



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 310 601**

51 Int. Cl.:
A61K 33/40 (2006.01)
A61K 33/14 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02756279 .2**
96 Fecha de presentación : **24.06.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1418881**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.05.2004**

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

30 Prioridad: **23.07.2001 US 911638**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.01.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.01.2009

73 Titular/es: **Hampar L. Karagoezian**
31021 Marbella Vista
San Juan Capistrano, California 92675, US

72 Inventor/es: **Karagoezian, Hampar L.**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 310 601 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).

ES 2 310 601 T3

DESCRIPCIÓN

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

5 Sector de la invención

La presente invención, se refiere a composiciones oftálmicas, para la curación o la prevención de queratitis bacteriana.

10 Antecedentes y transfondo de la invención

A. Agentes antimicrobianos y desinfectantes/antisépticos, utilizados para desinfección/antiseptis y tratamiento tópico de heridas, quemaduras, abrasiones e infecciones

15 El arte anterior de la técnica especializada, ha incluido numerosos agentes antimicrobianos, los cuales se podían utilizar para la desinfección de varios artículos y/o para aplicación tópica, para un ser viviente, para la antiseptis y/o tratamiento de trastornos dérmicos (por ejemplo, heridas, quemaduras, abrasiones, infecciones), en donde, es deseable el prevenir o detener el crecimiento microbiano, para ayudar en la curación. Tales tipos de agentes antimicrobianos, han contenido una variedad de ingredientes antimicrobianos activos, tales como el yodo, mercurio-cromo, peróxido
20 de hidrógeno y dióxido de cloro.

i. Preparaciones previas de dióxido de cloro

El clorito, un precursor del dióxido de cloro, se conoce como siendo de utilidad como desinfectante para el agua
25 potable, y como un conservante para las soluciones para el cuidado de lentes de contacto. No obstante, el clorito, exhibe únicamente una débil actividad antimicrobiana, dentro de unos márgenes de concentraciones que son aceptables para la aplicación tópica a la piel (por ejemplo, 50-1000 partes por millón). Así, de este modo, el clorito, no se ha venido utilizando de una forma rutinaria, como un ingrediente antimicrobiano activo, en preparaciones para la aplicación
30 tópica en la piel.

En vistas de la utilidad limitada del clorito, como un antiséptico o microbicida tópico, se han propuesto varias composiciones y procedimientos para la activación o mejora de la actividad antimicrobiana del clorito. Los ejemplos de tales tipos de composiciones y procedimientos, para la activación o mejora de la actividad antimicrobiana, se encuentran descritos en las patentes estadounidenses US nº 4.997.616 (que describe la activación general); US nº
35 5.279.673 (que describe la activación con ácidos) y la US nº 5.246.662 (que describe la activación con metales de transición).

El dióxido de cloro (ClO_2) y el "dióxido de cloro estabilizado" se conocen como siendo de utilidad como antisépticos. Químicamente, el dióxido de cloro, es un agente antioxidante, el cual tiene una fuerte actividad antimicrobiana. El
40 dióxido de cloro, se considera, de una forma general, como un evento superior al cloro gaseoso, en ciertas aplicaciones de tratamiento de aguas, en donde, éste, se utiliza con objeto de eliminar las algas, y otros materiales orgánicos y/o para eliminar olores o sabores. El dióxido de cloro, es también efectivo como un microbicida, para la eliminación de bacterias, virus, y esporas microbianas.

Adicionalmente a su uso como microbicida, el dióxido de cloro, es un radical inestable, altamente reactivo, el cual es de utilidad como un agente oxidante, en un gran número de de otras aplicaciones bioquímicas y biomédicas. Así, por ejemplo, tal y como se describe en la patente estadounidense US nº 4.885.135, el dióxido de cloro, puede utilizarse
45 para (a), la oxidación de doble enlaces, entre dos átomos de carbono; (b) la oxidación de ácidos grasos insaturados (lípidos), vía 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; (h) moderada oxidación de hidroquinonas; (i) oxidación de aminoácidos, proteínas y poliamidas; (j) oxidación de nitratos y sulfuros; y (k) modificación de los radicales CHO y CH_2OH , de hidratos de carbono, para producir funcionalidad carboxílica.
50

El dióxido de cloro concentrado, en su estado líquido o gaseoso, es altamente explosivo y venenoso. Como resultado de ello, el dióxido de cloro, debe manipularse y transportarse con gran cuidado. Por esta razón, de una forma general, no es realizable el dispensar dióxido de cloro puro, para su uso como un agente antimicrobiano tópico o desinfectante. En lugar de ello, se han venido formulando algunas preparaciones antimicrobianas o desinfectantes, para proporcionar "generación de ácido" de dióxido de cloro. Tal tipo soluciones de generación de ácidos, contienen
60 un clorito de metal (por ejemplo, un precursor de dióxido de cloro, disponible en forma de materia en polvo o en forma líquida), en combinación con un ácido, el cual reaccionará con el clorito, para liberar o dispensar dióxido de cloro. Generalmente, puede utilizarse cualquier ácido, para la generación de ácido de dióxido de cloro, incluyendo los ácidos fuertes, tales como ácido clorhídrico, y el ácido tartálico. Los inconvenientes o problemas asociados con estos sistemas anteriores de generación de dióxido de cloro, incluyen a) la inconveniencia de manipular dos recipientes contenedores o componentes químicos, separados, b) la dificultad de suministrar dos sistemas de dos componentes, al sitio o emplazamiento de aplicación previsto, y c) el hecho de que, estos sistemas anteriores, son de un valor pH ácido, más bien que de un valor pH neutro. Adicionalmente, además, los sistemas anteriores de generación de dióxido
65 de cloro, los cuales utilizan la generación inducida mediante ácidos, de dióxido de cloro, es incontrolable, provoca

ES 2 310 601 T3

el que la generación de dióxido de cloro, acontezca de una forma bastante rápida y, como resultado de ello, el desinfectante de la potencia antimicrobiana de la solución, puede ser de un tiempo de un corto tiempo de vida o duración. El incremento de la concentración de clorito y ácido, dentro de la solución, puede prolongar su tiempo de vida o de duración de conservación desinfectante o antimicrobiana, pero, tales tipos de concentraciones incrementadas de estos productos químicos, pueden tener como resultado toxicidades o (en aplicaciones tópicas), irritaciones de la piel. Tales tipos de concentraciones incrementadas, pueden también tener como resultado la generación de más dióxido de cloro que el que se requiere.

Se han descrito varios procedimientos, con objeto de limitar o controlar la tasa a la cual se produce el dióxido de carbono, en soluciones de "generación de ácidos". Así, por ejemplo, la patente estadounidense US nº Re. 31.779 (Alliger), describe una composición germicida, la cual comprende un clorito soluble en agua, tal como el cloruro sódico, en combinación con ácido láctico. La composición particular, posee unas propiedades desinfectantes mejoradas, propiedades no alcanzadas mediante la utilización de la misma composición, pero reemplazando el ácido láctico por otros ácidos, tales como el ácido fosfórico, el ácido acético, el ácido sórbico, el ácido fumárico, el ácido sulfámico, el ácido succínico, el ácido bórico, el ácido tánico y el ácido cítrico. La composición exterminadora de gérmenes, se produce procediendo a poner en contacto un material ácido que contiene por lo menos un 15%, en peso, de ácido láctico, con clorito sódico en medio acuoso, siendo suficiente, la cantidad de ácido láctico, como para reducir el valor pH del medio acuoso, a un valor inferior a aproximadamente 7. Los procedimientos dados a conocer para la desinfección y el saneamiento de un substrato portador de gérmenes, tal como la piel, incluyen, o bien ya sea la aplicación de la composición exterminadora de gérmenes, o bien ya sea la aplicación de los reactivos, con objeto de proporcionar, *in situ*, la producción de ésta. Asimismo, la patente estadounidense U nº 5.384.134 (Kross), describe la generación inducida mediante ácidos, de dióxido de cloro, a partir de un clorito de metal, en donde, la concentración de cloruro, se encuentra limitada por la cantidad de ácido cloroso disponible. De una forma particular, la patente de Cross, describe un procedimiento para tratar trastornos dérmicos, en donde, se procede a mezclar un primer gel, el cual comprende un clorito de metal, con un segundo gel, el cual comprende un ácido prótico. Los iones de clorito presentes en tal tipo de solución, como el ácido cloroso, de una forma significativa, comprenden una cantidad no superior a un porcentaje de aproximadamente un 15%, en peso, de la concentración total de iones de clorito, en la composición y, la mezcla de los dos geles, de una forma significativa, genera dióxido de cloro, durante un extenso transcurso de tiempo, de hasta 24 horas.

