



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 587**

51 Int. Cl.:

A61K 8/34 (2006.01)

A61K 8/365 (2006.01)

A61K 8/46 (2006.01)

A61K 8/49 (2006.01)

A61K 8/81 (2006.01)

A61Q 17/00 (2006.01)

A01N 31/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08011336 .8**

96 Fecha de presentación : **23.06.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2011475**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2009**

54 Título: **Colorante de la piel antiséptico.**

30 Prioridad: **29.06.2007 DE 10 2007 030 416**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.06.2011

73 Titular/es: **BODE CHEMIE GmbH**
Melanchthonstrasse 27
22525 Hamburg, DE

72 Inventor/es: **Stengele, Michael;**
Rudolf, Marco;
Schulte, Elke;
Ostermeyer, Christiane;
Kampf, Günter,;
Feil, Yvonne;
Mueller, Kai-Martin y
Dabek, Sven

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 361 587 T3

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

DESCRIPCIÓN

Colorante de la piel antiséptico

- 5 Es objeto de la invención un colorante de la piel antiséptico que contiene uno o varios principios activos alcohólicos, dado el caso uno o varios ácidos orgánicos tolerables por la piel, uno o varios colorantes, dado el caso otros coadyuvantes, dado el caso otros principios activos y agua, completando los componentes el 100% en peso.
- 10 En distintos sectores de la medicina es necesario teñir áreas de la piel más pequeñas o más grandes, por ejemplo, antes de una operación, inyección o punción. Las disoluciones colorantes usadas a este respecto pueden tener adicionalmente una acción desinfectante y mediante la coloración de la piel es posible que el personal médico garantice que se desinfectó la zona completa. En el mercado pueden obtenerse distintos productos con yodo o derivados de yodo de base no alcohólica. Sin embargo, se ha mostrado que debido al yodo contenido estos productos son frecuentemente peor tolerables que productos sin colorar comparables.
- 15 Los colorantes de la piel alcohólicos con los que se marcará de color el área de la piel tratada contienen generalmente uno o varios colorantes azoicos. No obstante, este grupo de colorantes se evalúa cada vez más críticamente debido a motivos toxicológicos. Ya en 2001 se describió en la norma técnica para sustancias tóxicas 614 ("Limitación del uso de colorantes azoicos que pueden escindir-se en aminas aromáticas cancerígenas") que algunos de estos colorantes azoicos sólo se utilizarán de forma limitada, o se omitirá completamente su uso en la medida de lo posible. En colorantes azoicos también se ha mostrado que la tolerabilidad sobre la piel es claramente mejor para los productos sin colorar comparables.
- 20 Por el documento EP 1 044 686 A se conoce un agente antiséptico que contiene alcohol, agua y clorhexidina que será especialmente adecuado para la rápida desinfección quirúrgica. La disolución alcohólica coloreada según el documento EP 1 044 686 A no es adecuada para la coloración del campo de operación. Se describe el rendimiento colorante de diversos colorantes, indicándose los problemas de estabilidad de disoluciones coloreadas y destacándose que, a pesar del intento por obtener disoluciones estables, no puede evitarse una cierta cristalización de los colorantes.
- 25 El documento US 6.333.039 B1 describe una composición opaca que actúa desinfectando la piel. Los constituyentes de esta composición son al menos 50% en peso de alcohol puro con 1 a 4 átomos de carbono, 0,1 al 5% en peso de al menos un agente que regula el contenido de humedad de la piel, un espesante, así como agua. Un cierto cambio óptico de la piel tratada con la disolución se consigue siempre que el agente regulador del contenido de humedad de la piel produzca al mismo tiempo una opacidad de la composición. Sin embargo, no se describe la utilización de colorantes adecuados para producir una clara coloración de la piel.
- 30 El documento DE 41 37 548 A1 da a conocer una combinación de principios activos antimicrobianos basada en colorantes de acridina que opcionalmente contiene otros diversos constituyentes, por ejemplo, ácido láctico o clorhexidina.
- 35 El documento US 5.244.666 describe un desinfectante quirúrgico que contiene un compuesto de amonio cuaternario, un compuesto fenólico, un plastificante, un detergente, un cicatrizante y un agente que aumenta la viscosidad y emulsionante. Éste comprende un fosfolípido sintético. Como colorante se utiliza amarillo de quinolina.
- 40 En el documento WO 02/091832 A1 se describe un sistema de dos composiciones que mezclándose dan un desinfectante acuoso. La primera composición contiene un cloruro. En la segunda composición están contenidos un ácido y opcionalmente un colorante oxidable. Diversos colorantes habituales en el comercio son mencionados como colorantes adecuados. Además, al menos una de las composiciones contiene un sulfonato de alfa-olefina.
- En ninguno de los documentos se describe un colorante de la piel antiséptico física y químicamente estable para teñir áreas de la piel en seres humanos que muestre los requisitos de un buen comportamiento de color con una buena tolerabilidad y capacidad de eliminación y que ya desarrolle su eficacia en un tiempo de acción muy corto.
- 45 Por tanto, es objetivo de la presente invención proporcionar un colorante de la piel antiséptico que muestre un buen comportamiento colorante sobre la piel, contenga uno o varios colorantes estables en disolución alcohólica y presente la misma tolerabilidad que un producto sin colorar comparable. El colorante contenido en el colorante de la piel debe presentar una buena estabilidad química y física y formar una disolución estable a distintos valores de pH. Además, el colorante de la piel debe poder eliminarse bien de la piel y de distintos materiales, por ejemplo, pared o suelo.
- 50 El objetivo se alcanza según la invención mediante un colorante de la piel antiséptico según la reivindicación 1.

