

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 480**

51 Int. Cl.:

**A01N 59/00** (2006.01)

**A61K 33/20** (2006.01)

**A01P 1/00** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.03.2012 PCT/US2012/029650**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.09.2012 WO12129161**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2012 E 12760461 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2685832**

54 Título: **Soluciones estabilizadas de ácido hipohaloso**

30 Prioridad:

**18.03.2011 US 201161454383 P**  
**22.08.2011 US 201161526149 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.02.2020**

73 Titular/es:

**URGO US, INC. (100.0%)**  
**3801 Hulen Street, Suite 251**  
**Fort Worth, TX 73107, US**

72 Inventor/es:

**PANICHEVA, SVETLANA;**  
**SAMPSON, MARK N.;**  
**PANICHEV, VADIM;**  
**DIBELLO, JERRY;**  
**ROGERS, MARTYN JAMES;**  
**STAPLETON, RONAN y**  
**SHORT, STEVEN LEWIS**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 741 480 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Soluciones estabilizadas de ácido hipohaloso

5 **SOLICITUDES RELACIONADAS**

Esta solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la Solicitud provisional de los EE. UU. n.º 61/454.383, depositada el 18 de marzo de 2011 y la Solicitud Provisional de los EE. UU. n.º 61/526.149, presentada el 22 de agosto de 2011, cada una de las cuales se incorpora a esta invención como referencia en su totalidad.

10

**CAMPO TÉCNICO**

La presente invención se refiere a soluciones y formulaciones estabilizadas de ácido hipohaloso, tales como el ácido hipocloroso (HOCl), así como también a procedimientos para su producción y uso. La solución se usa para limpiar y/o desinfectar superficies, alimentos como frutas, verduras y cultivos, o tejidos de mamíferos (incluyendo heridas). Las soluciones también se usan en la conservación de productos agrícolas y flores cortadas.

15

**ANTECEDENTES**

20 El ácido hipocloroso es un oxidante y biocida producido por el sistema inmunitario natural del cuerpo humano para combatir las infecciones. El ácido hipocloroso se genera como la etapa final de la secuencia del estallido oxidativo, con la liberación de grandes cantidades de ácido hipocloroso a las vesículas fagocíticas para destruir los microorganismos invasores. Se considera que el ácido hipocloroso ejerce su efecto biocida al atacar las proteínas de la superficie y la membrana plasmática, alterando el transporte de solutos y el balance de sal de las células bacterianas (Pieterson y col., *Water SA*, 22(1): 43-48 (1996)). Al exponerse al ácido hipocloroso, la *Escherichia coli* pierde viabilidad en menos de 100 ms debido a la inactivación de muchos sistemas vitales. (Fair y col., 40 *J. Am. Water Works Assoc.* 1051-61 (1940)). El ácido hipocloroso a 2,6 ppm causó un 100 % de inhibición del crecimiento de *E. coli* en suspensiones bacterianas diluidas en unos 5 minutos. (Chesney y col., 178 *J. Bacteriol.* 2131-2135 (1996)). Según Chemistry of Water Treatment (2ª edición), SD Faust y O.M. Aly (1998), el 100 % de muerte en 5 minutos requiere solo 0,08 ppm para *A. aerogenes*, 0,06 ppm para *S. tifosa*, 0,05 ppm para *S. disentería* y 0,03 ppm para *E. coli*.

25

30

El documento WO2007/070637A2 describe un procedimiento para tratar una herida abierta refractaria crónica que comprende: aplicar a la herida una solución salina electrolizada que comprende ácido hipocloroso que tiene un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 7 y un contenido de cloro libre disponible de aproximadamente 50 a 1000 partes por millón (ppm) cuando es producido por un sistema de celdas electroquímicas.

35

Además, en el documento WO2005/094439A2, se describe un procedimiento para producir una composición diluida estable, dicha composición siendo seleccionada del grupo que consiste en: ácido hipohaloso, sal de ácido hipohaloso y combinaciones de los mismos; dicho procedimiento comprendiendo las etapas de: a. proporcionar una fuente de material activo del grupo que consiste en ácido hipohaloso, sal de ácido hipohaloso, especies generadoras de ácido hipohaloso, especies generadoras de sal de ácido hipohaloso y combinaciones de los mismos; b. diluir dicha fuente con agua purificada para brindar dicha composición diluida estable; c. en el que dicha composición diluida estable tiene una concentración de cloro disponible de entre 1,0 ppm y aproximadamente 1200 ppm.

40

45 El documento WO96/02271A1 describe una solución microbicida que comprende una solución salina electrolizada que contiene cantidades reguladas de ozono y especies de cloro activo en donde el contenido de ozono está en el intervalo de aproximadamente 5 y 100 mg/L y el contenido de especies de cloro activo se ubica en el intervalo de aproximadamente 5 y 300 ppm.

50 En el documento de los EE. UU. 2007/231247A1, se describe un procedimiento para producir una composición diluida estable, dicha composición siendo seleccionada del grupo que consiste en: ácido hipohaloso, sal de ácido hipohaloso y combinaciones de los mismos; dicho procedimiento comprendiendo las etapas de: a. proporcionar una fuente de material activo del grupo que consiste en: ácido hipohaloso, sal de ácido hipohaloso, especies generadoras de ácido hipohaloso, especies generadoras de sal de ácido hipohaloso y combinaciones de los mismos; b. diluir dicha fuente con agua purificada y un tampón inorgánico para brindar dicha composición diluida estable que tiene un pH entre 4 y menos de 8; c. en el que dicha composición diluida estable tiene una concentración de cloro disponible de entre 40 ppm y aproximadamente 400 ppm; d. en el que dicha composición diluida estable no contiene aditivos seleccionados del grupo que consiste en: surfactantes, alcoholes, compuestos amino, compuestos tio, hidroxiácidos, compuestos olefínicos, fragancias o combinaciones de los mismos.

55

60

Aunque el ácido hipocloroso es biocida para los microorganismos, no es significativamente tóxico para las células humanas o animales, al menos en parte, porque las células humanas y animales tienen mecanismos de defensa

extensos y altamente efectivos conocidos como el Sistema de Defensa Antioxidante (ADS).

El ácido hipohaloso tiene una amplia gama de aplicaciones en las que es importante controlar la contaminación microbiana, como el cuidado y manejo de heridas, desinfección de superficies duras como equipos médicos o dentales, seguridad y procesamiento de alimentos, tratamiento de agua, así como otros productos industriales y aplicaciones agrícolas.

Una limitación asociada con las soluciones de ácido hipocloroso es su estabilidad, que ha limitado gran parte del uso comercial a aquellas situaciones en las que la solución se puede hacer in situ para un uso relativamente inmediato. Las alternativas existentes incluyen la solución de Dakin para el cuidado de heridas, que es una solución de hipoclorito de sodio diluido (0,5 %) preparada mediante la mezcla de hipoclorito de sodio (5,25 %), bicarbonato de sodio/carbonato (1 %) y agua limpia del grifo. Sin embargo, la solución de Dakin tiene un pH alto y, por lo tanto, causa dolor y ardor en el tratamiento de heridas junto con erupciones, picazón, hinchazón, urticaria y/o ampollas. Además, la solución de Dakin es inestable y no es adecuada para el uso clínico a pH más bajos (<8,5). Otra alternativa es la solución Microcyn™. Mientras que la solución Microcyn tiene una vida útil de 2 años, tiene un nivel limitado de cloro libre disponible (AFC) de aproximadamente 80 ppm (pH de 7,4) y un porcentaje menor de ácido hipocloroso, lo que puede limitar su efectividad biocida. EcaFlo™ está disponible para la desinfección de superficies duras. Esta solución contiene cantidades equimolares de hipoclorito y ácido hipocloroso además del alto contenido de cloruro de sodio. El pH de la solución es de alrededor de 7,5 y la solución tiene un contenido de AFC de aproximadamente 460 ppm. La solución tiene una vida útil relativamente corta de 30 días.

Existe una necesidad no satisfecha de una solución de ácido hipohaloso que tenga un alto contenido de AFC, tenga la estabilidad suficiente y/u otras propiedades requeridas para ser comercialmente útiles en entornos médicos y comerciales, y no sea irritante ni perjudicial para los humanos. La invención reivindicada satisface tanto estos como otros objetivos.

### **RESUMEN DE LA INVENCIÓN**

La presente invención proporciona una solución estabilizada de ácido hipohaloso o una formulación de la misma, que puede empaquetarse convenientemente para su venta o almacenarse para su uso posterior bajo demanda. La invención proporciona además procedimientos para hacer la solución estabilizada de ácido hipohaloso o su formulación, así como procedimientos de uso para desinfectar tejidos de mamíferos, incluyendo heridas y quemaduras, desinfección o limpieza de superficies duras, tratamiento (por ejemplo, conservación y/o desinfección) de productos alimenticios o flores cortadas, entre otros usos.

En un aspecto, la invención proporciona una solución estabilizada de ácido hipohaloso. La solución incorpora una cantidad estabilizadora de carbono inorgánico disuelto (DIC), que puede presentar la forma de un bicarbonato o carbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo. La solución puede tener un contenido disponible de cloro libre (AFC) de aproximadamente 10 a aproximadamente 10.000 partes por millón, y un pH de aproximadamente 4,4 a aproximadamente 7,0. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la solución tiene un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7. En ciertas realizaciones, la solución contiene ácido hipocloroso y se prepara mediante la electrólisis de una solución salina. La solución se estabiliza, según lo determinado por su cambio en el pH y/o AFC a lo largo del tiempo, durante al menos un mes, pero en varias realizaciones, la solución se estabiliza durante al menos seis meses, al menos un año o más.