Otras patentes anteriores, se han propuesto 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 varias composiciones, en las cuales, según se cree, el dióxido de cloro, se retiene en solución, en forma de un complejo lábil. La estabilización de dióxido de cloro mediante la utilización de perboratos, se dio a conocer en la patente estadounidense US nº 2.701.781 (de Gevara). En concordancia con la patente de Gevara, puede formarse una solución antiséptica de dióxido de cloro estabilizado, a partir de una solución de dióxido de cloro y un compuesto de boro inorgánico, encontrándose presentes, el compuesto de boro y el dióxido de cloro, 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 Guevara, da a conocer el hecho de que, el dióxido de cloro, puede introducirse en la composición, o bien mediante generación *in situ*, o bien, éste puede generarse externamente e introducirse en la solución, como mediante el burbujeo del gas de dióxido de cloro, en el interior de la solución. Pueden emplearse varios procedimientos, para la producción externa de dióxido de cloro, tal como mediante la reacción del ácido sulfúrico con clorato potásico, o mediante la reacción del clorato, con ácido oxálico húmedo. De una forma alternativa, el dióxido de cloro, puede generarse *in situ*, mediante la reacción de clorato potásico y ácido sulfúrico. Tómese debida nota en cuanto al hecho de que, tanto si el dióxido de cloro se produce *in situ*, como si se produce externamente, éste es esencialmente una liberación inducida mediante ácido, del dióxido de cloro, a partir del clorato potásico.

La patente estadounidense US nº 4.317.814 (Laso), describe preparaciones de dióxido de cloro, estabilizadas, para el tratamiento de quemaduras, en humanos. Las mezclas acuosas de soluciones de cloro, estabilizadas con perborato, tal como dióxido de cloro, en combinación con glicerina, se describen para la aplicación tópica, a áreas quemadas, y pueden también administrarse, mediante aplicación oral, para el tratamiento de quemaduras. Las soluciones acuosas de óxidos de cloro, estabilizadas con perborato, se dan a conocer como preparándose procediendo a mezclar con agua, los siguientes ingredientes: clorito sódico, hipoclorito sódico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, un perborato inorgánico, y un compuesto peróxido, tal como perborato sódico. Así, de este modo, las soluciones preparadas en concordancia con la patente de Laso, contienen dióxido de cloro, hipoclorito y compuestos de peróxido, como agentes oxidantes fuertes, y parecen utilizar la activación ácida del dióxido de cloro. La patente de Laso, afirma el hecho de que, los procedimientos dados a conocer en ella, tuvieron como resultado una disminución del dolor asociado a las quemaduras, en muchos casos, que la curación fue rápida, y que se caracterizó por una ausencia de la infección o contracción, y que las cicatrices de las quemaduras, eran uniformes, y se parecían al tejido normal, eliminando así, de este modo, la necesidad de una cirugía plástica, en ciertos casos. No obstante, el almacenaje a largo plazo y la estabilidad, son cuestiones relacionadas con las soluciones acuosas descritas en la patente de Laso, anteriormente descrita, arriba, debido al hecho de que, tales tipos de mezclas, tienden a generar dióxido de carbono muy rápidamente, eliminando así, de este modo, la estabilidad a largo plazo de tales tipos de mezclas.

La patente estadounidense US nº 3.271.242 (McNicholas *et al.*), describe soluciones estabilizadas de dióxido de cloro, las cuales se forman procediendo a combinar gas de dióxido de carbono, con una solución que contiene un compuesto de peróxido y, a continuación, calentar la solución a una temperatura que sea lo suficientemente alta, como para alejar la totalidad del peróxido libre, pero lo suficientemente reducida, como para no destruir el dióxido de cloro.

ES 2 310 601 T3

McNicholas *et al.*, afirman el hecho de que, las temperaturas correspondientes a un nivel “muy por debajo” de los 70 grados C, son inefectivas como para alejar el peróxido libre, en la solución, y que, las temperaturas, no deberían exceder de un valor correspondiente a un nivel de 92 grados C, debido al hecho de que, a temperaturas más altas, el dióxido de cloro se alejaría. McNicholas, afirma adicionalmente el hecho de que, si bien de una forma no “enteramente entendida”, se creía que, el calentamiento de la solución, para alejar peróxido libre, era necesaria, debido al hecho de que, cualquier peróxido libre que se permitiera que permaneciera en la solución, actuaría como un agente lixivante, para liberar el dióxido de cloro de la solución.

ii. Preparaciones antibióticas

Los compuestos antibióticos, se han venido también utilizando, de una forma usual, para el tratamiento terapéutico de quemaduras, heridas, e infecciones de la piel y de los ojos. Mientras que, los antibióticos pueden proporcionar una forma efectiva de tratamiento, a menudo, con la utilización de antibióticos, se encuentran asociados algunos peligros, en el entorno medioambiental clínico. Estos peligros, pueden incluir, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a: (1) cambios en la flora normal del cuerpo, con el resultado de una “superinfección”, debido al sobre-crecimiento de organismos resistentes a los antibióticos; (2) toxicidad indirecta de los antibióticos, particularmente, con el uso prolongado, con el resultado del dañado de los riñones, del hígado, y de los tejidos nerviosos, en dependencia del tipo antibiótico; (3) desarrollo de las poblaciones microbianas resistentes a los antibióticos, las cuales contravienen un tratamiento adicional mediante antibióticos.

B. Trastornos dérmicos difíciles de tratar, distintos a las heridas, quemaduras, abrasiones e infecciones

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

i. Psoriasis

La psoriasis, es un trastorno de la piel, no contagioso, el cual, de la forma más usual, aparece como lesiones de la piel, hinchadas, inflamadas, cubiertas por con escamas de tonalidad blanca plateada. Este tipo de psoriasis, que representa el más común, se denomina “psoriasis en placa”. La psoriasis, se presenta en diferentes variaciones y grados de gravedad. Diferentes tipos de psoriasis, exhiben características tales como las ampollas semejantes al pus (psoriasis pustulosa), desprendimiento grave de la piel (psoriasis eritrodérmica), puntos o manchas parecidas a las gotas (psoriasis guttata), y lesiones inflamadas lisas o uniformes (psoriasis inversa).

La causa de la psoriasis, no es conocida, en el momento presente, si bien se acepta, de una forma general, el hecho de que, ésta, tiene un componente genético, y se ha establecido, recientemente, que ésta es un trastorno autoinmune de la piel. Aproximadamente una persona, de cada tres, reporta una historia familiar de psoriasis, pero no existe un modelo patrón de herencia. Existen muchos casos, en los cuales, niños sin ningún historial familiar aparente, en cuanto a esta enfermedad, desarrollarán la psoriasis,

La aparición de la psoriasis, en cualquier individuo, puede depender de algunos acontecimientos de desencadenamiento o “factores desencadenantes”. Los ejemplos de “factores desencadenantes” que se cree que afectan a la aparición de la psoriasis, incluyen a las infecciones sistémicas, tales como la garganta dañada por estreptococos (“strep throat”), lesiones o heridas en la piel (el fenómeno de Koebner), las vacunas, ciertas medicaciones, e inyecciones intramusculares o medicaciones orales con esteroides. Una vez que, alguna cosa o factor, desencadena la tendencia genética de la persona, a desarrollar la psoriasis, se cree que, a su vez, el sistema inmune, desencadena la reproducción excesiva de células de la piel.

Las células de la piel, están programadas para seguir dos posibles programas: crecimiento normal, o curación de heridas. En un modelo patrón de crecimiento normal, las células de la piel, se crean en la capa celular basal y, a continuación, avanzan a través de la epidermis, al *stratum corneum*, la capa más exterior de la piel. La células muertas, de la piel, se desprenden a aproximadamente la misma tasa a la que, se producen la nuevas células, manteniendo un equilibrio. Este proceso normal, tarda aproximadamente 28 días, desde el nacimiento de la célula, hasta su muerte. Cuando la piel está herida, se desencadena un programa de curación, también conocido como maduración regenerativa. Las células, se producen a una tasa mucho más rápida, de una forma teórica, para reemplazar y reparar la herida. Existe también un suministro incrementado de sangre, e inflamación localizada. En algunas formas, la piel psoriásica, es similar a la curación de la piel de una herida o la reacción a un estímulo, tal como una infección.