Otras formas de realización son objeto de las reivindicaciones dependientes o se describen a continuación.

En el colorante de la piel según la invención se utilizan los colorantes orgánicos sintéticos mencionados en el reglamento de fármacos amarillo de quinolina (E 104, ácido 2-(1,3-dioxo-2-indanil)quinolindisulfónico y su sal de sodio), azul patente V (E 131, α -(4-dietilaminofenil)- α -(4-dietiliminio-2,5-ciclohexadien-1-iliden)-5-hidroxi-4-sulfo-o-toluenosulfonato, sal de calcio), indigotina (E 132) o verde brillante BS (E 142, 1-(α -(4-dimetiliminio-2,5-ciclohexadien-1-iliden)-4-dimetilaminobencil)-2-hidroxi-6-sulfo-3-naftalensulfonato, sal de sodio). Se ha mostrado sorprendentemente que los colorantes utilizados según la invención también son estables en productos altamente alcohólicos. Los colorantes muestran una buena estabilidad química y física. A diferentes valores de pH también pudo obtenerse una disolución estable. Esto caracteriza los colorantes orgánicos sintéticos utilizados según la invención en comparación con colorantes correspondientemente naturales o sintéticos idénticos a los naturales. En experimentos con colorantes naturales y sintéticos idénticos a los naturales en disoluciones alcohólicas, éstos mostraron ser demasiado inestables y se produjeron floculaciones o un cambio de color no deseado durante el almacenamiento. Para que sea posible una utilización como colorante de la piel, los colorantes deben formar una disolución estable y poder disolverse bien. En distintos colorantes naturales y sintéticos idénticos a los naturales se observó que éstos precipitan o no pueden disolverse libres de restos. Además, la solubilidad y la estabilidad de la disolución oscilan con el valor de pH. A diferencia de esto, los colorantes orgánicos sintéticos utilizados según la invención son claramente solubles y ofrecen una estabilidad durante el almacenamiento de meses sin que precipite el colorante.