En ciertas realizaciones, el bicarbonato de sodio se incorpora a la solución a un nivel de relación molar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5 con respecto al contenido de AFC. Por ejemplo, el bicarbonato de sodio se puede agregar a un nivel de aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2, o aproximadamente 1:3 o en una relación molar más grande (es decir, más diluida) con relación al contenido de AFC (por ejemplo, el contenido de ácido hipohaloso). En una cierta realización, el bicarbonato de sodio se incorpora a la solución a un nivel de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2, en relación al contenido de AFC. Si bien la solución puede contener tampones fosfato en algunas realizaciones, en otras realizaciones, la solución no contiene o solo contiene un tampón fosfato limitado. Por ejemplo, la solución puede comprender HOCl producido mediante la electrólisis de una solución salina, y la solución puede tener un contenido de AFC de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 partes por millón, un pH en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 7, una salinidad de aproximadamente 0,02 % a aproximadamente 1,0 %, y una cantidad de carbono inorgánico disuelto en el intervalo de aproximadamente 300 mg/L a aproximadamente 1500 mg/L. En algunas realizaciones, la salinidad de la solución no afecta la cantidad de bicarbonato necesaria para la estabilización de la solución. En ciertas realizaciones, la solución de HOCl se formula como un hidrogel.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar la solución estabilizada de ácido hipohaloso. El procedimiento implica incorporar el DIC (por ejemplo, en forma de carbonato o bicarbonato) mediante la adición de

un electrolito para el tratamiento electroquímico, o incorporar el DIC (por ejemplo, en forma de carbonato o bicarbonato) mediante la adición directa a una solución electrolizada que comprende ácido hipohaloso (por ejemplo, HOCl).

Otros aspectos de la invención proporcionan procedimientos para desinfectar, limpiar o tratar un tejido de mamífero, como una herida, quemadura o dermatosis, o procedimientos para esterilizar, desinfectar o limpiar una superficie dura, o procedimientos para tratar o conservar un alimento, un producto agrícola o flores cortadas. Debido a la estabilidad de las soluciones y formulaciones de ácido hipohaloso, tales procedimientos no necesitan realizarse cerca de la producción de la solución biocida. Además, como se muestra en la presente memoria, las soluciones estabilizadas de ácido hipohaloso de la invención mantienen la actividad incluso en presencia de una alta carga orgánica. Incluso en otras realizaciones, la invención proporciona un procedimiento para tratar una afección de la piel, que incluye dermatosis, rosácea, infección de la piel, alergia de la piel, psoriasis o acné. En tales realizaciones, el HOCl puede formularse como un hidrogel.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

### **DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La **figura 1** muestra el cambio en el pH a lo largo del tiempo en una solución de HOCl almacenada a temperatura ambiente (A) o a menos de 20°C (B).

La **figura 2** muestra el cambio en el AFC a lo largo del tiempo en una solución de HOCl almacenada a temperatura ambiente (A) o a menos de 20°C (B).

La **figura 3** muestra la caída de AFC en el tiempo de almacenamiento en soluciones de HOCl embotelladas que contienen bicarbonato ("no tamponado"), o con bicarbonato y tampón fosfato.

La **figura 4** muestra el cambio en el pH y el AFC de las soluciones de HOCl que contienen bicarbonato sin tampón fosfato.

La **figura 5** muestra la reducción de esporas *C. difficile* en presencia de una alta carga orgánica. Las soluciones probadas son las siguientes: pH 6,7, AFC de 250 ppm, NaHCO<sub>3</sub> a 400 mg/l; pH 6,7, AFC de 480 mg/L, 0,0 NaHCO<sub>3</sub>; y pH 6,3, AFC de 480 ppm y NaHCO<sub>3</sub> a 1000 mg/l.

La **figura 6** muestra los resultados de un estudio de estabilidad extendido de HOCl producido mediante un tratamiento electroquímico de una solución de NaCl enriquecida en NaHCO<sub>3</sub> a un pH objetivo de 5,4, embotellada en un recipiente de tefalato de polietileno (PET) y almacenada a temperatura ambiente.

La **figura 7** muestra la estabilidad del HOCl añadido a los contenedores que comprenden bicarbonato de sodio seco.

La **figura 7A** muestra una estabilidad de pH. La **figura 7B** muestra una estabilidad del contenido de AFC.

La **figura 8** muestra el efecto del bicarbonato sobre el pH y la estabilidad de la solución en soluciones de ácido hipocloroso que tienen un pH específico para aplicaciones agrícolas.

La **figura 9** muestra un cambio en el pH tras la formulación como un hidrogel.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

La presente invención proporciona una solución estabilizada de ácido hipohaloso o una formulación de la misma, que puede empaquetarse convenientemente para su venta o almacenarse para su uso posterior bajo demanda. La invención proporciona además procedimientos para hacer la solución estabilizada de ácido hipohaloso, así como también procedimientos de uso para desinfectar tejidos de mamíferos, incluyendo heridas y quemaduras, desinfección o limpieza de superficies, o para tratar o conservar productos alimenticios o flores cortadas, entre otros usos.

En un aspecto, la invención proporciona una solución estabilizada de ácido hipohaloso o una formulación de la misma. La solución incorpora una cantidad estabilizadora de carbono inorgánico disuelto (DIC), como un bicarbonato o carbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo. La solución puede tener un contenido disponible de cloro libre (AFC) de aproximadamente 10 a aproximadamente 10.000 partes por millón, y un pH de aproximadamente 4,4 a aproximadamente 7,0. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la solución contiene ácido hipocloroso y se prepara mediante la electrólisis de una solución salina. La solución se estabiliza, según lo determinado por su cambio en el pH y/o AFC a lo largo del tiempo, durante al menos un mes, pero en varias realizaciones, la solución se estabiliza durante al menos seis meses, al menos un año o más.

La solución de ácido hipohaloso puede generarse mediante la electrólisis de una sal de haluro, tal como cloruro de sodio, y puede comprender una mezcla de especies oxidantes tales como, predominantemente, ácido hipocloroso e hipoclorito de sodio. El ácido hipocloroso y el hipoclorito están en equilibrio y la posición del equilibrio está determinado  
5 predominantemente por el pH (esto es, el pH afecta la concentración de cada componente). Una solución de cloruro de sodio electrolizada con un pH de 5,1 a 6,0 tiene una pureza de aproximadamente  $\geq 95$  % de ácido hipocloroso. Por lo tanto, la formulación puede tener un pH de desde alrededor de 4,0 a alrededor de 7,5, pero en ciertas realizaciones tiene un pH de alrededor de 4,4 a alrededor de 7,0, o un pH de alrededor de 5 a alrededor de 7, o un pH de alrededor de 5,4 a alrededor de 6,4, o un pH de alrededor de 5,0 a alrededor de 6,4. A un pH de alrededor de 5,4 la formulación  
10 contendrá mayormente (cerca del 100 %) de ácido hipocloroso con respecto al hipoclorito.

Si bien la solución puede comprender o consistir esencialmente en ácido hipocloroso como agente activo, en algunas realizaciones, puede contener otros ácidos hipohalosos (por ejemplo, HOBr o una mezcla de los mismos). En algunas realizaciones, la solución contiene otras especies oxidantes o que producen radicales, como un hipohalito (por ejemplo,  
15 un hipoclorito), un hidróxido,  $H_2O_2$  y  $O_3$ , entre otros.

La actividad biocida de la solución se puede expresar en términos del cloro libre o AFC disponible. Aunque la invención es aplicable a un intervalo de AFC de aproximadamente 10 a aproximadamente 10.000 ppm (o aproximadamente 5000 ppm), en ciertas realizaciones, la solución tiene un contenido de AFC relativamente alto y es adecuada para uso  
20 con tejidos de mamíferos o productos agrícolas. Por ejemplo, la solución puede tener un contenido de AFC de aproximadamente 100 a 1000 ppm, o 100 a 500 ppm, o aproximadamente 150 a aproximadamente 250 ppm. Se pueden emplear otros niveles de AFC, y se pueden seleccionar en función de la aplicación prevista. Por ejemplo, sin ninguna limitación, para la desinfección de la superficie, el AFC puede estar en el intervalo de aproximadamente 140 a aproximadamente 2000 ppm, o aproximadamente de 400 a aproximadamente 1000 ppm.

Si bien el ácido hipocloroso se puede producir químicamente según algunas realizaciones (por ejemplo, mediante la acidificación de un hipoclorito), el ácido hipohaloso también se puede producir electroquímicamente. La producción electroquímica de ácido hipohaloso se lleva a cabo mediante el tratamiento de electrolitos a base de haluros en una celda electrolítica de tipo diafragma. Se describe el tratamiento electroquímico de una solución salina, por ejemplo, en  
30 la patente de los EE. UU. n.º 7.303.660; la patente de los EE. UU. n.º 7.828.942; y la patente de los EE. UU. n.º 7.897.023, las cuales se incorporan a la presente invención como bibliografía en su totalidad.

La solución emplea una cantidad estabilizadora de DIC, que puede ser un bicarbonato o carbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, como, por ejemplo, sodio, potasio, calcio o magnesio. En algunas realizaciones, los bicarbonatos o  
35 carbonatos se agregan antes de la formación del ácido hipohaloso (por ejemplo, mediante un tratamiento electroquímico) y, en otras realizaciones, los bicarbonatos o carbonatos se agregan a la solución después de la formación del ácido hipohaloso. Por ejemplo, el o los bicarbonatos o el o los carbonatos se pueden agregar a la solución precursora, el electrolito y/o la solución final.

El DIC se incorpora a una "cantidad estabilizadora", que se puede determinar con referencia al cambio en el pH o el contenido de AFC de la solución a lo largo del tiempo. Generalmente, la formulación se considera estabilizada si la cantidad de AFC no cae por debajo de alrededor del 75 % del valor inicial durante un período de aproximadamente de 6 meses. En ciertas realizaciones, el contenido de AFC se estabiliza durante al menos un año desde la fecha de producción de la formulación. Además, la estabilidad de la solución se puede determinar con referencia al pH.  
40 Generalmente, la solución se considera estabilizada si el pH no varía por 1 unidad durante un período de alrededor de 6 meses. En ciertas realizaciones, el pH se estabiliza durante al menos un año desde la fecha de producción de la solución. La formulación se debería almacenar a 25 °C o a 20 °C o menos para mayor estabilidad. 25 °C y 20 °C son las temperaturas de referencia para determinación de la estabilidad. Para las pruebas de estabilidad, las soluciones se empaquetan en botellas de HDPE, se almacenan en la oscuridad y se mantienen cerradas.