La psoriasis lesional, se caracteriza por el crecimiento de células, en el programa de crecimiento alternativo. A pesar del hecho de que, no existe ninguna herida, en una lesión psoriásica, las células de la piel (denominadas “queratinocitos”, se comportan como si la hubiera. Estos queratinocitos, cambian del programa de crecimiento normal, a la maduración regenerativa. Las células, se crean y empujan a la superficie, en un transcurso de tiempo tan corto como el de 2-4 días y, la piel, no puede desprenderse de las células, de una forma lo suficientemente rápida. Se crea una formación excesiva de células de la piel, y se forman lesiones elevadas, escamosas. La formación de escamas blancas (denominada “placa”), la cual, de una forma usual, cubre la lesión, está compuesta de células muertas de la piel, y, el enrojecimiento de esta lesión, viene provocada por un suministro incrementado de sangre, al área de las células que se dividen rápidamente.

ES 2 310 601 T3

ii. *Ulceraciones dérmicas*

Es conocido el hecho de que, las ulceraciones dérmicas, acontecen como resultado de la presión, el desgaste, o los trastornos vasculares primarios/secundarios. Las ulceraciones dérmicas, se clasifican generalmente, en concordancia con su etiología, de la forma que sigue:

a. *Úlceras por decúbito/presión*

Una úlcera por decúbito o inflamación por presión, es una lesión provocada por una presión no liberada, la cual tiene como resultado un daño de tejido subyacente. Las úlceras por decúbito, se desarrollan, usualmente, sobre una prominencia ósea, tal como el codo o la cadera. La presión no liberada, conjuntamente con numerosos factores, contribuyentes, conduce a una rotura de la piel y a ulceraciones persistentes.

b. *Úlceras venosas*

Las úlceras venosas, pueden resultar a raíz de un trauma, o desarrollarse después de una insuficiencia venosa, crónica (CVI). En la CVI, las válvulas venosas, no cierran completamente, permitiendo que, la sangre, fluya hacia atrás, desde el sistema venoso profundo, a través de las venas perforantes, al interior del sistema venoso superficial. Con el transcurso del tiempo, el peso de esta columna de sangre, provoca que, fluido y proteína, se exuden al interior de los tejidos circundantes, dando como resultado un hinchamiento, tobillos hiperpigmentados, rotura de tejido, y ulceración. Las úlceras venosas, pueden ser poco profundas, o extenderse profundamente al interior del músculo.

c. *Úlceras arteriales*

Pueden también desarrollarse úlceras en las piernas, en pacientes con insuficiencia arterial, provocadas por compresión u obstrucción de los vasos arteriales, cambios en la pared de los vasos, o vasoconstricción crónica. Los fumadores, se enfrentan a un riesgo especialmente alto de la enfermedad arterial, debido al hecho de que, la nicotina, estrecha las arterias, fomenta los depósitos de placas ateroscleróticas, y exagera la enfermedad inflamatoria arterial (enfermedad de Buerger) y la enfermedad vasoconstrictiva (enfermedad o fenómeno de Raynaud). Las úlceras arteriales, provocadas por trauma, a un limbo isquémico, pueden ser muy dolorosas.

d. *Úlceras diabéticas*

La insuficiencia arterial, puede ser la causa de una úlcera que no cura, en un paciente con diabetes. No obstante, la mayoría de las úlceras diabéticas, resultan de la neuropatía diabética, debido a hecho de que, el paciente, no puede sentir el dolor en sus pies, éste ignora que tiene lesiones o heridas, una presión procedente de unos zapatos demasiado prietos, o tensiones repetitivas que pueden conducir a la rotura de la piel.

Sigue existiendo por lo tanto una necesidad, en el arte de la técnica especializada, en cuanto al hecho de poder disponer de formulaciones y del desarrollo de nuevos desinfectantes, y preparaciones que sean tópicamente aplicables, para el tratamiento de trastornos dérmicos, tales como los consistentes en heridas, quemaduras, abrasiones, infecciones, ulceraciones, soriasis y acné.

45 C. *Humectación y desinfección de lentillas de contacto*

Cuando una lentilla de contacto se retira del ojo, ésta debe emplazarse en una solución humectante y desinfectante, hasta que ésta se vuelva a utilizar. Las soluciones humectantes y desinfectantes, tienen las siguientes funciones:

1. Ayudar en la limpieza de las lentillas de secreciones oculares, después de que, las lentillas, se hayan retiren de los ojos.
2. Prevenir las infecciones de los ojos, debido a unas lentillas contaminadas por bacterias; y
3. Mantener el equilibrio del estado de hidratación, el cual alcanzan las lentillas, mientras éstas se están utilizando.

D. *Limpieza de las lentillas de contacto*

Durante la utilización de las lentillas, se acumula material mucoso, lípidos y proteínas, sobre las lentillas de contacto, provocando el hecho de que, el uso de las lentillas, se convierta en inconfortable, debido a la irritación, sensación de quemadura, y enrojecimiento. Correspondientemente en concordancia, la visión, se convierte en borrosa. Con objeto de aliviar los problemas de incomodidad o falta de confort, las lentillas de contacto, bien ya sean éstas blandas, o bien ya sean éstas rígidas, deben retirarse de los ojos, con objeto de proceder a su limpieza y a su desinfección, de una forma regular, utilizando un limpiador enzimático, y una solución desinfectante. Una de las graves complicaciones asociadas con las lentillas blandas, puede ser la conjuntivitis papilar gigante (GPC). Se cree que, la aparición de la conjuntivitis papilar gigante, es mayormente debida a una reacción inflamatoria, asociada con una complicación de las lentillas de contacto blandas. Esto viene provocado, casi siempre, por depósitos de proteína sobre las lentes de contacto. La

CPC (conjuntivitis papilar gigante), produce unos síntomas que pueden ser, desde unos síntomas asintomáticos, hasta unos síntomas con picazón, edema en el párpado superior, enrojecimiento del ojo, descarga mucoide, intolerancia progresiva a las lentillas de contacto. El limpiador en el interior del ojo de la presente invención, limpia efectivamente los depósitos de proteína y mantiene sanas, las células epiteliales de la córnea, mediante el mantenimiento de la superficie córnea exenta de infecciones microbianas, así como mediante el suministro de oxígeno molecular. Mediante ello, se proporciona las ventajas y beneficios, para ambos, los usuarios de lentillas de contacto blandas, y los usuarios de lentillas de contacto blandas.

E. Tratamiento de trastornos oftálmicos

i. Ojo seco

El ojo seco, es un síndrome, en el cual, la producción de lágrimas, es inadecuada o, la composición de las lágrimas, es inapropiada, para humedecer la cornea y la conjuntiva, de una forma apropiada. Una gran variedad de trastornos de las lágrimas oculares, pueden provocar sensaciones de sequedad de los ojos, incomodidad o falta de confort de los ojos, por la presencia de un objeto extraño en el ojo. En la mayoría de los casos, la película lagrimal, pierde su continuidad normal, y se rompe de una forma rápida, de tal forma que, ésta, no puede mantener su estructura, durante el intervalo, entre parpadeos. Todas estas anomalías de las lágrimas, pueden tener múltiples causas. Quizás, la forma más común de ojo seco, sea debida a un componente acuoso disminuido en las lágrimas. El ojo seco no tratado, puede deteriorarse adicionalmente, para producir erosiones epiteliales más graves, hebras de células epiteliales, y puntos secos locales sobre la córnea, los cuales pueden complicarse adicionalmente, mediante la infección microbiana. En su forma más suave, no obstante, una sensación de secado y de irritación de los ojos, puede solucionarse mediante lágrimas artificiales. Así, de este modo, las soluciones de lágrimas artificiales, las cuales tienen una actividad de un amplio espectro antimicrobiano, con unas propiedades de lubricación de la córnea, pueden proporcionar no únicamente un confort, sino también, unos efectos beneficiosos en la recuperación de la superficie córnea dañada.

ii. Conjuntivitis alérgica

Los alérgenos transmitidos por el aire o mediante el contacto con la mano, producen usualmente una conjuntivitis alérgica, debido a la reacción de hipersensibilidad mediatizada por IgE. Ésta presenta, picazón, lacrimo, ojos secos y pegajosos, incluyendo la hinchazón de los párpados, hiperemia conjuntival, reacción papilar, quemosis y descarga mucoide viscosa. La presencia de ácido hialurónico en las lágrimas, el cual se incluye en la formulación de las lágrimas artificiales, protegería la superficie córnea del contacto con los alérgenos. El agente antimicrobiano de amplio espectro de la presente invención, preserva a la superficie córnea contra infecciones bacterianas y también, asimismo, mantiene sanas las células epiteliales, mediante el suministro de oxígeno molecular. Así, de este modo, éste proporciona efectos beneficiosos sobre los ojos sensibles a los alérgenos.

