



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 740**

51 Int. Cl.:

A61K 31/155 (2006.01) **A61K 9/08** (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) **A61K 47/10** (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01) **A61L 2/18** (2006.01)
A01N 25/02 (2006.01) **A01N 37/02** (2006.01)
A01N 47/44 (2006.01) **A61P 17/00** (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04734736 .4**

96 Fecha de presentación : **25.05.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1634589**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.03.2006**

54 Título: **Solución acuosa de olanexidina, procedimiento para su preparación y desinfectante.**

30 Prioridad: **28.05.2003 JP 2003-150846**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.05.2011

73 Titular/es: **OTSUKA PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**
9, Kandatsukasa-cho, 2-chome
Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, JP
OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, Inc.

72 Inventor/es: **Miyata, Kazuyoshi;**
Inoue, Yasuhide;
Hagi, Akifumi;
Kikuchi, Motoya;
Ohno, Hitoshi;
Hashimoto, Kinji;
Ohguro, Kinue;
Sato, Tetsuya;
Tsubouchi, Hidetsugu;
Ishikawa, Hiroshi;
Okamura, Takashi y
Iwata, Koushi

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

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).

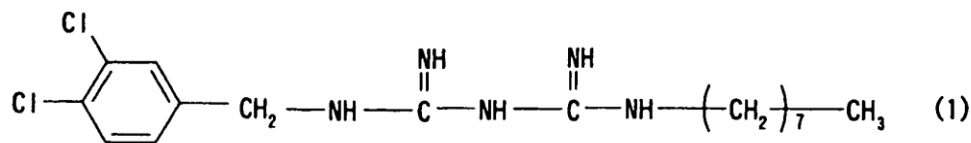
- 5 (4) Un procedimiento para preparar la solución acuosa según cualquiera de los apartados (1) a (3) anteriores, que comprende la neutralización o alcalinización de una suspensión acuosa de una sal ácida de adición de olanexidina con una solución acuosa de un álcali, para precipitar un sólido, el lavado del precipitado sólido con agua, y entonces, la disolución del sólido lavado en una solución acuosa de ácido glucónico que contiene por lo menos un mol de ácido glucónico por mol de olanexidina libre.
- (5) El procedimiento según el apartado (4) anterior, en el que la neutralización o alcalinización se lleva a cabo a una temperatura de entre 20 y 30°C.
- (6) Un desinfectante que contiene la solución acuosa según cualquiera de los apartados anteriores (1) a (3).
- (7) El desinfectante según el apartado anterior (6), en el que el desinfectante es una preparación acuosa.
- 10 (8) El desinfectante según el apartado anterior (7), en el que la concentración de la olanexidina es de 0,001 a 20% (p/v).
- (9) El desinfectante según el apartado (6) anterior, en el que el desinfectante es una preparación alcohólica.
- (10) El desinfectante según el apartado (9) anterior, en el que la concentración de olanexidina es de 0,001 a 6% (p/v).
- 15 (11) El desinfectante según cualquiera de los apartados (6) a (10) anteriores, que contiene además polialquilenglicol.
- (12) El desinfectante según el apartado (11) anterior, en el que la concentración del polialquilenglicol es de 0,5 a 10% (p/v).
- 20 (13) El desinfectante según los apartados (11) o (12), en el que el polialquilenglicol es un polietilen-polipropilén glicol o un polietilén glicol.
- (16) Un procedimiento para desinfectar o esterilizar un objeto, que comprende poner en contacto el objeto con una cantidad efectiva del desinfectante, según cualquiera de los apartados anteriores (6) a (13).
- (17) Utilización de un desinfectante según cualquiera de los apartados anteriores (6) a (13), para la desinfección o la esterilización.
- 25 En la memoria y en las reivindicaciones, la concentración de cada ingrediente en una solución acuosa o desinfectante se expresa, si no se indica lo contrario, como un porcentaje peso por volumen "% (p/v)", es decir, el peso (g) de cada ingrediente/100 ml de la solución acuosa o desinfectante. Cuando el desinfectante es una preparación alcohólica, la concentración del alcohol en el desinfectante se expresa como un porcentaje de volumen por volumen "% (v/v)", es decir, el volumen (ml) de alcohol/100 ml del desinfectante.
- 30 Además, en la memoria y en las reivindicaciones, la concentración de olanexidina significa la concentración de olanexidina en términos de la forma libre en una solución acuosa o en un desinfectante, que se determina midiendo la cantidad de olanexidina libre en la solución acuosa o desinfectante mediante cromatografía líquida de alta resolución.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Solución acuosa

- 35 La presente invención proporciona una solución acuosa que contiene olanexidina a una concentración de por lo menos aproximadamente 0,1% (p/v), en términos de olanexidina libre. La solución acuosa de la invención contiene por lo menos aproximadamente 0,1% (p/v) de olanexidina, y puede utilizarse entonces en la preparación de varias formas de desinfectantes, de acuerdo con el objetivo, que incluye desinfectantes que se diluyen cuando van a utilizarse. Además, incluso en el caso de que se prepare un desinfectante que presente una concentración de olanexidina relativamente
- 40 alta de la solución acuosa de la invención, ya no existe ningún riesgo de que la olanexidina precipite en el desinfectante obtenido. Resulta preferido que la concentración de olanexidina en la solución acuosa esté comprendida entre 0,1 y aproximadamente 20% (p/v). Tal como se ha descrito anteriormente, mediante la solubilización de la olanexidina, que resulta escasamente soluble en agua, la solución acuosa de la presente invención presenta una ventaja extraordinaria, y es que, por primera vez, puede utilizarse establemente en varias formas de preparaciones farmacéuticas tales como
- 45 líquidos y pomadas.