La cantidad estabilizadora de DIC (por ejemplo, como carbonato o bicarbonato agregado) se puede determinar con referencia al contenido de AFC. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la cantidad estabilizadora del carbonato o bicarbonato se incorpora a la solución en una relación molar de aproximadamente 5:1 a 1:5 con respecto al nivel de AFC. En algunas realizaciones, los bicarbonatos o carbonatos se incorporan a la solución al menos en cantidades  
55 equimolares con respecto al contenido de AFC (por ejemplo, contenido de ácido hipocloroso). Incluso en otras realizaciones, el DIC (por ejemplo, bicarbonato o carbonato) se encuentra presente a alrededor de 5:1, alrededor de 2:1, alrededor de 1:1, alrededor de 1:2, alrededor de 1:3, o alrededor de 1:5 con respecto al contenido de AFC. En varias realizaciones, no se emplean, o se emplean de manera mínima otros componentes de amortiguación, tales como tampones fosfato. Por ejemplo, para las soluciones que tienen un contenido de AFC de alrededor de 200 ppm a  
60 alrededor de 500 ppm, el carbonato o bicarbonato puede estar presente en una cantidad de alrededor de 300 mg/L a alrededor de 1500 mg/L para estabilizar la formulación. En ciertas realizaciones, tales soluciones se estabilizan al incorporar desde alrededor de 400 a alrededor de 1000 mg/L de carbonato o bicarbonato.

Sin pretender imponer ninguna teoría, el carbono inorgánico disuelto (DIC), que generalmente incluye carbonatos, bicarbonatos, ácido carbónico y CO<sub>2</sub> disuelto, proporciona una capacidad de amortiguación baja o mínima en el intervalo de pH objetivado mediante las soluciones y composiciones descritas en esta invención. Sin embargo, estas  
5 soluciones se estabilizan de forma efectiva, de modo que las soluciones y composiciones no dependen de la producción "a demanda". El efecto estabilizante puede deberse, en parte, a la capacidad depuradora de los radicales libres de DIC para de este modo ralentizar la descomposición de HOCl. Además, las soluciones preparadas mediante el tratamiento electroquímico de una solución de cloruro de sodio enriquecida con bicarbonato (a diferencia de la acidificación química del hipoclorito de sodio estabilizado con una cantidad igual de carbonato/bicarbonato), tienen  
10 propiedades distintas con respecto a la DIC, y el efecto estabilizador puede ser diferente.

En algunas realizaciones, como se muestra en la figura 5, la adición de los bicarbonatos o carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos proporciona una mayor eficacia biocida para tratar microorganismos o biopelículas, especialmente en presencia de una alta carga orgánica.

15 Si bien la solución de ácido hipohaloso puede estar en forma de un líquido, la solución puede tomar la forma de una crema, gel (por ejemplo, gel a base de silicona) y/o espuma mediante la adición de ingredientes convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, las formulaciones tópicas de soluciones electroquímicas se describen en el documento de los EE. UU. 2005/0196462, que se incorpora a la presente invención como bibliografía en su totalidad.

20 En estas realizaciones, la formulación está mejor contenida alrededor del sitio de la aplicación al limitar el escurrimiento de la solución. Además, se conocen aplicadores convenientes para cremas, espumas y similares, y se pueden usar según la presente invención. Dado que las soluciones de la invención proporcionan el potencial de baja conductividad, incluso con un contenido relativamente alto de AFC, y a niveles de pH "amigables para la piel", las soluciones de la invención son particularmente adecuadas para formulaciones de hidrogel.

25 En ciertas realizaciones que emplean formulaciones de hidrogel, la composición tiene un contenido de AFC mayor a aproximadamente 100 ppm, mayor a aproximadamente 150 ppm, mayor a aproximadamente 200 ppm, mayor a aproximadamente 250 ppm, o mayor a aproximadamente 300 ppm. Además, la formulación puede tener una viscosidad de aproximadamente 0,5 mS/cm a aproximadamente 12 mS/cm, tal como de aproximadamente 1 mS/cm a aproximadamente 10 mS/cm en algunas realizaciones. Además, las formulaciones de hidrogel en algunas realizaciones tienen un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 6,5 en otras realizaciones. Los hidrogeles pueden prepararse a partir de portadores a base de silicato, tales como fluorosilicato de magnesio sodio (por ejemplo, de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 5 %), y pueden emplear un tampón adicional para objetivar el pH. Un tampón ejemplar es el ácido fosfórico.

35 Las soluciones estabilizadas pueden envasarse para su almacenamiento o venta, usando cualquier contenedor adecuado, como por ejemplo botellas de plástico o vidrio, o bolsas (por ejemplo, bolsas de plástico), tubos o latas (por ejemplo, un pulverizador o aerosol). En ciertas realizaciones, el material de empaque tiene una mínima permeabilidad al gas, incluso mediante especies tales como CO<sub>2</sub> y O<sub>2</sub>. Los recipientes pueden ser transparentes u opacos de modo que sean impenetrables por la luz, y pueden ser de cualquier volumen unitario, como aproximadamente 100 ml, 125 ml, 250 ml, 0,5 l, 1 l, 5 l, alrededor de 10 litros o más.

45 La solución de ácido hipocloroso de la invención también puede ser hipertónica, hipotónica o isotónica con respecto a los fluidos fisiológicos (sangre, plasma, lágrimas, etc.). De manera alternativa, la solución puede contener niveles variables de salinidad, tales como desde 0,01 a alrededor de 2,0 %. En general, la solución contiene desde aproximadamente 0,02 % a aproximadamente 0,9 % p/v de NaCl cuando se destina al uso en medicina. En algunas realizaciones, la solución puede ser una solución salina normal (aproximadamente 0,9 % p/v de NaCl). En algunas realizaciones, la solución contiene desde alrededor de 0,01 a 2,0 % p/v una o más sales, tal como una sal de haluro, por ejemplo, NaCl, KCl, o una mezcla de sales o sales de haluro. La sal, o sal de haluro puede ser una sal de metal alcalino o metal alcalinotérreo, tal como sodio, potasio, calcio o magnesio. En ciertas realizaciones, la solución electrolizada se genera usando una mezcla de sales fisiológicamente equilibradas, como se describe en la patente de los EE. UU. 6.426.066, que se incorpora a la presente invención como bibliografía en su totalidad. Dichas sales pueden incluir haluros de potasio (por ejemplo, KCl) y haluros de magnesio (por ejemplo, MgCl<sub>2</sub>).

55 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar la solución estabilizada de ácido hipohaloso. El procedimiento implica incorporar el carbonato o el bicarbonato en un electrolito para el tratamiento electroquímico, o directamente en una solución electrolizada que contenga ácido hipohaloso (por ejemplo, HOCl).

60 Por ejemplo, una solución electrolizada u otra solución de ácido hipohaloso se puede diluir con agua o una solución acuosa que comprende bicarbonatos o carbonatos. En otras realizaciones, la solución de ácido hipohaloso diluido (por ejemplo, que tiene el contenido deseado de AFC) se agrega a los recipientes que comprenden bicarbonatos o carbonatos secos de metales alcalinos o alcalinotérreos. Este último es un procedimiento efectivo para la producción

de soluciones de ácido hipohaloso de baja fuerza iónica, especialmente para formulaciones de hidrogel.