Los colorantes utilizados según la invención ofrecen además un buen comportamiento colorante sobre la piel, lo que también destaca en comparación con colorantes naturales y sintéticos idénticos a los naturales que la mayoría de las veces muestran sobre la piel un comportamiento colorante insuficiente en productos alcohólicos. Además, en el caso del colorante de la piel según la invención es posible una buena eliminación del color de la parte de la piel o de distintos materiales. Por tanto, el colorante de la piel según la invención se describe como muy tolerables por los materiales ya que puede eliminarse fácilmente de distintos materiales, es decir, por ejemplo, suelos, paredes, instrumentos y equipos de hospital. A este respecto, la eliminación del colorante de la piel según la invención ya es posible en parte mediante lavado con agua y jabón y pudo observarse una eliminación claramente más fácil de los colorantes que en productos comparables con colorantes azoicos. Esto es válido tanto para la eliminación del colorante de la piel de la piel como también de distintos materiales como suelos o cerámica.

A diferencia de los colorantes azoicos, los colorantes utilizados según la invención ofrecen la ventaja de que son toxicológicamente inocuos. Además, sorprendentemente no pudo observarse ningún empeoramiento de la tolerabilidad de la piel en la comparación del colorante de la piel según la invención con el producto sin colorar comparable. Como esto era el caso en los colorantes azoicos conocidos hasta la fecha, este comportamiento era completamente inesperado.

El colorante de la piel según la invención contiene como principio activo alcohólico un alcohol con 1 a 3 átomos de carbono o una mezcla de los alcoholes correspondientes, preferiblemente monoalcoholes. Como principio activo alcohólico se utiliza preferiblemente etanol, 1-propanol, 2-propanol o una mezcla de estos alcoholes. El contenido de alcohol total del principio activo alcohólico en el colorante de la piel según la invención asciende al 50 al 99% en peso, preferiblemente al 50 al 95% en peso, además cantidades preferidas son del 50 al 70% en peso, con especial preferencia del 50 al 65% en peso, o preferiblemente del 75 al 87% en peso. Esto es válido tanto cuando se utiliza etanol, 1-propanol, 2-propanol como único principio activo alcohólico como también cuando éstos se utilizan en mezclas con los otros principios activos alcohólicos. Como etanol se utiliza a este respecto etanol (99%) que está desnaturalizado con 1% de butanona.

Si se utiliza etanol como único principio activo alcohólico, entonces el etanol (99%) se utiliza preferiblemente en una cantidad del 80 al 90% en peso, con especial preferencia del 85,9% en peso. Para 1-propanol, cantidades preferidas que se utilizan en el colorante de la piel según la invención son del 50 al 60% en peso, con especial preferencia del 53,5% en peso, y para 2-propanol del 60 al 70% en peso, con especial preferencia del 63% en peso.

El colorante de la piel según la invención contiene dado el caso uno o varios ácidos orgánicos tolerables por la piel. Ácidos tolerables por la piel adecuados son, por ejemplo, ácidos mono, di y policarboxílicos que dado el caso están sustituidos con uno o varios grupos hidroxilo. Se prefieren el (los) ácido(s) orgánico(s) ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido láctico o ácido pícolico (ácido 2-pirrolidion-5-carboxílico), con especial preferencia ácido láctico. En una forma de realización, el colorante de la piel según la invención contiene como principios activos antimicrobianos exclusivamente etanol, 1-propanol, 2-propanol o mezclas de estas sustancias. En otra forma de realización, el colorante de la piel según la invención contiene como coadyuvantes otras sustancias microbicidas y/o activas contra virus. Por ejemplo, como otros aditivos antimicrobianos pueden añadirse:

Clase química	Ejemplos
Compuestos de amonio cuaternario	Cloruro de benzalconio, etilsulfato de mecetronio
Guanidinas	Polihexanida, sal de clorhexidina
Derivados de piridina	Diclorhidrato de octenidina, piritión de cinc
Derivados de fenol	o-Fenilfenol, p-cloro-m-cresol, 2-Fenoxietanol, fenoxipropanol