iii. Invasión bacteriana

La queratitis bacteriana, es una de las causas principales de la ceguera, en el mundo. En los Estados Unidos, acontecen anualmente, según estimaciones, 30.000 casos, habiendo contribuido, la popularidad del uso de las lentillas de contacto, a una incidencia creciente en el mundo desarrollado. La investigación estadística, indica el hecho de que, aproximada 30 de cada 100.000 usuarios de lentillas de contacto, desarrollan una queratitis ulcerativa, anualmente, en los Estados Unidos, convirtiendo así, de este modo, a la enfermedad, en un problema de salud pública significativo, en vistas de la ceguera potencial que puede acontecer. Mientras que, los párpados, el parpadeo de los párpados, y las células epiteliales de las córneas y conjuntivales, proporcionan barreras a la invasión microbiana, uno o más de estos mecanismos de defensa, puede convertirse en comprometedor. Tales tipos de problemas comprometedores, incluyen a los anomalías de los párpados, exposición de la superficie córnea, producción escasa de lágrimas, problemas epiteliales, toxicidad de la medicación, trauma, y cirugía incisiva. Las manifestaciones oculares de la queratitis bacteriana, se encuentran en las infecciones por staphylococcus y por streptococcus, las cuales tienden a causar una infiltración severa y necrosis, las cuales, con el transcurso del tiempo, pueden conducir a una perforación. La queratitis pseudomonal, tiende a progresar rápidamente. Este organismo, produce enzimas destructivas, tales como la proteasa, la lipasa, y la elastasa, y oxotoxinas, las cuales tienen como resultado una ulceración y perforación necróticas. La queratitis serratia, se inicia como un úlcera superficial, para-central, con la secreción de exotoxinas y proteasa, que pueden producir una ulceración y perforación agresivas. Para que se establezca la queratitis, las adhesiones microbianas, deben unirse a los receptores de las células huésped. Una vez haya acontecido esta unión, puede sobrevenir el proceso destructivo de la inflamación, la necrosis, y la angiogénesis.

El documento de patente internacional WO 00/19 981, describe combinaciones de un clorito, y un compuesto peróxido, para tratar el ojo seco, para la curación de heridas, y para tratar la conjuntivitis alérgica.

El presente tratamiento para la queratitis bacteriana, se base, principalmente, en la utilización de una terapia con un antibiótico de amplio espectro. Tales tipos de antibióticos, incluyen a las sulfonamidas, trimetrapina y quinolonas. Se incluyen, también, las beta-lactamas, las penicilinas, las cefalosporinas, los aminoglicósidos, las tetraciclinas, el cloranfenicol, y la eritromicina. Mientras que, tales tipos de antibióticos, se utilizan de una forma muy extendida, puede también hacerse un mal uso de éstos, allí en donde emergen patógenos resistentes a los antibióticos. Adicionalmente, además, los antibióticos, únicamente paran la proliferación de las bacterias, pero no inhiben la actividad de las encimas

proteasas, endotoxinas, o exotoxinas. Así, por lo tanto, tal y como resulta evidente, existe una significativa necesidad en cuanto al hecho de poder disponer de un agente bactericida, el cual reconduzca el problema de la proliferación de no únicamente las bacterias, sino también, de las encimas proteasas, endotoxinas y exotoxinas.

5 Resumen de la invención

La presente invención, proporciona preparaciones antimicrobianas (por ejemplo, geles, ungüentos, cremas, etc.), para prevenir o tratar la queratitis bacteriana. Las preparaciones antimicrobianas de la presente invención, comprenden, generalmente, una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van de un 0,02% a un 0,20%, en peso, de un clorito de metal, en combinación con una cantidad correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que van de un 0,005% a un 0,05%, de compuesto peróxido, tal como el peróxido de hidrógeno. Adicionalmente, además, la preparaciones de clorito/peróxido de la presente invención, pueden contener componentes adicionales, tales como los lubricantes poliméricos y surfactantes o tensioactivos, y/o pueden formularse en un sistema polimérico de suministro de fármacos, o un sistema liposómico. Las preparaciones de clorito/peróxido de la presente invención, tienen una amplia actividad antimicrobiana, incluyendo, por ejemplo, la actividad contra las bacterias gram negativas y contra las bacterias gram positivas, las levaduras, y los hongos.

La invención, incluye formulaciones de productos, las cuales muestran tener eficacia en el tratamiento de la queratitis bacteriana.

Adicionalmente, además, en concordancia con la presente invención, se proporcionan formulaciones de productos, las cuales muestran tener una eficacia sobre-adicional, en actividad antimicrobiana de amplio espectro.

Aspectos y objetos adicionales de la presente invención, resultarán evidentes, para aquéllas personas especializadas en el arte especializado de la técnica, a raíz de la lectura y el entendimiento de la siguiente descripción detallada de los ejemplos que se presentan aquí, en este documento.

Descripción detallada de las formas preferidas de presentación

Las siguiente descripción detallada y los ejemplos que siguen a continuación, se facilitan para los propósitos de describir, únicamente, ciertas formas de presentación de la invención.

La presente invención, proporciona preparaciones que contienen clorito (por ejemplo, un clorito de metal), en combinación con una pequeña cantidad de peróxido de hidrógeno, en una solución acuosa, neutra (con un valor pH de 7,0-7,8, de una forma preferible, con un valor pH de 7,0-7,4). Estas preparaciones, exhiben una actividad antimicrobiana sinérgica, sin generar dióxido de cloro, durante el almacenaje, convirtiendo con ello, a la estabilidad de estas soluciones, en aceptables para el uso farmacéutico. Así, por ejemplo, una solución acuosa que contenga 400 ppm de clorito, más 100 ppm de peróxido de hidrógeno, permanece estable, durante un transcurso de tiempo que va más allá de los 18 meses, a la temperatura ambiente, y que es efectiva, para reducir la actividad candida albicans, en 1,0 log, en un transcurso de tiempo correspondiente a un estímulo de seis horas, incluso a pesar del hecho de que, los componentes individuales de tal tipo de solución, sean inefectivos, cuando se aplican separadamente, a las mismas concentraciones, para reducir la actividad candida albicans. Adicionalmente, además, el peróxido de hidrógeno presente en las soluciones de clorito/peróxido de la presente invención, se descompone fácilmente en oxígeno molecular y agua, mediante el contacto con las enzimas peroxidasa y catalasa presentes en el tejido y/o algunos fluidos corporales. Tal tipo de generación *in situ* de oxígeno molecular, contribuye a la vitalidad de las células y mejora el curado de las heridas.

Las soluciones de clorito/H₂O₂ de la presente invención, son lo suficientemente estables, como para formularse en combinación con lubricantes poliméricos (no iónicos y/o aniónicos; por ejemplo, HPMC, Methocel, CMC, ácido hialurónico, etc.), y/o en combinación con surfactantes o tensioactivos a base de polímeros de bloque (por ejemplo, Pluronic). Así, por ejemplo, un sistema de acuoso de clorito/peróxido de hidrógeno, puede formularse conjuntamente con methocel o ácido hialurónico, como un lubricante, y Pluronic, como un surfactante o tensioactivo, para solución desinfectante de lentillas de contacto (con una viscosidad de hasta 50 cps, a una temperatura de 25 grados C), en una tonicidad oftálmicamente aceptable (por ejemplo, con una osmolalidad de por lo menos aproximadamente 200 mOsmol/kg), y un tampón, para mantener el valor pH de la formulación, dentro de unos márgenes fisiológicamente aceptables. La formulación de la solución de desinfección de las lentillas de contacto, solución de lágrimas artificiales, y solución limpiadora en el interior de los ojos, contiene clorito, de una forma preferible, en un porcentaje correspondiente un valor comprendido dentro de unos márgenes que van de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,06 peso/volumen, por ciento, y peróxido de hidrógeno, de una forma preferible, en un porcentaje correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van de aproximadamente 0,0002 a aproximadamente 0,05 peso/volumen, por ciento. También, otra vez, la presencia de peróxido de hidrógeno, proporciona la molécula de oxígeno beneficiosa para la córnea, mediante el contacto con catalasa, en la lágrima.

A. Formulaciones

Las preparaciones de clorito/peróxido de la presente invención, pueden formularse de varias formas, incluyendo a las soluciones líquidas, geles, ungüentos, cremas, proyecciones pulverizadas (sprays), etc. Abajo, a continuación, se presentan unos cuantos ejemplos de los tipos de formulaciones específicas que pueden prepararse en concordancia con la presente invención.