- Las soluciones de ácido hipocloroso estabilizadas (por ejemplo, soluciones con más del 90, 95 o 97 % de HOCl) se pueden obtener mediante la electrólisis de una solución salina, como se describe en la patente de los EE. UU. 7.276.255, que se incorpora a esta invención como bibliografía en su totalidad, o puede prepararse mediante cualquier procedimiento o aparato adecuado, incorporando el bicarbonato o carbonato en el electrolito seco o la solución para la electrólisis. El carbonato o bicarbonato se puede agregar al electrolito seco según el contenido deseado de AFC de la solución resultante, como se describe en detalle en esta invención. Las soluciones de ácido hipocloroso pueden prepararse pasando una solución salina que contiene el carbonato/bicarbonato sobre electrodos de titanio recubiertos, separados por una membrana cerámica semipermeable a una corriente de aproximadamente 6 a 9 amperios. El tratamiento electroquímico de una solución salina se describe, por ejemplo, en la patente de los EE. UU. n.º 7.303.660; la patente de los EE. UU. n.º 7.828.942; y la patente de los EE. UU. n.º 7.897.023, las cuales se incorporan a la presente invención como bibliografía.
- Incluso otros aspectos de la invención proporcionan procedimientos para desinfectar o limpiar un tejido de mamífero, como una herida o quemadura, o para desinfectar o limpiar una superficie dura, o para tratar o conservar un producto alimenticio o flores cortadas. Debido a la estabilidad de las soluciones de ácido hipohaloso, tales procedimientos no necesitan realizarse cerca de la producción de la solución biocida, y la solución puede prepararse mucho antes de su uso.
- Las soluciones y formulaciones de la invención se pueden usar como una solución de esterilización, desinfección y biocida para el cuidado humano y animal. Las soluciones no son peligrosas, no irritan, no sensibilizan la piel, no irritan los ojos, no son dañinas si se ingieren y no muestran evidencia de actividad mutagénica. Por ejemplo, el procedimiento de la invención proporciona una solución para humedecer, lubricar, irrigar, limpiar, desodorizar, desinfectar o desbridar una herida enjuagando, lavando o sumergiendo la herida, con o en, las soluciones de ácido hipohaloso estabilizadas o almacenadas, o aplicar la solución a la herida y/o apósito para heridas. La herida puede o no estar infectada y, por lo tanto, el procedimiento de la invención es útil para tratar heridas infectadas y prevenir la infección de heridas no infectadas.
- En un aspecto, la invención proporciona un medio conveniente para el cuidado y manejo de heridas y puede usarse en combinación con el aparato y los procedimientos descritos en el documento de los EE. UU. 2010/030132, que se incorpora a la presente invención como bibliografía en su totalidad. Por ejemplo, el procedimiento puede comprender suministrar la solución estabilizada a un sitio de la herida mediante uno o más de los siguientes: remojo, lavado, lavado pulsado, hidrociurugía y ultrasonido para desbridar y desinfectar efectivamente una herida o tejido. La solución puede administrarse antes, durante y/o después de la terapia con heridas por presión negativa para promover la fisiología adecuada de la curación de heridas. En estas realizaciones, el procedimiento puede emplear un apósito para heridas a fin de coordinar el desbridamiento por infusión de ácido hipocloroso con terapia de presión negativa. Por lo tanto, la invención se puede usar en combinación con un aparato de tratamiento de heridas y/o un apósito para heridas.
- Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la invención permite que una solución de ácido hipocloroso estabilizada inicial se remoje y/o restregue para desbridar y desinfectar la herida o el tejido, lo cual es seguido de la aplicación de presión negativa a la herida o el tejido (como se describe en esta invención) usando la solución estabilizada de ácido hipocloroso como un agente irrigante para controlar la carga biológica de la herida, eliminar el exceso de exudado y promover la formación de tejido de granulación. Opcionalmente, el procedimiento también implica una transición sin problemas a la infusión de solución estabilizada de ácido hipohaloso (por ejemplo, infusión activa o pasiva sin presión negativa). Dicha transición sin problemas puede efectuarse a través de un apósito para heridas que permite la infusión controlada de una solución de ácido hipocloroso estabilizada con una fuente de vacío controlada. En esta realización, la proliferación celular continua y la regeneración continúan sin alterar el lecho de la herida, una vez que se han obtenido los puntos finales de la terapia de presión negativa.
- En ciertas realizaciones de la invención, la herida que necesita cuidados es una úlcera por presión en estadio I-IV, una úlcera por estasis, una úlcera diabética, una herida postquirúrgica, una quemadura, un corte, una abrasión o una irritación menor de la piel. En ciertas realizaciones, la herida se enjuaga, se lava o se sumerge en la solución periódicamente durante al menos dos semanas, pero el tratamiento puede continuar periódicamente durante aproximadamente 4 semanas, alrededor de 9 semanas o más. La herida, en algunas realizaciones, se enjuaga con la solución al menos una vez a la semana, pero puede tratarse con la solución al menos dos veces a la semana, o con mayor frecuencia.
- Mientras que la solución de ácido hipohaloso puede administrarse a la herida a temperatura ambiente, la solución puede calentarse alternativamente, por ejemplo, a la temperatura corporal o aproximadamente a la temperatura corporal. En esta realización, la solución es cómoda y calmante para el paciente, y resulta más efectiva.

En algunas realizaciones, la invención proporciona un procedimiento para tratar una herida, tejido, cavidad quirúrgica o hueso infectados o colonizados, y un procedimiento para reducir la carga biológica de la herida. La solución de tratamiento según la invención, como ya se describió, es generalmente efectiva para matar o inactivar un amplio espectro de patógenos bacterianos, fúngicos y virales, incluyendo: *S. aureus*, *P. Aeruginosa*, *E. coli*, *Enterococcus* 5 *spp.*, *C. difficile* y *Candida spp.* La solución no produce especies resistentes, lo que hace que los procedimientos sean deseables en el suministro de antibióticos tradicionales.

En otro aspecto, la solución de la invención es particularmente adecuada para uso junto con una terapia de células madre y factor de crecimiento, incluyendo el uso de células y tejidos modificados genéticamente, aloinjertos y órganos 10 para trasplante en diversos tratamientos. El uso de la solución estabilizada de ácido hipohaloso de la invención para desinfectar el tejido antes, durante o después de la adición de células o factores de crecimiento, mantiene la viabilidad de las células y la integridad de los factores de crecimiento, mientras que mata los microbios no deseados.

En ciertas realizaciones, la solución o formulación de la misma se aplica para el control de la inflamación, incluyendo 15 reacciones inflamatorias o hiperinflamación de la piel. Por ejemplo, la solución o formulación de la misma puede aplicarse para su uso en un procedimiento como se describe en el documento de los EE. UU. 2007/0196357 o el documento de los EE. UU. 2010/0285151, que se incorporan a la presente invención como bibliografía. En ciertas realizaciones, la solución o composición de la invención se aplica (por ejemplo, a un área afectada) para el tratamiento de un paciente que tiene una dermatosis, dermatitis atópica, alergia de la piel, rosácea, psoriasis o acné, entre otros. 20 En tales realizaciones, la solución de HOCl puede formularse como un hidrogel, por ejemplo, como se describe en otra parte de esta invención.

En ciertas realizaciones, la invención resulta ventajosa para su uso contra microbios en superficies debido a su rápida actividad contra las esporas bacterianas, hongos y otros microorganismos resistentes. Debido a su efectividad y la 25 velocidad a la que actúa, la invención satisface una necesidad importante de salud pública que no es abordada adecuadamente por los agentes antimicrobianos de uso común. En consecuencia, la aplicación de la solución a varias superficies y materiales es útil para controlar la contaminación microbiana, no solo para el cuidado y manejo de heridas, sino también para desinfectar superficies duras como equipos médicos o dentales, preservar y descontaminar productos alimenticios, tratar de aguas, al igual que otras aplicaciones industriales y agrícolas. En ciertas realizaciones, 30 la solución o composición de la invención se aplica a cultivos (antes o después de la cosecha) o flores cortadas para su conservación y/o para mejorar la calidad general del producto. En algunas realizaciones, la solución está basada en potasio y tiene una o más utilidades (por ejemplo, procedimientos de uso) descritas en el documento PCT/US2011/43590), el cual se incorpora a la presente invención como bibliografía en su totalidad.

En varias realizaciones, incluyendo el tratamiento de alimentos, productos agrícolas y superficies, la solución se puede 35 aplicar como vapor, vaporización, pulverización o hielo.

Matar, inactivar o reducir de otro modo la población activa de esporas y hongos bacterianos en las superficies es particularmente difícil. Las esporas bacterianas tienen una composición química única de capas de esporas que las 40 hacen más resistentes que las bacterias vegetativas a los efectos antimicrobianos de los agentes químicos y físicos. Asimismo, la composición química única de las células fúngicas, especialmente las esporas de moho, las hace más resistentes a los agentes químicos y físicos que otros microorganismos. Esta resistencia puede ser particularmente problemática cuando las esporas u hongos se ubican en superficies tales como alimentos, sitios de contacto con alimentos, vajilla, hospitales e instalaciones veterinarias, equipos quirúrgicos, ropa de hospital y quirúrgica y prendas 45 de vestir.

El control del moho *Chaetomium funicola* y de los microorganismos formadores de esporas bacterianas de la especie *Bacillus* pueden ser especialmente importantes durante el envasado de alimentos, especialmente durante el llenado 50 aséptico en frío o en caliente de productos de alimentos y bebidas. Los microorganismos de la especie *Bacillus* incluyen: *Bacillus cereus*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus anthracis* y *Bacillus thuringiensis*. Estos últimos microorganismos comparten muchas propiedades fenotípicas, tienen un alto nivel de similitud de secuencia cromosómica y son conocidos productores de enterotoxinas. El *Bacillus cereus* es uno de los más problemáticos porque se ha identificado que posee una mayor resistencia a los productos químicos germicidas usados para descontaminar las superficies ambientales. 55

Como se usa en este documento, el término "superficie" se refiere a superficies duras y blandas e incluye, entre otros, lechada para baldosas, yeso, paneles de yeso, cerámica, cemento, arcilla, ladrillos, estuco, plástico, papel tapiz, tela, baldosas, cemento y pisos de vinilo, calefacción y/o aletas de enfriamiento, filtros, paletas, deflectores, rejillas de ventilación, grietas en paredes o techos, papel y productos de madera como madera aserrada, papel y cartón, 60 productos tejidos como mantas, ropa, alfombras, cortinas y similares. El término superficie también incluye superficies humanas, superficies animales, equipo militar, equipo de transporte, artículos para niños, superficies vegetales, semillas, superficies exteriores, superficies blandas, aire, heridas, instrumentos médicos y similares.

**EJEMPLOS****Ejemplo 1: Solución estabilizada de ácido hipocloroso**

5 Las **figuras 1 y 2** muestran cinco ciclos de mediciones de AFC y pH para soluciones de tratamiento de heridas con ácido hipocloroso en función del tiempo bajo dos condiciones ambientales: TEMPERATURA FRÍA (C) Y TEMPERATURA AMBIENTE (R). Como se muestra, tanto el pH como el contenido de AFC no se estabilizaron en el largo plazo. Por ejemplo, las soluciones no se estabilizaron durante más de una semana.

10 En un intento por estabilizar la solución, se produjo ácido hipocloroso mediante tratamiento electroquímico de un electrolito que comprendía 4,2 g/L de NaCl y 400 mg/L de NaHCO<sub>3</sub>. Las muestras se amortiguaron con bicarbonato de sodio (NaHCO<sub>3</sub>) a un pH de 5,6, bicarbonato de sodio (NaHCO<sub>3</sub>) en combinación con fosfato disódico (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) a un pH de 6,7, o una mezcla de bicarbonato de sodio (NaHCO<sub>3</sub>), fosfato de disodio y difosfato de sodio (9 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 1 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) a un pH de 5,6. Las soluciones se almacenaron en la oscuridad durante 1 mes en botellas de HDPE antes de medir el AFC.

