

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 670**

51 Int. Cl.:
A61K 31/155 (2006.01)
A61P 31/02 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05729519 .8**
96 Fecha de presentación: **08.04.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1755576**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.02.2007**

54 Título: **COMPOSICIONES ANTIMICROBIANAS Y MÉTODOS PARA SU USO.**

30 Prioridad:
08.04.2004 AU 2004901924

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.12.2011

73 Titular/es:
**DERMCARE-VET PTY LTD
22 ARANDA STREET
SPRINGWOOD, QLD 4127, AU**

72 Inventor/es:
MASON, Kenneth, Vincent

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 369 670 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

Composiciones antimicrobianas y métodos para su uso

5 La presente invención hace referencia al tratamiento o prevención de infecciones de tejido de oído en mamíferos que implica la aplicación de una composición de lavado que comprende un compuesto biguanida polimérico, un agente quelante y un agente regulador. La invención hace referencia, adicionalmente, a composiciones útiles en tal tratamiento o prevención.

10 El tratamiento de infecciones de la piel y las cavidades corporales recubiertas con tejido epitelial y particularmente el oído externo, puede ser muy difícil ya que estas áreas atraen micro-organismos resistentes a los antimicrobianos en humanos y animales de sangre caliente. Se puede desarrollar la resistencia antimicrobiana como una consecuencia de la exposición repetida a los fármacos antimicrobianos durante el tratamiento de infecciones recurrentes y selección posterior de las cepas resistentes, o puede ser un resultado de invasión mediante un microorganismo que tiene resistencia antimicrobiana inherente.

15 Los microorganismos encontrados comúnmente que infectan los oídos de los mamíferos incluyen las bacterias *Staphylococcus* spp. *Enterobacteriaceae* tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* y *Pseudomonas* tales como *Pseudomonas aeruginosa*. Se sabe que estos micro-organismos crecen en las cavidades, tales como los canales del oído, y algunas veces aún se benefician del tratamiento antimicrobiano, posiblemente mediante la eliminación de otros microorganismos susceptibles que compiten por el mismo ambiente. Un ejemplo de tal fenómeno es el sobrecrecimiento espectacular de *Malassezia* después de la reducción de los números de *Pseudomonas* (Foster, DeBoer 1998).

20 Las infecciones de oído son frecuentemente difíciles de tratar como células inflamatorias, proteínas biológicas, enzimas, ADN y otros químicos y compuestos biológicos en un exudado purulento alrededor de una infección en el oído que reduce o inactiva la acción biocida y antimicrobiana de los fármacos prescritos para el tratamiento de la infección. Muchos fármacos que se prescriben para tratar las infecciones son neuro-tóxicos, y de este modo ototóxicos (Rohn et. al. 1993).

25 Existe una necesidad para un tratamiento efectivo y simple para las infecciones de oído que es rápido y activo en niveles bajos, por debajo de los niveles ototóxicos. También existe una necesidad de tratamientos que tengan una acción amplia en la reversión del espectro de resistencia de una infección a los fármacos antimicrobianos.

30 Se ha utilizado previamente una combinación de un agente quelante, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), y un agente regulador, tris (hidroximetil) aminometano (Tris), como un lavado de oídos en perros. Se sabe que esta combinación tiene alguna actividad antimicrobiana, pero la ventaja principal de la combinación Tris-EDTA es que éste mejora la susceptibilidad de los micro-organismos, particularmente micro-organismos con resistencia antimicrobiana, a los efectos de los antibióticos (Ashworth and Nelson, 1990; Green, 1984; Neer, 1982; Foster and DeBoer, 1998; Farcia, 1993; Farcia, 1997; Gotthelf, 2003). Sin embargo, se puede requerir la exposición de Tris-EDTA en el canal auditivo en el orden de 10 a 15 minutos (Paterson, 2003). Farcia (1997) encuentra que utilizar una solución de Tris-EDTA no propia es efectiva después de 10 minutos. Algunos de los modelos in vitro requieren horas para estos efectos beneficiosos (Woolley et. al., 1983a, 1983b) aunque Gotthelf (2003) encuentra que puede ocurrir una disminución in vitro del efecto de la concentración inhibitoria mínima (MIC) que puede ocurrir de Tris-EDTA de 5 y 30 minutos. Tales tiempos prolongados pueden ser difíciles en los animales domésticos, tales como por ejemplo los perros y los gatos que agitan sus cabezas para retirar el líquido de sus oídos después de la administración del lavado de oído.

40 Las soluciones de lavado Tris-EDTA actuales tienen un efecto mínimo en los organismos Gram positivos y sin efecto en levaduras como *Candida* y *Malassezia* debido a las diferencias en las paredes celulares (Foster and DeBoer, 1998; Sparkes et. al., 1994). Patterson (2003) informa "De hecho el uso prologado de EDTA-tris como el de muchos limpiadores basados en agua de [oídos] puede predisponer a infección por *Malassezia*".

45 La patente WO 03/086332 ha descrito el uso de una formulación Tris-EDTA conservada como una solución de lavado. En este caso, el conservante seleccionado es no iónico y se selecciona para permitir la conformidad con la prueba de eficacia conservadora USP. Se puede utilizar esta solución sola como un lavado antiséptico o se puede utilizar como un portador para un antibiótico.

50 No se conoce que el Tris tenga ninguna actividad biológica, sin embargo, se sabe que el EDTA quela los iones de magnesio y calcio en agua. Se especula que el EDTA es capaz de unir los iones de magnesio y calcio en las paredes celulares bacterianas, debilitando las paredes celulares y mejorando por lo tanto los efectos de tratamiento posterior con los antibióticos.

Los compuestos biguanida se conocen como antisépticos y se han utilizado como antisépticos tópicos, en soluciones para lentes de contacto y como desinfectantes para aguas residuales y sus contenedores. Las biguanidas incluyen bis(biguanidas) tales como clorhexidina y alexidina y biguanidas poliméricas tales como polihexametileno biguanida (PHMB) y otros como se describe en la bibliografía (East et. al., 1997; Ikeda et. al., 1984).

Se ha utilizado bis(biguanida) clorhexidina en muchas aplicaciones antisépticas. Se ha informado ocasionalmente de ototoxicidad cuando se utiliza clorhexidina como un antiséptico prequirúrgico en y alrededor del oído en el hombre y animales. Sin embargo, existen conflictos en los informes de la ototoxicidad de clorhexidina (Willoughby K., 1989; Merchant S.R., 1994; Aursnes, J., 1981a y 1981b). Algunos estudios han mostrado que las composiciones que contienen clorhexidina son especialmente ototóxicas en concentraciones tan altas como un 2%, esto es particularmente cierto cuando se ha roto la membrana timpánica (Harvey et. al., 2001; Merchant, 1994). Otros estudios no han mostrado efectos ototóxicos cuando se coloca 0.2 % de clorhexidina en el oído externo de perros con membranas timpánicas rotas (Merchant et. al., 1992). La combinación de clorhexidina con etanol o compuesto de amonio cuaternario tal como centrímidia, mejora la ototoxicidad (Harvey et. al., 2001). Se debe tener gran cuidado con la administración de clorhexidina en el oído, para asegurar que la membrana timpánica esté intacta, que la concentración está por debajo de cantidades ototóxicas y que no están presentes aditivos que puedan mejorar su efecto ototóxico.

También se ha utilizado clorhexidina (0.01 %) en combinación con Tris-EDTA como una instilación de la vejiga en pacientes con traumatismo de la médula espinal que requiere cateterización intermitente (Harper, 1987; Pearman, 1988). Sin embargo, se encuentra que las composiciones de 0.02 % de clorhexidina provocan cistitis química en haematuria (Pearman, 1988).

Khunkitti et al., 1996, J. Applied Bacteriology, 81, 73-77, describe el uso de biguanidas tal como clorhexidina y polihexametileno biguanida en combinación con Tris-EDTA en quistes y trofozoitos de acanihamoeba castellanii, un microbio que provoca infecciones en los ojos a causa de las lentes de contacto de los usuarios.

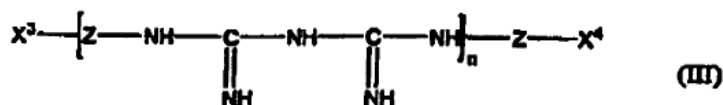
De manera ventajosa, el presente inventor ha encontrado que una combinación de un compuesto biguanida con un agente regulador y un agente quelante puede proporcionar un tratamiento efectivo y rápido para las infecciones del oído e infecciones de otros tejidos tales como piel, y puede mejorar la susceptibilidad de los micro-organismos a los efectos de los antibióticos.

De acuerdo con un aspecto, se proporciona un uso de

(i) un agente quelante,

(ii) un agente regulador, y

(iii) por lo menos una biguanida polimérica o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de infecciones del oído externo de un mamífero; en donde la biguanida polimérica es un compuesto de la fórmula (III):



o un tautómero del mismo, en donde Z está ausente o un grupo de puente divalente y cada Z puede ser igual o diferente a través del polímero;

n es por lo menos 3; y

X² y X⁴ se seleccionan independientemente de -NH₂, -NH-C(=NH)-MH-CN, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroalquilo opcionalmente sustituido;

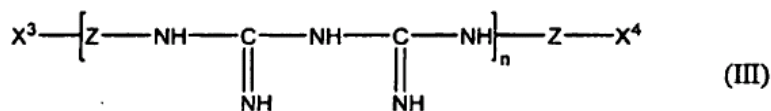
o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de los mismos.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica o veterinaria para el lavado de oído que comprende:

(i) un agente quelante,

(ii) un agente regulador, y

(iii) por lo menos una biguanida polimérica o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; en donde por lo menos está presente una biguanida polimérica en la composición en una cantidad de entre 0.02% a 0.5% p/p; en donde la biguanida polimérica es un compuesto de la fórmula (III):



o un tautómero del mismo, en donde Z está ausente o un grupo de puente divalente y cada Z puede ser igual o diferente a través del polímero;

n es por lo menos 3; y

10 X^3 y X^4 se seleccionan independientemente de $-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NH-CN$, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de los mismos.

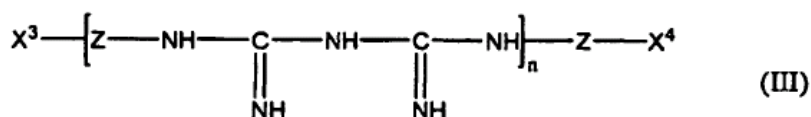
La invención es particularmente útil para inhibir, tratar o prevenir infecciones del oído externo.