La olanexidina es un compuesto que tiene el nombre químico de 1-(3,4-diclorobencil)-5-octilbiguanida, que se representa mediante la fórmula siguiente:



Un ejemplo de un medio preferido para disolver la olanexidina en agua a una concentración de por lo menos aproximadamente 0,1% (p/v), es conseguir, por lo menos, una cantidad equimolar del ácido glucónico, preferentemente de 1 mol a un ligero exceso de éste por mol de olanexidina, que coexista con ésta. En dicha solución acuosa que contenga olanexidina y por lo menos una cantidad equimolar del ácido glucónico, la olanexidina y el ácido glucónico pueden formar una sal, o los dos pueden encontrarse en la forma libre, o la sal del ácido glucónico de la olanexidina puede coexistir con la olanexidina libre y el ácido glucónico libre.

Además, resulta preferido que la solución acuosa que contiene olanexidina y ácido glucónico, no contenga sustancialmente un ácido distinto al glucónico ni una sal del ácido (es decir, un ácido distinto al ácido glucónico). Más específicamente, resulta preferido que la concentración de cualquier ácido distinto que el ácido glucónico y de una sal del ácido (es decir, un ácido distinto al ácido glucónico) en la solución acuosa, no esté en una cantidad superior a 0,05% (p/v) aproximadamente. En la presente memoria, "un ácido distinto al ácido glucónico" hace referencia a una sustancia distinta que el ácido glucónico que proporcione iones hidrógeno en una solución acuosa. Los ejemplos de "sal del ácido distinto que el glucónico", incluyen sales básicas de adición del ácido, tales como una sal con una base inorgánica, por ejemplo, una sal metálica alcalina tal como una sal sódica o una sal potásica, una sal metálica alcalinotérrica tal como una sal cálcica, o una sal magnésica, una sal aluminica, o una sal amónica; una sal con una base orgánica tal como la trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina o *N,N*-dibenciletilendiamina, y así sucesivamente.

Procedimiento de preparación de la solución acuosa

A continuación se describe un procedimiento preferido para la preparación de una solución acuosa que contenga la olanexidina y el ácido glucónico, y no contenga sustancialmente un ácido distinto que el glucónico ni una sal del ácido (es decir, un ácido distinto al ácido glucónico).

La olanexidina se obtiene generalmente como una sal ácida cristalina de adición tal como un clorhidrato. Por tanto, la sal ácida de adición tal como el clorhidrato de olanexidina se suspende en primer lugar en agua, y se añade entonces a la suspensión un álcali, tal como el hidróxido sódico o hidróxido potásico, en forma del mismo álcali o en forma de una solución acuosa alcalina, para precipitar la olanexidina libre. La cantidad del álcali que debe añadirse es tal, que pueda precipitarse la olanexidina libre, es decir, tal que la suspensión sea neutra o alcalina. Por ejemplo, la cantidad puede ser por lo menos de un equivalente respecto al ácido que forma la sal ácida de adición de la olanexidina.

Después de la adición del álcali, la mezcla se agita durante 1 a 5 horas entre 0°C y la temperatura ambiente aproximadamente, preferentemente entre 20 y 30°C, y más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 25°C. En la presente invención, el álcali puede ser una base inorgánica o una base orgánica tal como las mencionadas anteriormente.

A continuación, la olanexidina libre sólida que precipitó mediante el tratamiento mencionado anteriormente, se filtra, y se lava con agua para eliminar el ácido que formó la sal ácida de olanexidina de adición y una sal del ácido y del álcali. Después de lavar con agua, el sólido se resuspendió en un disolvente tal como agua, filtrándose otra vez, y volviéndose a lavar con agua, resultando preferido repetir este procedimiento una vez o varias veces. Además, si se desea, puede obtenerse olanexidina muy pura disolviendo el sólido en un disolvente tal como un alcohol, y añadiendo agua a la solución, para precipitar cristales de olanexidina libre. Si el ácido que formó la sal ácida de adición de la olanexidina y una sal del ácido y el álcali permanecen sustancialmente, entonces la olanexidina en la solución acuosa puede volver a la sal original escasamente soluble.

Específicamente, resulta preferido que la cantidad residual del ácido que formó la sal ácida de olanexidina de adición y una sal del ácido y el álcali en la solución acuosa de la invención, no sea superior al 0,05% (p/v), aproximadamente. Por ejemplo, en el caso de neutralizar o alcalinizar una suspensión del clorhidrato de olanexidina con una solución acuosa de hidróxido sódico, resulta preferido que la concentración residual de cloruro sódico en la solución acuosa no sea superior a aproximadamente 0,05% (p/v).