La **figura 3** muestra la caída de AFC en función del tiempo. Los resultados muestran que las soluciones que no contienen tampón fosfato fueron considerablemente más estables (~8 % perdido) en comparación con Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> amortiguado (~25 % perdido) y 9 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: soluciones amortiguadas de 1 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (~20 % perdido).

Se comprobó la estabilidad de la solución estabilizada en función del tiempo. El ácido hipocloroso se produjo mediante el tratamiento electroquímico de un electrolito que comprendía 4,2 g/L de NaCl y 400 mg/L de NaHCO<sub>3</sub>. La solución tenía un pH de 5,3, una alcalinidad de cero (0) y aproximadamente 250 ppm de AFC. Esta solución se envasó en botellas de HDPE y se almacenó en la oscuridad. La actividad biocida y la estabilidad de la solución en función del tiempo se probaron midiendo el pH y el contenido de AFC en botellas de prueba sin abrir durante un período de más de 390 días. Los resultados se muestran en la **figura 4**, lo que demuestra que las soluciones están estabilizadas, con respecto al contenido de AFC y el pH durante más de un año.

30 En general, los fabricantes de NaOCl suponen que la solución de hipoclorito de sodio pierde aproximadamente el 20 % de su cloro titulable en los primeros 6 meses y hasta el 60 % en un año. Un estudio determinó que tomaría 166 días para que una solución de 25 mg/mL de solución de hipoclorito de sodio a 20 °C alcance 20 mg/ml de cloro residual libre, en base a estudios de estabilidad realizados a 50 °C y 70 °C y cálculos con la ecuación de Arrhenius (véase Nicoletti y col., "Shelf-Life of a 2,5 % Sodium Hypochlorite Solution as Determined by Arrhenius Equation," Braz Dent J (2009) 20(1): 27-31). Otros estudios han mostrado resultados similares (véase "Product Characteristics, Sodium Hypochlorite-Stability PCH-1400-0007" PCH-1400-0007-W-EN (WW), número 1, mayo de 2005, Publicado por Solvay Chemicals International SA). Contrariamente a estas suposiciones, la solución de ácido hipocloroso de NaHCO<sub>3</sub> amortiguado de la invención reivindicada retuvo más del 75 % del nivel inicial de cloro titulable junto con un cambio de pH de menos de una unidad durante un período de un año.

**Ejemplo 2: Actividad biocida de la solución estabilizada de HOCl**

Se produjeron tres soluciones que comprendían diferentes concentraciones de ácido hipocloroso. La primera solución, con un contenido de 250 ppm de ácido hipocloroso, se produjo a través de un tratamiento electroquímico de un electrolito que comprende 4,2 g/L de NaCl y 400 mg/L de NaHCO<sub>3</sub>. La segunda solución, producida de manera similar a través de un tratamiento electroquímico, contenía 480 ppm de ácido hipocloroso, pero no contenía NaHCO<sub>3</sub>. La solución final contenía 480 ppm de ácido hipocloroso, pero además, incorporó 1000 mg/L de NaHCO<sub>3</sub>.

Para simular uno de los peores casos, se suspendieron esporas de *C. difficile*, una cepa bacteriana con alta resistencia a los antibióticos, en un medio orgánico altamente concentrado, que consistía en células de piel homogeneizadas de cerdo, mucina y albúmina de suero bovino. Después de suspender los microorganismos en la solución orgánica, se inocularon en portadores de plástico, se dejaron secar y se expusieron a cada solución por duplicado durante 0, 4, 6, 8, 10 o 30 minutos. Debido al hecho de que ninguno de los desinfectantes existentes ha resistido esta carga orgánica (incluyendo la lejía), se probaron dos concentraciones diferentes de ácido hipocloroso.

Los resultados (**figura 5**) demuestran que la solución con bicarbonato de sodio posee mayor actividad biocida contra las esporas de *C. difficile* en condiciones de alta carga orgánica.

**Ejemplo 3: Estudio de estabilidad extendido**

60 La **figura 6** muestra los resultados de un estudio de estabilidad extendido de HOCl producido mediante un tratamiento electroquímico de una solución de NaCl enriquecida en NaHCO<sub>3</sub> a un pH objetivo de 5,4, embotellada en un recipiente

de teleftalato de polietileno (PET) y almacenada a temperatura ambiente. El contenido molar de  $\text{NaHCO}_3$  equivale a 1 mol de  $\text{NaHCO}_3$  por 1 mol de HOCl en esta formulación. Cada dos meses, se abrieron 4 muestras nuevas de solución estabilizada con HOCl durante el tiempo de almacenamiento, y después se volvieron a abrir un mes más tarde y se analizaron semanalmente. La comparación del pH y el AFC de la primera muestra abierta con la última vez que se abrió semanalmente durante ese mes confirmó la estabilidad del HOCl estabilizado con bicarbonato de sodio.

#### **Ejemplo 4: Estabilidad de HOCl con bicarbonato de sodio agregado**

La estabilidad del HOCl agregado a los recipientes que comprenden bicarbonato de sodio seco se muestra en las **figuras 7A y 7B**. La fuerza iónica o la salinidad de la solución no resultaron afectadas por la adición de bicarbonato de sodio. Los resultados demuestran que el bicarbonato como estabilizador afecta la estabilidad tanto del pH como del AFC. Sin limitarse a ninguna teoría, en los casos en los que el pH es aproximadamente 5,5 y la capacidad amortiguadora del bicarbonato es mínima, el bicarbonato puede actuar como un estabilizador, en parte, eliminando los radicales libres generados por la disociación del ácido hipocloroso. El resultado es una caída mínima de pH y AFC a lo largo del tiempo.

#### **Ejemplo 5: Estabilidad de la composición de HOCl para aplicaciones agrícolas**

El efecto del contenido de DIC en la estabilidad del pH y de la solución en soluciones de ácido hipocloroso generadas electroquímicamente, y adicionalmente tamponadas con fosfato di- y monosódico para el pH objetivo (que tienen utilidad para aplicaciones agrícolas), se muestra en la **figura 8**. Las composiciones de ácido hipocloroso con aditivos de fosfato se probaron con y sin bicarbonato. Los resultados mostraron una mejor estabilidad del ácido hipocloroso en presencia de bicarbonato que con fosfatos solos. La combinación de DIC y tampones fosfato proporcionó una mejor estabilidad de la solución sin aumentar significativamente el contenido total de sólidos disueltos.

#### **Ejemplo 6: Formulaciones de hidrogel**

Se desarrolló una formulación de hidrogel que contenía la solución estabilizada de ácido hipocloroso. El uso de bicarbonato o carbono inorgánico disuelto según la invención tiene solo un efecto mínimo sobre la fuerza iónica o la electroconductividad de la solución. Por lo tanto, además de estabilizar una solución HOCl en el intervalo de pH de alrededor de 4 a alrededor de 7,5 (por ejemplo, alrededor de 6,0), el bicarbonato o carbonato no afectan la fuerza iónica en el pH objetivo, haciendo posible el uso del ácido hipocloroso con más de 200 ppm de cloro libre disponible como el medio de dispersión en una formulación de gel, especialmente donde la fuerza iónica baja es crucial para la formulación.

Se usó una solución de ácido hipocloroso de fuerza iónica baja (conductividad  $\leq 1$  mS/cm (es decir, milisiemens por centímetro)), AFC=300 ppm, pH 5,3 para una formulación de hidrogel que contiene un 3 % de fluorosilicato de magnesio sodio. Más de 4 % de fluorosilicato de sodio y magnesio fue requerido para la producción de un hidrogel de igual viscosidad elaborado a partir de 8 mS/cm de HOCl con igual pH y contenido de AFC. Una solución de HOCl de fuerza iónica inferior como un medio de dispersión permite la adición de otros agentes amortiguadores para la optimización de pH en el producto final sin efectos negativos en la apariencia física y estabilidad de producto. Debido al hecho de que el agente gelificante es un amortiguador seco en sí mismo, la capacidad de agregar otros amortiguadores para la optimización del pH en un producto final puede ser beneficiosa.

En otro ejemplo, se usó una solución de ácido hipocloroso, AFC 350 ppm, pH 5,3, salinidad 4 g/l (conductividad de 8 mS/cm) para la producción de un hidrogel que contiene un 4 % de  $\text{F}_{12}\text{MgNa}_2\text{Si}_2$  (fluorosilicato de magnesio sodio). El hidrogel producido tenía una viscosidad de 330 centipoises (cP) y un pH de 8,2. Para traer el pH a un intervalo que es "amigable para la piel" se agregó ácido fosfórico como un agente amortiguador. Con el tiempo, el hidrogel final tuvo un cambio de pH 6 a 6,8 como se ve en la **figura 9**. El amortiguador adicional está limitado por la viscosidad del gel a medida que cambia a 220 cP con un aumento de conductividad a 10 mS/cm.

El ácido hipocloroso de fuerza iónica baja, AFC=370 ppm, se produjo mediante un tratamiento electroquímico de cloruro de sodio sustancialmente como se describe en la patente estadounidense n.º 7.897.023 (incorporada a la presente invención como bibliografía en su totalidad), y se recolectó en un recipiente con bicarbonato de sodio seco, equivalente a 500 ppm de  $\text{NaHCO}_3$  como una forma inicial de carbono inorgánico disuelto (DIC). Se usó un HOCl de pH 5,2 y una conductividad de 0,8 mS/cm producido por este procedimiento como medio de dispersión para una preparación de gel. Se usó 3 % de fluorosilicato de sodio y magnesio como un agente gelificante. El hidrogel se formó con una viscosidad de alrededor de 10.000 cP en menos de 25 minutos con un pH inicial de 8,4 y una conductividad de alrededor de 1 mS/cm. El ácido fosfórico se agregó en la cantidad de menos del 0,25 % para bajar el pH del hidrogel hasta un intervalo amigable para la piel (un pH de alrededor de 5,5 a 5,8). Se formó un hidrogel con una viscosidad de alrededor de 2.000 cP.