15 Los mamíferos adecuados incluyen cualquier mamífero predispuesto a infecciones tales como infecciones del oído, por ejemplo humanos, animales domésticos tales como mascotas y animales agrícolamente útiles, tales como ovejas, ganado, cerdos y caballos. Particularmente los mamíferos preferidos son humanos y mascotas, tales como gatos y perros, especialmente los mamíferos preferidos son perros, especialmente razas de perros de orejas colgantes y pelo largo.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "oído externo" se refiere a la oreja o el pabellón auricular y el canal auditivo o meato del oído.

El método y composición de la invención son particularmente útiles para inhibir o tratar infecciones provocadas por levaduras, bacterias Gram positivas y/o Gram negativas, especialmente aquellas bacterias que tienen por lo menos alguna resistencia a los efectos de los antibióticos. El método y composición es particularmente útil para tratar o
 25 inhibir infecciones provocadas por Staphylococcus spp tales como Staphylococcus aureus, Staphylococcus intermedius, Enterobacteriaceae tales como Escherichia coli, Klebsiella spp, Proteus spp tales como Proteus mirabilis y Pseudomonas tales como Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus spp. y levaduras tales como Malassezia pachydermatis y Candida albicans y hongos tales como Aspergillus spp. Preferiblemente, se utilizan métodos y composiciones para tratar o inhibir infecciones provocadas por Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus
 30 intermedius y Malassezia pachydermatis.

En un aspecto la biguanida polimérica es una tal como aquella descrita por East et. al., 1997, en la que la biguanida aparece en la estructura principal del polímero; tal como las biguanidas poliméricas que tienen la siguiente fórmula:

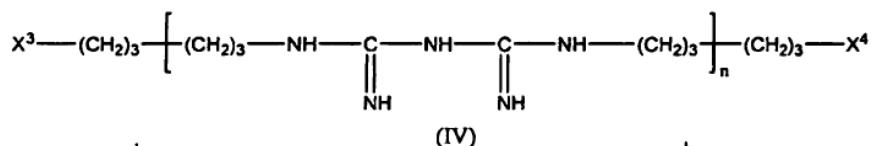


35 o un tautómero del mismo, en donde Z está ausente o un grupo de puente divalente orgánico y cada Z puede ser igual o diferente a través del polímero; n es por lo menos 3, preferiblemente 5 a 20 y X^3 y X^4 se seleccionan independientemente de $-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NH-CN$, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de los mismos. Preferiblemente, el peso molecular del compuesto polimérico es por lo menos 1,000 amu, más preferiblemente entre 1,000 amu y 50,000
 40 amu. En una composición única, puede variar proporcionando una mezcla de biguanidas poliméricas. En algunas

realizaciones, las biguanidas poliméricas tienen un peso molecular promedio en la región de 2,900 a 15,000, especialmente 3,000 a 8,000, y particularmente 3,200 a 5,000, especialmente 3,500 a 4,500.

Los anteriores compuestos biguanida poliméricos y métodos para su preparación se describen en, por ejemplo, la Patente Estadounidense No. 3, 428, 576 y East et. al., 1997.

- 5 Las biguanidas poliméricas preferidas en las que la biguanida aparece en la estructura principal del polímero, para uso en la invención son biguanidas hexametileno poliméricas tales como polihexanida o PHMB (comercialmente disponible por Vantocil, Baquacil, Arlagard, Lonzabac BG o Cosmocil) de la siguiente fórmula:



- 10 o un tautómero del mismo, en donde n es un entero de 3 a 500 y X^3 y X^4 se seleccionan independientemente de $-NH_2$, $-NHC(=NH)-NH-CN$, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de los mismos. Preferiblemente n tiene un valor promedio de 3 a 15, más preferiblemente 3 a 12. Se prefieren más las biguanidas hexametileno poliméricas, comercialmente disponibles, por ejemplo, como la sal de clorhidrato, de Avecia (Wilmington, Delaware, USA) bajo la marca comercial Cosmocil CQ™.
- 15

En otra realización de la invención, las biguanidas poliméricas se fraccionan en biguanidas poliméricas en donde se elimina la proporción de bajo peso molecular del polímero. En particular, las composiciones biguanida poliméricas en las que la fracción de los oligómeros tienen un valor de $n \leq 5$ es menos de 2 % en peso, preferiblemente menos de 0.5 % en peso y más preferiblemente es menos de 0.1 % en peso de las biguanidas poliméricas en la composición.

- 20 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "alquilo" se refiere a grupos de hidrocarburo de cadena recta o ramificada, monovalentes, que tienen 1 a 10 átomos de carbono según sea apropiado. Por ejemplo, los grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec butilo, tert-butilo, pentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, n-hexilo, 2-, 3- o 4-metilhexilo, 2-, 3- o 4-etilhexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

- 25 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "cicloalquilo", se refiere a grupos de hidrocarburo cíclicos. Los grupos cicloalquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

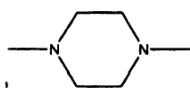
El término "arilo" como se utiliza aquí, se refiere a grupos de hidrocarburo aromáticos C_6-C_{10} tales como fenilo y naftilo.

- 30 El término "heterociclilo" o "heterocíclico", tal como se utiliza aquí, se refiere a residuos de hidrocarburo cíclicos, monocíclicos, policíclicos, fusionados o conjugados, preferiblemente C_{3-6} , en donde uno o más átomos de carbono (y cuando sea apropiado, átomos de hidrógeno adheridos a los mismos) se reemplazan por un heteroátomo con el fin de proporcionar un residuo no aromático. Los heteroátomos adecuados incluyen, O N y S. En donde se reemplazan dos o más átomos de carbono, esto puede ser mediante dos o más de los mismos heteroátomos o mediante diferentes heteroátomos. Ejemplos adecuados de grupos heterocíclicos pueden incluir, pero no se limitan a, pirrolidinilo, pirrolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolino, indolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tiomorfolino, dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropirrolilo.
- 35

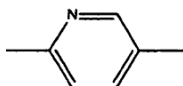
- El término "heteroarilo" o "heteroaromático", como se utiliza aquí, representa un anillo monocíclico o bicíclico estable de hasta 6 átomos en cada anillo, en donde por lo menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos que se seleccionan del grupo que consiste de O N y S. Los grupos heteroarilo dentro del alcance de esta definición incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, pirrazolilo, indolilo, benzotriazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahidroquinolina. Los grupos alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo de la invención se pueden sustituir opcionalmente con 1 a 5 grupos que se seleccionan de OH, Oalquilo C_{1-6} , Cl, Br, F, I, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-6})$, $N(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, SH, Salquilo C_{1-6} , CO_2H $CO_2\text{alquilo } C_{1-6}$, $CONH_2$, $CONH(\text{alquilo } C_{1-6})$ o $CON(\text{alquilo } C_{1-6})_2$.
- 40

- 45 Tal como se utiliza en la presente patente, el término "grupo de puente divalente" se refiere a un radical que tiene una valencia de dos y es capaz de unirse con otros dos grupos. Ejemplos de grupos de puente divalente adecuados incluyen, pero no se limitan a, $-(CH_2)_t-$ en donde t es un entero de 1 a 10, $-O-$, $-S-$, un anillo carbocíclico aromático o saturado divalente o un anillo heterocíclico o heteroaromático o una combinación de tales unidades estructurales

divalentes y/o cíclicas. Por ejemplo un grupo C₆ cíclico saturado incluye -C₆H₁₀-, un grupo C₆ aromático incluirá -C₆H₄-, un grupo C₆ heterocíclico incluirá

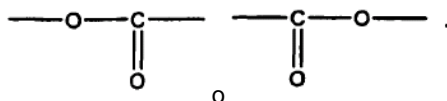


y un C₆ heteroaromático incluirá



5

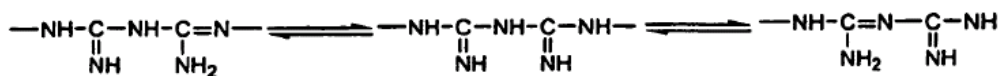
Otros grupos de puente divalente incluyen grupos alquileo (-CH₂)_t en los que uno o más átomos de carbono se han reemplazado por NH, S, O,



10

En una realización preferente el grupo de puente divalente es -(CH₂)_t- en donde t es un entero de 1 a 10, especialmente 1 a 6, más especialmente 6.

Tal como se utiliza aquí, el término "tautómero" se refiere a formas isoméricas de un compuesto que tienen migración de un átomo de hidrógeno acompañado por el movimiento de enlaces dobles adyacentes. Por ejemplo, la Fórmula (i) se puede tautomerizar para proporcionar diferentes isómeros de acuerdo con la siguiente ecuación:



15

Cuando se utilizan en la presente patente, los términos Antiséptico, Antimicrobiano, Conservante, Antibiótico, Desinfectante y Antibacteriano tendrán los significados como se prescribe en Block S. (2001) que es el texto internacionalmente aceptado en la materia.

20

Así el término "Antiséptico" tal como se utiliza aquí hace referencia a una sustancia que evita o disminuye el crecimiento o la acción de los microorganismos al inhibir su actividad o al destruirla. El término se utiliza especialmente para preparaciones aplicadas tópicamente al tejido vivo. Así "Antiséptico para la Piel (que incluye el oído)" se refiere a una preparación antimicrobiana líquida, no irritante, segura que evita la infección de la piel/oído.

25

El término "Conservación" tal como se utiliza aquí hace referencia al proceso mediante el cual los agentes químicos o físicos evitan el deterioro biológico de las sustancias. El término "Conservante" tal como se utiliza aquí hace referencia a un agente que inhibe el crecimiento de los microorganismos capaces de provocar el deterioro biológico de una sustancia/material.

El término "Antimicrobiano" tal como se utiliza aquí se refiere a la muerte o supresión del crecimiento de microorganismos.

30

El término "Antibiótico" tal como se utiliza aquí se refiere a una sustancia química orgánica producida por un organismo microbiano, que tiene la capacidad en las soluciones diluidas para destruir o inhibir el crecimiento de bacterias y otros microorganismos.

El término "Antibacteriano" tal como se utiliza aquí es igual que el bacteriocida y hace referencia a un agente que mata las bacterias y se aplica al tejido vivo.

El término "Desinfectante" como se utiliza aquí se refiere a un agente que se libera de la infección, usualmente un agente químico pero algunas veces uno físico. Se refiere a sustancias aplicadas a objetos inanimados.

35

Bajo las condiciones de uso, por ejemplo, en el pH de las composiciones preparadas y en uso, los compuestos biguanida están en forma iónica. Las sales farmacéuticamente o veterinariamente aceptables adecuadas de los

iones incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables tales como ácidos clorhídricos, sulfúricos, fosfóricos, fosfónicos, fosfanilato, nítricos, carbónicos, bóricos, sulfámicos, sulfónicos y bromhídricos, o sales de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como ácido acético, propiónico, butírico, tartárico, maleico, hidroximaleico, fumárico, málico, cítrico, láctico, múcico, glucónico, benzoico, succínico, oxálico, fenilacético, metanosulfónico, toluenosulfónico, bencenosulfónico, (4-aminofenil) fosfónico, fenilfosfónico, salicílico, sulfanílico, aspártico, glutámico, edético, esteárico, palmítico, oleico, láurico, pantoténico, tánico, ascórbico y valérico. Las sales preferidas incluyen sales de ácido clorhídrico, bórico, sulfónico, acético, láctico, fosfanilato, glucónico, cítrico y tartárico.