A continuación, el sólido que se obtuvo anteriormente se añade a una solución acuosa de ácido glucónico, o una solución de ácido glucónico se añade al sólido, agitándose la mezcla, por lo que puede obtenerse la solución acuosa de la invención. Esta operación puede llevarse a cabo a temperatura ambiente, pero, si se requiere, puede calentarse. La concentración de la solución acuosa de ácido glucónico que se utilice, puede seleccionarse de forma que la solución acuosa que vaya a añadirse, contenga por lo menos una cantidad equimolar, específicamente, de aproximadamente 1 a 1,1 moles de ácido glucónico por mol de olanexidina libre.

La solución acuosa de ácido glucónico que se utiliza en esta etapa puede prepararse disolviendo el ácido glucónico en sí mismo, o utilizando un precursor del ácido glucónico que se transforme en éste en una solución acuosa tal como la gluconolactona. Tal como se ha descrito anteriormente, si se encuentra presente cualquier ácido que sea distinto del

5 ácido glucónico, o una sal del ácido (es decir, de un ácido distinto al ácido glucónico), entonces, la olanexidina en la solución acuosa de la presente invención, puede formar una sal ácida de adición muy poco soluble, y por tanto, cuando se prepare la solución acuosa de ácido glucónico, es deseable eliminar previamente los aniones (por ejemplo, iones cloruro, iones bromuro, etc.) que son producidos a partir de los ácidos distintos que el ácido glucónico y que pueden formar una sal, y las sales de dichos aniones con los cationes (tales como iones sódicos, iones potásicos, etc.), de forma que dichos iones y sales de dichos ácidos no permanezcan sustancialmente en la solución acuosa del ácido glucónico. Tal como se ha descrito anteriormente, el grado preferido de eliminación es tal que los ácidos distintos al glucónico y las sales de dichos ácidos permanezcan en la solución acuosa a una concentración no superior a aproximadamente 0,05% (p/v).

10 El procedimiento mencionado anteriormente proporciona una solución acuosa que contiene olanexidina y ácido glucónico, y que no contiene sustancialmente un ácido distinto al glucónico ni tampoco una sal del ácido. La solución acuosa obtenida permanece en un estado claro y transparente a la temperatura ambiente, durante largo tiempo, incluso si la concentración de olanexidina es aproximadamente del 20% (p/v) en términos de olanexidina libre.

Desinfectante

15 La solución acuosa de olanexidina de la presente invención que se ha descrito anteriormente contiene, por lo menos aproximadamente 0,1% (p/v) de olanexidina, y muestra así una acción bactericida y desinfectante efectiva, y por tanto, es útil como desinfectante. Por ejemplo, la solución acuosa de olanexidina de la presente invención que se ha descrito anteriormente, puede utilizarse como un desinfectante como tal.

20 Alternativamente, la solución acuosa de olanexidina puede convertirse en una preparación acuosa diluyéndola con agua purificada, o, por ejemplo, puede convertirse en una preparación alcohólica diluyéndola con un alcohol tal como etanol, isopropanol, o con alcohol desnaturalizado, y si es necesario, con agua purificada.

25 Además, la solución acuosa de olanexidina puede resultar más viscosa utilizando un "engrosante" o similar, y puede, de este modo, convertirse en un desinfectante viscoso. Alternativamente, puede añadirse el etanol a la solución acuosa de olanexidina para desinfección o similares, convirtiendo la solución acuosa de olanexidina en un desinfectante que se seca rápidamente, que puede presentar ambos efectos, uno bactericida, de rápida actuación, debido al etanol, y un efecto sostenido debido a la olanexidina.

30 Además, la solución acuosa de olanexidina de la presente invención puede utilizarse no sólo en forma de preparaciones líquidas tal como se ha descrito anteriormente, sino también en desinfectantes con otras formas apropiadas. Los ejemplos de otras formas distintas que las preparaciones líquidas, incluyen pomadas, cremas, geles, espumas, aerosoles, cremas limpiadoras y así sucesivamente. Estas formas pueden prepararse utilizando los portadores apropiados utilizados habitualmente.

La concentración de olanexidina en el desinfectante de la presente invención, se ajusta preferentemente para que sea de 0,001 a 20% (p/v) en términos de olanexidina libre.

35 Cuando el desinfectante de la presente invención es una preparación alcohólica obtenida diluyéndola con un alcohol o un alcohol desnaturalizado, asimismo puede esperarse el efecto bactericida del alcohol (específicamente, etanol, isopropanol, etc), , y, por lo tanto, la concentración de la olanexidina puede reducirse. Cuando el desinfectante de la presente invención es una preparación alcohólica, la concentración de la olanexidina en el desinfectante es preferentemente de entre 0,001 y 6% (p/v). En este caso, la concentración alcohólica en el desinfectante es preferentemente la misma aproximadamente que la del etanol para desinfección, es decir, de aproximadamente 70 a 85% (v/v).

40 Si se desea, puede añadirse posteriormente un polialquilen glicol al desinfectante de la presente invención. La adición de un polialquilen glicol al desinfectante de la presente invención produce el efecto sorprendente de reducir posteriormente la irritación dérmica sin disminuir la actividad bactericida.

45 Los ejemplos específicos del polialquilen glicol incluyen los polietilen-polipropilen glicoles y los polietilen glicoles. Su tipo (peso molecular, grado de polimerización del óxido de etileno, grado de polimerización del óxido de propileno, etc.), puede seleccionarse apropiadamente a partir de los tipos que se utilizan habitualmente según la forma y la aplicación del desinfectante, y así sucesivamente.

