobianos tópicos han contenido una variedad de ingredientes microbicidas activos, tales como yodo, mercurocromo, peróxido de hidrógeno y dióxido de cloro.

i. Preparaciones anteriores de dióxido de cloro

20 El clorito, un precursor de dióxido de cloro, es conocido por ser utilizable como un desinfectante para el agua potable y como un conservante para soluciones para el cuidado de lentes de contacto. Sin embargo, el clorito exhibe solamente débil actividad microbicida dentro de un rango de concentración que es aceptable y seguro para la aplicación tópica a la piel (por ejemplo, 50-1000 partes por millón). Así, el clorito no ha sido utilizado de forma rutinaria como un ingrediente microbicida activo en preparaciones para aplicación tópica a la piel.

25 En vista de la utilidad limitada del clorito como un antiséptico o microbicida tópico, se han propuesto diversas composiciones y métodos para la activación o potenciación de la actividad microbicida de clorito. Ejemplos de tales composiciones y métodos para la activación o potenciación de la actividad microbicida de clorito se describen en la Patente de Estados Unidos No. 4,997,616 (que describe la activación general); 5,2796,73 (que describe la activación ácida) y 5,246,662 (que describe la activación de metal de transición).

30 El dióxido de cloro (ClO₂) y "dióxido de cloro estabilizado" son conocidos por ser utilizables como antisépticos. Químicamente, el dióxido de cloro es un agente oxidante el cual tiene una fuerte actividad microbicida. El dióxido de cloro es generalmente considerado como superior incluso al cloro gaseoso en ciertas aplicaciones de tratamiento de agua donde se utiliza para eliminar las algas y otros materiales orgánicos y/o para eliminar olores o sabores. El dióxido de cloro también es efectivo como un microbicida, para la eliminación de bacterias, virus, y esporas microbianas.

35 Además de su uso como microbicida, el dióxido de cloro es un radical altamente reactivo, inestable que es utilizable como un agente oxidante en un número de otras aplicaciones químicas y bioquímicas. Por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 4,855,135, el dióxido de cloro puede ser utilizado para (a) oxidación de dobles enlaces entre dos átomos de carbono; (b) oxidación de ácidos grasos insaturados (lípidos) a través de dobles enlaces entre dos átomos de carbono; (c) aceleración de la hidrólisis de anhídridos carboxílicos; (d) oxidación de aldehídos a los correspondientes ácidos carboxílicos; (e) oxidación de alcoholes; (f) oxidación de aminas; (g) oxidación de fenoles, derivados fenólicos y compuestos tiofenólicos; (h) oxidación moderada de hidroquinonas; (i) oxidación de aminoácidos, proteínas y poliamidas; j) oxidación de nitratos y sulfuros; y (k) modificación de los radicales CHO y CH₂OH de carbohidratos para producir funcionalidad carboxílica.

45 El dióxido de cloro concentrado en su estado líquido o gaseoso es altamente explosivo y venenoso. Como resultado, el dióxido de cloro concentrado debe ser manipulado y transportado con gran precaución. En vez de esto, en general no es factible dispensar dióxido de cloro puro para su uso como un agente antimicrobiano tópico o desinfectante. En cambio, algunas preparaciones antimicrobianas o desinfectantes han sido formuladas para proveer la "generación de ácido" de dióxido de cloro. Tales soluciones de generación de ácidos contienen un clorito de metal (esto es, un precursor de dióxido de cloro disponible en forma de polvo o de líquido) en combinación con un ácido que reaccionará con el clorito para liberar o emitir dióxido de cloro. En general, cualquier ácido puede ser utilizado para la generación de ácido de dióxido de cloro, incluyendo los ácidos fuertes tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico y ácidos relativamente débiles tales como ácido cítrico y ácido tartárico. Los inconvenientes o problemas asociados con estos sistemas de generación de dióxido de cloro anteriores incluyen a) la inconveniencia de manipular dos recipientes o

componentes químicos separados, b) la dificultad de suministrar tales sistemas de dos componentes en el sitio de aplicación previsto, y c) el hecho de que estos sistemas anteriores son de pH ácido, en lugar pH neutro. Por otra parte, los sistemas de generación de dióxido de cloro anteriores que utilizan la generación inducida por ácido de dióxido de cloro pueden, si no se controlan, causar que la generación de dióxido de cloro ocurra completamente de manera rápida y, como resultado, la potencia desinfectante o antimicrobiana de la solución puede ser de corta duración. Incrementando la concentración de clorito y ácido dentro de la solución puede prolongar su vida útil de desinfectante o antimicrobiana, pero tales concentraciones incrementadas de estos productos químicos pueden dar como resultado toxicidades o (en aplicaciones tópicas) irritación de la piel. Tales concentraciones incrementadas también pueden dar como resultado la generación de más dióxido de cloro que el que se requiere.

Se han descrito diversos métodos para limitar o controlar la rata a la que el dióxido de cloro es producido en soluciones "generación de ácido". Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos No. Re. 31,779 (Alliger), la cual es una reemisión de la patente de Estados Unidos No. 4,084,747, describe una composición germicida que comprende un clorito soluble en agua, tal como clorito de sodio, en combinación con ácido láctico. La composición particular, posee propiedades mejoradas desinfectantes, propiedades no alcanzadas mediante el uso de la misma composición, pero reemplazando el ácido láctico con otros ácidos tales como ácido fosfórico, ácido acético, ácido sórbico, ácido fumárico, ácido sulfámico, ácido succínico, ácido bórico, ácido tánico, y ácido cítrico. La composición que mata los gérmenes es producida poniendo en contacto un material ácido que contiene al menos 15% en peso de ácido láctico con clorito de sodio en medio acuoso. Los métodos divulgados de desinfección y saneamiento de un sustrato que lleva un germen, tal como la piel, incluyen bien sea la aplicación de la composición que mata los gérmenes, o la aplicación de los reactivos para proveer producción *in situ* de los mismos. También, la Patente de Estados Unidos No. 5,384,134 (Kross) describe la generación inducida por ácido de dióxido de cloro a partir de un clorito de metal en donde la concentración de clorito está limitada por la cantidad de ácido cloroso disponible. En particular, la patente de Kross describe un método para el tratamiento de trastornos dérmicos en donde un primer gel, el cual comprende un clorito de metal, es mezclado con un segundo gel, el cual comprende un ácido prótico. Los iones de clorito presentes en tal solución como ácido cloroso supuestamente comprenden no más de aproximadamente 15% en peso de la concentración total de iones de clorito en la composición, y la mezcla de los dos geles genera supuestamente dióxido de cloro durante un tiempo prolongado de hasta 24 horas.

Otras patentes anteriores han alegado describir el uso de dióxido de cloro "estabilizado" como un medio de generación de dióxido de cloro. El término dióxido de cloro estabilizado se refiere a diversas composiciones en las que se cree que el dióxido de cloro, es mantenido en la solución en forma de un complejo lábil. La estabilización de dióxido de cloro mediante la utilización de perboratos fue divulgada en la Patente de Estados Unidos No. 2,701,781 (de Guevara). de acuerdo con la patente de de Guevara, se puede formar una solución antiséptica de dióxido de cloro estabilizado a partir de una solución acuosa de dióxido de cloro y un compuesto de boro inorgánico con el compuesto de boro y el dióxido de cloro estando presentes en la solución como un complejo lábil. El dióxido de cloro, fijado en esta condición estable, es un ingrediente esencial de la solución antiséptica. La patente de de Guevara divulga que el dióxido de cloro se puede introducir en las composiciones, bien sea por la generación *in situ* o puede ser generado de manera externa e introducido en la solución, como mediante el burbujeo del gas de dióxido de cloro en la solución acuosa. Se pueden emplear diversos métodos para la producción externa de dióxido de cloro, tales como la reacción de ácido sulfúrico con clorato de potasio o la reacción del clorato con ácido oxálico húmedo. Alternativamente, el dióxido de cloro se puede generar *in situ* mediante la reacción de clorato de potasio y ácido sulfúrico. Nótese que si el dióxido de cloro es producido *in situ* o externamente, es esencialmente una liberación inducida por el ácido del dióxido de cloro a partir de clorato de potasio.

La Patente de Estados Unidos No. 4,317,814 (Laso), describe preparaciones de dióxido de cloro estabilizado para el tratamiento de quemaduras en los humanos. Mezclas acuosas de soluciones de óxidos de cloro estabilizadas con perborato, tales como dióxido de cloro, en combinación con glicerina, se describen para la aplicación tópica para áreas quemadas y también se pueden administrar mediante aplicación oral para el tratamiento de quemaduras. Las soluciones acuosas de óxidos de cloro estabilizadas con perborato se divulgan como preparadas mezclando con agua lo siguiente: clorito de sodio, hipoclorito de sodio, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, un perborato inorgánico, y un compuesto peroxi, tal como perborato de sodio. Así, las soluciones preparadas de acuerdo con la patente de Laso contienen dióxido de cloro, hipoclorito y compuestos de peróxido como fuertes agentes oxidantes, y parecen utilizar la activación ácida del dióxido de cloro. La patente de Laso establece que los métodos divulgados en ella dieron como resultado una disminución inmediata del dolor relacionado con quemadura en muchos casos, que la curación fue rápida y se caracterizó por una ausencia de la infección o contracción, y que las cicatrices de quemaduras eran lisas y se parecían a tejido normal, eliminando así la necesidad de la cirugía plástica en ciertos casos. Sin embargo, el almacenamiento a largo plazo y la estabilidad son problemas con las soluciones acuosas descritas en la patente de Laso identificada anteriormente, debido a que tales mezclas tienden a generar dióxido de cloro muy rápidamente, disminuyendo así la estabilidad a largo plazo de tales mezclas.

La Patente de Estados Unidos No. 3,271,242 (McNicholas et al.,) describe soluciones de dióxido de cloro estabilizado que se forman mediante la combinación de gas de dióxido de cloro con una solución acuosa que contiene un compuesto de peróxido, y, subsecuentemente calentando la solución a una temperatura que es lo suficientemente alta como para eliminar todo el peróxido libre, pero lo suficiente baja para no destruir el dióxido de cloro. McNicholas et al., afirma que las temperaturas "muy por debajo" de 70 grados C son inefectivas para eliminar el peróxido libre en la solución y que las

temperaturas no deberían exceder de 92 grados C, puesto que a temperaturas más altas el dióxido de cloro será eliminado. McNicholas afirma, además, que, aunque no está "totalmente comprendido," se creía que era necesario calentar la solución para eliminar el peróxido libre puesto que cualquier peróxido de hidrógeno libre que se permitiera permanecer en la solución liberaría el dióxido de cloro de la solución.

5 ii. Preparaciones de antibióticos

Los compuestos antibióticos también han sido utilizados comúnmente para el tratamiento terapéutico de quemaduras, heridas, e infecciones de la piel y de los ojos. Mientras que los antibióticos pueden proveer una forma efectiva de tratamiento, varios peligros son asociados frecuentemente con el uso de antibióticos en el entorno clínico. Estos peligros pueden incluir, pero no están limitados a: (1) cambios en la flora normal del cuerpo, con el resultado de "superinfección" debido al sobrecrecimiento de microorganismos resistentes a los antibióticos; (2) toxicidad directa del antibiótico, particularmente con el uso prolongado el cual puede dar como resultado daño a los riñones, el hígado y el tejido neural, dependiendo del tipo de antibiótico; (3) desarrollo de las poblaciones microbianas resistentes a los antibióticos que desafían el tratamiento adicional con antibióticos.

B. Trastornos dérmicos difíciles de tratar diferentes de heridas, quemaduras, abrasiones e infecciones

15 Mientras que incluso pequeñas heridas y abscesos pueden ser difíciles de tratar en ciertos pacientes y/o bajo ciertas condiciones, hay trastornos dérmicos bien conocidos, tales como la psoriasis y las ulceraciones dérmicas, las cuales presentan desafíos particulares para un tratamiento exitoso.

i. Psoriasis

20 La psoriasis es un trastorno no contagioso de la piel que más comúnmente aparece como lesiones de piel hinchada inflamada cubiertas con escamas blancas plateadas. Este tipo más común de psoriasis se llama la "psoriasis de placas". La psoriasis viene en muchas variaciones y grados de severidad diferentes. Los diferentes tipos de las características de visualización de la psoriasis tales como pus como ampollas (psoriasis pustulosa), descamación severa de la piel (psoriasis eritrodérmica), puntos como gotitas (psoriasis guttata) y lesiones inflamadas lisas (psoriasis inversa).

25 La causa de la psoriasis no se conoce actualmente, aunque generalmente se acepta que tiene un componente genético, y recientemente se ha establecido que es un trastorno autoinmune de la piel. Aproximadamente una de cada tres personas reportan un historial familiar de psoriasis, pero no hay un patrón de herencia. Hay muchos casos en que los niños sin aparentes antecedentes familiares de la enfermedad desarrollarán psoriasis.

30 La aparición de la psoriasis en cualquier individuo puede depender de un acontecimiento precipitante o "factor disparador". Ejemplos de "factores disparadores" que se cree afectan a la aparición de la psoriasis incluyen infecciones sistémicas tales como la faringitis estreptocócica, lesiones en la piel (el fenómeno de Koebner), vacunas, ciertos medicamentos e inyecciones intramusculares o medicamentos esteroides orales. Una vez que algo dispara la tendencia genética de una persona para desarrollar la psoriasis, se cree que, a su vez, el sistema inmune dispara la reproducción excesiva de células de piel.

35 Las células de la piel están programados para seguir dos programas posibles: crecimiento normal o curación de heridas. En un patrón de crecimiento normal, las células de la piel se crean en la capa de células basales, y luego se mueven hacia arriba a través de la epidermis a la capa córnea, la capa más externa de la piel. Las células muertas se desprenden de la piel más o menos al mismo ritmo que se producen nuevas células, manteniendo un equilibrio. Este proceso normal toma aproximadamente 28 días desde el nacimiento a la muerte celular. Cuando la piel está herida, se dispara un programa de curación de la herida, también conocido como maduración regenerativa. Las células se producen a un ritmo mucho más rápido, en teoría, para reemplazar y reparar la herida. También hay un suministro de sangre incrementado y la inflamación localizada. De muchas maneras, la piel psoriática es similar a la curación de la piel de una herida o reaccionando a un estímulo tal como una infección.