Preferiblemente el agente quelante se selecciona de cualquier compuesto que es capaz de secuestrar los iones de metal monovalente o polivalente tales como sodio, litio, rubidio, cesio, calcio, magnesio, bario, cerio, cobalto, cobre, hierro, manganeso, níquel, estroncio o zinc, y es farmacéuticamente o veterinariamente aceptable. Los agentes quelantes adecuados incluyen, pero no se limitan a ácidos amino carboxílicos y sales de los mismos tales como ácido etileno diamina tetraacético (EDTA), ácido nitrilotriacético, ácido nitrilotripropiónico, ácido dietilenoetriamina pentaacético, ácido 2-hidroxietyl-etilenodiamina-triacético, ácido 1,6-diamino-hexametileno-tetraacético, ácido 1,2-diamino-ciclohexano tetraacético, ácido O,O'-bis(2-aminoetil)-etilenoglicol- tetraacético, ácido 1,3-diaminopropano-tetraacético, ácido N,N-bis(2-hidroxibencil)etilenodiamina-N,N-diacético, ácido etilenodiamina -N,N'- diacético, ácido etilenodiamina-N,N'-dipropiónico, ácido trietilenotetraamina hexaacético, 7,19,30-trioxa-1,4,10,13,16,22,27,33-octaazabicyclo[11,11,11]pentatriacontano (O-bis-tren), etilenodiamina-N, N'-bis(ácido metileno fosfónico), ácido iminodiacético, N,N-bis (2-hidroxietyl) glicina.

(DHEG), ácido 1,3-diamino -2- hidroxipropano-tetraacético, ácido 1,2-diaminopropano-tetraacético, etilenodiamina-tetrakis(ácido metileno fosfónico), ácido N- (2-hidroxietyl) iminodiacético y ácido trietilenotetraamina-hexaacético, deferoxamina, dimercaprol, citrato y sus sales tales como citrato de zinc, penicilamina y sus sales y bifosfonatos tales como editronato o poliéteres macrocíclicos, tales como aquellos descritos en la bibliografía (Izatt R.M. et. al., 1995). Especialmente los agentes quelantes preferidos son sales farmacéuticamente y veterinariamente aceptables y sales mezcladas de EDTA tales como sales disodio, trisodio, tetrasodio, dipotasio, tripotasio, litio, dilitio, amonio, diamonio, calcio y calcio-disodio, más preferiblemente sales disodio o tetrasodio de EDTA, especialmente disodio EDTA.

Los agentes reguladores adecuados para uso en la invención son aquellos que son farmacéuticamente o veterinariamente aceptables. Los agentes reguladores preferidos incluyen, pero no se limitan a, aminos tales como trietilamina, trietilenotetraamina tetraetilenodiamina, tetrametilenodiamina y N,N'-dietil -N,N' -bis (sulfopropil) etilenodiamina (DESPEN); piperazinas tales como N,N'-dietilpiperazina y piperazina-N,N'-bis(ácidos alquilsulfónicos); histadinas, imidazoles, morfolinas tales como los ácidos (N -morfolino) alquilsulfónicos, por ejemplo, ácido 2-morfolinoetanosulfónico y ácido 4-morfolinopropano sulfónico, alcoholes amino tales como 2-aminoetanol y 2-amino -2- metil -1- propanol (AMP) y trietanolamina, y los aminopolioles, ácido bórico, sales de bicarbonato tales como bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, meglumina, reguladores de fosfato, reguladores de citrato y sales de los mismos. Particularmente los reguladores preferidos son aminopolioles tales como tris (hidroximetil) aminometano (también conocido como Tris, THAM, trometamina y trometamol), 2-amino -2- metil -1,3- propanodiol (también conocido como AMPD), 2,2-bis (hidroximetil) -2,2',2"-nitrilotrietanol (también conocido como BIS-TRIS) y 1,3-bis(tris[hidroximetil]metilamino) propano (también conocido como BIS-TRIS propano y BTP), trietanolamina y sales de los mismos y mezclas de los mismos. Un regulador especialmente preferido es Tris. En realizaciones preferidas, la composición se debe regular entre pH 3 a 9, más preferiblemente pH 5 a 8. En algunas realizaciones, el pH es aproximadamente pH 8. En otras realizaciones, el pH está entre 6 y 7.

En realizaciones preferidas, la biguanida polimérica está presente en una concentración de 0.0001 % (1ppm) a 10 % p/p de la composición, preferiblemente 0.001 a 5 % p/p, más preferiblemente 0.001 a 2% p/p, especialmente entre aproximadamente 0.02% y 0.2% p/p. En algunas realizaciones, que incluyen, pero no se limitan a, el uso de clorhexidina, la concentración de la bis o biguanida polimérica está en el rango de más de 0.02% y 0.5% p/p, especialmente 0.05 a 0.2% p/p o 0.1 a 0.2% p/p.

La cantidad de agente quelante presente dependerá de la naturaleza del agente quelante y su efectividad en los iones quelantes de las paredes celulares bacterianas. El agente quelante estará de manera general presente en una concentración de 0.0001% (1ppm) a 5% p/p de la composición, preferiblemente 0.05 a 2% p/p, más preferiblemente 0.1 a 0.2% p/p, especialmente aproximadamente 0.12% p/p.

La cantidad de agente regulador dependerá de la naturaleza del agente regulador y el pH requerido para la composición. En algunas realizaciones, el agente regulador estará de manera general presente en una concentración de 0.0001% (1 ppm) a 5% p/p de la composición, preferiblemente 0.01 a 2% p/p, más preferiblemente 0.1 a 1% p/p, especialmente aproximadamente 0.6% p/p. En otras realizaciones el agente regulador estará presente en una concentración en el rango de 0.0001 moles por litro a 5 moles por litro, preferiblemente 0.001 a 2 moles por litro, más preferiblemente 0.01 a 0.1 moles por litro, especialmente aproximadamente 0.05 moles por litro.

En una realización, la composición puede incluir adicionalmente un aditivo que mejora la actividad antimicrobiana de la composición. Tales aditivos incluyen propilenglicol, glicerina, polipropilenglicoles, polietilenglicoles, un antibiótico o una mezcla de propilenglicol y/o polipropilenglicoles y/o polietilenglicoles y/o glicerina y/o un antibiótico.

5 En otra realización, el método de la invención incluye una etapa posterior adicional en la que se administra un antibiótico al mamífero. Tales antibióticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, fluoroquinolonas tales como ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, enoxacina, perfloxacina, fleroxacina, enrofloxacina, marbofloxacina, sarafloxacina, orbifloxacina, danofloxacina; aminoglicosidas tales como estreptomina, netilmicina, canamicina, neomicina, tobramicina, amicacina, sisomicina, ribostamicina, dibecacina, frameticina, gentamicina, penicilinas y aminopenicilinas tales como penicilina, ampicilina, amoxicilina, nafcilina, oxacillin y ticarcilina, cefalosporinas tales como ceftriaxona, cefalexina, cefadroxil y ceftiofur, β -lactamas tales como ácido clavulánico que se puede utilizar en conjunto con penicilinas o aminopenicilinas, macrolidas tales como claritromicina y erytromicina y otros antibióticos tales como dactinomicina, clindamicina, ácido naladixico, cloramfenicol, rifampin, clofazimina, espectinomina, polimixina B, colistina, minociclina, vancomicina, higromicina B o C, ácido fusídico, trimetoprim y cefotaxim.

15 La administración tópica de acuerdo con la invención puede ser por medio de una composición vaporizada o líquida. Las composiciones líquidas adecuadas incluyen lociones, ungüentos y geles e incluyen soluciones acuosas. Las composiciones preferidas son composiciones acuosas. Las composiciones vaporizadas adecuadas incluyen rociadores y aerosoles. Preferiblemente la administración tópica es la administración de una composición líquida mediante lavado o mediante la administración de gotas para los oídos o mediante rociado, tal como aquella suministrada por una botella de rociado activada. Se conocen en la técnica otros medios adecuados de aplicación, por ejemplo, una gasa humectada, hisopo, algodón, espuma, esponja o paño. Se prefiere particularmente que la composición líquida se aplique mediante lavado. Es de beneficio particular el efecto de enjuague físico que interrumpe el material acumulado de cera y purulento incrustado lejos del recubrimiento del oído, rompiendo y permitiendo la penetración de otras medicaciones y enjuagando el canal auditivo. Se puede aplicar tal composición de enjuague utilizando un aplicador de enjuague. Los portadores adecuados para uso en composiciones tópicas incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, propilenglicol, polietilenglicoles, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsificante, monoestearato de sorbitán, polisorbato 20, polisorbato 60, ésteres cetilo, cera, alcohol cetearilo, 2-octildodecanol, alcohol bencílico, etanol, N-metil pirrolidona y agua. Un portador especialmente preferido es agua.

25 Tal como se utiliza aquí, el término "cantidad efectiva" se relaciona con una cantidad de la composición que, cuando se administra de acuerdo con un régimen de dosificación deseado, proporciona la actividad terapéutica deseada o prevención de la infección. La dosificación puede ocurrir en intervalos de minutos, horas, días, semanas, meses o años. Una cantidad efectiva inhibidora es una cantidad de la composición, que cuando se administra de acuerdo con el régimen de dosificación deseado, es suficiente para prevenir la multiplicación de microbios responsables de infección. Una cantidad terapéutica efectiva o cantidad efectiva de tratamiento es una cantidad de la composición, que cuando se administra de acuerdo con un régimen de dosificación deseado, es suficiente para por lo menos obtener parcialmente el efecto terapéutico deseado, o el retraso del inicio de, o inhibe la progresión de, detención, parcialmente o completamente del inicio o progresión de la infección o es capaz de revertir o revertir parcialmente la sensibilidad al antibiótico de los organismos que incluyen la disminución de la concentración inhibidora mínima (MIC) o inducen una interacción sinérgica. Una cantidad efectiva preventiva de la composición, que cuando se administra de acuerdo con un régimen de dosificación deseado, es suficiente para evitar por lo menos parcialmente o retrasar el inicio de la infección.

Se pueden determinar las cantidades de dosificación adecuadas y los regímenes de dosificación por el médico o veterinario que atiende y pueden depender de la severidad de la infección así como también la edad, salud y peso general del sujeto que se va a tratar.