50 Por ejemplo, los polietilen-polipropilen glicoles preferidos son los que presentan poseen un grado de polimerización del óxido de etileno (EO) de entre 10 y 300 aproximadamente (especialmente, de aproximadamente 15 a 200), y un grado de polimerización del óxido de propileno (PO) de entre 10 a 100 (especialmente, de aproximadamente 15 a 70). Los polietilen glicoles preferidos son los que presentan un peso molecular de 200 a 10000.

Un polialquilen glicol particularmente preferido es un polietilen-polipropilen glicol con un grado de polimerización de EO del 15 al 200 aproximadamente y con un grado de polimerización de PO de 15 a 70 aproximadamente.

55 La cantidad del polialquilen glicol que se añade puede ser seleccionada apropiadamente según la forma y aplicación del desinfectante, de la concentración de olanexidina, y así sucesivamente. Generalmente, el polialquilen glicol, si se utiliza, puede utilizarse a una concentración de entre el 0,01 y el 50% (p/v) en el desinfectante, y preferentemente,

entre aproximadamente 0,5 y 20% (p/v).

- 5 Si se desea, los aditivos que se utilizan habitualmente en preparaciones tales como las preparaciones líquidas ordinarias, pomadas y similares, pueden añadirse apropiadamente al desinfectante de la presente invención hasta el punto de que no afecta adversamente a la disolución de la olanexidina en el agua. Los ejemplos de dichos aditivos incluyen conservantes, humectantes, engrosantes, surfactantes no iónicos distintos a los polialquilen glicoles, surfactantes catiónicos, antioxidantes, perfumes, colorantes y así sucesivamente, incluyendo asimismo otros desinfectantes bactericidas y agentes medicinales, etc. Debe apreciarse, sin embargo, que es deseable evitar los aditivos que son proclives a formar una sal ácida de adición escasamente soluble con la olanexidina, tales como ácidos distintos al ácido glucónico y sales de dichos ácidos, en particular, el ácido cítrico, ácido fosfórico y sus sales, etc.
- 10 Los ejemplos de conservantes incluyen los ésteres del ácido p-oxibenzoico, tales como el p-oxibenzoato de metilo, el p-oxibenzoato de etilo, y el p-oxibenzoato de propilo, y el gluconato de clorhexidina.
- 15 Los ejemplos de humectantes incluyen alcoholes polihídricos tales como propilen glicol, 1,3-butanediol, polietilen glicol y glicerol; compuestos macromoleculares sintéticos como carboximetilcelulosa e hidroxipropilcelulosa; compuestos macromoleculares naturales como pectina, quitosán, quitina y goma xantán; polisacáridos tales como sorbitol, manitol y xilitol; y ésteres de ácidos grasos tales como triisooctanoato de glicerol, palmitato de isopropilo, miristato de isopropilo y aceite de oliva.
- 20 Los ejemplos de "engrosantes" incluyen polímeros solubles en agua, tales como polímeros carboxivinílicos, compuestos macromoleculares celulósicos solubles en agua, povidonas y alcoholes polivinílicos. Los polímeros carboxivinílicos son compuestos macromoleculares obtenidos polimerizando ácidos carboxílicos tales como el ácido acrílico o el ácido metacrílico, y generalmente, se utiliza uno que posee un peso molecular de entre 1.000.000 a 3.000.000. Los ejemplos de compuestos macromoleculares celulósicos solubles en agua incluyen metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.
- 25 Los ejemplos de surfactantes no iónicos distintos que los polialquilen glicoles incluyen la dietanolamida del ácido láurico, la dietanolamida de los ácidos grasos del aceite de coco, la monoetanolamida de los ácidos grasos del aceite de coco, la monoisopropanolamida del ácido láurico, la monoisopropanolamida del ácido oleico, la dietanolamida de los ácidos grasos del aceite de la semilla de palma, y la polioxietileno monoetanolamida de los ácidos grasos del aceite de coco.
- Los ejemplos de dichos surfactantes catiónicos incluyen un óxido lauril dimetil amina y óxidos alquil dimetil amina, etc.
- 30 Los ejemplos de otros desinfectantes bactericidas que pueden mezclarse con el desinfectante de la presente invención, incluyen desinfectantes surfactantes bactericidas, y desinfectantes fenólicos bactericidas.
- Los ejemplos de otros medicamentos que pueden mezclarse con el desinfectante de la presente invención, incluyen anestésicos locales, vasoconstrictores, hormonas adrenocorticales, antihistaminas, astringentes, antipruríticos, analgésicos/antiflogísticos, agentes antitricofíticos, medicamentos sulfa, queratolíticos, y vitaminas.
- 35 El desinfectante de la presente invención presenta un amplio espectro antibacteriano para varios microbios. Por ejemplo, el desinfectante posee una acción desinfectante y bactericida efectiva sobre bacterias gram-positivas tales como *Staphylococci*, *Streptococci*, *Enterococci*, y *Listeria y Propionibacterium*, spp; y (sobre) bacterias gram-negativas tales como *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Neisseria*, *Haemophilus*, y *Bacteroides* spp.
- 40 El desinfectante posee también una acción antivírica para virus tales como el virus, con envuelta, de la gripe, el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus del Herpes simple, y el virus de la estomatitis Vesicular, poseyendo asimismo acción antifúngica sobre hongos de tipo levadura, tales como *Candida* spp, *Cryptococcus neoformans*, y *Saccharomyces cerevisiae*.
- El desinfectante de la presente invención significa un agente que puede utilizarse ampliamente con finalidad asesina, disminuyendo o controlando, etc., los distintos microbios tales como los que se han descrito anteriormente.
- 45 El desinfectante de la presente invención muestra actividades bactericidas y desinfectantes mediante el contacto de un objeto que contiene los microbios con una cantidad efectiva del desinfectante. Los procedimientos de contacto no están particularmente limitados, y sus ejemplos específicos incluyen la inmersión, la pulverización, el lavado de lechos, etc. Los ejemplos del objeto incluyen la piel y/o las manos de un hombre o animal, equipo médico, excusados, cuartos de baño, muebles, artículos y así sucesivamente.
- 50 Por tanto, el desinfectante de la presente invención puede utilizarse apropiadamente para desinfectar la piel o las manos, la piel sometida a cirugía, las heridas dérmicas, el equipo médico, los lugares donde se llevan a cabo operaciones quirúrgicas, habitaciones en las que se encuentren pacientes, muebles, equipos y otros artículos, etc.
- 55 Además, la solución acuosa o desinfectante de la presente invención, puede utilizarse mediante su impregnación en un tejido de base. Los ejemplos de dichos tejidos de base incluyen lana de algodón, gasas, papel, ropas sin tejer, toallas, otras ropas y así sucesivamente. Dichos tejidos de base utilizables pueden descomponerse por el agua, o no.