ES 2 310 601 T3

i. Una solución líquida, estable, de clorito/peróxido

La siguiente fórmula 1, es una formulación preferida en el momento presente, de una solución líquida de clorito/peróxido de la presente invención:

Fórmula 1

Clorito sódico	0,005% - 0,10%
Peróxido de hidrógeno.....	0,005% - 0,05%
Methocel A.....	0,05% - 0,2%
Ácido bórico.....	0,15%
Cloruro sódico.....	0,75%
Pluronic F-68 / F-127.....	0,1%
HCl ó NaOH.....	hasta ajustar pH a 7,4
Agua purificada.....	Q.S. a volumen

Tal y como se señalado anteriormente, arriba, el sistema de clorito/peróxido de hidrógeno de la presente invención, es lo suficientemente estable, como para formularse en forma de un gel polimérico o en forma de una pasta. Adicionalmente, además, tales tipos de formulaciones de gel polimero o de pasta, pueden contener polímeros que retarden o controlen la liberación del clorito/peróxido de hidrógeno (por ejemplo, una sistema de suministro de liberación sostenida). Tales tipos de formulaciones de liberación sostenida, proporcionan una beneficios excepcionales del incremento del índice terapéutico, mediante el mantenimiento de la concentración efectiva de clorito/H₂O₂, durante un prologando transcurso de tiempo, sobre los sitios dañados o lesionados, mediante la prevención de los sitios dañados o lesionados contra contaminaciones microbianas externas, mediante la formación de un sellado, sobre los sitios dañados o lesionados, y procediendo a suministrar moléculas de oxígeno, a los tejidos dañados o lesionados. De una forma distinta al unguento convencional, el gel polimérico, proporciona un recubrimiento seco, limpio, y confortable, sobre los sitios dañados o lesionados, después de la aplicación. Tales tipos de formulaciones en forma de gel, pueden contener vehículos poliméricos de suministro de los fármacos, tales como los consistentes en la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), la metilcelulosa (Methocel), la hidroxietilcelulosa (HEC), el ácido hialurónico, y la carboximetilcelulosa (CMC), etc.

ii. Un gel estable de clorito/peróxido

La siguiente fórmula 2, es una formulación preferida en el momento presente, de una solución líquida de clorito/peróxido de la presente invención:

Fórmula 2

Clorito sódico	0,02% - 0,10%
Peróxido de hidrógeno.....	0,005% - 0,05%
Methocel A.....	0,2%
Ácido bórico.....	0,15%
Cloruro sódico.....	0,75%
Pluronic F-68 / F-127.....	0,1%
HCl ó NaOH.....	hasta ajustar pH a 7,
Agua purificada.....	Q.S. a volumen

ES 2 310 601 T3

Cualesquiera de la preparaciones de la presente invención, pueden formularse para una liberación sostenida de los componentes activos, mediante la formación de liposomas, de las preparaciones en concordancia con técnicas de formación liposómicas, conocidas, y/o mediante la adición, a la formulación, de una cantidad farmacéuticamente aceptable y efectiva (por ejemplo, de una forma típica, 1-20 por ciento, en peso), de un componente de liberación sostenida, tal como una matriz de polímero, o uno una o más de los siguientes:

- Un éster de celulosa;
- Hidroximetilpropilcelulosa;
- Metilhidroxietilcelulosa;
- Hidroxipropilcelulosa;
- Hidroxietilcelulosa;
- Carboximetilcelulosa;
- Una sal de un éster de celulosa;
- Acetato de celulosa;
- Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa;
- Copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo;
- Copolímero de ácido metacrílico-acetato de etilo;
- Polivinilpirrolidona;
- Polvinil-alcohol;
- Ácido hialurónico;
- Un fosfolípido;
- Colesterol;
- Un fosfolípido que tenga una carga neutra;
- Un fosfolípido que tenga una carga negativa;
- Dipalmitoil-foshatidil-colina;
- Dipalmitoil-foshatidil-serina; y,
- Sales sódicas de éstos.

iii. *Una solución oftálmica, estable, de clorito/peróxido*

La siguiente fórmula 3, es una formulación preferida en el momento presente, de una solución desinfectante, de lentillas de contacto, a base de clorito/peróxido, que permanecen en el ojo, o fuera del ojo. La formulación, funciona, adicionalmente, como un producto de lágrimas, para la lubricación en sujetos con ojos secos.

ES 2 310 601 T3

Fórmula 3

5	Clorito sódico	0,002% - 0,20%
	Peróxido de hidrógeno.....	0,005% - 0,05%
10	Ácido hialurónico	0,001% - 0,50%
	Ácido bórico.....	0,15%
	Cloruro sódico.....	0,75%
15	Pluronic 127.....	0,05% - 2,0%
	HCl ó NaOH.....	hasta ajustar pH a 7,4
20	Agua purificada.....	Q.S. a volumen

25 B. Ejemplos de aplicaciones terapéuticas

Los ejemplos que se facilitan a continuación, son ejemplos específicos de aplicaciones terapéuticas de las preparaciones de clorito/peróxido de la presente invención.

30 i. Ejemplo 1

Tratamiento de psoriasis - no cruzado (no es parte de la invención)

35 Se procede a tratar un paciente, que tiene placas de psoriasis presentes en ambos brazos, de la forma que sigue:

Dos veces diarias, aplicación a las placas, en el brazo izquierdo, únicamente, de una solución de clorito/peróxido, que tiene la siguiente formulación:

40	Clorito sódico	0,06%
	Peróxido de hidrógeno.....	0,01%
45	HPMC.....	2,0%
	Ácido bórico.....	0,15%
50	HCl ó NaOH.....	hasta ajustar pH a 7,4
	Agua purificada.....	Q.S. a volumen

55 Dos veces diarias, aplicación a las placas, en el brazo derecho, únicamente, de una crema con un 0,1% de triamcinolonacetona, comercialmente obtenible en el mercado.

60 Las placas psoriáticas tratadas con clorito/peróxido, sobre el brazo derecho, empezaron a ser menos graves, en un transcurso de tiempo de 24 horas, a partir del inicio del tratamiento, y habían desaparecido substancialmente, en un transcurso de tiempo de tres días, a partir del inicio del tratamiento. No obstante, las placas psoriáticas presentes en el brazo izquierdo, tratadas con triamcinolon-acetonida, no cambiaron, y se inflamaron, durante el período de tratamiento de dos semanas.

65

ES 2 310 601 T3

ii. Ejemplo 2

Tratamiento de psoriasis - no cruzado (no es parte de la invención)

5 Se procede a tratar un paciente, que tiene placas de psoriasis presentes en ambos brazos, de la forma que sigue, durante un transcurso de tiempo de dos semanas:

10 Dos veces diarias, aplicación a las placas, en el brazo izquierdo, únicamente, de una solución de clorito/peróxido, que tiene la siguiente formulación:

15	Clorito sódico	0,06%
15	Peróxido de hidrógeno.....	0,01%
	HPMC.....	2,0%
20	Ácido bórico.....	0,15%
	HCl ó NaOH.....	hasta ajustar pH a 7,4
25	Agua purificada.....	Q.S. a volumen

25 Dos veces diarias, aplicación a las placas, en el brazo derecho, únicamente, de una crema con un 0,1% de triamcinolonacetona, comercialmente obtenible en el mercado.

30 Las placas psoriáticas tratadas con clorito/peróxido, sobre el brazo derecho, empezaron a ser menos graves, en un transcurso de tiempo de 24 horas, a partir del inicio del tratamiento, y habían desaparecido substancialmente, en un transcurso de tiempo de una semana, a partir del inicio del tratamiento. No obstante, las placas psoriáticas presentes en el brazo izquierdo, tratadas con triamcinolon-acetonida, no cambiaron, y se inflamaron, durante el período de tratamiento de dos semanas.

35 Comenzando el día después del final de período inicial de dos semanas de tratamiento, y continuando durante un segundo período de tratamiento de dos semanas, el paciente, se trató de la forma que sigue:

40 Dos veces diarias, aplicación a las placas, en el brazo izquierdo, únicamente, de la misma crema con un 0,1% de triamcinolonacetona, comercialmente obtenible en el mercado, anteriormente descrita, arriba, en este ejemplo.

45 Dos veces diarias, aplicación a las placas, en el brazo derecho, únicamente, del mismo gel de clorito/peróxido, de liberación sostenida, descrito anteriormente, arriba, en este ejemplo.

45 Dentro de un transcurso de tiempo de 24 horas, a partir del comienzo del segundo período de tratamiento, las lesiones psoriáticas, empezaron a disminuir. En el tercer día, y continuando hasta el final del segundo período de dos semanas de tratamiento, las lesiones psoriáticas sobre el brazo derecho, habían desaparecido substancialmente.

50 iii. Ejemplo 3

Tratamiento del herpes febril (no es parte de la invención)

55 Se procedió a tratar dos veces diarias, un paciente afectado de herpes febril, (es decir, herpes chancro), doloroso, sobre sus labios, mediante la aplicación, a los labios, de una preparación de clorito/peróxido, preparada en concordancia con la fórmula I, anteriormente facilitada, arriba.