5 El colorante de la piel según la invención contiene dado el caso coadyuvantes en una cantidad del 0,05 al 5% en peso. A este respecto, como coadyuvantes se añaden, por ejemplo, polímeros solubles en agua y/o solubles en alcohol para mejorar la estabilidad de la disolución y para mejorar la capacidad de eliminación de los colorantes de la piel, espesantes como acrilatos y sus derivados, celulosa y derivados de celulosa u otros espesantes habituales en el comercio, tensioactivos o emulsionantes tolerables por la piel. Como coadyuvante se utiliza polivinilpirrolidona (PVP) que puede obtenerse, entre otros, bajo el nombre comercial Kollidon® 90F. Ésta se utiliza en una cantidad del 0,05 al 1% en peso. El etanol utilizado puede contener además agentes desnaturalizantes como 2-butanona.

10 El colorante de la piel según la invención es adecuado para teñir áreas pequeñas y grandes de la piel antes de un tratamiento quirúrgico o médico como, por ejemplo, antes de una operación, de una inyección o de una punción. Las disoluciones colorantes usadas a este respecto pueden tener adicionalmente una acción desinfectante y mediante la coloración de la piel es posible que el personal médico garantice que se desinfectó la zona completa. Los principios activos contenidos en el colorante de la piel según la invención se ocupan además de que se realice una rápida y eficaz desinfección de la piel, consiguiéndose una reducción de bacterias, virus y hongos. Por tanto, el colorante de la piel según la invención también puede usarse como desinfectante de la piel. Muestra una buena acción antiséptica frente a la flora de la piel residente y transitoria.

15 Las disoluciones tienen, dependiendo de los componentes utilizados, un valor de pH que se encuentra preferiblemente entre 2 y 10, con especial preferencia entre 3 y 9.

La invención se explicará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

20 Se prepararon distintos colorantes de la piel según la invención que tienen la composición en porcentaje en peso especificada en la Tabla 1. En todas las composiciones se obtuvieron disoluciones estables y no pudo observarse ninguna floculación de los colorantes. Los colorantes de la piel muestran un buen comportamiento colorante sobre la piel. Además, pudo observarse una buena tolerabilidad del material y una buena capacidad de eliminación del colorante de la piel.

	A No según la invención	B	C No según la invención	D No según la invención	E
Etanol (99%) desnaturalizado con 1% de 2-butanona	-	85,9	-	-	85,9
1-Propanol	-	-	-	8	-
2-Propanol	63	-	63	65	-
E 104	0,088	0,13	-	0,033	0,0096
E 131	-	-	-	-	0,00124
E 142	-	-	0,0044	-	-
PVP	-	0,5	-	-	0,5
Ácido láctico (90%)	-	1	-	-	1
Cloruro de benzalconio	0,025	-	0,025	0,025	-
Agua	Hasta 100	Hasta 100	Hasta 100	Hasta 100	Hasta 100

Comprobación de la tolerabilidad de los colorantes de la piel

1. Ensayo comparativo

5 Se preparó un colorante de la piel con 85,9% en peso de etanol (99%) y los colorantes azoicos E 110 y E 151, otros colorantes, un ácido y un coadyuvante. Como mezcla comparativa se usó una disolución del 85,9% en peso de etanol (99%), un ácido y agua. Con este colorante de la piel se midió la tolerabilidad local con ayuda de la prueba repetitiva de parche oclusivo.

- Prueba repetitiva de parche oclusivo (evaluación visual de la piel tratada)
- 20 probandos
- 4 x 22 h de tratamiento
- 10 • Control negativo: 0,9% de disolución de cloruro sódico
- Resultado (formulación coloreada):
 - o 13 probandos sin reacción en la piel
 - o 4 probandos con un ligero enrojecimiento de la piel
 - o 3 probandos con un claro eritema
 - 15 o Puntuación total: 21
- Resultado (formulación sin colorar):
 - o 14 probandos sin reacción en la piel
 - o 6 probandos con un ligero enrojecimiento de la piel
 - o Ningún probando con un claro eritema
 - 20 o Puntuación total: 14

Conclusión: El potencial irritante de la disolución alcohólica coloreada es aproximadamente 50% superior a la de la variante sin colorar, causado por el colorante azoico usado.