EFFECTOS DE LA INVENCION

5 La solución acuosa de la presente invención presenta un amplio espectro antibacteriano, y muestra una actividad bactericida que aparece rápidamente y ocupa mucho tiempo. Además, la solución acuosa resulta muy estable, incluso con altas concentraciones de olanexidina, pudiéndose, por tanto, almacenar durante mucho tiempo. Además, la solución acuosa es excelente con respecto a la seguridad, debido a sus propiedades irritantes y a su escasa toxicidad. Además, la solución acuosa no tiene problemas con el color, olor o sabor, y puede fácilmente, por tanto, integrarse en las preparaciones.

Además, la solución acuosa tiene también la ventaja de no ser corrosiva, y, de esta forma, puede utilizarse ampliamente para la desinfección de equipo médico metálico, etc.

MEJOR MODO DE PONER EN PRÁCTICA LA INVENCION

10 A continuación, se proporciona una descripción de ejemplos preferidos, de ejemplos de preparaciones y de ejemplos de prueba de la presente invención; sin embargo, los ejemplos no se proporcionan a título limitativo de la presente invención.

Téngase en cuenta que en los ejemplos, "%" significa "% (p/v)" si no se indica lo contrario.

15 La concentración de olanexidina de cada muestra se mide utilizando cromatografía líquida de alta resolución bajo las condiciones siguientes:

Columna: tubo de acero inoxidable con un diámetro interno de 4,6 mm y una longitud de 15 cm, relleno con gel TSK Octyl-80Ts, (fabricado por Tosoh Corporation)

Temperatura: 40°C

20 Disolvente: una mezcla de acetonitrilo y una solución de ácido fosfórico al 0,05% v/vol, conteniendo 10 mM de sulfato lauril sódico (relación volumétrica de 13:7).

Procedimiento de detección: Se midió la absorbancia a 237 nm con un detector de absorción ultravioleta.

EJEMPLO 1

Preparación de una solución acuosa

25 Solución acuosa 1

30 Se añadieron 20,9 g (50 mmol) de hemihidrato clorhidrato de olanexidina a 250 ml de una solución acuosa 1N de hidróxido sódico, agitándose la suspensión durante 1,5 horas a temperatura ambiente (25°C). El sólido se filtró y se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió ulteriormente en 250 ml de agua purificada, agitándose la suspensión durante 5 minutos a temperatura ambiente, filtrando el sólido y lavándolo con agua. Esta operación se llevó a cabo una vez más para eliminar el cloruro sódico formado. El sólido obtenido (olanexidina libre) se dispuso en agua purificada en la que se habían disuelto 8,9 g (50 mmol) de gluconolactona, agitándose la mezcla a temperatura ambiente hasta que el sólido se hubo disuelto, añadiendo entonces agua purificada para obtener un volumen total de 300 ml. En la solución acuosa obtenida, y utilizando cromatografía líquida de alta resolución, se midió la concentración de la olanexidina, proporcionando un 6% en términos de olanexidina libre.

35 Esta solución acuosa era todavía transparente y decolorada, incluso después de haber permanecido durante varios meses a temperatura ambiente.