45 La psoriasis lesional está caracterizada por el crecimiento celular en el programa de crecimiento alternativo. Aunque no hay una herida en una lesión psoriática, las células de la piel (llamadas "queratinocitos") se comportan como si lo fuera. Estos queratinocitos cambian desde el programa de crecimiento normal a maduración regenerativa. Las células se crean y son empujadas a la superficie en tan sólo 2 4 días, y la piel no puede arrojar las células lo suficientemente rápido. Las células en exceso de la piel se acumulan y forman, lesiones escamosas elevadas. La escama de color blanco (llamada "placa") que usualmente cubre la lesión está compuesta de células muertas de la piel, y el enrojecimiento de la lesión es causada por el suministro de sangre incrementado al área de células de la piel que se dividen rápidamente.

50 Aunque no existe una cura conocida para la psoriasis, se ha demostrado que diversos tratamientos proveen un alivio temporal en algunos pacientes. Sin embargo, la efectividad de los tratamientos actualmente aceptados para la psoriasis está sometida a considerable variación individual. Como resultado, los pacientes y sus médicos pueden tener que experimentar y/o combinar terapias con el fin de descubrir el régimen que sea más efectivo. Los tratamientos disponibles en la actualidad para la psoriasis se administran frecuentemente en forma escalonada. En la etapa 1 los

tratamientos incluyen a) medicamentos tópicos (por ejemplo, esteroides tópicos, retinoides tópicos), b) esteroides sistémicos, c) alquitrán de hulla, d) antralina, e) vitamina D3, y la luz del sol. En la etapa 2 los tratamientos incluyen a) fototerapia (por ejemplo, radiación ultravioleta), b) fotoquimioterapia (por ejemplo, una combinación de un agente activado por radiación aplicado de forma tópica seguido por radiación para activar el agente) y c) terapia de combinación. En la etapa 3 los tratamientos incluyen a) terapias con fármacos sistémicos tal como el metotrexato, retinoides orales y ciclosporina y b) terapia rotacional.

ii. Ulceraciones dérmicas

Se sabe que las ulceraciones dérmicas se producen como resultado de la presión, de la ropa, o trastornos vasculares primarios/secundarios. Las ulceraciones dérmicas se clasifican generalmente de acuerdo con su etiología, de la siguiente manera:

a. Úlceras de decúbito/por presión - Una úlcera de decúbito o úlcera por presión es una lesión causada por la presión continua que da como resultado daño del tejido subyacente. Las úlceras de decúbito usualmente se desarrollan sobre una prominencia ósea, como el codo o la cadera. La presión continua, junto con numerosos factores que contribuyen, llevan a la ruptura de la piel y ulceraciones persistentes.

b. Úlceras venosas - Las úlceras venosas puede resultar de un trauma o desarrollarse después de la insuficiencia venosa crónica (CVI). En la CVI, las válvulas venosas no se cierran completamente, permitiendo que la sangre fluya hacia atrás desde el sistema venoso profundo a través de las venas perforantes en el sistema venoso superficial. Con el tiempo, el peso de esta columna de sangre hace que fluido y proteína exuden en los tejidos circundantes, dando como resultado, tobillos hinchados hiperpigmentados, ruptura del tejido y ulceración. Las úlceras venosas pueden ser superficiales o extenderse profundamente en el músculo.

c. Úlceras arteriales – Las úlceras en las piernas también pueden desarrollarse en pacientes con insuficiencia arterial causada por la compresión arterial de los vasos o la obstrucción, los cambios de la pared del vaso, o vasoconstricción crónica. Los fumadores se enfrentan a un riesgo especialmente alto de enfermedad arterial porque la nicotina constriñe las arterias, favorece los depósitos de placa aterosclerótica, y exacerba la enfermedad inflamatoria arterial (enfermedad de Buerger) y la enfermedad vasoconstrictora (enfermedad o fenómeno de Raynaud). Las úlceras arteriales, causadas por un traumatismo en una extremidad isquémica, pueden ser muy dolorosas.

d. Úlceras diabéticas - La insuficiencia arterial puede ser la causa de una úlcera que no cicatriza en un paciente con diabetes. Sin embargo, la mayoría de las úlceras diabéticas son el resultado de la neuropatía diabética debido a que el paciente no puede sentir dolor en su pie, no es consciente de las lesiones, la presión de los zapatos demasiado apretados, o estrés repetitivo que pueden llevar a la ruptura de la piel.

Sigue existiendo una necesidad en la técnica para la formulación y desarrollo de nuevos desinfectantes y preparaciones de aplicación tópica para el tratamiento de trastornos dérmicos, tales como heridas, quemaduras, abrasiones, infecciones, ulceraciones, psoriasis y acné.

C. Remojo y desinfección de lentes de contacto.

Siempre que un lente de contacto es retirado de un ojo, debe ser colocado en una solución en remojo y de desinfección hasta que es usado de nuevo. Las soluciones para remojo y desinfección tienen las siguientes funciones:

1. Ayudar en la limpieza del lente de las secreciones oculares después de que el lente es retirado del ojo;
2. Para prevenir infecciones en los ojos por un lente contaminado por bacterias; y
3. Para mantener el estado de equilibrio hidratado, que alcanza el lente mientras se está usando.

D. Limpieza de lentes de contacto.

Durante el uso de lentes, material de moco, lípidos y proteínas se acumulan en los lentes de contacto, haciendo incómodo el uso de los lentes debido a la irritación, sensación de ardor y enrojecimiento. De acuerdo con lo anterior, la visión se vuelve borrosa. Para aliviar el problema que está incomodando, los lentes de contacto blandos o rígidos deben ser tomados fuera del ojo, para limpiarse y desinfectarse regularmente, utilizando un limpiador enzimático y una solución desinfectante. Una de las complicaciones serias asociadas con los lentes blandos puede ser una Conjuntivitis Papilar gigante (GPC). Se cree que la aparición de la conjuntivitis papilar gigante se debe principalmente a una reacción inflamatoria asociada con complicación de lentes de contacto blandos. Esto casi siempre es causado por depósitos de proteínas sobre los lentes de contacto. La GPC produce síntomas que varían desde asintomáticos hasta prurito, edema del párpado superior, ojos rojos, descarga de mucosa, progresiva intolerancia a los lentes de contacto. El limpiador en el ojo de la presente invención limpia efectivamente los depósitos de proteína y mantiene las células epiteliales de la córnea saludables manteniendo la superficie corneal de la infección microbiana, así como mediante el suministro de

oxígeno molecular. De esta manera, provee conveniencia y beneficios tanto para los portadores de lentes de contacto blandos como de los rígidos.

E. Tratamiento de trastornos ópticos.

i. Ojo seco

5 El ojo seco es un síndrome en el que la producción de lágrimas es inadecuada o la composición de lágrimas es inapropiada para humedecer correctamente la córnea y la conjuntiva. Una variedad de trastornos de las lágrimas
 10 oculares provoca sensaciones de sequedad de los ojos, de incomodidad de la presencia de un objeto extraño que se produce en el ojo. En la mayoría de los casos, la película lagrimal pierde su continuidad normal, y se rompe rápidamente, de tal manera que no puede mantener su estructura durante el intervalo entre parpadeos espontáneos.
 15 Todas esas alteraciones lagrimales pueden tener múltiples causas. Quizás la forma más común de ojo seco se debe a un componente acuoso disminuido en las lágrimas. El ojo seco no tratado puede deteriorarse adicionalmente hasta producir erosión epitelial más severa, hebras de células epiteliales, y puntos secos locales sobre la córnea, la cual se puede complicar además por infección microbiana. En su forma más leve, sin embargo, una sensación de sequedad e irritación del ojo puede ser resuelto con lágrimas artificiales. Así, la solución de lágrimas artificiales la cual tiene un
 20 amplio espectro de actividad antimicrobiana con la propiedad de lubricación corneal, pueden proveer no solamente comodidad sino también efectos beneficiosos sobre la recuperación de la superficie de la córnea dañada.

ii. Conjuntivitis alérgica

20 Los alérgenos transportados por el aire o por la mano usualmente producen conjuntivitis alérgica debido a reacciones de hipersensibilidad mediada por IgE. Presenta picazón, lagrimeo, ojos secos y pegajosos, incluyendo la inflamación del párpado, hiperemia conjuntival, reacción papilar, quemosis y descarga mucosida viscosa. La presencia de ácido hialurónico en las lágrimas, el cual se incluye en la formulación de lágrimas artificiales, protegería la superficie corneal del contacto con los alérgenos. El agente antimicrobiano de amplio espectro de la presente invención mantiene la superficie de la córnea frente la infección bacteriana y mantiene las células epiteliales de la córnea sanas mediante el suministro de oxígeno molecular. Así, provee efectos beneficiosos en los ojos sensibles a los alérgenos.

25 iii. Invasión bacteriana

30 La queratitis bacteriana es una de las principales causas de ceguera en el mundo. En los Estados Unidos, se estima que 30,000 casos se producen anualmente, con la popularidad del uso de lentes de contacto que ha contribuido a un aumento de la incidencia en el mundo desarrollado. La investigación estadística indica que aproximadamente 30 de cada 100,000 usuarios de lentes de contacto desarrollan queratitis ulcerativa anualmente en los Estados Unidos, haciendo así la enfermedad un problema de salud pública significativo en vista del potencial de ceguera que puede presentar. Mientras que los párpados, parpadeo de los párpados y la córnea y las células epiteliales de la conjuntiva proveen barreras a la invasión microbiana, uno o más de estos mecanismos de defensa pueden quedar comprometidos. Tales compromisos pueden incluir anomalías del párpado, exposición de la superficie de la córnea, producción de
 35 lágrimas pobre, problemas epiteliales, toxicidad del medicamento, trauma y cirugía incisional. Las manifestaciones oculares de la queratitis bacteriana se encuentran en las infecciones de *staphylococcus* y *streptococcus* que tienden a causar infiltración severa y necrosis que con el tiempo puede conducir a la perforación. Queratitis pseudomonal tiende a progresar rápidamente. Este organismo produce enzimas destructivas, tales como proteasa, lipasa, y elastasa, y exotoxinas, que dan como resultado la ulceración necrótica y perforación. La queratitis *Serratia* comienza como una úlcera paracentral superficial, con la secreción de exotoxinas y proteasa, que pueden producir una ulceración agresiva y perforación. Para que la queratitis bacteriana se establezca, las adhesiones microbianas deben unirse para albergar los receptores celulares. Una vez se ha producido esta unión, pueden sobrevenir los procesos destructivos de inflamación, necrosis, y la angiogénesis.

45 El tratamiento actual para la queratitis bacteriana se basa principalmente en el uso de la terapia con antibióticos de amplio espectro. Tales antibióticos incluyen sulfonamidas, trimetaprina y quinolonas. También se incluyen las betalactamas, penicilinas, cefalosporinas, aminoglicósidos, tetraciclinas, cloranfenicol y eritromicina. Mientras que tales antibióticos son de uso generalizado, también pueden llegar a ser mal utilizados cuando surgen los agentes patógenos resistentes a los antibióticos. Adicionalmente, los antibióticos no solamente detienen la proliferación de bacterias, sino que no inhiben la actividad de enzimas proteasas, endotoxinas, o exotoxinas. Como es por lo tanto evidente, una necesidad significativa está presente para un agente bactericida que aborda la proliferación de no solamente bacterias,
 50 sino también de enzimas proteasas, endotoxinas y exotoxinas.

La WO 03/009802 (KARAGOEZIAN HAMPAR) describe una composición oftálmica líquida antimicrobiana para aplicación directa en un ojo de un ser vivo. La composición incluye de aproximadamente 0.02% en peso a aproximadamente 0.2% en peso de compuesto de clorito y de aproximadamente 0.005% en peso a aproximadamente 0.01% en peso de compuesto de peróxido, a un pH entre aproximadamente 7.0 y 7.8.

55 La WO 00/19981 (KARAGOEZIAN HAMPAR) describe una composición oftálmica líquida antimicrobiana para aplicación directa en un ojo de un ser vivo. La composición incluye de aproximadamente 0.02% en peso a aproximadamente 0.2%

en peso de compuesto de clorito y de aproximadamente 0.005% en peso a aproximadamente 0.01% de compuesto de peróxido, a un pH entre aproximadamente 7.0 y 7.8.

La CA1224415 (BERGER PETER) describe un proceso para la preparación de una solución estabilizada, modificada acuosa de clorito que contiene un compuesto de peróxido para usar un biocida.

5 Resumen breve

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se provee un conservante antimicrobiano para uso en un producto oftálmico que es bien tolerado por el ojo humano como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 5.

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se provee una composición oftálmica antimicrobiana para aplicación directa sobre un ojo de un ser vivo que es bien tolerada por el ojo humano como el reivindicado en las reivindicaciones 6 a 12.

De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se provee el uso de una composición oftálmica antimicrobiana para la fabricación de un medicamento para tratar la sequedad de un ojo de un ser vivo tal como se reivindica en la reivindicación 13.

De acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención, se provee el uso de una composición oftálmica antimicrobiana para la fabricación de un medicamento para la limpieza y desinfección de un lente de contacto en su lugar sobre un ojo de un ser vivo tal como se reivindica en la reivindicación 14.