60 Después de un transcurso de tiempo de 6 a 12 horas, a partir de la primera aplicación de la preparación de clorito/peróxido, el paciente, informó del hecho de que, el dolor, había disminuido. Después de un transcurso de tiempo de 24 horas, a partir de la primera aplicación de la preparación de clorito/peróxido, el fluido contenido en el interior del herpes febril, había desaparecido substancialmente y, el herpes febril, parecía seco. Después de un transcurso de tiempo de 6 días, a partir de la primera aplicación de la preparación de clorito/peróxido, el herpes febril, había desaparecido substancialmente y, los labios, parecían normales, mientras que, el herpes febril de tal gravedad, requiere típicamente un transcurso de tiempo substancialmente más largo que el correspondiente a seis días, para desaparecer completamente y sanar.

65

ES 2 310 601 T3

iv. Ejemplo 4

Tratamiento de úlceras venosas (no es parte de la invención)

- 5 Se procedió a tratar un paciente con una úlcera venosa, en la pierna derecha, de 3 - cm de diámetro, la cual se encontraba presente desde hacía 9-12 meses, mediante la aplicación, dos veces al día, a la úlcera, de una gasa humedecida con solución líquida de clorito/peróxido, preparada en concordancia con la fórmula 1 anteriormente facilitada, arriba.
- 10 Después de un transcurso de tiempo de tres días, después del comienzo del tratamiento, la úlcera, aparecía como limpia y seca. Después de un transcurso de tiempo de 14 día, a partir del comienzo del tratamiento, la úlcera, empezó a decrecer, en cuanto a lo referente a su tamaño, y se observó tejido nuevo, sano, alrededor de su periferia. Después de un transcurso de tiempo de 35 días, a partir del comienzo del tratamiento, la úlcera, se había curado completamente, sin dejar cicatriz y, el área en donde la úlcera se había encontrado localizada, se encontraba exenta de dolor.

15 v. Ejemplo 5

Tratamiento de úlceras diabéticas por decúbito (no es parte de la invención)

- 20 Se procedió a tratar un paciente diabético, no ambulatorio, aquejado de úlceras por decúbito, en ambas piernas y en algunos dedos de los pies, desde hacía 12-18 meses, mediante la aplicación diaria de gasas limpias, estériles, a las úlceras, y saturación de cada gasa, tres veces al día, con una solución líquida de clorito/peróxido, preparada en concordancia con la fórmula 1 anteriormente facilitada, arriba. Después de un transcurso de tiempo cuatro a siete a días, a partir del comienzo de los tratamientos con clorito/peróxido de hidrógeno, las úlceras, empezaron a parecer
- 25 menos inflamadas, limpias y secas. Después de un transcurso de tiempo de aproximadamente siete a diez días, después del comienzo del tratamiento con clorito/peróxido de hidrógeno, empezaron a formarse tejidos de granulación, en el interior de las úlceras. Después de un transcurso de tiempo de 12 a 14 días, se observó el hecho de que, se había iniciado la epitelialización, dentro de las áreas ulceradas, excepto para una úlcera de un dedo del pié, la cual había sido particularmente grave, y que había perneado al hueso del dedo del pié. A partir de un transcurso de tiempo de
- 30 30 a 45 días, después del comienzo del tratamiento, la totalidad de las úlceras, excepto la úlcera grave del dedo del pié, se habían cerrado completamente, y se habían re-epitelializado, sin una formación irregular de cicatrizaciones. Asimismo, a partir de los 30 a 45 días después del inicio del tratamiento, la úlcera del dedo del pié, empezó a reducir su tamaño de una forma substancial (pero no se encontraba completamente cerrada) y, el paciente, era ya capaz de andar. Las formulaciones líquidas y/o de geles de la presente invención, tales como las correspondientes a las fórmulas
- 35 1 y 2, facilitadas anteriormente, arriba, pueden también aplicarse tópicamente, para prevenir la formación de cicatrices, debido a heridas, quemaduras, acné, infecciones, traumas, incisión quirúrgica, o cualquier otra lesión o trastorno de formación de cicatrices.

vi. Ejemplo 6

40 a. *Tratamiento de condiciones del ojo seco (no es parte de la invención)*

- Los sujetos con condiciones del ojo seco, tienen ojos con escozor y que raspean. En casos extremos, los sujetos, tienen problemas más serios, los cuales pueden interferir con el mantenimiento de la salud. Se procedió a tratar sujetos,
- 45 con un producto de lágrimas preferido, correspondiente a la siguiente formulación:

Clorito sódico	0,005% - 0,02%
50 Peróxido de hidrógeno.....	0,01%
Metilcelulosa A4M	0,075%
55 Ácido hialurónico.....	0,10% - 0,125%
Ácido bórico.....	0,15%
60 Cloruro sódico, USP.....	0,75%
Pluronic 127.....	0,10%
HCl ó NaOH.....	hasta ajustar pH a 7,4
65 Agua purificada.....	Q.S. a volumen

ES 2 310 601 T3

El sometimiento a test de ensayo, de sujetos aquejados del síndrome del ojo seco, con tintura rosa bengala, o con fluoresceína, proporciona una buena indicación en cuanto a lo referente a la condición de la salud epitelial de la córnea, mientras que, la tinción con rosa bengala, proporciona una buena indicación del número de células epiteliales muertas en la córnea, así como en la conjuntiva.

5 Se procedió a someter a dos sujetos con la condición de los ojos secos, a un test de ensayo con tintura de rosa bengala y, la tinción cuantitativa en la córnea y la conjuntiva, se documentó mediante fotografías. Los sujetos, empezaron a utilizar el producto de lágrimas preferido anteriormente descrito, arriba, a una dosificación correspondiente a dos gotas, tres veces al día. Al término de un transcurso de tiempo de dos semanas, los dos sujetos, se sometieron a test de
10 ensayo, con tintura de rosa bengala y, el nivel de la tinción, se documentó cuantitativamente, mediante fotografía. Los resultados obtenidos, mostraron una reducción correspondiente a un porcentaje comprendido dentro de unos márgenes que iban del 50% al 70%, en la tinción de rosa bengala, lo cual indica claramente el hecho de que, la formulación de lágrimas preferida, produjo una mejora de las células de la córnea y conjuntivales, en cuanto al secado.

15 Adicionalmente a una determinación objetiva de la salud de las células epiteliales, los dos sujetos, se sometieron de una forma subjetiva, en cuanto a lo referente a la seguridad y la eficacia del producto de lágrimas preferido. En primer lugar, la biomicroscopia de lámpara de rendija, de los sujetos, durante el período de tratamiento, correspondiente a un transcurso de tiempo de dos semanas, no mostró ninguna enrojecimiento, irritación, inflamación, y otros signos de incomodidad. En segundo lugar, los sujetos, indicaron que, la aplicación del producto de lágrimas, eliminaba
20 completamente los síntomas de enrojecimiento, escozor, raspeo, dolor, y sequedad, debidos a los ojos secos, al mismo tiempo que proporcionaban una lubricación, la cual tenía una duración correspondiente a un transcurso de tiempo de varias horas. Resulta por lo tanto evidente, el hecho de que, el producto de lágrimas, exhibe ambos, seguridad y eficacia, en el tratamiento de los ojos secos. Tal y como se reconoce adicionalmente, en vistas de la actividad antimicrobiana anteriormente mencionada, de tales tipos de composiciones, el producto de lágrimas, tendrá también
25 eficacia en la mejora del curado de heridas, en el ojo, tales como las existentes después de una intervención quirúrgica, en donde deben evitarse las infecciones bacterianas.

b. Tratamiento de conjuntivitis alérgica (no es parte de la invención)

30 Adicionalmente la condición de los ojos secos, con el producto de lágrimas preferido, anteriormente descrito, el producto, se sometió también a test de ensayo, en el tratamiento de condiciones procedentes de la conjuntivitis alérgica. De una forma particular, éste se probó en dos sujetos que sufrían de conjuntivitis alérgica, incluyendo escozor (picor), raspeo, en los ojos, con un lagrimeo constante, mediante una aplicación de dos gotas del producto, tres veces al día. Esta dosificación, tuvo como resultado la desaparición de los síntomas.

c. Ejemplos de limpieza de lentillas de contacto

40 i. Ejemplo 1

Remojo, limpieza y desinfección (no es parte de la invención)

La formulación que se facilita a continuación, es una solución desinfectante, preferida, aplicable a la limpieza de
45 las lentillas de contacto, mediante un remojo convencional.