**REIVINDICACIONES**

1. Una solución o formulación estabilizada envasada en un contenedor para la venta, que comprende ácido hipocloroso y una cantidad estabilizadora de carbono inorgánico disuelto (DIC) en forma de un bicarbonato o carbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo, en la que la solución o formulación tiene un contenido disponible de cloro libre (AFC) de 10 a 10.000 partes por millón, un pH de 4,4 a 7, una relación de DIC a AFC de 5:1 a 1:5, y en la que el recipiente es mínimamente permeable al CO<sub>2</sub> u O<sub>2</sub>.
2. La solución o formulación estabilizada de la reivindicación 1, en la que dicho contenido de AFC y dicho pH son estables durante al menos 6 meses o al menos un año.
3. La solución o formulación estabilizada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que dicho contenido de AFC es de 100 a 1000 partes por millón o de 100 a 500 partes por millón.
4. La solución o formulación estabilizada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho pH es de 5 a 7.
5. La solución o formulación estabilizada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el DIC se añade como bicarbonato de sodio.
6. La solución o formulación estabilizada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el ácido hipocloroso se prepara mediante la electrólisis de una solución de NaCl.
7. La solución o formulación estabilizada de la reivindicación 6, en la que el bicarbonato de sodio está contenido dentro del electrolito de NaCl.
8. La solución o formulación estabilizada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que tiene de 0,01 a 1,0 % de salinidad.
9. La solución o formulación estabilizada de la reivindicación 1, en la que la solución o formulación tiene un contenido de AFC de 100 a 500 partes por millón, un pH en el intervalo de 5 a 7, una salinidad de 0,02 a 1,0 % y de 300 a 1000 mg /L de bicarbonato de sodio.
10. La solución o formulación estabilizada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la solución o formulación tiene la forma de un gel, crema o espuma, y opcionalmente, en la que el gel es un hidrogel.
11. La solución o formulación estabilizada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el recipiente es una botella, una bolsa, un tubo o una lata.
12. Un procedimiento para preparar la solución o formulación estabilizada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende: incorporar el DIC en la solución o formulación, en cantidades suficientes para estabilizar la solución o formulación durante al menos seis meses.
13. Una solución o formulación estabilizada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para usar en un procedimiento destinado a desinfectar o limpiar un tejido de mamífero, comprendiendo el procedimiento aplicar la solución o formulación al tejido de mamífero, opcionalmente en el que el tejido de mamífero está infectado o comprende opcionalmente una herida o quemadura, u opcionalmente en el que la solución o formulación estabilizada se aplica al área afectada de un mamífero que tiene una o más dermatosis o un mamífero que tiene dermatitis atópica.
14. Un procedimiento para desinfectar o limpiar una superficie dura que comprende aplicar la solución o formulación estabilizada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 a la superficie dura, y opcionalmente, en el que la superficie dura comprende material de porcelana, acero, hierro o cerámica.
15. Un procedimiento para tratar un producto alimenticio que comprende aplicar la solución o formulación estabilizada de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 al producto alimenticio y, opcionalmente, en el que la solución se aplica como un vapor, vaporización, pulverización o hielo.
16. La solución de formulación estabilizada de la reivindicación 5, en la que la cantidad de bicarbonato de sodio a AFC es de 1:2 a 2:1.
17. La solución de formulación estabilizada de la reivindicación 5, en la que la cantidad de bicarbonato de sodio es equimolar con el contenido de AFC.

18. La solución de formulación estabilizada de la reivindicación 6, en la que el bicarbonato de sodio se añade después de la electrólisis.