También se describen aquí preparaciones antimicrobianas (por ejemplo, soluciones, geles, ungüentos, cremas, etc.) para la desinfección de artículos o superficies (por ejemplo, lentes de contacto, encimeras, etc.), antisepsia de la piel u otras partes del cuerpo, la prevención o minimización de la cicatrización, y/o el tratamiento o profilaxis de la dermis (esto es, la piel o las membranas mucosas) trastornos (p.ej., heridas, quemaduras, infecciones, llagas frías, ulceraciones, psoriasis, lesiones que forman cicatrices, acné), y el tratamiento de trastornos oftalmológicos (por ejemplo, infección, inflamación, ojo seco, conjuntivitis alérgica, y curación de heridas). Las preparaciones antimicrobianas descritas aquí comprenden generalmente de 0.001% a 0.20% en peso de un cloruro de metal en combinación con de 0.001% a 0.05% de un compuesto de peróxido tales como peróxido de hidrógeno. Adicionalmente, las preparaciones de clorito/peróxido descritas aquí pueden contener componentes adicionales tales como lubricante polimérico y agentes surfactantes, y/o pueden formularse en un sistema polimérico de suministro de fármacos o de la preparación liposomal. Las preparaciones de clorito/peróxido descritas aquí tienen una amplia actividad antimicrobiana, incluyendo, por ejemplo actividad contra bacterias gram negativas y gram positivas, levaduras y hongos. Por otra parte, cuando se aplica o se administra para tratar trastornos dérmicos (por ejemplo, heridas, quemaduras, infecciones, ulceraciones, acné y psoriasis), las preparaciones de clorito/peróxido de la invención aquí descrita no solamente prevendrán o disminuirá la infección microbiana, sino que, adicionalmente, proveerá oxígeno al tejido afectado, ayudando en la curación y refrenando la formación de cicatrices.

Además, descritos aquí, se proveen métodos para desinfección de artículos (por ejemplo, lentes de contacto) y métodos para el tratamiento de trastornos dérmicos (por ejemplo, heridas, quemaduras, infecciones, ulceraciones y psoriasis) por aplicación o administración de una preparación de clorito/peróxido descritos aquí. Con respecto a la solución desinfectante de lentes de contacto, así como formulaciones de productos que limpiarán lentes de contacto en el ojo sin retirar los lentes del ojo para la limpieza, la concentración del clorito metálico está entre aproximadamente 0.002% a aproximadamente 0.20%. Con respecto a la aplicación en el ojo, el producto bactericida presente es una solución estéril, isotónica, regulada, clara, incolora, que contiene adicionalmente lubricante y surfactante polimérico. El producto tiene una vida útil de dos años cuando se almacena en un recipiente (por ejemplo, una botella de plástico blanco opaco) a temperatura ambiente como un complejo de peroxi cloral estabilizado de clorito y peróxido.

Además, se describe aquí formulaciones de productos que muestran tener eficacia en el tratamiento del ojo seco, curación de heridas, y conjuntivitis alérgica.

Además se describen aquí métodos que se proveen para refrenar la formación de cicatrices por aplicación o administración de una preparación de clorito/peróxido.

Además, se describen aquí formulaciones de productos que proveen formulaciones de productos que muestran tener una eficacia supraaditiva en actividad antimicrobiana de amplio espectro.

Adicionalmente, descritos aquí se proveen métodos para refrenar las infecciones del ojo, perforaciones del ojo y la inflamación mediante la aplicación o administración de una preparación de clorito/peróxido. Aspectos adicionales y objetos de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras la lectura y comprensión de la siguiente descripción detallada y los ejemplos establecidos en la misma.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1 es un gráfico que está demostrando la no producción de dióxido de cloro a temperatura ambiente en la preparación de clorito/peróxido a nivel de pH de 7.3;

5 Figura 2 es un gráfico que está demostrando la no producción de dióxido de cloro a temperatura ambiente en la preparación de clorito/peróxido a nivel de pH de 8.0;

Figura 3 es un gráfico que está demostrando la no producción de dióxido de cloro a temperatura ambiente en la preparación de clorito/peróxido a nivel de pH de 8.8;

Figura 4 es un gráfico que está demostrando la no producción de dióxido de cloro a temperatura ambiente en la preparación de clorito/peróxido a nivel de pH de 7.0;

10 Figura 5 es un gráfico que está demostrando la no producción de dióxido de cloro a temperatura ambiente en la preparación de clorito/peróxido a nivel de pH de 6.44;

Figura 6 es un gráfico que está demostrando la no producción de dióxido de cloro a temperatura ambiente en la preparación de clorito/peróxido a nivel de pH de 6.0; y

15 Figura 7 es un gráfico que está demostrando la no producción de dióxido de cloro a temperatura ambiente en la preparación de clorito/peróxido a nivel de pH de 1.5

Descripción detallada

Se describen aquí preparaciones que contienen clorito (por ejemplo, un clorito metálico tal como clorito de sodio) en combinación con una pequeña cantidad de peróxido de hidrógeno en solución acuosa neutra (pH 5.0 - 8.8, preferiblemente pH 7.0 - 7.8, y más preferiblemente pH 7.0 - 7.4). Estas preparaciones presentan actividad antimicrobiana sinérgica, sin generar dióxido de cloro durante el almacenamiento a temperatura ambiente, haciendo de esta manera la estabilidad de estas soluciones aceptables para uso farmacéutico.

20 Por ejemplo, una solución acuosa que contiene 400 ppm de clorito además 100 ppm de peróxido de hidrógeno permanece estable más allá de 18 meses a temperatura ambiente, y es efectiva para reducir la actividad de *Candida albicans* por 1.0 logarítmico durante de las seis horas de exposición, a pesar de que los componentes individuales de tal solución son ineficaces cuando se aplica por separado en las mismas concentraciones para reducir la actividad de *Candida albicans*. Adicionalmente, el peróxido de hidrógeno presente en las soluciones de clorito/peróxido de la presente invención se descompone fácilmente en oxígeno molecular y agua, al entrar en contacto con la peroxidasa y catalasa enzimas presentes en el tejido y/o algunos fluidos corporales. Tal generación in situ de oxígeno molecular contribuye a la vitalidad celular y potencia la curación de heridas.

25 30 Las soluciones de clorito/H₂O₂ descritas aquí son suficientemente estables para ser formuladas en combinación con lubricante polimérico (no iónico y/o aniónico; por ejemplo, HPMC, Metocel, CMC, ácido hialurónico, etc.) y/o en combinación con polímero de bloque con base en surfactantes (por ejemplo, plurónicos). Por ejemplo, un sistema acuoso de clorito/peróxido de hidrógeno se puede formular junto con metocel o ácido hialurónico como un lubricante y plurónicos como un surfactante para solución desinfectante de lentes de contacto (viscosidad de hasta 50 cps a 25 grados C) en una tonicidad oftálmicamente aceptable (por ejemplo, osmolalidad de al menos aproximadamente 200 mOsmol/kg) y un regulador para mantener el pH de la formulación dentro de un rango fisiológico aceptable. La formulación de la solución de desinfección de lentes de contacto, solución de lágrimas artificiales, y solución limpiadora en el ojo, contiene clorito preferiblemente de 0.005 a 0.06 por ciento en peso/volumen y peróxido de hidrógeno preferiblemente de 0.0002 a 0.05 por ciento en peso/volumen. De nuevo, la presencia de peróxido de hidrógeno provee la molécula de oxígeno beneficiosa para la córnea tras el contacto con catalasa en la lágrima.

A. Formulaciones

Las preparaciones de clorito/peróxido de la presente invención se pueden formular en diversas formas, incluyendo soluciones líquidas, geles, ungüentos, cremas, aerosoles, etc. Se establecen a continuación unos pocos ejemplos de los tipos de formulaciones específicas que pueden prepararse de acuerdo con esta invención.

45 i. Soluciones líquidas estables de clorito/peróxido

La siguiente Fórmula 1 es una primera formulación preferida de una solución líquida de clorito/peróxido

FÓRMULA 1

	Clorito de Sodio	0.005% - 0.10%
	Peróxido de Hidrógeno	0.005% - 0.05%
	Metocel A	0.05% - 0.2%
5	Ácido Bórico	0.15%
	Cloruro de Sodio	0.75%
	Plurónico F 68/F-127	0.1%
	HCl o NaOH	Ajustar pH 7.4
	Agua purificada	Q.S. hasta volumen
10	La siguiente Fórmula 2 es una segunda formulación preferida de una solución líquida de clorito/peróxido	

FÓRMULA 2

	Clorito de Sodio	0.05%
	Peróxido de Hidrógeno	0.02%
	Carboximetil Celulosa	0.01%
15	Ácido Bórico	0.15%
	Cloruro de Sodio	0.75%
	Plurónico F 68/F-127	0.1%
	HCl o NaOH	Ajustar pH 7.3
	Agua purificada	Q.S. hasta volumen
20	Las soluciones de clorito/peróxido tal como la solución de la formulación preferida anteriormente mostrada, se pueden utilizar para una variedad de aplicaciones médicas y no médicas que incluyen, pero no se limitan necesariamente a: a) desinfección de artículos y superficies tales como lentes de contacto, instrumentos médicos/dentales, encimeras, mesas de tratamiento, peines y cepillos, etc.; antisepsia de la piel o partes del cuerpo (por ejemplo, un lavado desinfectante de manos, limpieza facial antiséptica, etc.) y b) tratamiento o profilaxis de la dermis (esto es, la piel o las membranas mucosas), trastornos tales como heridas, quemaduras, infecciones, ulceraciones, llagas frías, psoriasis, acné, y c) refrenar o prevenir la formación de cicatrices, y d) el tratamiento de trastornos oftálmicos (por ejemplo, infecciones o inflamaciones causadas por la queratitis bacteriana).	
25		

30 Como se señaló anteriormente, el sistema de clorito/peróxido de hidrógeno es suficientemente estable para ser formulado en forma de gel polimérico o en forma de pasta. Adicionalmente, tal formulación en gel polimérico o pasta puede contener polímeros que retrasan o controlar la liberación del clorito/peróxido de hidrógeno (por ejemplo, un sistema de suministro de liberación sostenida). Tales formulaciones de liberación sostenida proveen beneficios sobresalientes del aumento de índice terapéutico mediante el mantenimiento de la concentración efectiva de clorito/H₂O₂ durante un tiempo prolongado en los sitios lesionados, mediante la prevención de los sitios lesionados de la contaminación microbiana externa mediante la formación de un sello en los sitios lesionados, y proveyendo moléculas de oxígeno a los tejidos lesionados. A diferencia de la pomada convencional, el gel polimérico provee un recubrimiento seco, limpio y confortable en los sitios lesionados, tras la aplicación. Tales formulaciones en gel pueden contener vehículos poliméricos de suministro de fármacos como hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (Metocel), hidroxietilcelulosa (HEC), ácido hialurónico, y carboximetilcelulosa (CMC), etc.

ii. Un gel estable de clorito/peróxido

40 La siguiente Fórmula 3 es una formulación actualmente preferida de un gel de clorito/peróxido

FÓRMULA 3

	Clorito de Sodio	0.02% - 0.10%
	Peróxido de Hidrógeno	0.005% - 0.05%
	Metocel A	2.0%
5	Ácido Bórico	0.15%
	Cloruro de Sodio	0.75%
	Plurónico F 68/F-127	0.1%
	HCl o NaOH	Ajustar pH 7.4
	Agua purificada	Q.S. hasta volumen
10	Cualquiera de las preparaciones de la presente invención se pueden formular para la liberación sostenida de los componentes activos mediante la formación de liposomas de la preparación de acuerdo con técnicas de conformación liposomal bien conocidas y/o mediante la adición a la formulación de una cantidad farmacéuticamente aceptable y efectiva (por ejemplo, típicamente 1.20 por ciento en peso) de un componente de liberación sostenida tal como una matriz de polímero o uno o más de los siguientes:	
15	un éster de celulosa;	
	hidroximetilpropil celulosa;	
	metilhidroxietil celulosa;	
	hidroxipropil celulosa;	
	hidroxietil celulosa;	
20	carboximetil celulosa;	
	una sal de un éster de celulosa;	
	acetato de celulosa;	
	hidroxipropilmetil celulosa ftalato;	
	copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo;	
25	copolímero de ácido metacrílico-acetato de etilo;	
	polivinilpirrolidona;	
	polivinil alcohol;	
	ácido hialurónico;	
	un fosfolípido;	
30	colesterol;	
	un fosfolípido que tiene una carga neutra;	
	un fosfolípido que tiene una carga negativa;	
	dipalmitoil fosfatidil colina;	
	dipalmitoil fosfatidil serina; y,	
35	sales de sodio de los mismos.	
	iii. Una solución estable oftálmica de clorito/peróxido	

ES 2 551 120 T3

La siguiente Fórmula 4 es una formulación actualmente preferida de una solución desinfectante de lentes de contacto de clorito/peróxido para uso en la limpieza de lentes de contacto que residen en o están fuera del ojo. La formulación, adicionalmente, funciona como un producto de lágrimas para lubricación en sujetos con ojo seco

. FÓRMULA 4

Clorito de Sodio	0.002% - 0.20%
Peróxido de Hidrógeno	0.005% - 0.05%
Ácido Hialurónico	0.001% - 0.50%
Ácido Bórico	0.15%
Cloruro de Sodio	0.75%
Plurónico 127	0.05% - 2.0%
HCl o NaOH	Ajustar pH a 7.4
Agua Purificada	Q.S. hasta Volumen

5

Como se indicó anteriormente, la preparación de clorito/peróxido, ya sea en forma de una solución líquida, gel, ungüento, crema, spray, etc., se compone específicamente para mantener clorito tales como clorito de sodio y peróxido de hidrógeno como Ingrediente activo a un pH en el rango de 5.0- 8.8 sin generar dióxido de cloro durante el almacenamiento a temperatura ambiente. A modo de ilustración, múltiples experimentos se llevaron a cabo en la solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno de acuerdo con la Fórmula 2 en diferentes niveles de pH dentro del rango especificado. Sin embargo, debe hacerse constar expresamente aquí que tales experimentaciones no deben de ninguna manera limitarse a solamente las formas de soluciones líquidas, pero se llevan a cabo para ilustrar la no producción de dióxido de cloro a temperatura ambiente en las diversas formas de la preparación presente de clorito/peróxido a diferentes niveles de pH.