45 Aunque en su forma más simple la composición de la invención puede ser una composición acuosa que consta de una biguanida polimérica, un agente quelante y un regulador, la composición también puede incluir otros aditivos farmacéuticamente aceptables o veterinariamente aceptables, tales como portadores, diluyentes y excipientes, agentes anti-inflamatorios, fármacos anti-alérgicos y antibióticos. Los portadores, diluyentes y excipientes adecuados incluyen, cuando sea apropiado, solventes, agentes de dispersión, conservantes, agentes de penetración, tensoactivos, ajustadores de la viscosidad, agentes de absorción e isotónicos y similares. Algunos solventes, tales como diversos alcoholes (por ejemplo alcohol bencílico), no se deben administrar tópicamente al canal auditivo debido al efecto irritante en un tímpano sensible y/o canal desprovisto de su recubrimiento protector.

55 En una realización preferente, la composición incluye un tensoactivo anfotérico, catiónico o no iónico o una combinación de los mismos. Los tensoactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, polisorbatos, alcoxifenol etoxilatos, poloxaminas y betaínas. Los tensoactivos preferidos son nonoxinol, fosfolípidos octoxinol, polisorbato 20, polisorbato 80 y cocamidopropil betaína. El tensoactivo estará presente de manera general en una concentración de 0.0001% p/p (1ppm) a 5% p/p de la composición, preferiblemente 0.001 a 2% p/p, más preferiblemente 0.01 a 2% p/p, especialmente aproximadamente 0.2% p/p. En algunas realizaciones, la cantidad preferida del tensoactivo está en el rango de 0.01 a 0.02% p/p de la composición, especialmente aproximadamente 0.015% p/p de la composición.

Los agentes adecuados que mejoran la penetración en exudados y ceras o a través del recubrimiento epitelial (epidermis y dermis) incluyen, pero no se limitan a, dimetil sulfóxido, povidona y aceites claros tales como miristato isopropilo. Los aceites claros también disuelven las ceras de aceite producidas por los oídos y este es un efecto valioso.

5 Los agentes anti-inflamatorios adecuados incluyen, pero no se limitan a, corticosteroides tales como prednisolona, triamcinolona, dexametasona, betametasona y mometasona, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos tales como, pero no limitado a, ibuprofeno, quetoprofeno, suprofeno, caprofeno, meloxicam, ácido tolfenámico, piroxicam, firocoxib y quetorolac. Los fármacos antialérgicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, cromolina, emedastina, olopatadina y ciclosporina.

10 Los mejoradores de la viscosidad adecuados incluyen, pero no se limitan a, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicoles, bentonita, celulosas tales como metilcelulosa, etilcelulosa y carboximetilcelulosa, y tragacanto.

Los antibióticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, fluoroquinolonas tales como ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, enoxacina, perfloxacina, fleroxacina, enrofloxacin, marbofloxacina, sarafloxacina, orbifloxacina, danofloxacina; aminoglicosidas tales como estreptomina, netilmicina, canamicina, neomicina, tobramicina, amikacin, sisomicina, ribostamicina, dibecacina, frameticina, gentamicina, penicilinas y aminopenicilinas tales como penicilina, ampicilina, amoxicilina, nafcilina, oxacilina y ticarcilina, cefalosporinas tales como ceftriaxona, cefalexina, cefadroxil y ceftiofur, β-lactamas tales como ácido clavulánico que se puede utilizar en conjunto con penicilinas o aminopenicilinas, macrolidas tales como claritromicina y eritromicina y otros antibióticos tales como dactinomina, clindamicina, ácido naladixico, cloramfenicol, rifampin, clofazimina, espectinomina, polimixina B, colistina, minociclina, vancomicina, higromicina B o C, ácido fusídico, trimetoprim y cefotaxim.

15

20

La composición puede incluir opcionalmente un conservante. Muchos conservantes y mezclas de los mismos se conocen por lo tanto por aquellos expertos en la técnica. Los conservantes adecuados que se pueden incorporar en la composición incluyen, pero no se limitan a, benzoato de sodio, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, ácido sórbico, ácido benzoico, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, butil parabeno o bisulfito de sodio. En algunas realizaciones el conservante es metil parabeno, propil parabeno o mezclas de los mismos.

25

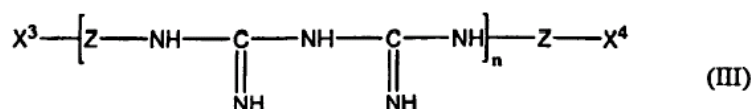
De acuerdo con una realización adicional, se proporciona un uso de

(i) agua,

(ii) un agente quelante,

(iii) un agente regulador, y

30 (iv) por lo menos una biguanida polimérica o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de infecciones del oído externo de un mamífero; en donde la biguanida polimérica es un compuesto de la fórmula (III):



35 o un tautómero del mismo, en donde Z está ausente o un grupo de puente divalente y cada Z puede ser igual o diferente a través del polímero;

n es por lo menos 3; y

X³ y X⁴ se seleccionan independientemente de -NH₂, -NH-C(=NH)-NH-CN, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

40 o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de los mismos.

El canal auditivo de un perro medio es largo y complicado y no es por lo tanto auto limpiable. Los perros no son capaces de mantener sus oídos suficientemente limpios para evitar la infección. Los perros que son particularmente susceptibles a infecciones de oído tienden a tener pelo largo y orejas colgantes.

Una dificultad adicional para el tratamiento de infecciones de oído de perros es que una vez las gotas o el líquido se han puesto en los canales auditivos, es un reflejo agitar sus cabezas para retirar el líquido. Es importante tener un lavado de oído o composición que actuará rápidamente luego de la administración al canal auditivo.

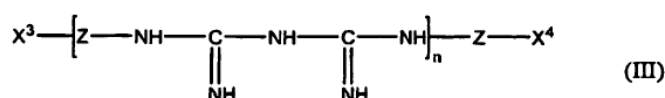
En otra realización preferente se proporciona una composición veterinaria de lavado de oído que comprende:

5 (i) agua,

(ii) un agente quelante,

(iii) un agente regulador, y

(iv) por lo menos una biguanida polimérica o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; en donde por lo menos está presente una biguanida polimérica en la composición en una cantidad de entre 0.02% a 0.5% p/p; en donde la biguanida polimérica es un compuesto de la fórmula (III):



o un tautómero del mismo, en donde Z está ausente o un grupo de puente divalente y cada Z puede ser igual o diferente a través del polímero;

n es por lo menos 3; y

15 X^3 y X^4 se seleccionan independientemente de $-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NH-CN$, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de los mismos.

Preferiblemente la biguanida polimérica es PHMB, el agente quelante es EDTA tetrasodio o disodio y el agente regulador es Tris.

20 En todavía otra realización preferente, se proporciona una composición veterinaria para lavado de oído que comprende:

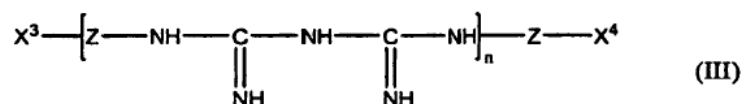
(i) agua,

(ii) un agente quelante,

(iii) un agente regulador,

25 (iv) por lo menos una biguanida polimérica o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y

(v) conservante; en donde el componente (iv) está presente en una concentración en el rango de entre 0.02% a 0.5% p/p de la composición; y en donde por lo menos está presente una biguanida polimérica en la composición en una cantidad de entre 0.02% a 0.5% p/p; en donde la biguanida polimérica es un compuesto de la fórmula (III):



30 o un tautómero del mismo, en donde Z está ausente o un grupo de puente divalente y cada Z puede ser igual o diferente a través del polímero;

n es por lo menos 3; y X^3 y X^4 se seleccionan independientemente de $-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NH-CN$, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

35 o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de los mismos.

Breve Descripción de las Figuras

5 La Figura 1 es una representación gráfica de la reducción promedio en Número de *Pseudomonas aeruginosa* (R%) para una composición de polihexinida/Tris/EDTA comparada con una composición de Tris/EDTA en periodos de exposición de 15 y 30 segundos.

La Figura 2 es una representación gráfica de la reducción promedio en números de *Staphylococcus intermedius* (R%) para una composición de polihexinida/Tris/EDTA comparada con una composición de Tris/EDTA en periodos de exposición de 15 y 30 segundos.

10 La Figura 3 es una representación gráfica de la reducción promedio en números de *Malassezia pachydermatis* (R%) para una composición de polihexinida/Tris/EDTA comparada con una composición de Tris/EDTA en periodos de exposición de 15 segundos.

La Figura 4 es una representación gráfica de la reversión de susceptibilidad antibiótica in vitro para *Pseudomonas aeruginosa* expuesto a una formulación para el lavado de oídos que contiene la composición de polihexinida/Tris/EDTA comparada con una composición de Tris/EDTA.

15 La Figura 5 es una representación gráfica de la reversión de susceptibilidad antibiótica in vivo para *Pseudomonas aureginosa* expuestas a una formulación para lavado de oídos que contienen la composición polihexinida/Tris/EDTA comparado con una composición de Tris/EDTA.

20 Aquellos expertos en la técnica apreciarán que la invención descrita en la presente patente es susceptible a variaciones y modificaciones diferentes a aquellas descritas. Cabe entender que la invención incluye todas tales variaciones y modificaciones que caen dentro de la invención.

La invención ahora se describirá con referencia a los siguientes ejemplos que se incluyen solo para propósito de ilustración y no pretenden limitar la generalidad de la invención descrita aquí anteriormente.

Ejemplos

Composición 1

Componente	g/L
Tris	6.05
EDTA disodio	1.20
Cosmocil CQ™	1.0
Propilenglicol	20.0
Polisorbato 20	2.0
Ácido fosfórico	a pH 8.0
Agua purificada	a 1L

25

Se agrega Tris, EDTA disodio, cosmocil CQ™, Polisorbato 20 y propilenglicol a aproximadamente 750 g de agua purificada y se agita hasta que se disuelve. Se ajusta a pH 8.0 con ácido fosfórico. Se agrega balance de agua purificada a masa final de 1L.

Composición 2

Componente	g/L
Tris	6.05
EDTA disodio	1.20
Cosmocil CQ™	1.0

30

ES 2 369 670 T3

(continuación)

Componente	g/L
Polisorbato 20	2.0
Ácido fosfórico	a pH
Polisorbato 20	8.0
Agua	2.0
purificada	a 1L

5 Se agrega Tris, EDTA disodio, cosmocil CQ™, Polisorbato 20 a aproximadamente 750g de agua purificada y se agita hasta que se disuelve. Se ajusta a pH 8.0 con ácido fosfórico. Se agrega balance de agua purificada en masa final de 1L.