EJEMPLO 2

Solución acuosa 2

40 Se añadieron 62,7 g (150 mmol) de hemidrato clorhidrato de olanexidina a 750 ml de una solución acuosa 1N de hidróxido sódico, agitándose la suspensión durante 1,5 horas a temperatura ambiente (25°C). El sólido se filtró y se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió a continuación en 750 ml de agua purificada, agitándose la suspensión durante 5 minutos a temperatura ambiente, filtrando el sólido y lavándolo con agua. Esta operación se llevó a cabo una vez más para eliminar el cloruro sódico formado. El sólido obtenido (olanexidina libre) se dispuso en agua purificada en la que se habían disuelto 26,7 g (150 mmol) de gluconolactona, agitándose la mezcla a temperatura ambiente hasta que el sólido se hubo disuelto, añadiendo entonces agua purificada para obtener un volumen total de 300 ml. En la solución acuosa obtenida, y utilizando cromatografía líquida de alta resolución, se midió la concentración de la olanexidina, lo que dio lugar a un 18% en términos de olanexidina libre.

45 Esta solución acuosa era todavía transparente y decolorada, incluso después de haber permanecido durante varios meses a temperatura ambiente.

EJEMPLO 3

Solución acuosa 3

5 Se añadieron 69,8 g (167 mmol) de hemihidrato clorhidrato de olanexidina a 830 ml de una solución acuosa 1N de hidróxido sódico, agitándose la suspensión durante 1,5 horas a temperatura ambiente (25°C). El sólido se filtró y se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió a continuación en 850 ml de agua purificada, agitándose la suspensión durante 5 minutos a temperatura ambiente, filtrando el sólido y lavándolo con agua. Esta operación se llevó a cabo una vez más para eliminar el cloruro sódico formado. El sólido obtenido (olanexidina libre) se dispuso en agua purificada en la que se habían disuelto 29,7 g (167 mmol) de gluconolactona, agitándose la mezcla a temperatura ambiente hasta que el sólido se hubo disuelto, añadiendo entonces agua purificada para obtener un volumen total de 300 ml. En la solución acuosa obtenida, y utilizando cromatografía líquida de alta resolución, se midió la concentración de la olanexidina, lo que dio lugar a un 20% en términos de olanexidina libre.

10 Esta solución acuosa era todavía transparente y decolorada, incluso después de haber permanecido durante varios meses a temperatura ambiente.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1

15 Se diluyeron 20 ml de la solución acuosa 1 obtenida en el ejemplo 1 con agua purificada para proporcionar un volumen total de 240 ml, rellenando entonces con esta solución ("resultante") recipientes de polietileno, y llevando a cabo entonces una esterilización con vapor a alta presión, obteniéndose así un desinfectante que contenía olanexidina al 0,5%.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 2

20 A 60 ml de la solución acuosa 1 obtenida en el ejemplo 1, se le añadió etanol absoluto (pureza del 99,5%, la misma en adelante), proporcionando una mezcla uniforme. Se añadió etanol absoluto entonces para obtener un volumen total de 240 ml. La solución se vertió asépticamente en recipientes de polietileno, obteniendo así un desinfectante que contenía olanexidina al 1,5%.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 3

25 A 10 ml de la solución acuosa 1 obtenida en el ejemplo 1, se le añadieron 160 ml de etanol absoluto y 2 g de hidroxipropilcelulosa, proporcionando una mezcla uniforme. Se añadió agua purificada entonces para obtener un volumen total de 200 ml. La solución se vertió asépticamente en recipientes de polietileno, obteniendo así un desinfectante viscoso que contenía olanexidina al 0,3%.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 4

30 A 20 ml de la solución acuosa 1 obtenida en el ejemplo 1, se le añadieron 4,8 g de un polietilen-polipropilén glicol (grado de polimerización del óxido de etileno (EO): 160; grado de polimerización del óxido de propileno (PO): 30), añadiéndose entonces agua purificada para realizar una disolución y proporcionar un volumen final de 240 ml. La solución se vertió en recipientes de polietileno, llevándose a cabo entonces una esterilización mediante vapor a alta presión, obteniendo así un desinfectante que contenía olanexidina al 0,5%.

35 **EJEMPLO DE PREPARACIÓN 5**

A 20 ml de la solución acuosa 1 obtenida en el ejemplo 1, se le añadieron 2,4 g de un polietilen-polipropilén glicol (grado de polimerización de EO: 196; grado de polimerización PO: 67), añadiéndose entonces agua purificada para llevar a cabo una disolución y proporcionar un volumen final de 240 ml. La solución se vertió en recipientes de polietileno, llevándose a cabo entonces una esterilización mediante vapor a alta presión, obteniendo así un desinfectante que contenía olanexidina al 0,5%.

40 **EJEMPLO DE PREPARACIÓN 6**

A 20 ml de la solución acuosa 1 obtenida en el ejemplo 1, se le añadieron 19,2 g de polietilen-glicol 4000, añadiéndose entonces agua purificada para llevar a cabo una disolución y proporcionar un volumen final de 240 ml. La solución se vertió en recipientes de polietileno, llevándose a cabo entonces una esterilización mediante vapor a alta presión, obteniendo así un desinfectante que contenía olanexidina al 0,5%.