Las siguientes experimentaciones se diseñaron para demostrar la estabilidad del clorito, tal como formulación antibacteriana de clorito de sodio y peróxido de hidrógeno en los niveles neutros, básicos y ácidos de pH. Más específicamente, los niveles cuantitativos de clorito de sodio y la generación de dióxido de cloro se determinaron a los niveles de pH de 7.3, 8.0, 8.8, 7.0, 6.44 y 6.0. Se aplicaron solución de ácido clorhídrico 0.1 Normal y solución de hidróxido de sodio 0.1 Normal para ajustar los niveles de pH en las experimentaciones. También se aplicó solución estéril de cloruro de sodio al 0.9%. Una solución de placebo con la siguiente formulación se aplicó adicionalmente en un espectrofotómetro (por ejemplo, Modelo UV Lambda 20 – Vis. espectrofotómetro.) para encontrar y medir los niveles de clorito de sodio y la generación de dióxido de cloro a diferentes niveles de pH:

Solución de placebo

Peróxido de Hidrógeno	0.02%
Carboximetil Celulosa	0.01%
Ácido Bórico	0.15%
Cloruro de Sodio	0.75%
Plurónico F 68/F-127	0.1%
HCl o NaOH	Ajustar pH a 7.3
Agua purificada	Q.S. hasta volumen

Experimento 1: Nivel de pH de 7.3

Experimento: Llenar la primera probeta con la solución de placebo, limpiarla, y colocar la probeta en la trayectoria del haz estándar del espectrofotómetro. Llenar la segunda probeta con la solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno, limpiar y colocar la probeta en la trayectoria del haz de muestra del espectrofotómetro. Hacer un barrido de las soluciones a 200 nm a 400 nm y registrar los resultados. Graficar e imprimir los resultados, como se ilustra en el gráfico mostrado en la Figura 1.

ES 2 551 120 T3

Resultado: La solución líquida contenía clorito de sodio y peróxido de hidrógeno como ingredientes activos, así como agentes reguladores y de tonicidad en el nivel de pH de 7.3. La solución de placebo contenía peróxido de hidrógeno como ingrediente activo, así como agentes reguladores y de tonicidad en el nivel de pH de 7.3.

5 El peróxido de hidrógeno no absorbe en el rango de 200nm a 400 nm. Por lo tanto, como se ve en la Figura 1, no se detectaron picos de absorción para peróxido de hidrógeno. El clorito de sodio tiene un máximo de absorción a 260 nm, mientras que el dióxido de cloro, que es un producto de degradación del clorito de sodio tiene un máximo de absorción a 355 nm - 358nm.

El barrido las soluciones que tienen un pH de 7.3 entre el 200 nm y 400 nm dará un valor cuantitativo para el clorito de sodio, así como dióxido de cloro en el mismo barrido.

10 Interpretación: La solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno muestra el pico de clorito de sodio a 260 nm, pero no muestra ningún pico de dióxido de cloro a 355 nm – 358 nm.

15 Esto indica claramente que en el nivel de pH de 7.3, la solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno tiene solamente clorito de sodio, y no contiene ninguna cantidad de dióxido de cloro. Esta es una clara indicación de que el clorito de sodio es estable a nivel de pH de 7.3, y el clorito de sodio no se está descomponiendo y formando el dióxido de cloro.

Experimento 2: Nivel de pH de 8.0

Experimento: Dispensar 25 ml. de la solución de placebo y 25 mL de la solución líquida clorito de sodio/peróxido de hidrógeno en 2 recipientes limpios. Agregar solución de hidróxido de sodio 0.1 Normal a cada recipiente con el fin de ajustar tanto el pH de la solución de placebo, así como el de la solución líquida a un nivel de pH de 8.0.

20 Llenar una de las probetas con la solución de placebo, limpiarla, y colocar la probeta en la trayectoria del haz estándar del espectrofotómetro. Llenar la segunda probeta con la solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno, limpiarla y colocar la probeta en la trayectoria del haz de muestra del espectrofotómetro. Hacer un barrido de las soluciones de 200 nm a 400 nm y registrar los resultados. Graficar e imprimir los resultados, como se ilustra en el gráfico mostrado en la Figura 2.

25 Resultado: La solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno contenía clorito de sodio y peróxido de hidrógeno como Ingredientes activos, así como agentes reguladores y de tonicidad en el nivel de pH de 8.0. La solución de placebo contenía peróxido de hidrógeno como ingrediente activo, así como agentes reguladores y de tonicidad en el nivel de pH de 8.0.

30 Como se mencionó brevemente más arriba, el peróxido de hidrógeno no absorbe en el rango de 200 nm a 400 nm. Por lo tanto, como se ve en la Figura 2, no se detectaron picos de absorción de peróxido de hidrógeno. Como también se mencionó más arriba, clorito de sodio tiene un máximo de absorción a 260 nm, mientras que el dióxido de cloro, que es un producto de degradación de clorito de sodio tiene un máximo de absorción a 355 nm - 358nm.

El barrido de las soluciones que tienen un nivel de pH de 8.0 entre los 200 nm y 400 nm dará un valor cuantitativo para clorito de sodio, así como para dióxido de cloro en el mismo barrido.

35 Interpretación: La solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno muestra el pico de clorito de sodio a 260 nm, pero no muestra ningún pico de dióxido de cloro a 355 nm-358 nm. Esto indica claramente que en el nivel de pH de 8.0, la solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno tiene solamente clorito de sodio, y no contiene ninguna cantidad de dióxido de cloro. Esta es una clara indicación de que el clorito de sodio es estable en el nivel de pH de 8,0, y el clorito no se está descomponiendo y formando dióxido de cloro.

40 Experimento 3: Nivel de pH de 8.8

Dispensar 25 mL de la solución de placebo y 25 mL de la solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno en 2 recipientes limpios. Agregar solución de hidróxido de sodio 0.1 Normal a cada recipiente con el fin de ajustar el pH tanto de la solución de placebo así como de la solución líquida a un nivel de pH de 8.8.

45 Llenar una de las probetas con la solución de placebo, limpiarla, y colocar la probeta en la trayectoria del haz estándar del espectrofotómetro. Llenar la segunda probeta con la solución líquida de clorito sodio/peróxido de hidrógeno, limpiarla y colocar la probeta en la trayectoria del haz de muestra del espectrofotómetro. Hacer un barrido de las soluciones de 200 nm a 400 nm y registrar los resultados. Graficar e imprimir los resultados, como se ilustra en el gráfico mostrado en la Figura 3.

50 Resultado: La solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno contenía clorito de sodio y peróxido de hidrógeno como Ingrediente activo, así como agentes reguladores y de tonicidad en el nivel de pH de 8.8. La solución

ES 2 551 120 T3

de placebo contenía peróxido de hidrógeno como ingrediente activo, así como agentes reguladores y de tonicidad en el nivel de pH de 8.8.

5 Como ya se ha discutido, el peróxido de hidrógeno no absorbe en el rango de 200 nm a 400 nm. Por lo tanto, como se ve en la Figura 3, no se detectaron picos de absorción de peróxido de hidrógeno. Como también se discutió, el clorito de sodio tiene un máximo de absorción a 260 nm, mientras que el dióxido de cloro, que es un producto de degradación del clorito de sodio tiene un máximo de absorción a 355 nm – 358 nm.

El barrido de las soluciones que tienen un nivel de pH de 8.8 entre los 200 nm y 400 nm dará un valor cuantitativo para clorito de sodio, así como para dióxido de cloro en el mismo barrido.

10 Interpretación: La solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno muestra pico de clorito de sodio a 260 nm, pero no muestra ningún pico de dióxido de cloro a 355 nm-358 nm. Esto indica claramente que en el nivel de pH de 8.8, la solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno tiene solamente clorito de sodio, y no contiene ninguna cantidad de dióxido de cloro. Esta es una clara indicación de que el clorito de sodio es estable en el nivel de pH de 8.8, y el clorito no se está rompiendo y formando dióxido de cloro.

Experimento 4: Nivel de pH de 7.0

15 Experimento: Dispensar 25 mL de la solución de placebo y 25 mL de solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno en 2 recipientes limpios líquidos. Agregar solución de ácido clorhídrico 0.1 Normal a cada recipiente con el fin de ajustar tanto el pH de la solución de placebo, así como de la solución líquida a un nivel de pH de 7.0.

20 Llenar una de las probetas con la solución de placebo, limpiarla, y colocar la probeta en la trayectoria del haz estándar del espectrofotómetro. Llenar la segunda probeta con la solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno, limpiarla y colocar la probeta en la trayectoria del haz de muestra del espectrofotómetro. Hacer un barrido de las soluciones desde 200 nm hasta 400 nm y registrar los resultados. Graficar e imprimir los resultados, como se ilustra en el gráfico mostrado en la Figura 4.

25 Resultado: La solución de clorito /peróxido de hidrógeno contenía clorito de sodio y peróxido de hidrógeno como ingredientes activos, así como agentes reguladores y de tonicidad en el nivel de pH de 7.0. La solución de placebo contenía peróxido de hidrógeno como ingrediente activo, así como agentes reguladores y de tonicidad en el nivel de pH de 7.0. El peróxido de hidrógeno no absorbe en el rango de 200 nm a 400 nm. Por lo tanto, como se ve en la Figura 4, no se detectaron picos de absorción de peróxido de hidrógeno.

30 El clorito de sodio tiene un máximo de absorción a 260 nm, mientras que el dióxido de cloro, que es un producto de degradación de clorito de sodio tiene un máximo de absorción a 355 nm-358 nm. El barrido de las soluciones que tienen un pH de 7.0 entre los 200 nm y 400 nm dará un valor cuantitativo para el clorito de sodio, así como para el dióxido de cloro en el mismo barrido.

Interpretación: La solución de clorito /peróxido de hidrógeno muestra pico de clorito de sodio a 260 nm, pero no muestra ningún pico de dióxido de cloro a 355 nm-358nm. Esto indica claramente que en el nivel de pH de 7.0, la solución líquida tiene solamente clorito de sodio, y no contiene ninguna cantidad de dióxido de cloro.

35 Esta es una clara indicación de que el clorito de sodio es estable a pH de 7.0, y el clorito no se está descomponiendo y formando dióxido de cloro.

Experimento 5: Nivel de pH de 6,44

40 Experimento: Dispensar 25 mL de la solución de placebo y 25 mL de la solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno en 2 recipientes limpios. Agregar solución de ácido clorhídrico 0.1 Normal a cada recipiente con el fin de ajustar el pH tanto de la solución de placebo, así como de la solución líquida a un nivel de pH de 6.44.

Llenar una de las probetas con la solución de placebo, limpiarla, y colocar la probeta en la trayectoria del haz estándar del espectrofotómetro. Llenar la segunda probeta con la solución líquida, limpiarla y colocar la probeta en la trayectoria del haz de muestra del espectrofotómetro. Hacer un barrido de las soluciones a 200 nm hasta 400nm y registrar los resultados. Graficar e imprimir los resultados, como se ilustra en el gráfico mostrado en la Figura 5.

45 Resultado: La solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno contenía clorito de sodio y peróxido de hidrógeno como ingredientes activos, así como agentes reguladores y de tonicidad en el nivel de pH de 6.44.

50 La solución de placebo contenía peróxido de hidrógeno como ingrediente activo, así como agentes reguladores y de tonicidad a pH = 6.44. El peróxido de hidrógeno no absorbe en el rango de 200 nm a 400 nm, y por lo tanto no se detectaron picos de absorción de peróxido de hidrógeno. El clorito de sodio tiene un máximo de absorción a 260 nm, mientras que el dióxido de cloro, que es un producto de degradación de clorito de sodio tiene un máximo de absorción a 355 nm-358 nm.

ES 2 551 120 T3

El barrido de las soluciones que tienen un pH de 6.44 entre el 200 nm y 400 nm dará un valor cuantitativo para clorito de sodio, así como para dióxido de cloro en el mismo barrido.

5 Interpretación: La solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno muestra pico de clorito de sodio a 260 nm, pero no muestra ningún pico de dióxido de cloro a 355 nm-358 nm. Esto indica claramente que a pH de 6.44, la solución líquida tiene solamente clorito de sodio, y no contiene ninguna cantidad de dióxido de cloro. Esta es una clara indicación de que el clorito de sodio es estable a pH de 6.44, y el clorito no se está rompiendo y formando dióxido de cloro.

Experimento 6: Nivel de pH 6.0

10 Experimento: Dispensar 25 mL de la solución de placebo y 25 mL de la solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno en 2 recipientes limpios. Agregar solución de ácido clorhídrico 0.1 Normal a cada recipiente con el fin de ajustar el pH tanto de la solución de placebo, así como de la solución líquida a un nivel de pH de 6.0.

15 Llenar una de las probetas con la solución de placebo, limpiarla, y colocar la probeta en la trayectoria del haz estándar del espectrofotómetro. Llenar la segunda probeta con la solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno, limpiarla y colocar la probeta en la trayectoria del haz de muestra del espectrofotómetro. Hacer un barrido de las soluciones desde 200 nm hasta 400 nm y registrar los resultados. Graficar e imprimir los resultados, como se ilustra en el gráfico que se muestra en la Figura 6.

20 Resultado: La solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno contenía clorito de sodio y peróxido de hidrógeno como ingredientes activos, así como agentes reguladores y de tonicidad en el nivel de pH de 6.0. La solución de placebo contenía peróxido de hidrógeno como ingrediente activo, así como agentes reguladores y de tonicidad en el nivel de pH de 6.0. El peróxido de hidrógeno no absorbe en el rango de 200 nm a 400 nm. Por lo tanto, como se ve en la figura 6, no se detectaron picos de absorción de peróxido de hidrógeno.