Composición 3

Componente	g/L
Tris	300
EDTA disodio	125
Clorhexidina gluconato	135
(como solución al 20%)	
Agua purificada	a 250 g

Se agrega Tris, EDTA disodio, clorhexidina gluconato a aproximadamente 200g de agua purificada y se agita hasta que se disuelve. Se agrega todo balance de agua purificada en masa final de 250g. pH final de 8.7.

10

Composiciones 4-8

g/L	Composición 4	Composición 5	Composición 6	Composición 7	Composición 8
Tris	6.05	--	--	--	--
Bis-Tris	--	10.5	--	--	--
BTP	--	--	14.1	--	--
AMPD	--	--	--	5.3	--
AMP	--	--	--	--	4.5
Edetato disodio	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
Ácido clorhídrico (concentrado)	a pH 6.7	a pH 7.0	a pH 6.9	a pH 6.8	a pH 6.8
Etil parabeno	1.0	10.3.0	1.0	1.0	1.0
Propil parabeno	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Propilenglicol	50	50	50	50	50

ES 2 369 670 T3

(continuación)

g/L	Composición 4	Composición 5	Composición 6	Composición 7	Composición 8
Cocoamidopropil betaína al 30%	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Cosmocil CQ	10	10	10	10	10
Agua purificada	a 1L	a 1L	a 1L	a 1L	a 1L

- 5 Se disuelven agentes reguladores y edetato disodio en agua purificada. Se ajusta el pH a cerca de un pH neutro con ácido clorhídrico. Se disuelven los parabenos en propilenglicol y se agrega al volumen. Se agrega cocamidopropil betaína. Se agrega Cosmocil CQ. Se agrega en volumen y se revisa el pH.

Composición Comparativa 1 (Comprada como Dermapet TrizEDTA)

Componente	mg
Tris	533
EDTA disodio	141
trisHCl	176
Agua purificada	a 112 ML

Se mezclan Tris, EDTA disodio y trisHCl y se muelen. La mezcla molida se agrega a una botella y se agrega 112 mL de agua. La botella se agita durante 10 segundos para disolver y luego se deja reposar durante 2 horas. El pH está entre 7.9 y 8.1.

- 10 Composición Comparativa 2 (Comprada como DVM Pharmaceuticals T8 Solution™)

Componente	g/L
Tris	4.7
Tris HCl	4.3
EDTA tetrasodio	1.3
Nonoxinol 12	5.0
PPG 12 / PEG 50	5.0
Alcohol bencílico	12.0
Agua purificada	hasta 1L

Se agregan EDTA tetrasodio, Tris, Tris HCl, alcohol bencílico, nonoxinol 12, y polipropilenglicol 12 (PPG 12) y polietilenglicol 50 (PEG 50) en forma de etapas a un beaker de agua con agitación. El pH se ajusta a 8.5 y el volumen se hace con un 1L, con agua.

Ejemplo 1

- 15 Se obtienen veinte bacterias *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de la Universidad y laboratorios comerciales que reciben muestras de casos clínicos. Se seleccionan los aislados para resistencia máxima a los antibióticos usuales disponibles en la práctica clínica. Se exponen cuatro mililitros de dos formulaciones Tris EDTA, Composición 1 y Composición Comparativa 1, con un inóculo de 1mL que contiene (en promedio) 10^8 unidades formadoras de colonia (CFU) por mL de los organismos para un grado específico y tiempo variante. El conteo vivo (mediante dilución en Regulador de PBS con lecitina en CFU) después del tiempo de tratamiento se calcula al subcultivar un volumen específico en medio de crecimiento y se cultiva en una incubadora a 37°C durante 24 horas.
- 20

Los resultados se expresan como %R. El $R\% = 100(1 - T_a / C_{ax} C_b / T_b)$ donde R = reducción en números de microbios debido a tratamiento. t_a = conteo medio en el grupo de tratamiento después de tratamiento. T_b = Conteo medio en el

grupo de tratamiento antes de tratamiento. Ca = conteo medio en el grupo de control después de tratamiento. Cb =
 Conteo medio en el grupo de control antes de tratamiento de materiales y métodos.

5 Los resultados se muestran en la Figura 1. La Figura 1 muestra una reducción rápida y significativa en números de
 microbios cuando los micro-organismos se exponen en la Composición 1 que comprende Tris, EDTA y polihexanida,
 cuando se compara con la exposición con Composición Comparativa 1 que es un producto Tris/EDTA.

Ejemplo 2

Se obtienen cinco bacterias Staphylococcus aisladas de la Universidad y laboratorios comerciales que reciben
 muestras de casos clínicos.

10 Se exponen cuatro milímetros de dos formulaciones Tris EDTA, Composición 1 y Composición Comparativa 1, con
 un inóculo de 1mL que contiene (en promedio) 10^8 unidades formadoras de colonia (CFU) por mL de organismos
 durante un tiempo variable y graduado específico. Se calcula el conteo vivo (mediante dilución en Regulador PBS
 con lecitina en CFU) después del tiempo de tratamiento al subcultivar un volumen específico en medio de
 crecimiento y se cultiva en una incubadora a 37°C durante 24 horas.

Los resultados se expresan como %R, como se bosqueja en el Ejemplo 1 anterior.

15 Los resultados se muestran en la Figura 2.

La Figura 2 muestra una reducción rápida y significativa en números de microbios cuando los micro-organismos se
 exponen a la Composición 1 que comprende Tris, EDTA y polihexanida, cuando se compara con exposición con la
 Composición Comparativa 1 que es un producto Tris/EDTA.

Ejemplo 3

20 Se obtiene una levadura Malassezia pachydermatis aislada obtenida de un laboratorio comercial que recibe
 muestras de casos clínicos.

25 Se exponen cuatro milímetros de dos formulaciones Tris EDTA, Composición 1 y Composición Comparativa 1, con
 un inóculo de 1mL que contiene (en promedio) 10^5 unidades formadoras de colonia (CFU) por mL de organismos
 durante un tiempo variable y graduado específico. Se calcula el conteo vivo (mediante dilución en Regulador PBS
 con lecitina en CFU) después del tiempo de tratamiento al subcultivar un volumen específico en medio de
 crecimiento y se cultiva en una incubadora 37°C durante 48-72 horas.

Los resultados se expresan como %R, como se describe en el Ejemplo 1.

Los resultados se muestran en la Figura 3.

30 La Figura 3 muestra una reducción rápida y significante en números de levadura cuando los micro-organismos se
 exponen a la Composición 1 que comprende Tris, EDTA y polihexanida, cuando se compara con la exposición con la
 Composición Comparativa 1 que es un producto Tris/EDTA.

Ejemplo 4

Los organismos que sobreviven del Ejemplo 1 anterior luego se prueban para susceptibilidad antimicrobiana
 mediante el Método de Difusión de Disco de Kirby-Bauer de acuerdo con el Comité

35 Nacional para Estándares Clínicos (NCC 1990 MA-A4). Los Discos de Sensibilidad Antibiótica: Ciprofloxacina (CIP),
 Amicacina (AK), Neomicina (N), Enrofloxacin (ENR), Polimixina B (PB), Cloramfenicol (C), Gentamicina (GN),
 Clavulox (AMC), Ticarcilina (TIC), Framicetina (FY), Trimetoprima (SXT), y Cefotaxima (CTX).

40 La prueba de susceptibilidad antimicrobiana se expresa de acuerdo con el Método de Difusión de Disco der Kirby-
 Bauer y es el método estandarizado por el Comité Nacional para los Estándares de Laboratorio Clínico (NCCLS,
 1990, MA-A4). Se expresa el % de aislados que cambian de resistente a un estado más susceptible.

Los resultados se muestran en la Figura 4 e indican que existe un incremento significativo en la sensibilidad de los
 micro-organismos a los antibióticos después de tratamiento con la Composición 1 cuando se compara con la
 sensibilidad de los micro-organismos tratados con la Composición Comparativa 1.

Ejemplo 5

5 Se pretratan diez pacientes caninos con otitis externa por Pseudomonas resistente que han fallado los tratamientos convencionales con la Composición 1 o la Composición Comparativa 1. Se obtienen muestras de cultivo para prueba de sensibilidad antibiótica antes y después de enjuagar el canal auditivo con la solución. Los oídos luego se tratan de nuevo con medicación convencional similar a aquella utilizada en el Ejemplo 4.

10 Los resultados se muestran en la Figura 5 e indican que hubo un incremento significativo en la susceptibilidad de los microorganismos de Pseudomonas que infectan los oídos de los perros cuando se tratan con la Composición 1 comparado con la sensibilidad de los micro-organismos que infectan los oídos de los perros tratados con la Composición Comparativa 1. No se observan efectos adversos u ototoxicidad cuando los perros se tratan con la Composición 1.

Ejemplo 6

Se obtienen cuatro bacterias Pseudomonas aeruginosa aisladas de universidad y laboratorios comerciales que reciben muestras de casos clínicos. Se seleccionan los aislados para resistencia máxima a los antibióticos usuales disponibles en la práctica clínica.

15 Se exponen cuatro milímetros de tres formulaciones Tris EDTA, Composición 4, Composición Comparativa 1 y Composición Comparativa 2, con un inóculo de 1 mL que contiene (en promedio) 10^8 unidades formadoras de colonia (CFU) por mL de organismos durante un tiempo variable y graduado específico. Se calcula el conteo vivo (mediante dilución en Regulador PBS con lecitina en CFU) después del tiempo de tratamiento al subcultivar un volumen específico en medio de crecimiento y se cultiva en una incubadora a 37° C durante 24 horas.

20 Los resultados se expresan como %R como se bosqueja en el Ejemplo 1.

Los resultados se muestran en la Tabla 1. La Tabla 1 muestra una reducción rápida y significativa en los números de microbios cuando los microorganismos que se exponen a la Composición 4, que comprende Tris, EDTA y polihexanida cuando se compara con las Composiciones Comparativas que son los productos Tris/EDTA.

Tabla 1

Pseudomonas aeruginosa			
%R	Composición 4	Composición Comparativa 1	Composición Comparativa 2
15 segundos	99.95	47.21	89.55
30 segundos	99.95	38.73	91.58

25

Ejemplo 7

Se obtienen dos bacterias Staphylococcus intermedius aisladas de la Universidad y laboratorios comerciales que reciben muestras de casos clínicos.

30 Se exponen cuatro milímetros de tres formulaciones Tris EDTA, Composición 4, Composición Comparativa 1 y Composición Comparativa 2, con un inóculo de 1 mL que contiene (en promedio) 10^8 unidades formadoras de colonia (CFU) por mL de organismos durante un tiempo variable y graduado específico. Se calcula el conteo vivo (mediante dilución en Regulador PBS con lecitina en CFU) después del tiempo de tratamiento al subcultivar un volumen específico en medio de crecimiento y se cultiva en una incubadora a 37° C durante 24 horas.