FIGURA 1A

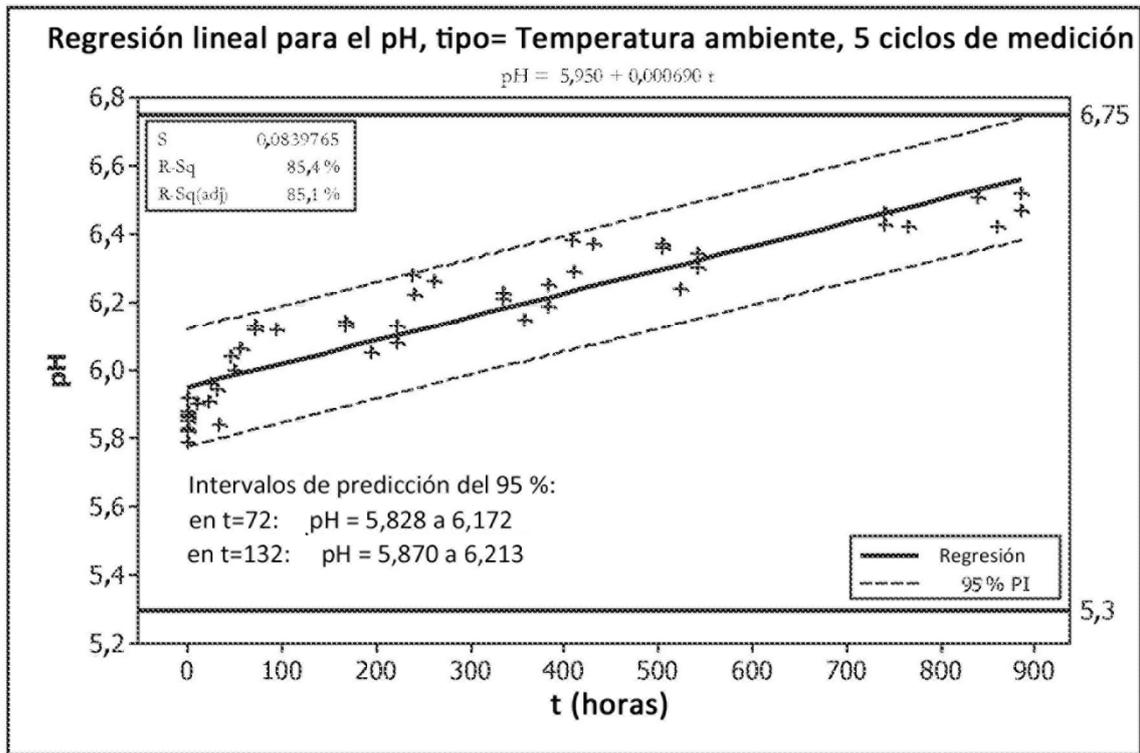


FIGURA 1B

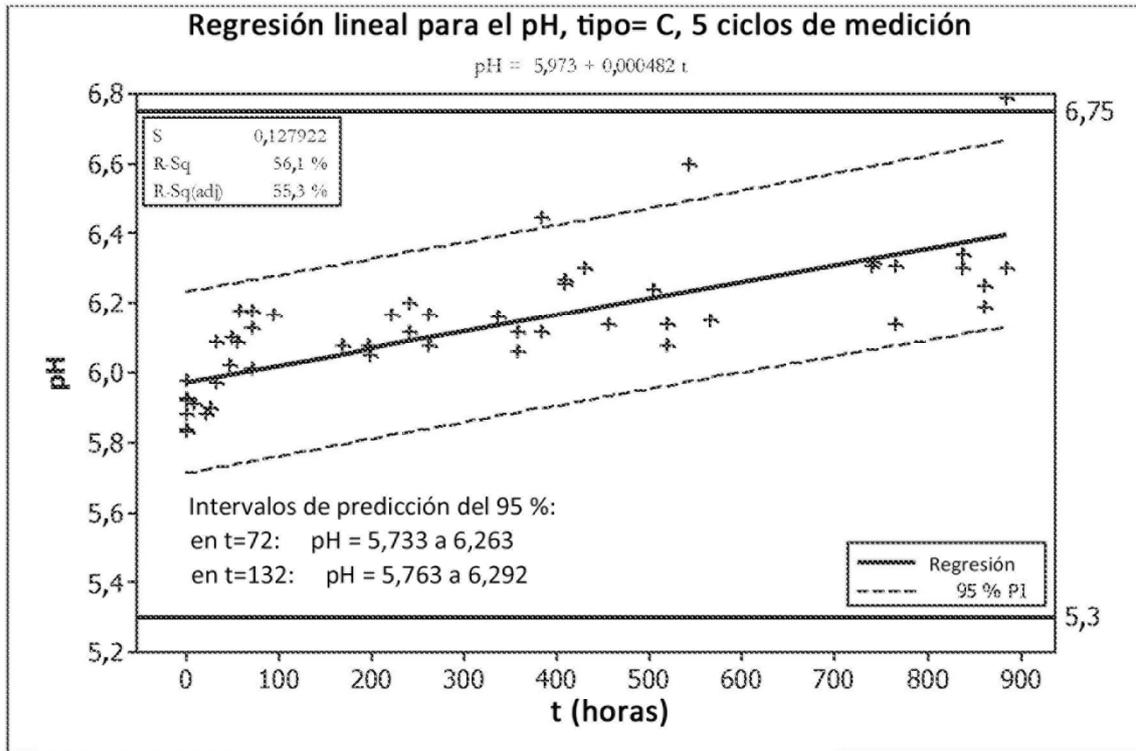


FIGURA 2A

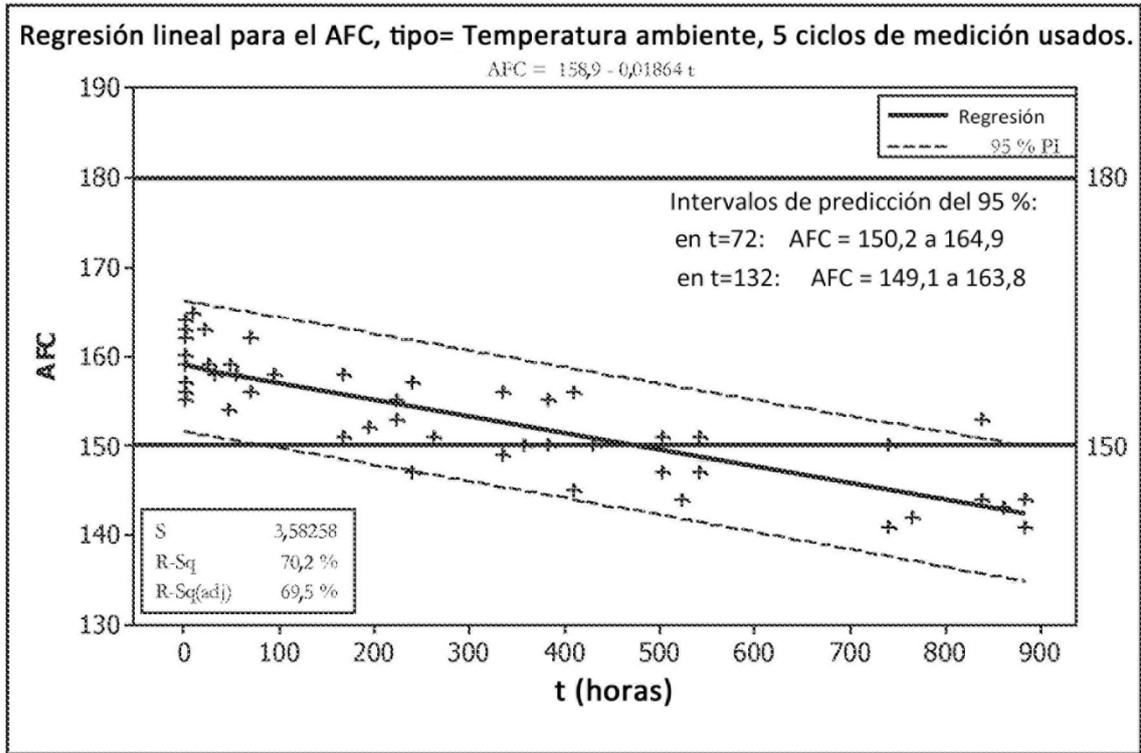


FIGURA 2B

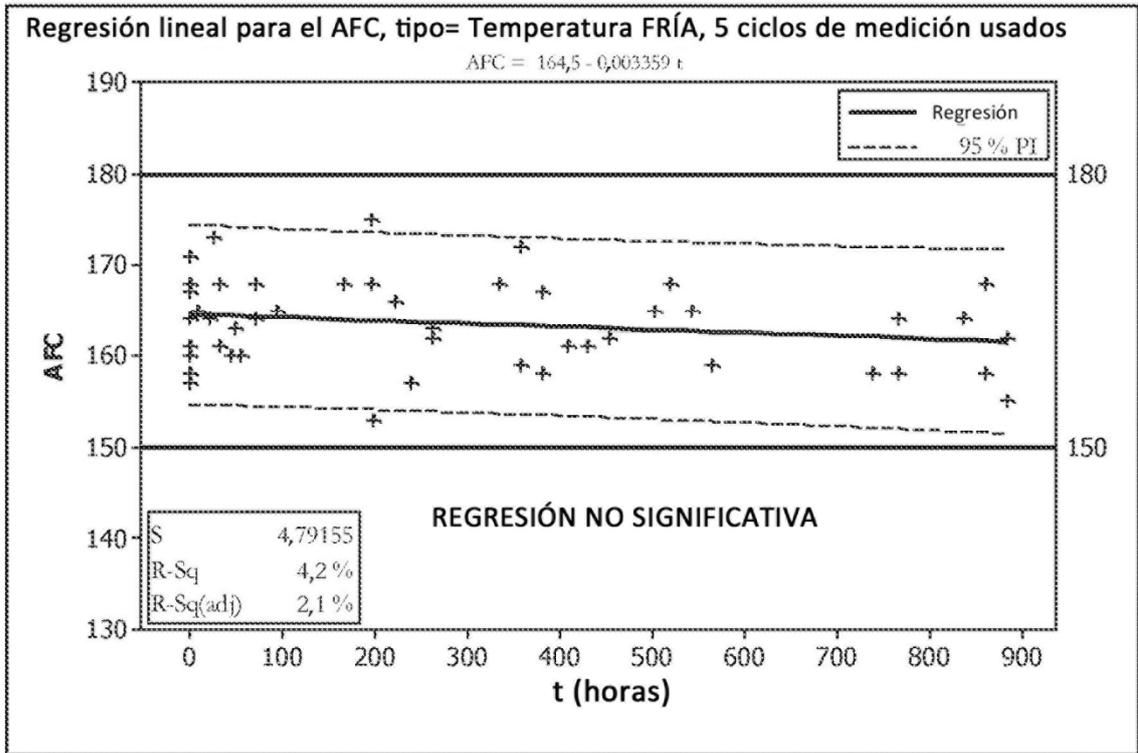


FIGURA 3

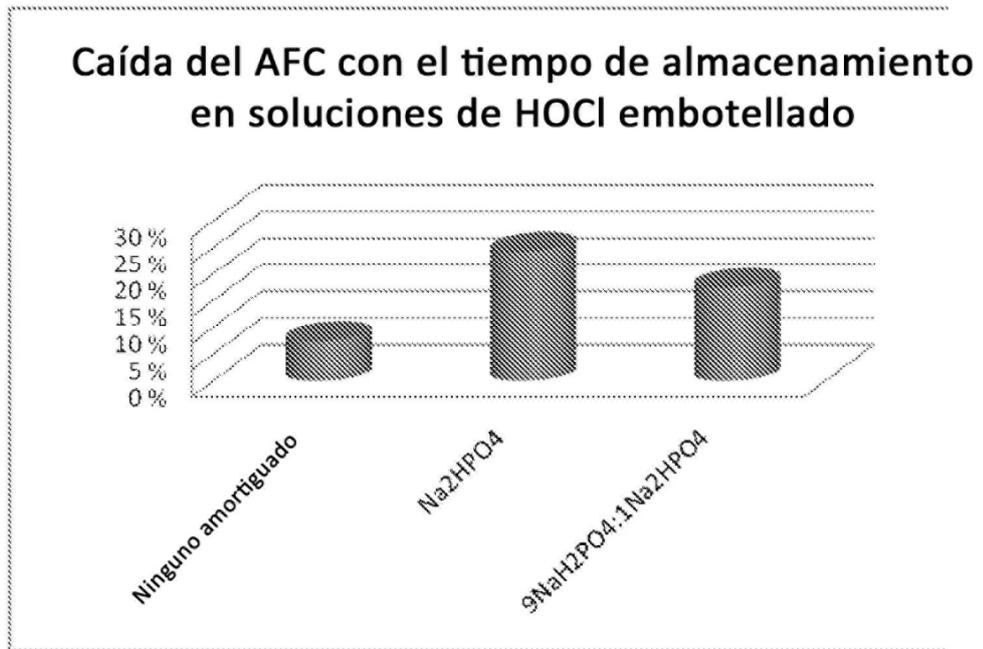