El clorito de sodio tiene un máximo de absorción a 260 nm, mientras que el dióxido de cloro, que es un producto de degradación de clorito de sodio tiene un máximo de absorción a 355 nm-358 nm. El barrido de las soluciones que tienen un pH de 6.0 entre el 200 nm y 400 nm dará un valor cuantitativo para el clorito de sodio, así como para el dióxido de cloro en el mismo barrido.

25 Interpretación: La solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno muestra pico de clorito de sodio a 260 nm, pero no muestra ningún pico de dióxido de cloro a 355 nm-358 nm. Esto indica claramente que en el nivel de pH de 6.0, la solución líquida tiene solamente clorito de sodio, y no contiene ninguna cantidad de dióxido de cloro. Esta es una clara indicación de que el clorito de sodio es estable a pH de 6.0, y el clorito no se está rompiendo y formando dióxido de cloro.

30 Experimento 7: Nivel de pH de 1.5

Experimento: Dispensar 25 mL de la solución de placebo y 25 mL de la solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno en 2 recipientes limpios. Agregar solución de ácido clorhídrico 0.1 Normal a cada recipiente con el fin de ajustar el pH tanto de la solución de placebo, así como de la solución bactericida a un pH de 1.5.

35 Llenar una de las probetas con la solución de placebo, limpiarla, y colocar la probeta en la trayectoria del haz estándar del espectrofotómetro. Llenar la segunda probeta con la solución líquida, limpiarla y colocar la probeta en la trayectoria del haz de muestra del espectrofotómetro. Hacer un barrido de las soluciones desde 200 nm hasta 400 nm y registrar los resultados. Graficar e imprimir los resultados, como se ilustra en el gráfico mostrado en la Figura 7.

40 Resultado: La solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno contenía clorito de sodio y peróxido de hidrógeno como ingredientes activos, así como agentes reguladores y de tonicidad a pH de 1.5. La solución de placebo contenía peróxido de hidrógeno como ingrediente activo, así como agentes reguladores y de tonicidad a pH de 1.5. Como se explicó anteriormente, el peróxido de hidrógeno no absorbe en el rango de 200 nm a 400 nm, y como tal, no se detectaron picos de absorción de peróxido de hidrógeno.

45 También se explicó anteriormente, que el clorito de sodio tiene un máximo de absorción a 260 nm, mientras que el dióxido de cloro, que es un producto de degradación de clorito de sodio tiene un máximo de absorción a 355 nm-358 nm. El barrido de las soluciones que tienen un pH de 1.5 entre el 200 nm y 400 nm dará un valor cuantitativo para el clorito de sodio, así como para el dióxido de cloro en el mismo barrido.

50 Interpretación: La solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno no muestra pico de clorito de sodio a 260 nm, pero muestra un pico grande de dióxido de cloro en 355 nm-358 nm. Esto indica claramente que en el nivel de pH de 1.5, la solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno no tiene nada de clorito de sodio. Más bien, muestra claramente que el clorito de sodio se ha degradado y convertido en dióxido de cloro. Esta es una clara indicación de que a pH de 1.5, el clorito de sodio es muy inestable, y todo el clorito que está presente en la solución líquida se convierte en dióxido de cloro.

Resultados para los Experimentos 1-7

La solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno contenía clorito de sodio y peróxido de hidrógeno como ingredientes activos, así como agentes reguladores y de tonicidad en los niveles de pH de 1.5, 6.0, 6.44, 7.0, 7.3, 8.0 y 8.8.

- 5 La solución de placebo contenía peróxido de hidrógeno como ingrediente activo, así como agentes reguladores y de tonicidad en los niveles de pH de 1.5, 6.0, 6.44, 7.0, 7.3, 8.0 y 8.8.

El peróxido de hidrógeno no absorbe en el rango de 200 nm a 400 nm.

El clorito de sodio tiene un máximo de absorción a 260 nm, mientras que el dióxido de cloro tiene un máximo de absorción a 355 nm-358 nm.

- 10 El barrido de las soluciones entre los 200 nm y 400 nm dio un valor cuantitativo para clorito de sodio, así como para dióxido de cloro en el mismo barrido.

Interpretación de los resultados para los Experimentos 1-7

- 15 Las soluciones líquidas de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno en los niveles de pH de 6.0, 6.44, 7.0, 7.3, 8.0 y 8.8 muestran la presencia del pico de clorito de sodio a 260 nm, pero no muestra la presencia del pico de dióxido de cloro a 355 nm-358 nm.

En contraste, la solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno a un pH de 1.5 no muestra la presencia del pico de clorito de sodio a 260 nm, pero muestran la presencia del pico de dióxido de cloro a 355 nm-358 nm.

Conclusión de resultados para los experimentos 1-7

- 20 Los resultados muestran claramente que se puede determinar cuantitativamente el nivel de clorito de sodio, así como de dióxido de cloro que está presente en la solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno en los niveles de pH de 1.5, 6.0, 6.44, 7.0, 7.3, 8.0 y 8.8.

- 25 Los resultados también muestran que el almacenamiento de la solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno a aproximadamente temperatura ambiente (por ejemplo, en una botella de color blanco opaco expuesta al aire a temperatura ambiente) no produce ningún dióxido de cloro como se determina por la ausencia de cualquier absorbancia a 355nm-358 nm.

- 30 En conclusión, los resultados de los Experimentos 1-7 indican claramente que la solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno retiene clorito de sodio en el rango de pH de 6.0-8.8 sin la generación de dióxido de cloro. La solución líquida, sin embargo, se degrada y genera dióxido de cloro tras la acidificación de la solución a pH de 1.5. Así, estos resultados también indican firmemente que la solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno no contiene dióxido de cloro cuando es manufacturado, ni tampoco la solución se degrada para generar dióxido de cloro después del almacenamiento a aproximadamente temperatura ambiente a los niveles de pH de 6.0, 6.44, 7.0, 7.3, 8.0, u 8.8.

- 35 Adicionalmente, estos resultados presentan clara evidencia de que la solución líquida de clorito de sodio/peróxido de hidrógeno tiene sus propiedades bactericidas en el rango de pH estudiado debido al clorito de sodio/peróxido de hidrógeno y no debido al dióxido de cloro. Esto es muy diferente de otras invenciones de la técnica anterior que tienen clorito de sodio como material de partida, pero el bactericida activo es el dióxido de cloro que se genera por la acidificación del clorito de sodio.

B. Ejemplos de aplicaciones terapéuticas

Los siguientes son ejemplos específicos de aplicaciones terapéuticas de las preparaciones de clorito/peróxido

- 40 i. Ejemplo 1: Tratamiento no cruzado de la Psoriasis

Un paciente humano que tiene placas de psoriasis presentes en ambos brazos se trata como sigue:

Aplicación dos veces al día a las placas en el brazo izquierdo solamente, de una solución de clorito/peróxido que tiene la siguiente formulación:

Clorito de Sodio 0.06%

- 45 Peróxido de Hidrógeno 0.01%

HPMC 2.0%

Ácido Bórico 0.15%

HCl o NaOH para ajustar el pH a 7.4

Agua purificada Q.S. hasta volumen

- 5 Aplicación dos veces al día a las placas en el brazo derecho solamente de una crema disponible comercialmente de acetónido de triamcinolona al 0.1%.

10 Las placas psoriáticas tratadas con clorito/peróxido en el brazo derecho comenzaron a ser menos severas dentro de las 24 horas de iniciar el tratamiento y habían desaparecido sustancialmente dentro de los tres días de comenzar el tratamiento. Sin embargo, las placas psoriáticas tratadas con el acetónido de triamcinolona presentes en el brazo izquierdo se mantuvieron sin cambios y se inflamaron durante las dos semanas del período de tratamiento.

ii. Ejemplo 2: Tratamiento de la Psoriasis-Crossover

Un paciente humano que tiene placas de psoriasis presentes en ambos brazos es tratado durante dos semanas, de la siguiente manera:

- 15 Aplicación dos veces al día a las placas en el brazo izquierdo solamente, de una solución de clorito/peróxido que tiene la siguiente formulación:

Clorito de Sodio 0.06%

Peróxido de Hidrógeno 0.01%

HPMC 2.0%

Ácido Bórico 0.15%

- 20 HCl o NaOH ajustar pH a 7.4

Agua purificada Q.S. hasta volumen/100%

Aplicación dos veces al día a las placas en el brazo derecho solamente de una crema disponible comercialmente de acetónido de triamcinolona al 0.1%.

- 25 Las placas psoriáticas tratadas con clorito/peróxido en el brazo derecho comenzaron a ser menos severas dentro de las 24 horas de iniciar el tratamiento y habían desaparecido sustancialmente dentro de una semana de comenzar el tratamiento. Sin embargo, las placas psoriáticas tratadas con el acetónido de triamcinolona presentes en el brazo izquierdo se mantuvieron sin cambios y se inflamaron durante las dos semanas del período de tratamiento.

A partir del día siguiente al final del período inicial de tratamiento de dos semanas, y continuando por un segundo periodo de tratamiento de dos semanas, el paciente fue tratado de la siguiente manera:

- 30 Aplicación dos veces al día a las placas en el brazo izquierdo solamente de la misma crema de acetónido de triamcinolona al 0.1% disponible comercialmente descrita aquí más arriba en este ejemplo.

Aplicación dos veces al día a las placas en el brazo derecho solamente, del mismo gel de liberación sostenida de clorito/peróxido descrito aquí más arriba en este ejemplo.

- 35 Dentro de las 24 horas de comenzar el segundo periodo de tratamiento, las lesiones psoriásicas en el brazo derecho comenzaron a disminuir. Al día tres y continuando hasta el final del segundo período de tratamiento de dos semanas, las lesiones psoriáticas en el brazo derecho habían desaparecido prácticamente.

iii. Ejemplo 3: Tratamiento de llagas frías

Un paciente con dolor, llagas frías que contienen fluido (es decir, llagas de chancro) en sus labios se trató dos veces al día por la aplicación a los labios de una preparación de clorito/peróxido preparada de acuerdo con la Fórmula 1 anterior.

- 40 Dentro de las 6 a 12 horas de la primera aplicación de la preparación de clorito/peróxido, el paciente informó que el dolor había disminuido. Dentro de las 24 horas de la primera aplicación de la preparación de clorito/peróxido, el fluido contenido dentro de las llagas frías se habían disipado sustancialmente y las llagas frías aparecieron secas. Dentro de los seis días de la primera aplicación de la preparación de clorito/peróxido el herpes labial habían desaparecido

sustancialmente y los labios parecían normales, mientras que el herpes labial de tal severidad suelen requerir sustancialmente más de seis días en desaparecer completamente y sanar.

iv. Ejemplo 4: Tratamiento de úlcera venosa

5 Un paciente con una úlcera venosa en la pierna derecha de 3-4 cm de diámetro que había estado presente durante 9-12 meses fue tratado por aplicación dos veces al día a la úlcera de gasa empapada con una solución líquida de clorito/peróxido preparada de acuerdo con la Fórmula 1 anterior.

10 Dentro de los tres días después del comenzó del tratamiento la úlcera parecía limpia y seca. Dentro de los 14 días del comienzo del tratamiento la úlcera comenzó a disminuir en tamaño y se observó tejido nuevo y sano alrededor de su periferia. A los 35 días después del comienzo del tratamiento, la úlcera había sanado completamente, sin dejar cicatriz, y las áreas donde la úlcera se había localizado estaba libre de dolor.

v. Ejemplo 5: Tratamiento de la úlcera de decúbito diabética

15 Un paciente no ambulatorio, diabético con úlceras de decúbito en ambas piernas y algunos dedos de los pies, de 12-18 meses de duración, fue tratado por aplicación diaria de gasa estéril limpia para las úlceras y saturación de cada gasa, tres veces al día, con una solución líquida de clorito/peróxido preparada de acuerdo con la Fórmula 1 anterior. Dentro de
20 cuatro a siete días de comenzar los tratamientos con clorito/peróxido de hidrógeno las úlceras comenzaron a aparecer menos inflamada, limpias y secas. Alrededor de siete a diez días después de comenzar el tratamiento con clorito/peróxido de hidrógeno, empezaron a formarse tejidos de granulación dentro de las úlceras. Dentro de 12 a 14 días, se observó que había empezado reepitelización dentro de las áreas ulceradas a excepción de una úlcera del dedo del pie que había sido particularmente severa y había permeado hasta el hueso del dedo del pie. Dentro de 30 a 45 días del comienzo del tratamiento, todas las úlceras a excepción de la úlcera severa del dedo del pie se habían cerrado completamente y reepitelializado, sin formación irregular de cicatriz. También, a los 30 a 45 días después de comenzar el tratamiento, la úlcera del dedo del pie se había vuelto también sustancialmente más pequeña (pero no estaba completamente cerrada) y el paciente fue capaz de caminar. Las formulaciones líquidas y/o en gel de la presente invención, tales como las Fórmulas 1 y 2 anteriores, también se pueden aplicar por vía tópica para prevenir la formación
25 de cicatrices, debidas a heridas, quemaduras, acné, infecciones, traumas, incisión quirúrgica, o cualquier otra lesión o trastorno que forme cicatriz.

vi. Ejemplo 6:

a. Tratamiento de las condiciones de ojo seco

30 Sujetos con condiciones de ojos secos tienen picazón e irritación en los ojos. En casos extremos, los sujetos tienen problemas más serios que pueden interferir con el mantenimiento de la salud. Los sujetos fueron tratados con un producto preferido de lágrimas de la siguiente formulación:

	Clorito de Sodio	0.005% - 0.02%
	Peróxido de Hidrógeno	0.01%
	Metilcelulosa A4M	0.075%
35	Ácido Hialurónico	0.10% - 0.125%
	Ácido Bórico	0.15%
	Cloruro de Sodio, USP	0.75%
	Plurónico 127	0.10%
	HC1 o NaOH	Ajustar pH a 7.4
40	Agua Purificada	Q.S. hasta Volumen

La prueba de sujetos de ojo seco con tintura rosa de bengala o fluoresceína dan una buena indicación en cuanto a la condición de la salud epitelial de la córnea, mientras que la tinción con rosa bengala provee una buena indicación del número de células epiteliales muertas en la córnea, así como en la conjuntiva.