Los resultados se expresan como %R, como se bosqueja en el Ejemplo 1 anterior.

35 Los resultados se muestran en la Tabla 2. La Tabla 2 muestra una reducción rápida y significativa en los números de microbios cuando los microorganismos que se exponen a la Composición 4, que comprende Tris, EDTA y

polihexanida cuando se compara con exposición con la Composición Comparativa 1 o 2 que son los productos Tris/EDTA.

Tabla 2

Staphylococcus intermedius			
%R	Composición 4	Composición Comparativa 1	Composición Comparativa 2
15 segundos	100.00	14.87	16.58
30 segundos	100.00	9.03	31.08

5 **Ejemplo 8**

Se obtienen dos bacterias Pseudomonas aeruginosa aisladas de la Universidad y laboratorios comerciales que reciben muestras de casos clínicos. Se seleccionan los aislados para resistencia máxima a los antibióticos usuales disponibles en la práctica clínica.

10 Se exponen cuatro milímetros de cinco formulaciones Tris EDTA, Composición 4, Composición 5, Composición 6, Composición 7, y Composición 8, con un inóculo de 1 mL que contiene (en promedio) 10^8 unidades formadoras de colonia (CFU) por mL de organismos durante un tiempo variable y graduado específico. Se calcula el conteo vivo (mediante dilución en Regulador PBS con lecitina en CFU) después del tiempo de tratamiento al subcultivar un volumen específico en medio de crecimiento y se cultiva en una incubadora a 37° C durante 24 horas.

Los resultados se expresan como %R como se bosqueja en el Ejemplo 1.

15 Los resultados se muestran en la Tabla 3. La Tabla 3 no muestra diferencia en la reducción en los números de microbios cuando los microorganismos que se exponen a las composiciones comprenden EDTA y polihexanida e incluyen un rango de alcohol amino o reguladores aminopoliol.

Tabla 3

Pseudomonas aeruginosa		
	%R 15 segundos	%R 30 segundos
Composición 4	99.91	99.90
Composición 5	99.90	99.97
Composición 6	99.91	99.98
Composición 7	100.00	99.97
Composición 8	99.99	100.00

20 **Ejemplo 9**

Se obtienen dos bacterias Proteus spp. aisladas de la Universidad y laboratorios comerciales que reciben muestras de casos clínicos.

25 Se exponen cuatro milímetros de tres formulaciones Tris EDTA, Composición 4, Composición Comparativa 1 y Composición Comparativa 2, con un inóculo de 1 mL que contiene (en promedio) 10^8 unidades formadoras de colonia (CFU) por mL de organismos durante un tiempo variable y graduado específico. Se calcula el conteo vivo

(mediante dilución en Regulador PBS con lecitina en CFU) después del tiempo de tratamiento al subcultivar un volumen específico en medio de crecimiento y se cultiva en una incubadora a 37° C durante 24 horas.

Los resultados se expresan como %R, como se bosqueja en el Ejemplo 1 anterior.

- 5 Los resultados se muestran en la Tabla 4. La Tabla 4 muestra una reducción rápida y significativa en los números de microbios cuando los microorganismos que se exponen a la Composición 4, que comprende Tris, EDTA y polihexanida cuando se compara con exposición con las Composiciones Comparativas 1 o 2 que son los productos Tris/EDTA.

Tabla 3

Proteus spp.			
%R	Composición 4	Composición Comparativa 1	Composición Comparativa 2
15 segundos	33.41	14.12	21.39
30 segundos	46.82	20.67	16.68

10 **Ejemplo 10**

Se obtienen dos bacterias *Escherichia coli* aisladas de la Universidad y laboratorios comerciales que reciben muestras de casos clínicos.

- 15 Se exponen cuatro milímetros de tres formulaciones Tris EDTA, Composición 4, Composición Comparativa 1 y Composición Comparativa 2, con un inóculo de 1 mL que contiene (en promedio) 10^8 unidades formadoras de colonia (CFU) por mL de organismos durante un tiempo variable y graduado específico. Se calcula el conteo vivo (mediante dilución en Regulador PBS con lecitina en CFU) después del tiempo de tratamiento al subcultivar un volumen específico en medio de crecimiento y se cultiva en una incubadora a 37° C durante 24 horas.

Los resultados se expresan como %R, como se bosqueja en el Ejemplo 1 anterior.

- 20 Los resultados se muestran en la Tabla 5. La Tabla 5 muestra una reducción rápida y significativa en los números de microbios cuando los microorganismos que se exponen a la Composición 4, que comprende

Tris, EDTA y polihexanida cuando se compara con exposición con las Composiciones 1 o 2 Comparativas que son los productos Tris/ EDTA.

Tabla 5

<i>Escherichia coli</i>			
%R	Composición 4	Composición Comparativa 1	Composición Comparativa 2
15 segundos	100.00	19.81	34.23
30 segundos	100.00	13.90	4.83

Ejemplo 11

Se obtienen dos levaduras *Malassezia pachydermatis* aisladas de un laboratorio comercial que recibe las muestras de casos clínicos.

5 Se exponen cuatro milímetros de tres formulaciones Tris EDTA, Composición 4, Composición Comparativa 1 y Composición Comparativa 2, con un inóculo de 1 mL que contiene (en promedio) 10^5 unidades formadoras de colonia (CFU) por mL de organismos durante un tiempo variable y graduado específico. Se calcula el conteo vivo (mediante dilución en Regulador PBS con lecitina en CFU) después del tiempo de tratamiento al subcultivar un volumen específico en medio de crecimiento y se cultiva en una incubadora a 37° C durante 48-72 horas.

10 Los resultados se expresan como %R, como se describe en el Ejemplo 1.

Los resultados se muestran en la Tabla 6. La Tabla 6 muestra una reducción rápida y significativa en los números de levadura cuando los microorganismos que se exponen a la Composición 4 que comprende Tris, EDTA y polihexanida cuando se compara con exposición con las Composiciones 1 o 2 Comparativas que son los productos Tris/EDTA.

15 Tabla 6

Malassezia pachydermatis			
%R	Composición 4	Composición Comparativa 1	Composición Comparativa 2
15 segundos	99.06	37.07	0.00
30 segundos	100.00	74.58	22.78

Ejemplo 12

20 Los organismos que sobreviven del Ejemplo 6 anterior luego se prueban para susceptibilidad antimicrobiana mediante el Método de Difusión de Disco de Kirby-Bauer de acuerdo con el Comité Nacional para los Estándares Clínicos (NCC 1990 MA-A4). Los Discos de Sensibilidad Antibiótica: Amicacina (AK), Neomicina (N), Enrofloxacin (ENR), Polimixina B (PB), Gentamicina (GN), Ticarcillina (TIC), y Framicetina (FY).

La prueba de susceptibilidad antimicrobiana que se expresa de acuerdo con el Método de Difusión de Disco de Kirby-Bauer es el método estandarizado por el Comité Nacional para los Estándares de Laboratorio Clínicos (NCCLS, 1990, MA-A4). Se expresa el % de aislados que cambian de resistentes a un estado más susceptible.

25 Los resultados se muestran en la Tabla 7 e indican que existe un incremento significativo en la sensibilidad del micro-organismo a los antibióticos después de tratamiento con la Composición 4 que comprende Tris, EDTA y polihexanida cuando se compara con la sensibilidad de los micro-organismos tratados con las Composiciones 1 o 2 Comparativas que son los productos Tris/EDTA.

Tabla 7

Pseudomonas aeruginosa			
	Composición 4	Composición Comparativa 1	Composición Comparativa 2
% de reversión promedio	23	5	14

30

Ejemplo 13

5 Una composición de tris EDTA polihexanida, como se describe aquí, la Composición Comparativa 1 y la Composición Comparativa 2, se prueban para eficacia del conservante antimicrobiano utilizando BP 2003 Apéndice XVI C y los resultados se resumen en la Tabla 8. En contraste a las Composiciones 1 y 2 Comparativas, Composición 4, la composición de tris EDTA polihexanida, cumple con los requerimientos del conservante antimicrobiano BP (Criterio A).

Tabla 8

Eficacia de conservación antimicrobiana

10 Criterios de aceptación para BP 2003- Criterios A de Preparación del Oído

Staphylococcus aureus

Formulación de Enjuague de Oído	Log cfu/ml			
	Inóculo/ ml de Formulación	6 horas	24 horas	28 días
Composición 4	6.18	pasa	pasa	pasa
Composición Comparativa 1	7.94	pasa	pasa	pasa
Composición Comparativa 2	7.94	pasa	pasa	pasa

Pseudomonas aeruginosa

Formulación de Enjuague de Oído	Log cfu/ml			
	Inóculo/ ml de Formulación	6 horas	24 horas	28 días
Composición 4	5.97	pasa	pasa	pasa
Composición Comparativa 1	5.97	pasa	pasa	pasa
Composición Comparativa 2	5.97	pasa	pasa	pasa

Candida albicans

Formulación de Enjuague de Oído	Log cfu/ml		
	Inóculo/ ml de Formulación	7 días	28 días
Composición 4	6.15	pasa	pasa
Composición Comparativa 1	6.18	pasa	pasa
Composición Comparativa 2	6.18	pasa	pasa

Aspergillus niger

Formulación de Enjuague de Oído	Log cfu/ml		
	Inóculo/ ml de Formulación	7 días	28 días
Composición 4	6.15	pasa	pasa
Composición Comparativa 1	5.84	falla	falla
Composición Comparativa 2	5.84	falla	pasa

Referencias:

- Ashworth C.D. and Nelson D.R., 1990, Antimicrobial potentiation of irrigation solutions containing tris-(hydroxymethyl) aminomethane-EDTA, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 197(11), 1513-1514.
- Aursnes J. 1981 a. Vestibular damage from chlorhexidine in guinea pigs. *Acta Otolaryngology* 92. 89-100.
- Aursnes J. 1981 b. Cochlear damage from chlorhexidine in guinea pigs. *Acta Otolaryngology* 92. 259-271.
- 5 Block S.S., 2001 *Disinfection, Sterilization and Preservation*. Chapter 2 DEFINITION of TERMS in the 5th edition published by LIPINCOTT WILLIAMS & WILKINS page 19 to 31.
- East G.C., McIntyre J.E., Shao J., 1997, *Polymer*, 38(15), 3973-3984
- Facia A.M., Marfei G., Re G., 1997, Potentiating effect of EDTA-Tris on the activity of antibiotics against resistant bacteria associated with otitis, dermatitis and cystitis, *J. Small Animal Practice*, 38, 243-245.
- 10 Facia A.M., Nebbia P., Re G., 1993, Potentiation of the in-vitro activity of some antimicrobial agents against selected Gram-negative bacteria by EDTA-tromethamine, *Veterinary Research Communication*, 17, 77-84.
- Farrg R.K., Mrha S., 2003, Antimicrobial wash and carrier solutions and uses thereof, WO 03/086332.
- Foster A. and DeBoer D., 1998, The role of pseudomonas in canine ear disease, *Compendium on Continuing Education*, 20(8), 909-918.
- 15 Gotthelf N., 2003, evaluation of the in-vitro effects of tris-EDTA on the minimum inhibitory concentration (MIC) of enrofloxacin against ciprofloxacin resistant *Pseudomonas aureginosa*, *Proceedings of the 19th Annual Congress of ESUD/ECVD, Tenerife, 2003*, p145.
- Green C., 1984, The clinical use of topical buffered EDTA solutions in the treatment of Gram negative bacterial infections of dogs and cats. *Antimicrobial chemotherapy in 'Clinical Microbiology of Infectious Diseases of the Cat and Dog*, p171, Saunders, Philadelphia.
- 20 Harper W.E.S. and Epis J.A., 1987, Effect of Chlorhexidine/EDTA/Tris against bacterial isolates from clinical specimens, *Microbios*, 51, 107-112.
- Harvey R.G., Harari J., Delauche A.J., 2001, *Ear Diseases of the Dog and Cat*, Manson Publishing, page 216.
- Ikedo T., Yamaguchi H., Tazuke S., 1984, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 26(2), 139-144.
- 25 Izatt R.M., Pawlak K., Bradshaw J.S., 1995, Thermodynamic and Kinetic data for Macrocycle Interaction with cations, anions and neutral molecules, *Chem. Rev.*, 95, 1261.
- Kirby-Bauer disc diffusion method is the standardised method by the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS, 1990, MA-A4) in Quinn P.J., Carter, M.E. Merchant S.R., 1994, Ototoxicity, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 24(5), 976.
- 30 Merchant S.R., Neer, T.M., Tedford, B.L., Twedt A.C., Cheramie P.M., Strain G.M., 1993, Ototoxicity Assessment of a chlorhexidine otic preparation in dogs, *Progress in Veterinary Neurology*, 4(3), 72-75.
- Neer T.M., 1982, Otitis media, *Compendium of continuing Education*, Vol4, p410-417 Facia A.M., Nebbia P., Re G., 1993, *Veterinary Research Communication*, Vol 17, 77-84.
- 35 Paterson S., 2003 *New Concepts in Ear Cleaning TrizEDTA (EDTA tris) DermaPet articles of Interest*. Found at: <http://www.dermapet.com/articles/new-concepts.html>
- Pearman J.W., Bailey M., Harper W.E.S., 1988, Comparison of the Efficacy of "Trisdine" and Kanamycin - Colistin Bladder Instillations in Reducing Bacteriuria during Intermittent Catheterisation of Patients with Acute Spinal Cord Trauma, *British J. of Urology*, 62, 140-144.
- 40 Quinn P.J., Carter M.E., *Antimicrobial Agents in: Clinical Veterinary Microbiology*, editors Markey B., Carter G.R., 1994, Mosby-Yearbook Europe Ltd., 95-102.

Rohn G.N., Meyerhoff W.L., Wright C.G., 1993, Ototoxicity of Topical Agents, Otolaryngology Clinics of North America, 26(5), 747-758.

5 Sparkes t.a., Kemp D.T., Wooley R.E., Gibbs P.S., 1994, Antimicrobial effects of combinations of EDTA-Tris and amikacin or neomycin on the microorganism associated with Otitis externa in dogs, Veterinary Research Communications, 18, 241-249.

Willoughby K., 1989. Chlorhexadine and ototoxicity in cats. Veterinary Record 124 page 547.

Wooley R.E., Jones M.S., Gilbert J.P., Shotts E.B., 1983a, In-vitro effect of combinations of anti-microbial agents and EDTA-tromethamine on certain Gram positive bacteria, American Journal of Veterinary Research, 44(11), 2167-2169.

10 Wooley R.E., Jones M.S., 1983b, Action of EDTA-TRIS and antimicrobial agent combinations on selected pathogenic bacteria, Veterinary Microbiology, 8, 271-280.

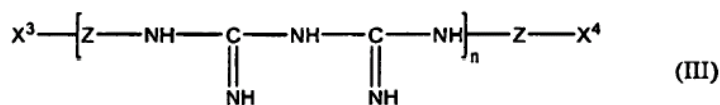
REIVINDICACIONES

1. Un uso de

(i) un agente quelante,

5 (ii) un agente regulador, y

(iii) por lo menos una biguanida polimérica o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de infecciones del oído externo de un mamífero; en donde la biguanida polimérica es un compuesto de la fórmula (III):



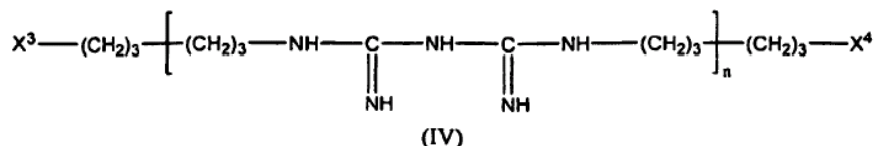
10 o un tautómero del mismo, en donde Z está ausente o un grupo de puente divalente y cada Z puede ser igual o diferente a través del polímero;

n es por lo menos 3; y

X^3 y X^4 se seleccionan independientemente de $-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NH-CN$, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de los mismos.

15

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la biguanida polimérica es un compuesto de la fórmula (IV):



20 o un tautómero del mismo, en donde n es un entero de 3 a 500 y X^3 y X^4 se seleccionan independientemente de $-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NH-CN$, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde en el compuesto de la fórmula (IV), n tiene un valor promedio de 3 a 15.

25 4. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente quelante se selecciona de ácidos aminocarboxílicos, deferoxamina, dimercaprol, citrato, penicilamina, poliéteres macrocíclicos y bisfosfonatos y sus sales y mezclas de los mismos.

5. Uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el agente quelante es EDTA disodio, EDTA trisodio, EDTA tetrasodio, EDTA dipotasio, EDTA tripotasio, EDTA de litio, EDTA dilitio, EDTA de amonio, EDTA diamonio y EDTA disodio de calcio.

30 6. Uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el agente quelante es EDTA disodio.

7. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el agente regulador se selecciona de trietilamina, trietilenotetramina, tetraetilenodiamina, tetrametilenodiamina, N,N'-dietil-N,N'-bis (sulfopropil) - etilenodiamina, N,N'-diethylpiperazina, piperazina-N,N'-bis(ácidos alquilsulfónicos), ácidos (N -morfolino) alquilsulfónicos, 2-aminoetanol, 2-amino -2- metil -1- propanol, trietanolamina, tris (hidroximetil) aminometano, 2-amino -2- metil -1,3- propanodiol, bis- (2-hidroxietil) imino-tris (hidroximetil) metano, 2-dimetilamino -2- metil -1- propanol, 2-amino -2- etil -1,3- propanodiol y 1,3-bis(tris [hidroximetil] metilamino) propano, ácido N,N- bis (2-hidroxietil) -2- aminoetanosulfónico, ácido N-[tris (hidroximetil) metil] -3- aminopropanosulfónico, N,N-Bis (2-

35

hidroxietil) glicina, N,N-Bis (2-hidroxietil) taurina, dietanolamina, trietanolamina N-tris (hidroximetil) metilglicina y sales de los mismos y mezclas de los mismos.

8. Uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el agente regulador es tris (hidroximetil) aminometano y/o sales de los mismos.

5 9. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende adicionalmente la etapa de administrar un antibiótico al mamífero.

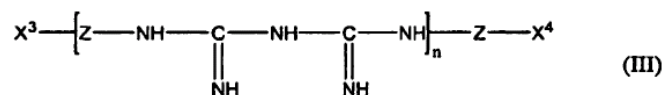
10. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el mamífero es un perro.

11. Una composición farmacéutica o veterinaria para el lavado de oído que comprende:

(i) un agente quelante,

10 (ii) un agente regulador, y

(iii) por lo menos una biguanida polimérica o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde por lo menos está presente una biguanida polimérica en la composición en una cantidad de entre 0.02% a 0.5% p/p; en donde la biguanida polimérica es un compuesto de la fórmula (III):



15 o un tautómero del mismo, en donde Z está ausente o un grupo de puente divalente y cada Z puede ser igual o diferente a través del polímero;

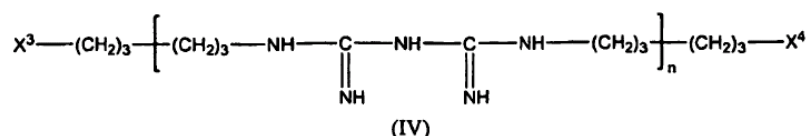
n es por lo menos 3; y

X^3 y X^4 se seleccionan independientemente de $-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NH-CN$, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

20

o una sal farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de los mismos.

12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la biguanida polimérica es un compuesto de la fórmula (IV):



25 o un tautómero del mismo, en donde n es un entero de 3 a 500 y X^3 y X^4 se seleccionan independientemente de $-NH_2$, $-NH-C(=NH)-NH-CN$, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12, en donde en el compuesto de la fórmula (IV), n tiene un valor promedio de 3 a 15.

14. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde el agente quelante se selecciona de ácidos aminocarboxílicos, deferoxamina, dimercaprol, citrato, penicilamina, poliéteres macrocíclicos y bisfosfonatos y sus sales farmacéuticamente y veterinariamente aceptables.

35 15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el agente quelante es EDTA disodio, EDTA trisodio, EDTA tetrasodio, EDTA dipotasio, EDTA tripotasio, EDTA de litio, EDTA dilitio, EDTA de amonio, EDTA diamonio y EDTA disodio de calcio.

16. Una composición de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el agente quelante es EDTA disodio.

- 5 17. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, en donde el agente regulador se selecciona de trietilamina, trietilenotetramina, tetraetilenodiamina, tetrametilenodiamina, N,N'-dietil-N,N'-bis (sulfopropil) -etilenodiamina, N,N'-dietilpiperazina, piperazina-N,N'-bis(ácidos alquilsulfónicos), ácidos (N -morfolino) alquilsulfónicos, 2-aminoetanol, 2-amino -2- metil -1- propanol, trietanolamina, tris (hidroximetil) aminometano, 2-amino -2- metil- 1,3-propanodiol, bis- (2-hidroxietil) imino-tris (hidroximetil) metano, 2-dimetilamino -2- metil -1- propanol, 2- amino -2- etil -1,3- propanodiol y 1,3-bis(tris [hidroximetil] metilamino) propano, ácido N,N-bis (2-hidroxietil) -2- aminoetanosulfónico, ácido N-[tris (hidroximetil) metil] -3- aminopropanosulfónico, N,N-Bis (2-hidroxietil) glicina, N,N-Bis (2-hidroxietil) taurina, dietanolamina, trietanolamina N-tris (hidroximetil) metilglicina y sales farmacéuticamente y veterinariamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.
- 10 18. Una composición de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el agente regulador es tris (hidroximetil) aminometano y/o sales farmacéuticamente y veterinariamente aceptables de los mismos.
19. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18, que comprende adicionalmente un aditivo que mejora la actividad antimicrobiana, en donde el aditivo que mejora la actividad antimicrobiana se selecciona de propilenglicol, glicerina, polipropilenglicoles, polietilenglicoles, un antibiótico o mezcla de los mismos.
- 15 20. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 18, que comprende adicionalmente un agente anti-inflamatorio.
21. Una composición de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el agente anti-inflamatorio se selecciona de corticosteroides y fármacos anti-inflamatorios no esterideos.
- 20 22. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 21 en donde la biguanida polimérica está presente en una cantidad de aproximadamente 0.02% a 0.2% p/p.