FIGURA 4

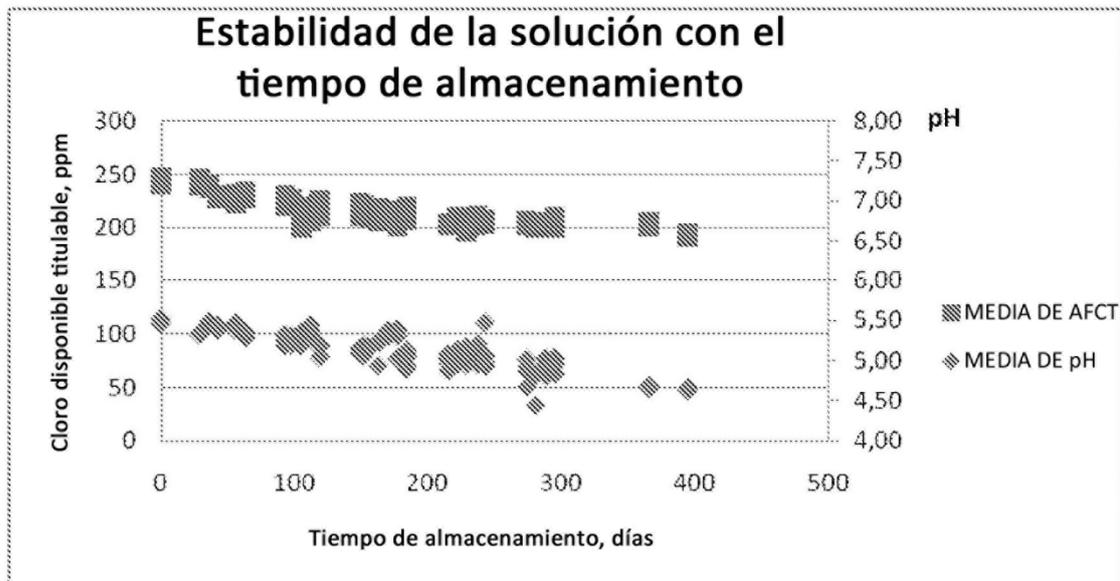


FIGURA 5

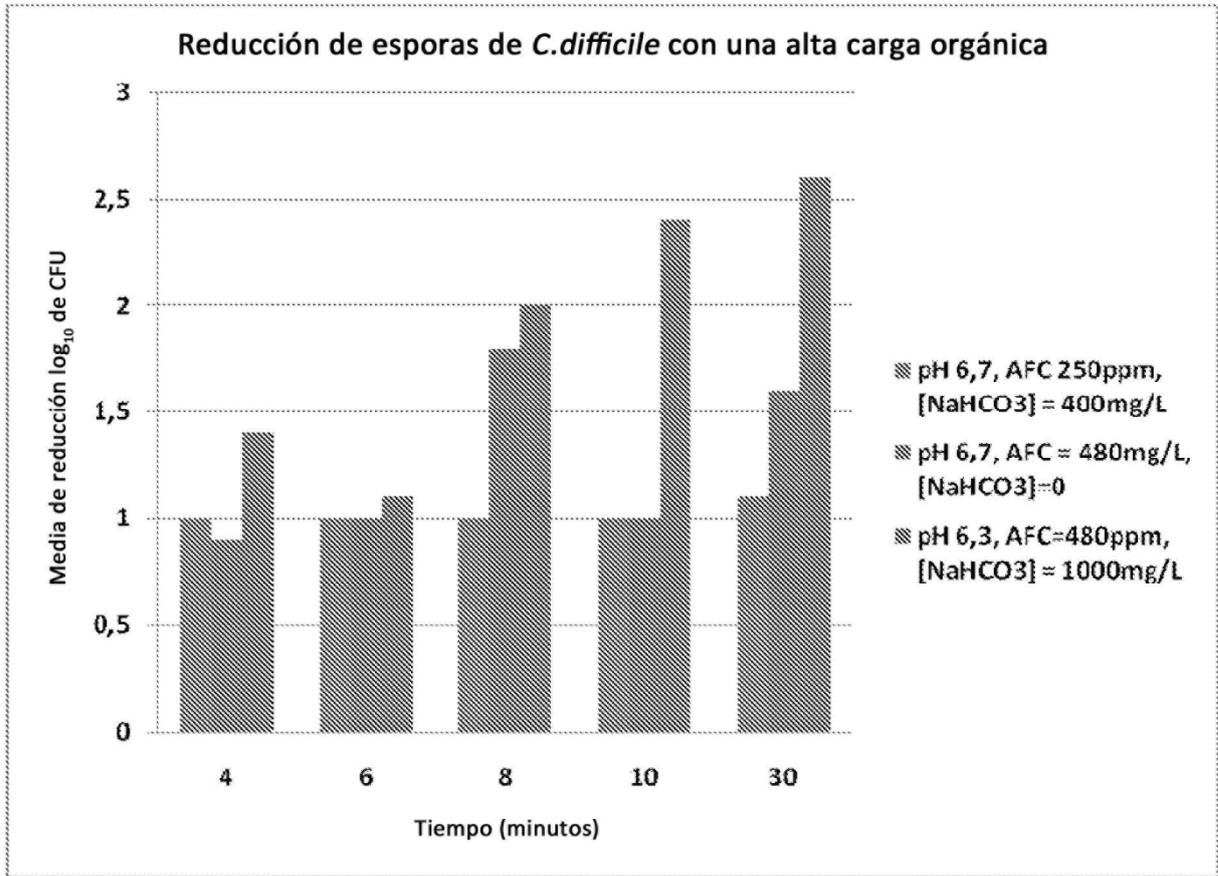


FIGURA 6

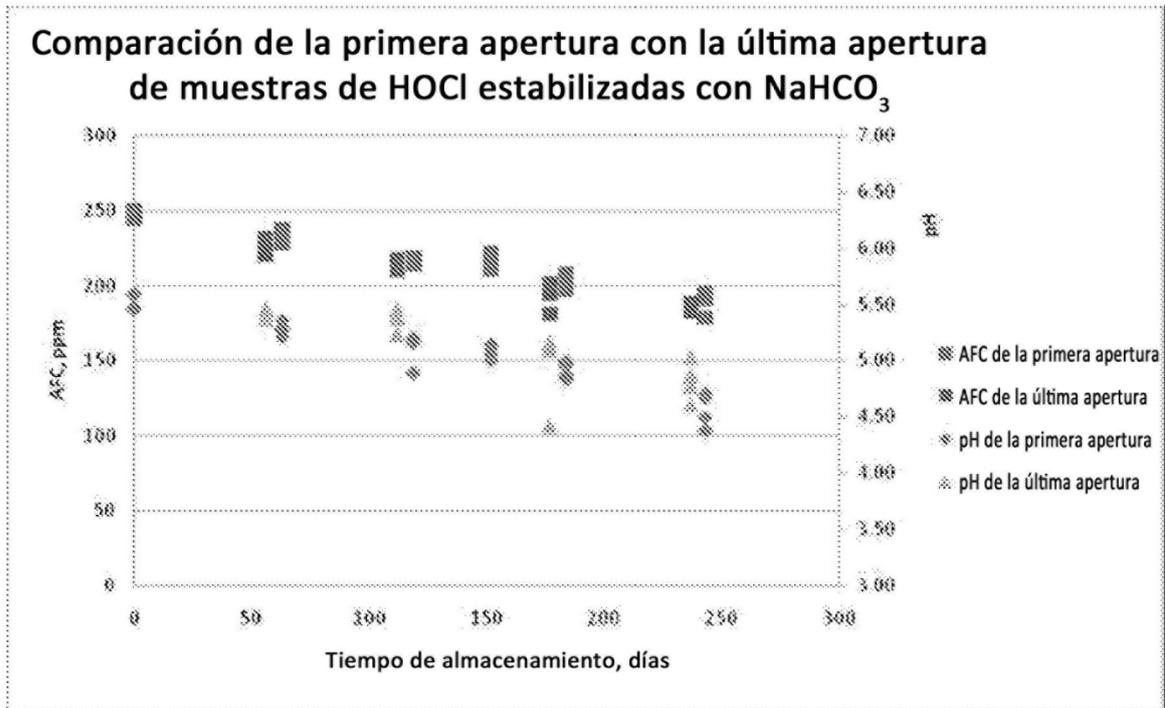


FIGURA 7A

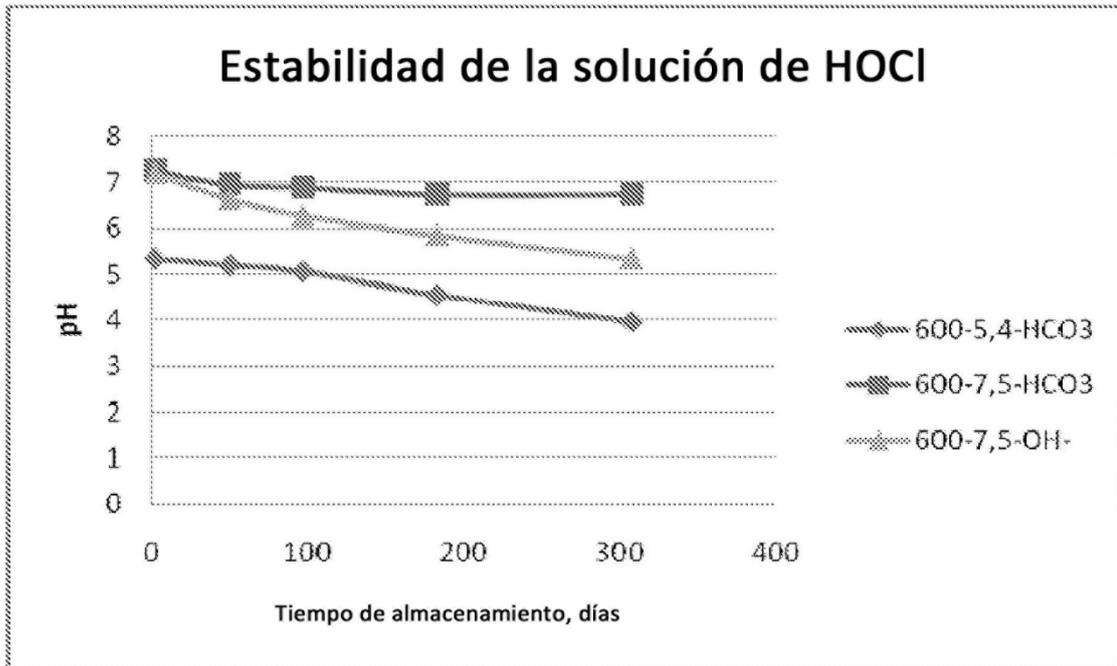


FIGURA 7B

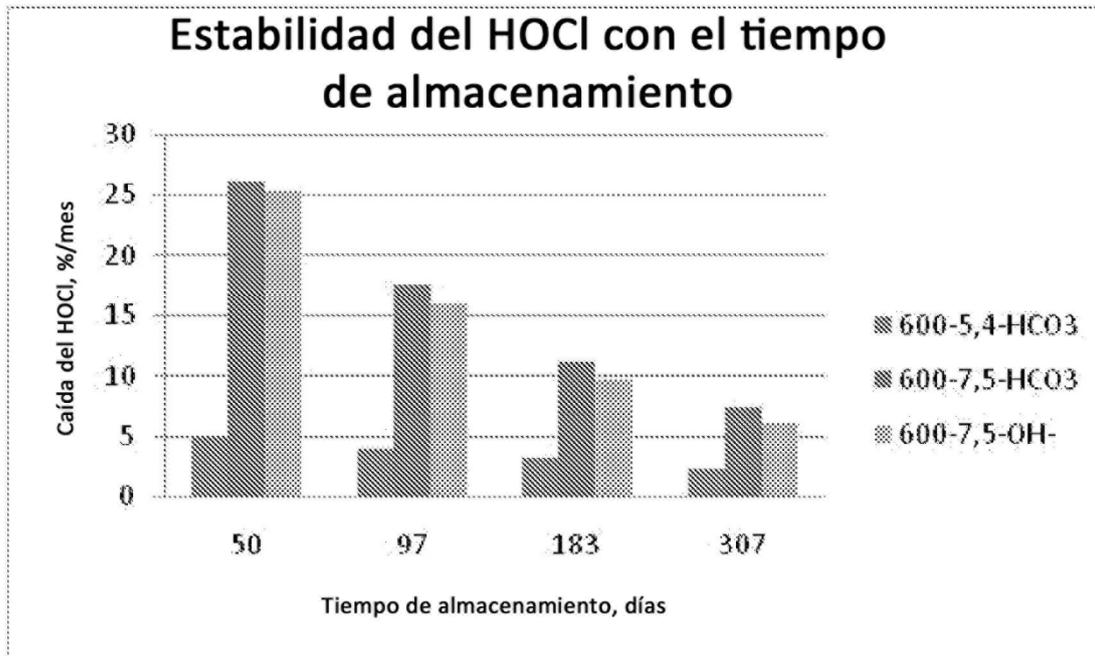




FIGURA 9