45 Dos sujetos con condición de ojo seco se pusieron a prueba con tintura rosa de bengala, y la tinción cuantitativa a la córnea y a la conjuntiva se documentó con fotografías. Los sujetos empezaron a utilizar el producto preferido de lágrimas anterior a una dosificación de dos gotas tres veces por día. Al final de dos semanas, los dos sujetos se sometieron a pruebas con tintura rosa de bengala y el nivel de tinción fue cuantitativamente documentado con

fotografía. Los resultados mostraron una reducción de 50% a 70% en tinción con rosa de bengala, lo que indica claramente que la formulación preferida de lágrimas fue la que mejoró las células de la córnea y la conjuntiva a partir de la tinción.

5 Además de una determinación objetiva de la salud de las células epiteliales, los dos sujetos fueron sometidos a pruebas subjetivamente con respecto a la seguridad y eficacia del producto de lágrimas preferido. En primer lugar, la biomicroscopía con lámpara de hendidura de los sujetos durante el período de tratamiento de dos semanas no mostró ningún enrojecimiento, irritación, inflamación, u otros signos de incomodidad. En segundo lugar, los sujetos indicaron que la aplicación del producto de lágrimas eliminó por completo los síntomas de enrojecimiento, picazón, irritación, dolor, y sequedad debido al ojo seco a la vez que provee lubricación que duró durante varias horas. Por tanto, es
10 evidente que el producto de lágrimas exhibe tanto seguridad como eficacia en el tratamiento del ojo seco. Como se reconoce además en vista de la actividad antimicrobiana precedente de tales composiciones, el producto de lágrimas tendrá también eficacia en la potenciar la curación de la herida dentro del ojo tal como después de cirugía donde las infecciones bacterianas deben ser evitadas.

b. Tratamiento de la conjuntivitis alérgica

15 Además de tratar la condición de ojo seco con el producto de lágrimas preferido anterior, el producto también se probó en el tratamiento de condiciones de la conjuntivitis alérgica. En particular, dos sujetos que sufren de conjuntivitis alérgica incluyendo ojos con picazón, irritación, con lagrimeo constante se aplican dos gotas del producto tres veces por día. Esta dosificación dio como resultado la desaparición de los síntomas.

C. Ejemplos de limpieza de lentes de contacto

20 i. Ejemplo 1: Remojo, limpieza y desinfección

La siguiente formulación es una solución desinfectante preferida aplicable para la limpieza de lentes de contacto por remojo convencional.

	Clorito de Sodio	0.05%
	Peróxido de Hidrógeno	0.02%
25	Metilcelulosa A4M	0.075%
	Ácido Hialurónico	0.05% - 0.10%
	Ácido Bórico	0.15%
	Plurónico 127	0.25% - 0.50%
	Cloruro de Sodio USP	0.75%
30	HC1 o NaOH	Ajustar pH a 7.4
	Agua Purificada	Q.S. hasta Volumen

35 Seis sujetos que usan lentes de contacto hidrofílicos blandos empapan los lentes en la solución desinfectante anterior y luego se colocan los lentes directamente en los ojos. El remojo se realizó durante la noche o con base en las necesidades. Los seis sujetos informaron que los lentes se sintieron muy cómodos, y que no se experimentaron efectos adversos (por ejemplo, ardor, escozor, enrojecimiento, dolor). Adicionalmente, la solución extendió la comodidad y las condiciones de limpieza de los lentes durante varias semanas más allá de tal extensión experimentada con otras soluciones desinfectantes disponibles comercialmente.

40 La solución desinfectante se puede usar con lentes hidrofílicos blandos de contenido variable de agua (por ejemplo, 38% a 75%), así como con lentes rígidos de acrilato de silicona permeables al gas. Estudios cíclicos de lentes blandos empapados a diario en la solución durante 30 días no mostraron daño o cambio en las características físicas y químicas de los lentes. La comodidad en el ojo, como se señaló anteriormente, se logra a través de la no aglomeración y la no acumulación de conservante en los lentes permeables al gas blandos o rígidos, mientras que tal aglomeración y acumulación y se puede encontrar en ciertas formulaciones actualmente disponibles en el mercado que causan irritación y molestia.

45 Ejemplo 2: limpieza mientras se utiliza

La siguiente formulación es una solución preferida que desinfecta en el ojo aplicable para la limpieza de los lentes de contacto mientras están siendo usados introduciendo la solución en el ojo:

Clorito de Sodio 0.02%

Peróxido de Hidrógeno 0.01% - 0.02%

Metilcelulosa A4M 0.075%

Ácido Hialurónico 0.075% - 0.10%

5 Ácido Bórico 0.15%

Cloruro de Sodio USP 0.75%

Plurónico 127 0.75%

HC1 o NaOH Ajustar pH to 7.4

Agua Purificada Q.S. hasta Volumen

10 Se aplicaron dos gotas a cuatro sujetos de la solución en el ojo anterior tres veces por día durante 30 días a lentes de contacto mientras se usaban. Las examinaciones de todos los sujetos no mostraron irritación, ardor, escozor o efectos adversos de cualquier tipo. Estos sujetos informaron además que la solución se sentía suave y lubricante.

15 Se involucraron a dos sujetos en un estudio comparativo en el que, en primer lugar, usaban lentes de contacto desechables ACUVUE continuamente durante dos semanas con la extracción ocasional y la limpieza con soluciones de limpieza disponibles en el mercado seguido con un enjuague de solución salina. Después de 14 días, los lentes se volvieron muy ásperos e incómodos, y se descartaron. En segundo lugar, los dos sujetos comenzaron con nuevos lentes ACUVUE y practicaron la aplicación diaria de la presente solución en el ojo tres veces al día sin retirar o tocar los lentes. Estos sujetos fueron capaces de usar los lentes durante tres a cuatro semanas antes de la sustitución. Adicionalmente, la inconveniencia de limpiar los lentes fuera del ojo se eliminó por completo, al igual que el riesgo de pérdida del lente, lagrimeo, o contaminación. Por lo tanto, es evidente que la presente solución de limpieza en el ojo provee una eficacia de limpieza así como la conveniencia.

20

D. Eficacia antimicrobiana in-vitro e in-vivo

i. Actividad sinérgica

25 Las Tablas I y II comparan los efectos antimicrobianos de (a) 400 ppm de clorito de sodio solo; (b) 200 ppm de peróxido de hidrógeno solo; y (c) 400 ppm de clorito de sodio y 200 ppm de peróxido de hidrógeno en combinación contra las cepas resistentes a los antibióticos de *staphylococcus haemolyticus* (Tabla I) y *pseudomonas aeruginosa* (Tabla II) ambas aisladas de los ojos humanos infectados. Las Tablas I y II resumen los efectos antimicrobianos observados en puntos de tiempo una y dos horas después de la introducción de las soluciones de prueba.

TABLA I

30

(*Staphylococcus haemolyticus*: Inóculo inicial = 1.01×10^7 : Log 7.03)

Tiempo (horas)	Reducción Logarítmica NaClO ₂ solo (400 ppm)	Reducción Logarítmica H ₂ O ₂ solo (200 ppm)	NaClO ₂ y H ₂ O ₂ (400 ppm & 200 ppm)
1	0.11	0.20	0.69
2	1.01	0.23	2.43

TABLA II

(*Pseudomonas aeruginosa*: inóculo inicial = 2.22×10^6 : Log 6.35)

Tiempo (horas)	Reducción Logarítmica NaClO ₂ solo(400 ppm)	Reducción Logarítmica H ₂ O ₂ solo (200 ppm)	NaClO ₂ y H ₂ O ₂ (400 ppm y 200 ppm)
1	0.351	0.01	0.04
2	1.35	0.54	6.35

5 En el experimento resumido en la Tabla I, el clorito de sodio solo causó una reducción Logarítmica en bacterias de *Staphylococcus haemolyticus* bacterias de 0.11 en 1 hora y 1.01 en 2 horas. El peróxido de hidrógeno solo, causó una
 10 reducción Logarítmica en bacterias de *Staphylococcus haemolyticus* de 0.20 en 1 hora y 0.23 en 2 horas y la combinación de clorito de sodio y peróxido de hidrógeno causó una reducción Logarítmica en bacterias de *Staphylococcus haemolyticus* de 0.69 en 1 hora y 2.43 en 2 horas. Así, en este experimento, el efecto antimicrobiano de la combinación de clorito de sodio-peróxido de hidrógeno fue significativamente mayor que las sumas de los efectos del
 15 clorito de sodio y el peróxido de hidrógeno solos, al menos en el punto de tiempo 2 horas. De acuerdo con lo anterior, se concluye que la combinación de clorito de sodio-peróxido de hidrógeno exhibió un efecto supra-aditivo contra la cepa de *staphylococcus haemolyticus* usada en este experimento.

En el experimento resumido en la Tabla II, el clorito de sodio solo, causó una reducción Logarítmica de las bacterias de *pseudomonas aeruginosa* de 0.35 en 1 hora y 1.35 en 2 horas. El peróxido de hidrógeno solo, causó una reducción
 15 Logarítmica de las bacterias de *pseudomonas aeruginosa* de 0.01 en 1 hora y 0.54 en 2 horas y la combinación de clorito de sodio y peróxido de hidrógeno causó una reducción Logarítmica de las bacterias de *pseudomonas aeruginosa* de 0.04 en 1 hora y 6.35 en 2 horas. Así, en este experimento, el efecto antimicrobiano de la combinación de clorito de sodio y peróxido de hidrógeno solos, al menos en el punto de tiempo 2 horas. De acuerdo con lo anterior, se concluye que la
 20 combinación de clorito de sodio-peróxido de hidrógeno exhibió un efecto supra-aditivo contra la cepa de *pseudomonas aeruginosa* usada en este experimento.

ii. Pruebas en animales

Se introdujo *S. haemolyticus* keratitis en los respectivos ojos derechos de 12 conejos haciendo gotear caldo que
 25 contiene 50,000 CFU/ml de *S. haemolyticus* sobre córneas raspadas de estos ojos. Después de 24 horas, todas las córneas se infectaron del mismo modo, y los conejos se dividieron al azar en tres grupos. Los conejos (cinco) del Grupo I fueron entonces tratados con la formulación de clorito-peróxido de hidrógeno definida anteriormente como de limpieza, mientras que usaban lentes de contacto (aquí denominados "Bactericida"); los conejos (cinco) del Grupo II se trataron con solución oftálmica antibiótica de ofloxacina al 0.3% disponible comercialmente; y los conejos (dos) del Grupo III se dejaron sin tratar para servir como control.

30 Después de 24 y 48 horas posteriores a la infección, los conejos fueron sometidos a examen visual del ojo, documentación fotográfica y biomicroscopía. Después de 24 horas de tratamiento, tres animales de cada uno de los Grupos I y II, y un animal del Grupo III fueron sacrificados. Los ojos fueron enucleados y un disco de 8 mm de la córnea se homogeneizó y se sembraron en medio de crecimiento para el aislamiento y cuantificación microbiana. Después de 48 horas de tratamiento, se siguió el mismo procedimiento para los demás animales.

35 Las Tablas III, IV y V resumen los resultados de esta experimentación. Como es evidente, el Bactericida de la presente invención mostró resultados globales superiores en comparación con los regímenes que compiten comercialmente disponibles. Por tanto, los resultados confirman que la eficacia clínica del Bactericida es mejor que el tratamiento con antibióticos. Además de tener excelentes propiedades bactericidas, se demuestra que la superioridad bactericida es probablemente atribuible a la inactivación de las enzimas proteolíticas bacterianas (disminuyendo así la virulencia
 40 bacteriana) y la inactivación de las toxinas bacterianas responsables de la inflamación y la hiperemia.

TABLA III

Eficacia antimicrobiana in vivo en *s. Haemolyticus keratitis infecciosa* en conejos

Tiempo posterior al tratamiento	Grupo I Bactericida	Grupo II Ofloxacina al 0.3%	Grupo III Control no tratado
24 horas	1) 0 CFU ii) 18,000 CFU iii) 0 CFU	i) 23,000 CFU ii) 5,000 CFU iii) 11,000 CFU	39,000 CFU 39,000 CFU
Promedio	6,000 CFU	13,000 CFU	
48 horas	i) 0 CFU ii) 0 CFU	i) 5,000 CFU ii) 5,200 CFU	231,000 CFU 231,000 CFU
Promedio	0 CFU	5,100 CFU	

5

TABLA IV

Eficacia clínica in vivo en *s. Haemolyticus keratitis infecciosa* en conejos

Tiempo	Grupo I Bactericida	Grupo II Ofloxacina al 0.3%	Grupo III Control no tratado
24 horas después de la infección	Inflamación (+2) hiperemia (+2) edema corneal (+2)	Inflamación (+2) hiperemia (+2) edema corneal (+2)	Inflamación (+2) hiperemia (+2) edema corneal (+2)
24 horas después de la infección	Inflamación (0) hiperemia (0) edema corneal (0)	Inflamación (+2) hiperemia (+2) edema corneal (+2)	Inflamación (+3) hiperemia (+3) edema corneal (+3)
24 horas después de la infección	Inflamación (0) hiperemia (0) edema corneal (0)	Inflamación (+1) hiperemia (+1) edema corneal (+1)	Inflamación (+3) hiperemia (+3) edema corneal (+3)

TABLA V

Inhibición in vitro de la actividad proteolítica de la enzima

Inhibición de la actividad proteolítica de la enzima de la tripsina y elastasa pancreática porcina		
Enzima	Concentración de Bactericida	% de Inhibición de la actividad de la enzima
Elastasa (porcina)	0.18 ppm	46%
Tripsina	0.12 ppm	28%

E. Tolerancia ocular y velocidad de degradación

5 i. Tolerancia ocular de altos niveles de peróxido de hidrógeno

Anteriormente, se creía que el límite superior de tolerancia ocular humana de peróxido de hidrógeno era de aproximadamente 100 ppm (0.01% en peso). Véase Paugh, JR., Brennan, N.A., and Efron, N., *Ocular Response to Peróxido de Hidrógeno*, Am. J. Optom. Physiol. Opt. 1988 Feb; 65(2):91-8. Los siguientes experimentos demuestran, sin embargo, que cuando se combina con el clorito de sodio, el peróxido de hidrógeno es bien tolerado por los ojos humanos en niveles de hasta 500 ppm (0.05% en peso). En todos los siguientes experimentos, el peróxido de hidrógeno se combinó con 400 ppm (0.04% en peso) de clorito de sodio en ácido bórico al 0.2% a pH de 7.4 y se filtró a través de un filtro de jeringa Acrodisc de 0.2 µm. Dos gotas de cada formulación se colocaron entonces en el cul-de-sac de dos ojos humanos normales. Tras la instilación de las gotas, los sujetos fueron instruidos para cerrar los párpados. Los síntomas oculares de los sujetos de los ojos tratados se observaron y clasificaron durante un período de una hora posterior a la instilación, para sensación de ardor y escozor, dolor, enrojecimiento, lagrimeo, picazón, fotopsia, fotofobia, descarga y sensación de cuerpo extraño. Las observaciones se presentan a continuación.