Figura 1

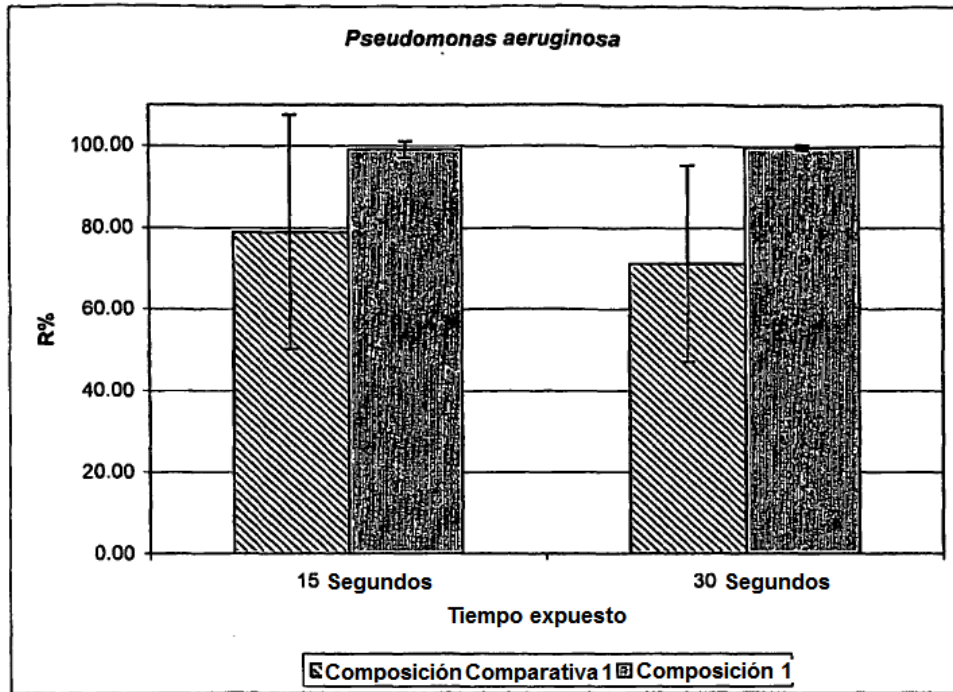
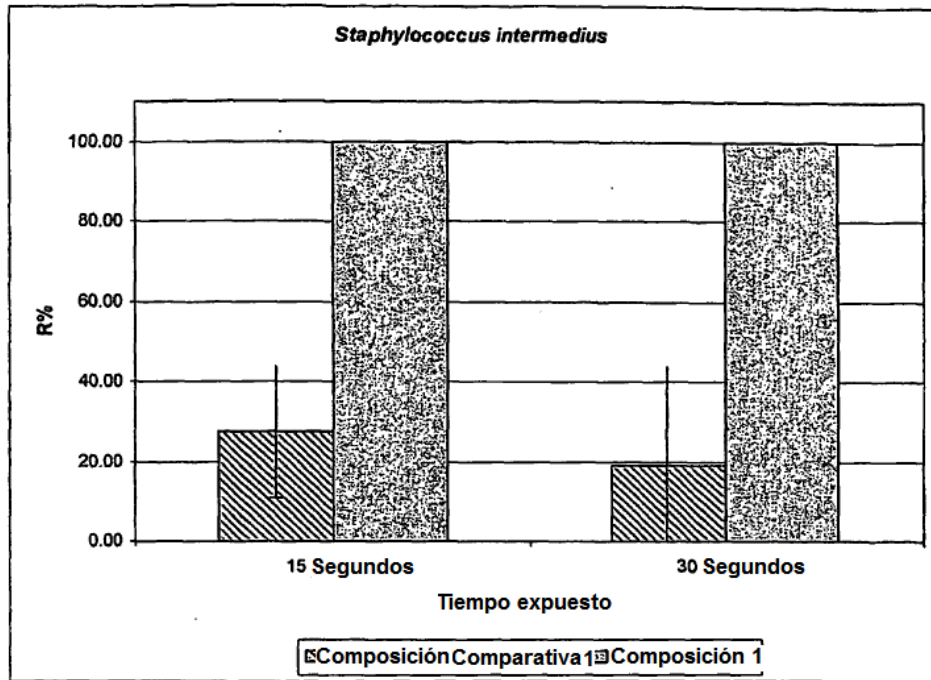


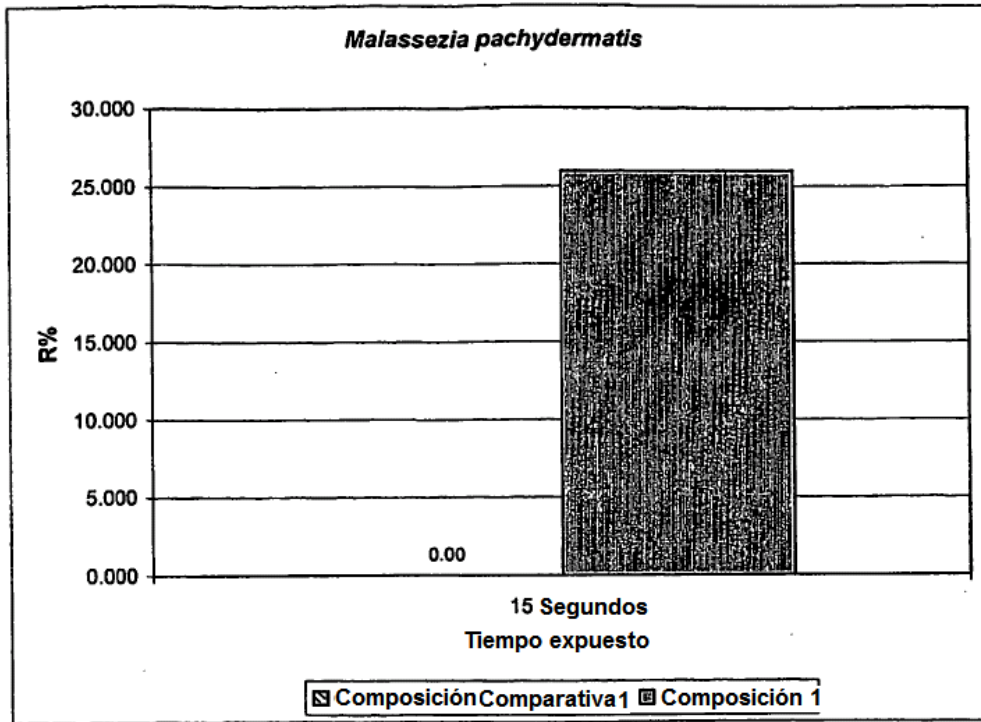
Figura 2



5

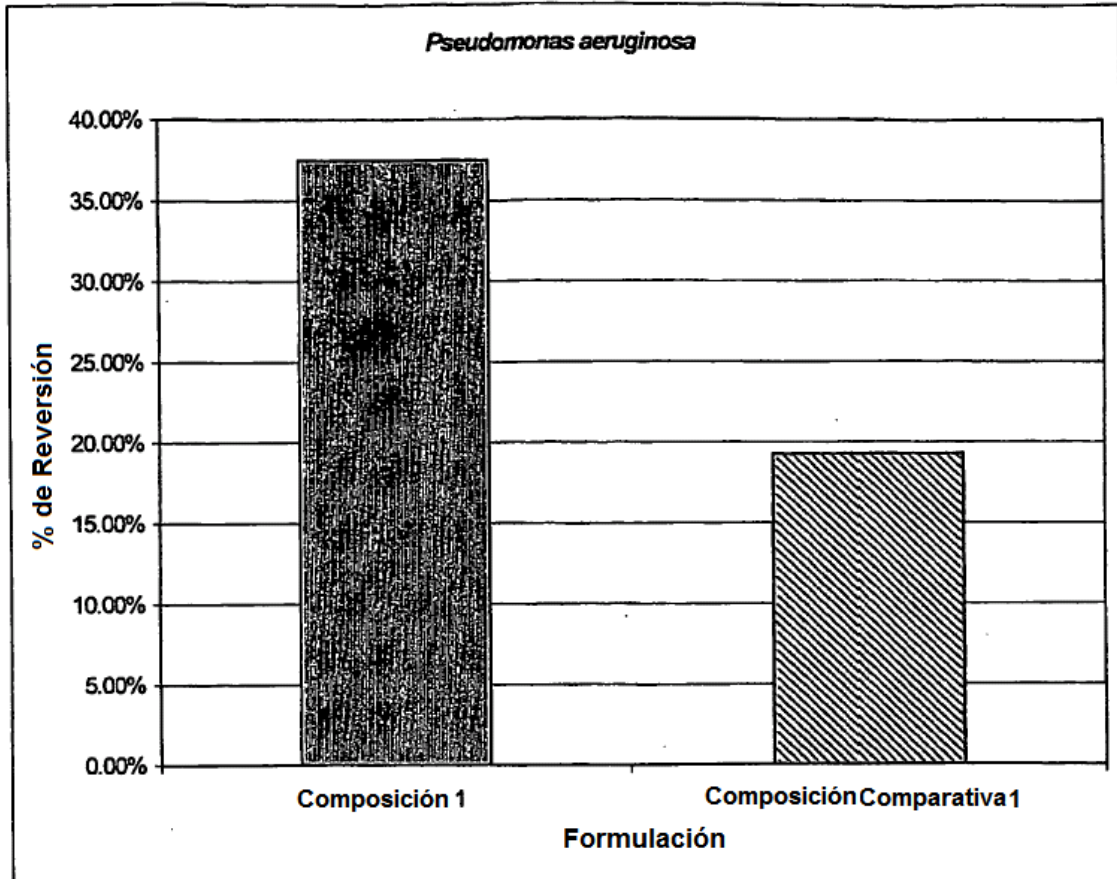
5

Figura 3



5

Figura 4



5

Figura 5