45 **EJEMPLO DE PREPARACIÓN 7**

50 A 60 ml de la solución acuosa 1 obtenida en el ejemplo 1, se le añadieron 4,8 g de un polietilen-polipropilén glicol (grado de polimerización de EO:160; grado de polimerización de PO: 30), añadiéndose entonces etanol absoluto y proporcionando una mezcla uniforme, de forma que se obtuviera un volumen final de 240 ml. La solución se vertió en recipientes de polietileno, obteniendo así un desinfectante que contenía olanexidina al 1,5%.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 8

5 A 10 ml de la solución acuosa 1 obtenida en el ejemplo 1, se le añadieron 160 ml de etanol absoluto, 4,0 g de un polietilen-polipropilen glicol (grado de polimerización de EO: 160; grado de polimerización de PO: 30), y 2 g de hidroxipropilcelulosa, proporcionando una mezcla uniforme. Se añadió agua purificada para dar lugar a un volumen final de 200 ml. La solución se vertió asépticamente en recipientes de polietileno, obteniendo así un desinfectante viscoso que contenía olanexidina al 0,3%.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 9

10 A 100 ml de la solución acuosa 2 obtenida en el ejemplo 2, se le añadieron, 9,0 g de un polietilen-polipropilen glicol (grado de polimerización de EO:160; grado de polimerización de PO: 30), añadiéndose agua purificada para realizar la disolución y obtener un volumen final de 180 ml. La solución se vertió en recipientes de polietileno, llevándose a cabo entonces una esterilización mediante vapor a alta presión, obteniendo así un desinfectante que contenía olanexidina al 10%.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 10

15 A 20 ml de la solución acuosa 1 obtenida en el ejemplo 1, se le añadieron 1,2 g de un polietilen-polipropilen glicol (grado de polimerización de EO: 20; grado de polimerización de PO: 20), añadiéndose agua purificada para llevar a cabo la disolución, de forma que se obtuviera un volumen final de 240 ml. La solución se vertió en recipientes de polietileno, llevándose a cabo entonces una esterilización mediante vapor a alta presión, obteniendo así un desinfectante que contenía olanexidina al 0,5%.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 11

20 A 10 ml de la solución acuosa 1 obtenida en el ejemplo 1, se le añadieron 0,6 g de un polietilen-polipropilen glicol (grado de polimerización de EO: 20; grado de polimerización de PO: 20), 240 ml de etanol absoluto, 15,0 g de glicerol, 15,0 g de triisooctanoato de glicerol, dando lugar a una mezcla uniforme, añadiéndose entonces agua purificada para obtener un volumen final de 300 ml. La solución se vertió asépticamente en recipientes de polietileno, obteniendo así un desinfectante manual de tipo fricción que se secaba rápidamente, que contenía olanexidina al 0,2%.

25 **EJEMPLO DE PREPARACIÓN 12**

30 A 20 ml de la solución acuosa 2 obtenida en el ejemplo 2, se le añadieron 3,6 g de un polietilen-polipropilen glicol (grado de polimerización de EO: 20; grado de polimerización de PO: 20), 6,3 g de un alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, 1,8 g de ácido laúrico dietanolamida, dando lugar a una mezcla uniforme, que se ajustó a un pH de entre 4 y 7 añadiendo ácido glucónico, y añadiendo agua purificada hasta obtener un volumen final de 180 ml. La solución se vertió en recipientes de polietileno, llevándose a cabo entonces una esterilización mediante vapor a alta presión, obteniendo así un desinfectante que contenía olanexidina al 2% que presentaba la forma de una crema limpiadora.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 13

35 A 160 ml de la solución acuosa 3 obtenida en el ejemplo 3, se le añadieron, 40 g de un polietilen-polipropilen glicol (grado de polimerización de EO: 20; grado de polimerización de PO: 20), y la solución se vertió en recipientes de polietileno, llevándose a cabo entonces una esterilización mediante vapor a alta presión, obteniendo así un desinfectante que contenía olanexidina al 16%, preparado para dilución en el momento de su empleo.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 14

40 A 5 ml de la solución acuosa 2 obtenida en el ejemplo 2, se le añadieron 0,9 g de un polietilen-polipropilen glicol (grado de polimerización de EO: 20; grado de polimerización de PO: 20), dando lugar a una mezcla uniforme, de forma que añadiendo agua purificada se obtuviera un volumen final de 90 l. La solución se vertió asépticamente en recipientes de polietileno, obteniendo así un desinfectante que contenía olanexidina al 0,001%.

EJEMPLOS DE PRUEBA

Prueba de irritación dérmica

45 El pelo en el lomo de los conejos se depiló, y se seleccionaron los conejos que no presentaban heridas o islotes dérmicos. Cada preparación de prueba se aplicó de forma abierta a los conejos, una vez al día durante cuatro días. La segunda y las siguientes aplicaciones de la preparación de prueba se llevaron a cabo después de frotar el sitio de aplicación con una almohadilla de lana de algodón que contenía agua. La evaluación se llevó a cabo una vez al día con respecto al eritema y el edema, y el número total de puntos eritematosos y edematosos se consideró la medida de la evaluación llevada a cabo según los siguientes criterios de juicio:

Tabla 1

Criterios para juzgar el procedimiento de Draize			
Criterios para juzgar reacción dérmica	Eritema	Sin eritema	0
		eritema muy ligero	1
		eritema evidente	2
		eritema de medio a pronunciado	3
		Eritema pronunciado (color rojo profundo) a formación de ligera costra	4
	Edema	Sin Edema	0
		Edema muy ligero	1
		Edema evidente	2
		Edema medio (1 mm aprox.)	3
		Edema pronunciado (más de 1 mm, se extiende alrededor)	4