TABLA VI

Experimento 1: Respuesta Ocular Humana a 100 ppm de peróxido de hidrógeno

Tiempo posterior a la instilación	Tiempo Cero	30 segundos	1 minuto	2 minutos	3 minutos	5 minuto	10 minutos	60 minutos
Ardor/Escozor	0	0	0	0	0	0	0	0
Dolor	0	0	0	0	0	0	0	0
Enrojecimiento	0	0	0	0	0	0	0	0
Lagrimeo	0	0	0	0	0	0	0	0
picazón	0	0	0	0	0	0	0	0
Fotopsia	0	0	0	0	0	0	0	0
Fotofobia	0	0	0	0	0	0	0	0
Descarga	0	0	0	0	0	0	0	0
Sensación de cuerpo extraño	0	0	0	0	0	0	0	0

20 Escala de Calificación: 0 = Ninguno; +0.5 = Rastro; +1 = Leve; +2 = Moderado; +3 = Moderadamente Severo; +4 = Severo

TABLA VII

Experimento 2: Respuesta Ocular Humana a 200 ppm de peróxido de hidrógeno

Tiempo posterior a la instilación	Tiempo Cero	30 segundos	1 minuto	2 minutos	3 minutos	5 minuto	10 minutos	60 minutos
Ardor/Escozor	0	0	0	0	0	0	0	0
Dolor	0	0	0	0	0	0	0	0
Enrojecimiento	0	0	0	0	0	0	0	0
Lagrimeo	0	0	0	0	0	0	0	0
picazón	0	0	0	0	0	0	0	0
Fotopsia	0	0	0	0	0	0	0	0
Fotofobia	0	0	0	0	0	0	0	0
Descarga	0	0	0	0	0	0	0	0
Sensación de cuerpo extraño	0	0	0	0	0	0	0	0

Escala de Calificación: 0 = Ninguno; +0.5 = Rastro; +1 = Leve; +2 = Moderado; +3 = Moderadamente Severo; +4 = Severo

5 TABLA VIII

Experimento 3: Respuesta Ocular Humana a 300 ppm de peróxido de hidrógeno

Tiempo posterior a la instilación	Tiempo Cero	30 segundos	1 minuto	2 minutos	3 minutos	5 minuto	10 minutos	60 minutos
Ardor/Escozor	0	0	0	0	0	0	0	0
Dolor	0	0	0	0	0	0	0	0
Enrojecimiento	0	0	0	0	0	0	0	0
Lagrimeo	0	0	0	0	0	0	0	0
picazón	0	0	0	0	0	0	0	0
Fotopsia	0	0	0	0	0	0	0	0
Fotofobia	0	0	0	0	0	0	0	0
Descarga	0	0	0	0	0	0	0	0
Sensación de cuerpo extraño	0	0	0	0	0	0	0	0

Escala de Calificación: 0 = Ninguno; +0.5 = Rastro; +1 = Leve; +2 = Moderado; +3 = Moderadamente Severo; +4 = Severo

10

TABLA IX

Experimento 4: Respuesta Ocular Humana a 400 ppm de peróxido de hidrógeno

Tiempo posterior a la instilación	Tiempo Cero	30 segundos	1 minuto	2 minutos	3 minutos	5 minuto	10 minutos	60 minutos
Ardor/Escozor	0	0	0	0	0	0	0	0
Dolor	0	0	0	0	0	0	0	0
Enrojecimiento	0	0	0	0	0	0	0	0
Lagrimeo	0	0	0	0	0	0	0	0
picazón	0	0	0	0	0	0	0	0
Fotopsia	0	0	0	0	0	0	0	0
Fotofobia	0	0	0	0	0	0	0	0
Descarga	0	0	0	0	0	0	0	0
Sensación de cuerpo extraño	0	0	0	0	0	0	0	0

Escala de Calificación: 0 = Ninguno; +0.5 = Rastro; +1 = Leve; +2 = Moderado; +3 = Moderadamente Severo; +4 = Severo

TABLA X

Experimento 5: Respuesta Ocular Humana a 500 ppm de peróxido de hidrógeno

Tiempo posterior a la instilación	Tiempo Cero	30 segundos	1 minuto	2 minutos	3 minutos	5 minutos	10 minutos	60 minutos
Ardor/Escozor	0	0	0	0	0	0	0	0
Dolor	0	0	0	0	0	0	0	0
Enrojecimiento	0	0	0	0	0	0	0	0
Lagrimo	0	0	0	0	0	0	0	0
picazón	0	0	0	0	0	0	0	0
Fotopsia	0	0	0	0	0	0	0	0
Fotofobia	0	0	0	0	0	0	0	0
Descarga	0	0	0	0	0	0	0	0
Sensación de cuerpo extraño	0	0	0	0	0	0	0	0

Escala de Calificación: 0 = Ninguno; +0.5 = Rastro; +1 = Leve; +2 = Moderado; +3 = Moderadamente Severo; +4 = Severo

5 Como puede verse a partir de los datos anteriores, los niveles de peróxido de hidrógeno de hasta 500 ppm son muy bien tolerados por los ojos humanos cuando están en la presencia de clorito de sodio. No había signos de irritación, inflamación, o cualesquiera otros efectos adversos asociados con la instilación de las formulaciones que contenían hasta 500 ppm de peróxido de hidrógeno. Estos resultados muestran que el peróxido de hidrógeno hasta 500 ppm puede ser muy seguro y libre de cualquier efecto adverso para el ojo humano cuando se utiliza en conjunción con clorito de sodio. Adicionalmente, como se discutió anteriormente, se ha descubierto una sobresaliente actividad antimicrobiana sinérgica con formulaciones que contienen clorito de sodio y peróxido de hidrógeno. Puesto que la literatura anterior (véase Paugh) informó que la tolerabilidad ocular humana de peróxido de hidrógeno es de aproximadamente 100 ppm, se cree que el clorito de sodio se debe estabilizar el peróxido de hidrógeno mediante la formación de una especie de molécula compleja transiente (por ejemplo, peroxiclorito), que exhibe la excelente actividad antimicrobiana sinérgica y degrada a productos inocuos como el agua, el oxígeno, y la sal al entrar en contacto con los sistemas biológicos, como se discutirá en mayor detalle a continuación.

ii. degradación de Peróxido de hidrógeno/clorito de sodio en el ojo

Los siguientes experimentos se diseñaron para determinar la velocidad de la autodegradación de la formulación de peróxido de hidrógeno/clorito de sodio cuando se coloca en el ojo humano y para determinar el nivel de la sintomatología ocular asociada con la formulación cuando se usa en un producto limpiador de lentes de contacto "en el ojo" o un producto de lágrima artificial.

Experimento 1: Limpiador de lentes de contacto "en el ojo"

Se proveyó un limpiador de lentes de contacto "en el ojo" que contenía 0.5 g de carboximetilcelulosa, 0.5 g de plurónico, y 0.05 g de mezcla de peróxido de hidrógeno/clorito de sodio en 100 mL de agua estéril. El limpiador contenía 400 ppm de clorito de sodio y 100 ppm de peróxido de hidrógeno para un total de 500 ppm de mezcla de peróxido de hidrógeno/clorito de sodio. Se colocaron dos gotas del limpiador en el cul-de-sac de dos ojos humanos normales. Tras la instilación de las gotas, los sujetos cerraron los párpados y presionaron con el dedo índice en el cantus media, con el fin de bloquear los puntos lagrimales y detener las lágrimas que van hacia el conducto lagrimal.

En intervalos de 30 segundos, 1 minuto, 2 minutos, y de 3 minutos, se obtuvieron muestras de lágrima de los sujetos mediante la colocación de una tira de prueba de peróxido fresco en el cul-de-sac de los ojos de los sujetos. Las tiras de prueba de peróxido utilizadas fueron retiradas del ojo y se dejaron secar a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la finalización del periodo de secado, se estimó el nivel del material de peróxido de hidrógeno/clorito de sodio que queda en la lágrima comparando el color formado en la tira de prueba de peróxido con la de una carta de colores estándar y se registró como se muestra a continuación.

35

TABLA XI

Tiempo posterior a la instilación	Tiempo Cero	30 segundos	1 minuto	2 minutos	3 minutos
Nivel de peróxido de hidrógeno/clorito de sodio	500 ppm	>25 ppm	10 ppm	2 ppm	0.5 ppm

- 5 Los datos presentados anteriormente muestran una rápida reducción en el nivel de peróxido de hidrógeno/clorito de sodio en la película de lágrimas de los sujetos tratados. La colocación del dedo índice en el cantus medio bloquea los puntos lagrimales y no permite que las lágrimas de los sujetos vayan hacia el conducto lagrimal. Además, el cierre de los párpados detiene el proceso de parpadear y así se detiene la acción de bombeo de la eliminación de lágrimas de los ojos tratados. Como tal, parecería que la rápida reducción en el nivel de peróxido de hidrógeno/clorito de sodio de las lágrimas no se debe a la pérdida de las lágrimas de los sujetos en el conducto lagrimal. Más bien, se cree que la reducción se debe a la presencia de catalasa y enzimas superóxido desmutasa en las lágrimas de los sujetos humanos.
- 10 Puesto que las gotas se colocan en el ojo de los pacientes, la catalasa y otras enzimas comienzan la rápida degradación enzimática de la preparación de peróxido de hidrógeno/clorito de sodio, por lo que en cuestión de 3 minutos el nivel en las lágrimas de los sujetos tratados es casi indetectable. Los resultados de éste experimento tienden a mostrar que tras la instilación en el ojo, la mezcla de peróxido de hidrógeno/clorito de sodio se comporta como un conservante autodestruíble, siendo los productos finales agua, oxígeno, y cloruro de sodio.
- 15 Adicionalmente, los síntomas oculares de los ojos tratados se observaron y se calificaron durante un período de una hora posterior a la instilación para sensaciones de ardor y escozor, dolor, enrojecimiento, lagrimeo, picazón, fotopsia, fotofobia, de descarga y para sensación de cuerpo extraño, como se muestra a continuación.

TABLA XII

Tiempo posterior a la instilación	Tiempo cero	30 segundos	1 minuto	2 minutos	3 minutos	5 minutos	10 minutos	15 minutos	30 minutos	60 minutos
Ardor/Escozor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dolor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Enrojecimiento	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lagrimeo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Picazón	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fotopsia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fotofobia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Descarga	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sensación de cuerpo extraño	0	+0.5	0	0	0	0	0	0	0	0

- 20 Escala de Calificación: 0 = Ninguno; +0.5 = Rastro; +1 = Leve; +2 = Moderado; +3 = Moderadamente Severo; +4 = Severo

Los resultados anteriores muestran que la mezcla de peróxido de hidrógeno/clorito de sodio es muy bien tolerada por el ojo humano sin presentar ningún signo de irritación, inflamación, o cualquier otro efecto adverso.

Experimento 2: Producto de lágrima artificial

- 25 Se proveyó un producto de lágrima artificial que contiene 0.15 g de hialuronato de sodio, 0.50 g de protector, y 0.06 g de mezcla de peróxido de hidrógeno/clorito de sodio en 100 mL de agua estéril. El producto de lágrimas artificiales contenía 400 ppm de clorito de sodio y 200 ppm de peróxido de hidrógeno para un total de 600 ppm de mezcla de peróxido de hidrógeno/clorito de sodio. Se colocaron dos gotas del limpiador el cul-de-sac de seis ojos humanos normales. Tras la instilación de las gotas, los sujetos cerraron sus párpados y presionaron su dedo índice en el cantus medio, con el fin de bloquear los puntos lagrimales y detener las lágrimas que van hacia el conducto lagrimal.
- 30 En los intervalos de cero segundos, 5 segundos, 20 segundos, 30 segundos, 60 segundos, 90 segundos, 120 segundos, y 180 segundos, las muestras de lágrima de los sujetos se obtuvieron mediante la colocación de una tira de prueba de peróxido fresco en el cul-de-sac de los ojos de los sujetos. Las tiras de prueba de peróxido utilizadas fueron retiradas

del ojo y se dejaron secar a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la finalización del período de secado, el nivel del material de peróxido de hidrógeno/clorito de sodio que queda en la lágrima se estimó comparando el color formado en la tira de prueba de peróxido con la de una carta de color estándar y se registró como se muestra a continuación.