Clorito sódico	0,05%
50 Peróxido de hidrógeno.....	0,01%
Metilcelulosa A4M	0,075%
55 Ácido hialurónico.....	0,05% - 0,10%
Ácido bórico.....	0,15%
60 Pluronic 127.....	0,25% - 0,50%
Cloruro sódico, USP.....	0,75%
HCl ó NaOH.....	hasta ajustar pH a 7,4
65 Agua purificada.....	Q.S. a volumen

ES 2 310 601 T3

Seis sujetos que utilizaban lentillas de contacto hidrofílicas, remojaron la lentillas en la solución desinfectante anteriormente descrita, arriba, y a continuación, emplazaron las lentillas de contacto, directamente en los ojos. El remojo, se realizó durante la noche, o basándose en un protocolo según necesidades. La totalidad de los seis sujetos, reportaron el hecho de que, con las lentillas, experimentaban una sensación de contacto muy confortable, y que no se experimentaban ningunos efectos adversos (como por ejemplo, quemaduras, escozor, enrojecimiento, dolor). Adicionalmente, además, la solución, extendía la condición de confort y de limpieza de las lentillas, durante un transcurso de tiempo de varias semanas, más allá de la extensión experimentada con otras soluciones desinfectantes comercialmente disponibles en el mercado.

La solución desinfectante, puede utilizarse con lentillas hidrofílicas, blandas, de contenidos variables de agua (por ejemplo, de un 38% a un 75%), así como también con lentillas rígidas de silicona acrilato permeables a gas. Los estudios cíclicos de lentillas blandas, diariamente sumergidas en la solución, durante un transcurso de tiempo de 30 días, no mostraron ningún daño ni ningún cambio, en las características físicas y químicas de las lentillas. El confort o comodidad en los ojos, tal y como se ha reportado anteriormente, se logra mediante el no enlace y la no acumulación de conservante, en las lentillas blandas o rígidas, permeables al gas, mientras que, tal tipo de enlace y acumulación, según se encuentra en determinadas formulaciones actuales, comercialmente disponibles en el mercado, pueden causar irritación e incomodidad.

ii. Ejemplo 2

Limpieza mientras se portan

La formulación que se facilita a continuación, es una solución desinfectante preferida, aplicable en los ojos, para la limpieza de las lentillas de contacto, mientras éstas se llevan puestas, procediendo a introducir la solución en el interior del ojo:

Clorito sódico	0,02%	
Peróxido de hidrógeno.....	0,01%	
Metilcelulosa A4M	0,075%	
Ácido hialurónico.....	0,05%	- 0,10%
Ácido bórico.....	0,15%	
Cloruro sódico, USP.....	0,75%	
Pluronic 127.....	0,75%	
HCl ó NaOH.....	hasta ajustar pH a 7,4	
Agua purificada.....	Q.S. a volumen	

Cuatro sujetos, aplicaron dos gotas de la solución anteriormente facilitada, arriba, del tipo de aplicación en los ojos, tres veces al día, durante un transcurso de tiempo de 30 días, a las lentillas de contacto, mientras éstas se llevaban puestas. Los exámenes de la totalidad de los sujetos, mostraron el hecho de que no existía irritación, quemaduras, escozor, o efectos adversos de cualquier tipo. Estos sujetos, informaron adicionalmente sobre el hecho de que, la solución, se experimentaba con una sensación de alivio y lubricante.

Los sujetos, se involucraron en un estudio comparativo, en donde, en primer lugar, éstos portaban lentillas desechables, del tipo ACUVUE, continuamente, durante un transcurso de tiempo de dos semanas, mediante la retirada y limpieza ocasionales, con soluciones de limpieza comercialmente disponibles en el mercado, seguido de un lavado con suero salino. Después de un transcurso de tiempo de 14 días, las lentillas, se convirtieron en muy areniscas e inconfortables, y se descargaron. En segundo lugar, los dos sujetos, empezaron con nuevas lentillas del tipo ACUVUE, y practicaron la aplicación diaria de la presente solución del tipo de aplicación en los ojos, tres veces al día, sin retirar o tocar las lentillas. Estos sujetos, eran capaces de portar las lentillas, durante un transcurso de tiempo de tres a cuatro semanas, antes de reemplazo. Adicionalmente, además, la inconveniencia de la limpieza de estas lentillas, fuera de los ojos, se eliminó completamente, puesto que era un riesgo de la pérdida de las lentillas, lagrimeo, o contaminación. Resulta por lo tanto evidente, el hecho de que, la presente solución de limpieza en los ojos, proporciona una eficacia de la limpieza, así como también una conveniencia.

ES 2 310 601 T3

e. Eficacia antimicrobiana *in vitro* e *in vivo*

i. Actividad sinérgica

5 Las tablas y II, comparan los efectos antimicrobianos de (a) 400 ppm de clorito sódico, solo; (b) 200 ppm de peróxido de hidrógeno, solo; y (c) 400 ppm de clorito sódico y 200 ppm de peróxido de hidrógeno, en combinación, contra cepas antibiótico-resistentes de *staphylococcus haemolyticus* (Tabla I) y *pseudomonas aeruginosa* (Tabla II), ambas, aisladas a partir de ojos humanos infectados. La tablas I y II, resumen los efectos antimicrobianos observados en puntos de tiempo, una o dos horas después de la introducción de las soluciones de test de ensayo.

10

TABLA I

(*Staphylococcus haemolyticus*:
Inoculum inicial = $1,01 \times 10^7$: log 7,03)

15

Tiempo (horas)	Reducción log NaClO ₂ , solo (400 ppm)	Reducción log H ₂ O ₂ , solo (400 ppm)	NaClO ₂ y H ₂ O ₂ (400 ppm y 200 ppm)
1	0,11	0,20	0,69
2	1,01	0,23	2,43

25

30

TABLA II

(*Pseudomonas aeruginosa*:
Inoculum inicial = $2,22 \times 10^7$: log 6,35)

35

Tiempo (horas)	Reducción log NaClO ₂ , solo (400 ppm)	Reducción log H ₂ O ₂ , solo (400 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

40

45

50

En el experimento resumido en la tabla I, el clorito sódico, solo, provocó una reducción log en bacterias de *staphylococcus haemolyticus*, de 0,11, a 1 hora, y de 0,01, a 2 horas. El peróxido de hidrógeno, solo, provocó una reducción log en bacterias de *staphylococcus haemolyticus*, de 0,20, a 1 hora, y de 0,23, a 2 horas y, la combinación de clorito sódico y peróxido de hidrógeno, provocó una reducción log en bacterias de *staphylococcus haemolyticus* de 0,69, a 1 hora, y de 2,43, a 2 horas. Así, de este modo, en este experimento, el efecto antimicrobiano de la combinación de clorito sódico-peróxido de hidrógeno, era significativamente mayor, que el correspondiente a las sumas de los efectos de clorito sódico y del peróxido de hidrógeno, solos, por lo menos, en el punto de tiempo de 2 horas. Correspondientemente en concordancia, se concluye el hecho de que, la combinación de clorito sódico-peróxido de hidrógeno, exhibía un efecto sobre-adicional, contra la cepa de *staphylococcus haemolyticus*, utilizada en este experimento.

55

60

En el experimento resumido en la tabla II, el clorito sódico, solo, causó un reducción log en bacterias de *pseudomonas aeruginosa*, de 0,35, a 1 hora, y de 1,35, a 2 horas. el peróxido de hidrógeno, solo, causó un reducción log en bacterias de *pseudomonas aeruginosa*, de 0,01, a 1 hora, y de 0,54, a 2 horas y, la combinación de clorito sódico y de peróxido de hidrógeno, en combinación, causó un reducción log en bacterias de *pseudomonas aeruginosa*, de 0,04, a 1 horas, y de 6,35, a 2 horas. Así, de este modo, en este experimento, el efecto antimicrobiano de la combinación de clorito sódico-peróxido de hidrógeno, era significativamente mayor, que el correspondiente a las sumas de los efectos de clorito sódico y del peróxido de hidrógeno, solos, por lo menos, en el punto de tiempo de 2 horas. Correspondientemente en concordancia, se concluye el hecho de que, la combinación de clorito sódico-peróxido de hidrógeno, exhibía un efecto sobre-adicional, contra la cepa de *pseudomonas aeruginosa*, utilizada en este experimento.