2. Experimento con el colorante de la piel según la invención

25 Se preparó un colorante de la piel según la invención que contenía 85,9% en peso de etanol (99%), ácido láctico, polivinilpirrolidona y como colorantes E 104 y E 131. Para la medición de la tolerabilidad local se realizó una prueba repetitiva de parche oclusivo con 44 probandos en comparación con la formulación libre de colorante. La formulación libre de colorante contuvo 85,9% en peso de etanol (99%), un ácido y agua.

- o Prueba repetitiva de parche oclusivo (evaluación visual de la piel tratada)
- o 44 probandos
- 30 o 3 x 22 h de tratamiento
- o Control negativo: agua desmineralizada
- o Resultado (formulación coloreada):
 - Puntuación total media: 0,50
- o Resultado (formulación sin colorar):
 - 35 ■ Puntuación total media: 0,79
- o Control negativo:
 - Puntuación total media: 0,92

Se muestra que la desviación entre la tolerabilidad local de la formulación coloreada en comparación con la

formulación sin colorar es esencialmente menor que en los colorantes azoicos correspondientes. Mediante los 44 probandos pudo comprobarse que en el colorante de la piel según la invención la tolerabilidad local es comparable a la de la formulación libre de colorante.

REIVINDICACIONES

- 1.- Colorante de la piel antiséptico que contiene
- a. 0,00001 - 1% en peso de uno o varios colorantes,
 - b. 50 - 99% en peso de uno o varios principios activos alcohólicos con 1 a 3 átomos de carbono,
 - 5 c. 0 - 5% en peso de uno o varios ácidos orgánicos tolerables por la piel,
 - d. 0,05 - 5% en peso de otros coadyuvantes, siendo el 0,05 al 1% en peso de los mismos polivinilpirrolidona (PVP),
 - e 0 - 5% en peso de otros principios activos y
 - f. agua,
- 10 completando los componentes a. a f. el 100% en peso y siendo los colorantes amarillo de quinolina (E 104), azul patente V (E 131), verde brillante BS (E 142) e/o indigotina (E 132).
- 2.- Colorante de la piel según la reivindicación 1, caracterizado porque el principio activo alcohólico es etanol, 1-propanol, 2-propanol o una mezcla de éstos.
- 3.- Colorante de la piel según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el colorante de la piel contiene 50 a 95% en peso, preferiblemente 50 a 70% en peso, y con especial preferencia 50 a 65% en peso, o preferiblemente 75 - 87% en peso, de principio activo alcohólico.
- 15 4.- Colorante de la piel según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el colorante de la piel contiene como coadyuvantes polímeros solubles en agua y/o solubles en alcohol, espesantes, agentes desnaturalizantes, emulsionantes y/o tensioactivos tolerables por la piel.
- 20 5.- Colorante de la piel según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el colorante de la piel contiene exclusivamente como principios activos antimicrobianos etanol, 1-propanol y/o 2-propanol.
- 6.- Colorante de la piel según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el colorante de la piel contiene otras sustancias antimicrobianamente activas.
- 25 7.- Colorante de la piel según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el ácido orgánico tolerable por la piel es un ácido mono, di o policarboxílico con dado el caso uno o varios grupos hidroxilo, o preferiblemente es ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido láctico o ácido pídólico, preferiblemente ácido láctico.
- 8.- Colorante de la piel según una de las reivindicaciones precedentes para la coloración de áreas de la piel antes de un tratamiento quirúrgico o médico o/y como desinfectante de la piel.