TABLA XIII

Tiempo posterior a la instilación	Tiempo 0	5 segundos	20 segundos	30 segundos	60 segundos	90 segundos	120 segundos	180 segundos
Sujeto 1			150 ppm	60 ppm	45 ppm	38 ppm		
Sujeto 2				75 ppm	38 ppm	38 ppm	23 ppm	
Sujeto 3					45 ppm	30 ppm	8 ppm	15 ppm
Sujeto 4			60 ppm			15 ppm	11 ppm	15 ppm
Sujeto 5			60 ppm	23 ppm				5 ppm
Sujeto 6			150 ppm	75 ppm	30 ppm		17 ppm	
Promedio	600 ppm	375 ppm	105 ppm	58 ppm	40 ppm	30 ppm	15 ppm	12 ppm

5

10

15

Los datos presentados anteriormente muestran una rápida reducción en el nivel de peróxido de hidrógeno/clorito de sodio en la película lagrimal de los sujetos tratados. La colocación del dedo índice en el cantus medio bloquea los puntos lagrimales y no permite que las lágrimas de los sujetos vayan hacia el conducto lagrimal. Además, el cierre de los párpados detiene el proceso de parpadear y así se detiene la acción de bombeo de la eliminación de lágrimas de los ojos tratados. Como tal, parecería que la rápida reducción en el nivel de peróxido de hidrógeno/clorito de sodio de las lágrimas no se debe a la pérdida de las lágrimas de los sujetos en el conducto lagrimal. Más bien, se cree que la reducción se debe a la presencia de catalasa y enzimas de superóxido desmutasa en las lágrimas de los sujetos humanos. Puesto que las gotas se colocan en el ojo de los pacientes, la catalasa y otras enzimas comienzan la rápida degradación enzimática de la preparación de peróxido de hidrógeno/clorito de sodio, por lo que en cuestión de 3 minutos el nivel en las lágrimas de los sujetos tratados es casi indetectable. Los resultados de este experimento tienden a mostrar que tras la instilación en el ojo, la mezcla de peróxido de hidrógeno/clorito de sodio se comporta como un conservante autodestruible siendo los productos finales agua, oxígeno, y cloruro de sodio.

20

Adicionalmente, los síntomas oculares de los ojos tratados se observaron y se calificaron durante un período de una hora posterior a la instilación para sensaciones de ardor y escozor, dolor, enrojecimiento, lagrimeo, picazón, fotopsia, fotofobia, de descarga y para sensación de cuerpo extraño, como se muestra a continuación.

TABLA XIV

Tiempo posterior a la instilación	Tiempo cero	30 segundos	1 minuto	2 minutos	3 minutos	5 minutos	10 minutos	15 minutos	30 minutos	60 minutos
Ardor/Escozor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dolor	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Enrojecimiento	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lagrimeo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Picazón	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fotopsia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fotofobia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Descarga	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sensación de cuerpo extraño	0	+0.5	0	0	0	0	0	0	0	0

Escala de Calificación: 0 = Ninguno; +0.5 = Rastro; +1 = Leve; +2 = Moderado; +3 = Moderadamente Severo; +4 = Severo

25

Los resultados anteriores muestran que la mezcla de peróxido de hidrógeno/clorito de sodio es muy bien tolerada por el ojo humano sin presentar ningún signo de irritación, inflamación, o cualquier otro efecto adverso.

Se apreciará por los expertos en la técnica, que la invención se ha descrito aquí anteriormente con referencia a ciertos ejemplos y realizaciones específicas. Sin embargo, éstos no son los únicos ejemplos y realizaciones en los que puede ponerse en práctica la invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un conservante antimicrobiano para uso en un producto oftálmico que es bien tolerado por el ojo humano, comprendiendo el conservante 0.04% en peso de clorito de sodio, 0.02% en peso, 0.03% en peso, 0.04% en peso, o 0.05% en peso de peróxido de hidrógeno, y 0.2% en peso de ácido bórico, en donde el conservante no genera dióxido de cloro, y en donde el conservante está a un pH de 7.4.
2. El conservante de la Reivindicación 1 en donde el producto oftálmico es una solución de lágrimas artificiales.
3. El conservante de la Reivindicación 1 en donde el producto oftálmico es una solución desinfectante de lentes de contacto.
- 10 4. El conservante de la Reivindicación 1 en donde el producto oftálmico es una solución limpiadora de lentes de contacto.
5. El conservante de la Reivindicación 4 en donde la solución en donde la solución limpiadora es aplicada directamente a un lente de contacto en el lugar sobre un ojo de un ser vivo.
- 15 6. Una composición oftálmica antimicrobiana para aplicación directa sobre un ojo de un ser vivo que es bien tolerada por el ojo humano, comprendiendo la composición 0.04% en peso de clorito de sodio, 0.02% en peso, 0.03% en peso, 0.04% en peso o 0.05% en peso de peróxido de hidrógeno y 0.2% en peso de ácido bórico, en donde la composición no genera dióxido de cloro, y en donde la composición está en un pH de 7.4.
7. La composición oftálmica antimicrobiana de la Reivindicación 6 en donde la composición se aplica sobre un ojo para el tratamiento de la sequedad del ojo.
- 20 8. La composición oftálmica antimicrobiana de la Reivindicación 6 en donde la composición se aplica sobre un ojo para tratar una infección de un ojo.
9. La composición oftálmica antimicrobiana de la Reivindicación 8 en donde la infección es causada por queratitis bacteriana
10. La composición oftálmica antimicrobiana de la Reivindicación 8 en donde la infección es causada por un virus.
11. La composición oftálmica antimicrobiana de la Reivindicación 8 en donde la infección es causada por un hongo.
- 25 12. La composición oftálmica antimicrobiana de la Reivindicación 6 en donde la composición se aplica sobre un ojo para la limpieza de un lente de contacto en el lugar sobre un ojo.
- 30 13. El uso de una composición oftálmica antimicrobiana siendo bien tolerada por el ojo humano y que comprende 0.04% en peso de clorito de sodio, 0.02% en peso, 0.03% en peso, 0.04% en peso o 0.05% en peso de peróxido de hidrógeno y 0.2% en peso de ácido bórico, en donde la composición no genera dióxido de cloro, y en donde la composición está a un pH de 7.4 para la fabricación de un medicamento para tratar la sequedad de un ojo en un ser vivo.
- 35 14. Uso de una composición oftálmica antimicrobiana siendo bien tolerada por el ojo humano y que comprende 0.04% en peso de clorito de sodio, 0.02% en peso, 0.03% en peso, 0.04% en peso o 0.05% en peso de peróxido de hidrógeno y 0.2% en peso de ácido bórico, en donde la composición no genera dióxido de cloro, y en donde la composición está a un pH de 7.4 para la fabricación de un medicamento para la limpieza y desinfección de un lente de contacto en el lugar sobre un ojo de un ser vivo.

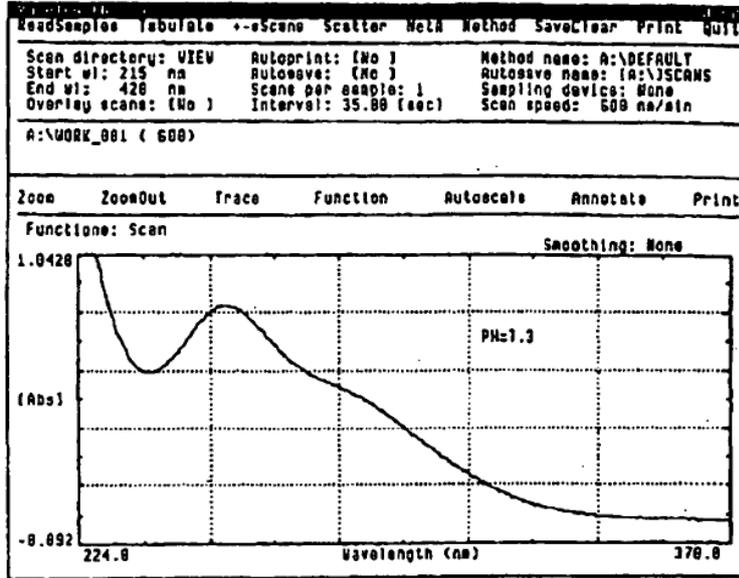


Figura 1

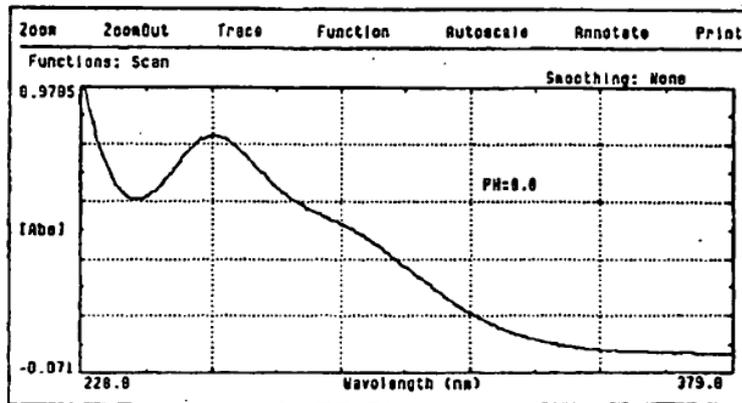


Figura 2

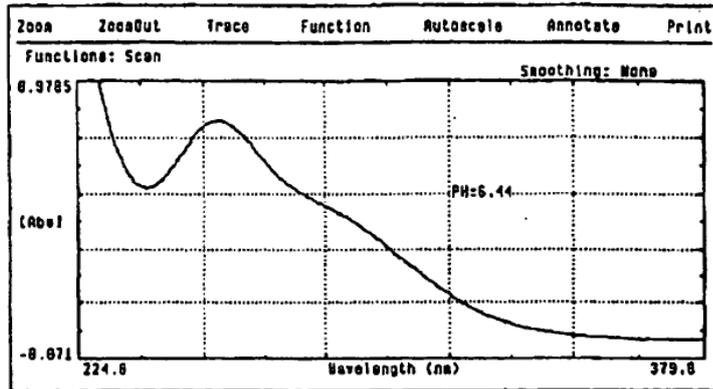


Figura 3

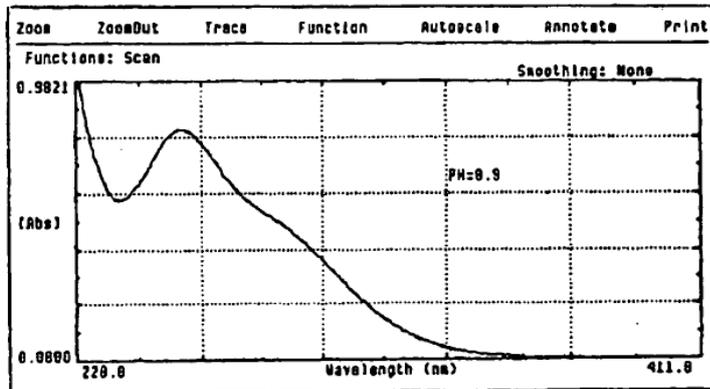


Figura 4

3/4

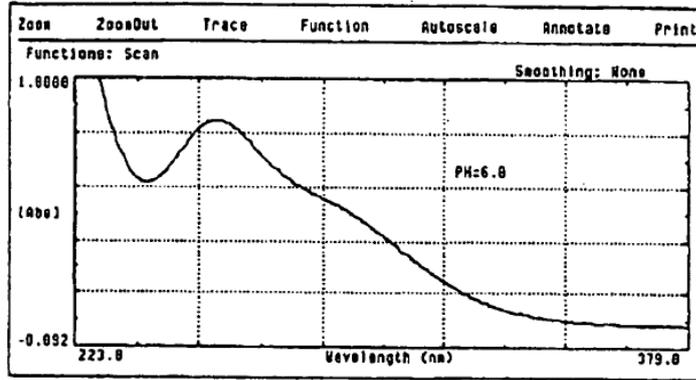


Figura 5

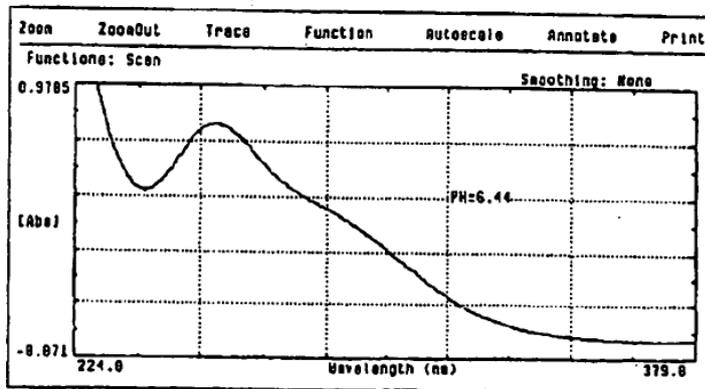


Figura 6

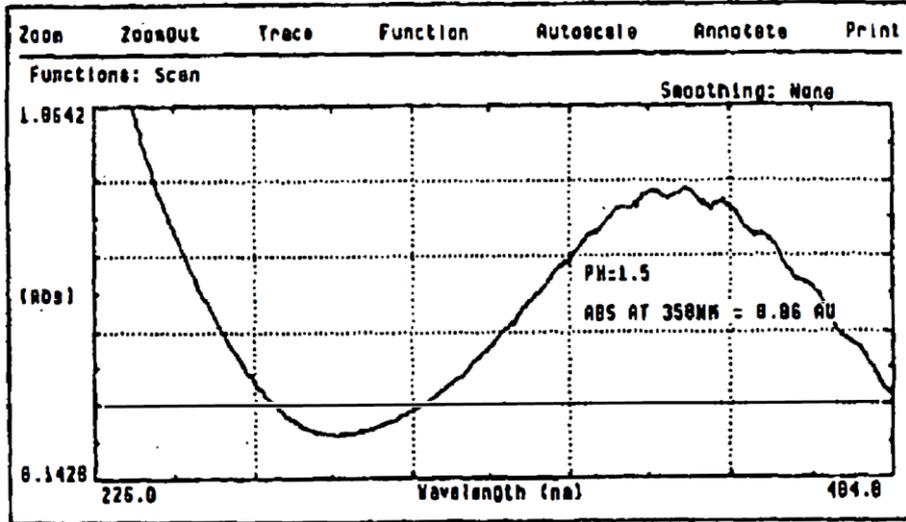


Figura 7