65

ES 2 310 601 T3

ii. Tests de ensayo en animales

Se procedió a inducir *S. haemolyticus keratitis* en los respectivos ojos derechos de 12 conejos, haciendo gotear caldo de cultivo, que contenía de 50.000 CFU/ml de *S. Haemolyticus*, sobre córneas raspadas de estos ojos. Después de un transcurso de tiempo de 24 horas, todas las corneas, se infectaron del mismo modo y, los conejos, se dividieron aleatoriamente, en tres grupos. Los conejos (cinco) del Grupo I, se trataron con la formulación de clorito-peróxido de hidrógeno, definida anteriormente, arriba, como limpieza mientras se portaban las lentillas de contacto (denominado, aquí, como "Bactericida"); los conejos (cinco) del Grupo II, se trataron con solución oftálmica antibiótica de ofloxacina al 0,3%, comercialmente disponible en el mercado; y los conejos (dos) del Grupo III, no se trataron, con objeto de que sirvieran como control.

A las 24 y 48 horas post-infección, los conejos, experimentaron un examen visual de los ojos, documentación fotográfica, y biomicroscopia. Después de un transcurso de tiempo de 24 horas de tratamiento, se sacrificaron tres animales, de cada uno de los grupos I y II, y un animal del grupo III. Los ojos, se enuclearon, y se homogeneizaron 8 mm de disco de cornea, y se coloraron en placas, sobre medio de cultivo, para el aislamiento microbiano y cuantificación. Después de un transcurso de tiempo de 48 horas de tratamiento, se siguió el mismo procedimiento, para el resto de los animales.

Las tablas III, IV y V, resumen los resultados de este experimento. Tal y como se evidencia en éstas, el bactericida de la presente invención, exhibía uno resultados superiores, en su totalidad, al compararse con los regímenes competentes comercialmente obtenibles en el mercado. Los resultados, por lo tanto, confirman el hecho de que, la eficacia clínica del bactericida, es mejor que la del tratamiento antibiótico. Adicionalmente a tener unas excelentes propiedades antibióticas, se demuestra el hecho de que, la superioridad bactericida, es probablemente atribuible a la inactivación de las enzimas proteolíticas bacterianas (decreciendo así, de este modo, la virulencia bacteriana), y la inactivación de las toxinas bacterianas, responsables para la inflamación y la hiperemia.

TABLA III

Eficacia antibacteriana, in vivo, en infecciones de S. haemolyticus keratitis, en conejos

Tiempo de post-tratamiento	Grupo I Bactericida	Grupo II Ofloxacina al 3%	Grupo II Control, no tratados
24 horas	i) 0 CFU	i) 23.000 CFU	39.000 CFU
	ii) 18.000 CFU	ii) 5.000 CFU	
	iii) 0 CFU	iii) 11.000 CFU	
Media	6.000 CFU	13.000 CFU	39.000 CFU
24 horas	i) 0 CFU	i) 5.000 CFU	231.000 CFU
	ii) 0 CFU	ii) 5.200 CFU	
	Media	0 CFU	

ES 2 310 601 T3

TABLA III

Eficacia clínica, in vivo, en infecciones de S. haemolyticus keratitis, en conejos

5 10	Tiempo	Grupo I Bactericida	Grupo II Ofloxacina al 3%	Grupo II Control, no tratados
15 20	24 horas después de la infección	Inflamación (+2) Hiperemia (+2) Edema de cornea (+2)	Inflamación (+2) Hiperemia (+2) Edema de cornea (+2)	Inflamación (+2) Hiperemia (+2) Edema de cornea (+2)
25 30	24 horas después del tratamiento	Inflamación (0) Hiperemia (0) Edema de cornea (0)	Inflamación (+2) Hiperemia (+2) Edema de cornea (+2)	Inflamación (+3) Hiperemia (+3) Edema de cornea (+3)
35 40	48 horas después de la infección	Inflamación (0) Hiperemia (0) Edema de cornea (0)	Inflamación (+1) Hiperemia (+1) Edema de cornea (+1)	Inflamación (+3) Hiperemia (+3) Edema de cornea (+3)

TABLA IV

Inhibición in-vitro de actividad de enzima proteolítica

Inhibición de actividad de enzima proteolítica de tripsina y elastasa pancreática porcina		
Enzima	Concentración de bactericida	% inhibición de actividad de enzima
Elastasa (porcina)	0,18 ppm	46%
Tripsina	0,12 ppm	29%

ES 2 310 601 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Uso de una composición orgánica antimicrobiana, líquida, para la preparación de un medicamento, en donde, el medicamento, es para la aplicación directa sobre un ojo, de un ser viviente, para inhibir la actividad de enzimas proteasas bacterianas, endotoxinas bacterianas, y exotoxinas bacterianas, presentes en el ojo, para el curado o la prevención de queratitis bacteriana, en el ojo, comprendiendo, la composición, de un 0,02%, en peso, a un 0,20%, en peso, de compuesto de clorito, y de un 0,005%, en peso, a un 0,05%, en peso, de compuesto de peróxido, encontrándose, la citada composición, a un valor pH comprendido entre 7,0 y 7,8.

10 2. Uso, según la reivindicación 1, en donde, el compuesto de clorito, es un clorito de metal.

15 3. Uso, según la reivindicación 2, en donde, el metal del compuesto de clorito, se elige de entre el grupo consistente en sodio, potasio, calcio, y magnesio.

20 4. Uso, según la reivindicación 1, en donde, el compuesto de peróxido, es peróxido de hidrógeno.

25 5. Uso, según la reivindicación 1, en donde, el medicamento, comprende adicionalmente un lubricante elegido de entre el grupo consistente en lubricantes poliméricos no iónicos, lubricantes poliméricos aniónicos, y combinaciones de éstos.

30 6. Uso, según la reivindicación 5, en donde, el medicamento, comprende adicionalmente un tensioactivo basado en polímero de bloque.

35 7. Uso, según la reivindicación 6, en donde, el medicamento, comprende:

Clorito sódicode un 0,05%, en peso, a
30 un 0,10%, en peso;

Peróxido de hidrógeno..de un 0,005%, en peso, a
35 un 0,01%, en peso;

Lubricante.....de un 0,05%, en peso, a
40 un 0,2%, en peso;

Ácido bórico.....0,15%, en peso;

45 Cloruro sódico,.....0,75%, en peso;

Tensioactivo.....de un 0,05%, en peso, a
50 un 0,2%, en peso;

HCl ó NaOH.....Hasta ajustar el pH

55 Agua purificada.....Q.S. hasta volumen

8. Uso, según la reivindicación 7, en donde, el medicamento, comprende adicionalmente de un 0,001%, en peso, a un 0,50%, en peso, de ácido hialurónico.

60 9. Uso de una composición orgánica antimicrobiana, líquida, para la preparación de un medicamento, en donde, el medicamento, es para la aplicación directa sobre una lentilla de contacto, emplazada en un ojo de un ser viviente, para limpiar la citada lentilla de contacto, y para inhibir la actividad de enzimas proteasas bacterianas, endotoxinas bacterianas, y exotoxinas bacterianas, presentes en el ojo, o en la lentilla de contacto, para el curado o la prevención de queratitis bacteriana, en el ojo, comprendiendo, la composición, de un 0,02%, en peso, a un 0,20%, en peso, de compuesto de clorito, y de un 0,005%, en peso, a un 0,05%, en peso, de compuesto de peróxido, encontrándose, la citada composición, a un valor pH comprendido entre 7,0 y 7,8.

ES 2 310 601 T3

10. Uso, según la reivindicación 9, en donde, el compuesto de clorito, es un clorito de metal.

11. Uso, según la reivindicación 10, en donde, el metal del compuesto de clorito, se elige de entre el grupo consistente en sodio, potasio, calcio, y magnesio.

12. Uso, según la reivindicación 9, en donde, el compuesto de peróxido, es peróxido de hidrógeno.

13. Uso, según la reivindicación 9, en donde, el medicamento, comprende adicionalmente un lubricante elegido de entre el grupo consistente en lubricantes poliméricos no iónicos, lubricantes poliméricos aniónicos, y combinaciones de éstos.

14. Uso, según la reivindicación 13, en donde, el medicamento, comprende adicionalmente un tensioactivo basado en polímero de bloque.

15. Uso, según la reivindicación 13, en donde, el medicamento, comprende:

Clorito sódicode un 0,05%, en peso, a

un 0,10%, en peso;

Peróxido de hidrógeno..de un 0,005%, en peso, a

un 0,01%, en peso;

Lubricante.....de un 0,05%, en peso, a

un 0,2%, en peso;

Ácido bórico.....0,15%, en peso;

Cloruro sódico,.....0,75%, en peso;

Tensioactivo.....de un 0,05%, en peso, a

un 0,2%, en peso;

HCl ó NaOH.....Hasta ajustar el pH

Agua purificada.....Q.S. hasta volumen

16. Uso, según la reivindicación 15, en donde, el medicamento, comprende adicionalmente de un 0,001%, en peso, a un 0,50%, en peso, de ácido hialurónico.