Los resultados se representan en la tabla 2 como valores promedio (n=6)

Tabla 2

Preparación prueba	Día 1 (aplic)	Día 2 (aplic.)	Día 3 (aplic.)	Día 4 (aplic.)	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8
Ejemplo 4 de preparación	0	0	0	0	0	0	0	0
Ejemplo 5 de preparación	0	0	0	0	0	0	0	0
Ejemplo 6 de preparación	0	0,2	0,2	0,2	0	0	0,2	0,2
Ejemplo 10 de preparación	0	0	0	0	0	0	0	0
Ejemplo 14 de preparación	0	0	0	0	0	0	0	0

5

Como se aprecia a partir de los resultados, los desinfectantes de la presente invención no presentan esencialmente problemas con respecto a la irritación dérmica, y en particular los desinfectantes de los ejemplos de preparación 4, 5, 10 y 14, a los que se añadió un polietileno-polipropileno glicol, fueron excelentes en términos de irritación dérmica.

10

Además, los desinfectantes de los ejemplos de preparación 1 a 14 mostraron una acción bactericida que correspondía a la concentración de la olanexidina, independientemente de la adición de un poliquileno glicol.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

Preparación de la olanexidina libre

15

A una suspensión de clorhidrato de olanexidina (40 g) en agua (360 ml), se le añadió una solución acuosa 4N de hidróxido sódico (120 ml), agitándose la mezcla durante 90 minutos a 25°C. Los cristales obtenidos se filtraron mediante filtración-succión, se lavaron con agua (500 ml), y se volvieron entonces a suspender en agua (500 ml). La suspensión se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente (25°C aprox.), y los cristales se filtraron mediante filtración-succión, lavándose entonces con agua (500 ml). Esta operación (de lavado) se repitió una vez más. Los cristales obtenidos (peso húmedo: 127 g) se disolvieron en metanol (200 ml), y se añadió entonces agua (60 ml). La emulsión resultante se dejó durante 12 horas a temperatura ambiente, y entonces, los cristales precipitados se filtraron mediante filtración-succión. Los cristales se secaron bajo presión reducida a temperatura ambiente, produciéndose olanexidina libre (32 g).

20

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

Preparación de una solución D₂O que contenía gluconato de olanexidina al 3%.

25

La olanexidina libre obtenida en el ejemplo 1 de Referencia (40 mg) se suspendió en D₂O (1 ml), y a esta suspensión se añadió gota a gota una solución de gluconolactona (19,2 mg) en agua pesada (1 ml), agitándose la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente, preparando de este modo una solución de D₂O que contenía gluconato de olanexidina.

¹H-RMN (D₂O) δ (ppm): 0,75 (3H, t, J = 7,1 Hz), 0,8-1,2 (12H, m), 2,6-2,8 (2H, m), 3,4-3,7 (4H, m), 3,9-4,0 (2H, m), 4,07 (2H, br s), 6,90 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,09 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,13 (1H, s)

30

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

La solución acuosa de la presente invención presenta un espectro antibacteriano amplio, y una actividad bactericida de aparición rápida y duración de acción prolongada. Por tanto, la solución acuosa de la invención resulta útil como desinfectante médico.

REIVINDICACIONES

1. Solución acuosa que contiene olanexidina y por lo menos una cantidad equimolar de ácido glucónico, y que no contiene sustancialmente ni un ácido distinto al ácido glucónico, ni una sal del ácido distinto al ácido glucónico.
2. Solución acuosa según la reivindicación 1, en la que la concentración de olanexidina es de 0,1 a 20% (p/v).
- 5 3. Solución acuosa según la reivindicación 2, en la que la concentración de olanexidina es de 10 a 20% (p/v).
4. Procedimiento para preparar la solución acuosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende:
neutralizar o alcalinizar una suspensión acuosa de una sal ácida de adición de olanexidina con una solución acuosa de un álcali, para precipitar un sólido,
lavar el sólido precipitado con agua, y
- 10 disolver a continuación el sólido lavado en una solución acuosa de ácido glucónico que contiene por lo menos un mol de ácido glucónico por mol de olanexidina libre.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la neutralización o alcalinización se lleva a cabo a una temperatura de 20 a 30°C.
6. Desinfectante que contiene la solución acuosa según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 15 7. Desinfectante según la reivindicación 6, en el que el desinfectante es una preparación acuosa.
8. Desinfectante según la reivindicación 7, en el que la concentración de olanexidina es de 0,001 a 20% (p/v).
9. Desinfectante según la reivindicación 6, en el que el desinfectante es una preparación alcohólica.
10. Desinfectante según la reivindicación 9, en el que la concentración de olanexidina es de 0,001 a 6% (p/v).
11. Desinfectante según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, que contiene además polialquilen glicol.
- 20 12. Desinfectante según la reivindicación 11, en el que la concentración del polialquilen glicol es de 0,5 a 10% (p/v).
13. Desinfectante según la reivindicación 11 ó 12, en el que el polialquilen glicol es un polietilen-polipropilen glicol o un polietilen glicol.
14. Procedimiento para desinfectar o esterilizar un objeto, que comprende la puesta en contacto del objeto con una cantidad efectiva del desinfectante, según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13.
- 25 15. Utilización de un desinfectante según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13, para la desinfección o la esterilización.