

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 815**

51 Int. Cl.:
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09756292 .0**
96 Fecha de presentación: **13.11.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2291185**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.03.2011**

54 Título: **Composición de octenidina**

30 Prioridad:
14.11.2008 EP 08450183

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.05.2012

73 Titular/es:
ARTAN HOLDING AG
Landstrasse 40
9495 Triesen, LI

72 Inventor/es:
Aydinoglu, Ahmet Melih

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

ES 2 381 815 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

Composición de octenidina.

5 La presente invención se refiere al campo de las formulaciones desinfectantes y antisépticas, así como a sus aplicaciones.

10 El hidrocloreto de octenidina es un principio activo microbicida, que se utiliza en particular en los antisépticos para la piel, la membrana mucosa y las heridas. Se comercializa bajo el nombre comercial de Octenisept®. Debido a su amplio espectro de acción por un lado y a su buena compatibilidad por otro lado, dicho principio activo adquiere cada vez más importancia en la práctica de los antisépticos y en algunos campos de indicación ya ha sustituido a los principios activos antisépticos tradicionales, tales como clorhexidina, triclosano y PVP-yodo.

15 La octenidina es adsorbida fuertemente por las superficies celulares negativas. Allí reacciona con polisacáridos aniónicos de la pared celular microbiana y los fosfolípidos de la membrana celular, interviene en los sistemas enzimáticos, interfiere en las funciones celulares y conduce a fugas en la membrana de plasma. Esto perturba la función de las mitocondrias. Investigaciones han demostrado una fuerte adherencia a los componentes lipídicos en las membranas celulares (por ejemplo cardiolipina), lo cual explica su alta acción antimicrobiana en combinación con su buena compatibilidad para el epitelio humano y el tejido de heridas. A un tiempo de exposición de 30 min, octenidina es activa en una concentración de 22 y 17 mg/l (= 0,0022% y 0,0017%) contra *E. coli* y *S. aureus*, respectivamente (Kramer A, Müller G; Octenidindihydrochlorid; en: Wallhäußers Praxis der Sterilisation, Desinfektion, Antiseptik und Konservierung; Stuttgart: Thieme; 2007).

20 La octenidina o el dihidrocloreto de octenidina y sus derivados se han descrito en las memorias de patente estadounidenses US nº 4.206.215 y US nº 4.442.125 como sustancia antimicrobiana.

El documento DE 3 925 540 C1 se refiere a una composición antiséptica acuosa que comprende octenidina así como fenoxietanol y/o fenoxipropanol, que se utilizan como solubilizantes.

30 Los documentos DE 10 2004 052 308 A1 y WO 2006/039961 se refieren a pastillas para chupar que comprenden octenidina prevista en una matriz sólida de azúcar. Dicha matriz es una masa sólida de azúcar en el intervalo comprendido entre un 70 y un 99,95% en peso, que sirve de vehículo y cubre el sabor amargo de octenidina.

35 El documento WO 2007/023066 A1 se refiere a una solución de dihidrocloreto de octenidina y un alcohol mono- o dihídrico o glicerol. Dichos alcoholes se consideran como alternativa al fenoxietanol o fenoxipropanol convencional de las preparaciones de dihidrocloreto de octenidina anteriores.

40 El documento WO 2007/031519 A2 se refiere a preparaciones de dihidrocloreto de octenidina en forma de liposomas envolventes. La utilización de liposomas de fosfolípidos tiene por objetivo el de reducir la citotoxicidad de octenidina.

El documento EP 1 683 416 A se refiere a la adición de alcohol a soluciones de octenidina. A formulaciones ejemplares, se adicionó sorbitol o glicerol.

45 El enfoque del documento EP 1 683 417 A son formulaciones de octenidina que comprenden éteres de glicerol determinados. Formulaciones ejemplares contienen glicerol o gluconato sódico como aditivo.

La patente US nº 4.420.484 A se refiere a soluciones de compuestos amino o amonio antimicrobianos. También se muestra octenidina en una formulación que contiene PEG.

50 El documento WO 2007/023066 A se refiere a soluciones de dihidrocloreto de octenidina para la desinfección de heridas y de la membrana mucosa cuyo objetivo era reemplazar aditivos, tales como por ejemplo fenoxietanol, por otros alcoholes. Así, por ejemplo, se ha propuesto adicionar por ejemplo pentano-1,2-diol. Glicerol se menciona como aditivo.

55 Kramer *et al.*, Skin Pharmacology and Physiology 17 (2004): 141-146, se refiere a una investigación para comparar el potencial antiséptico de la octenidina y la polihexanida. El resultado era que la octenidina presentaba una acción más débil que polihexanida y que dicho debilitamiento no se debe a la adición del fenoxietanol presente en Octenisept®.

60 El documento US 2001/03693 A1 describe formulaciones de octenidina con alcoholes monohídricos.

A pesar de las ventajas de la octenidina, sería deseable obtener un preparado que presente acciones mejoradas, en particular en las aplicaciones terapéuticas de los antisépticos para las heridas y la membrana mucosa.

65 Por tanto, la presente invención se refiere en un aspecto a octenidina o a una sal farmacéutica de la misma, en

particular dihidrocloruro de octenidina, destinada a la administración conjunta de octenidina en solución con un polialcohol de la fórmula 1: $(\text{H-CO-OH})_a(\text{HO-C-OH})_b(\text{H-C-H})_c$,

5 en la que a, b, c son números enteros, siendo a+b por lo menos 2, preferentemente por lo menos 3, c se ha seleccionado de entre 0, 1 o un número del intervalo comprendido entre 2 y a+b,

adicionalmente con uno o más grupos aldehído si dichos grupos forman hemiacetales o acetales (cíclicos) con uno de los grupos hidroxilo y/o uno o más grupos ceto, opcionalmente, a modo de acetal (o cetal) con uno de los grupos hidroxilo,

10 opcionalmente, adicionalmente con uno o más grupos carboxílicos si el polialcohol es un hemiacetal o acetal cíclico, preferentemente con tamaños de anillo de 5 a 7 átomos, o un polímero, poliéter o poliéster del mismo, a condición de que, si a+b es 2 o 3, el polialcohol esté presente como polímero, poliéter o poliéster con por lo menos dos unidades de la fórmula 1. En un aspecto particularmente preferido, la presente invención se refiere a una
15 composición farmacéutica que contiene octenidina y glucosa como una mezcla o como ingredientes separados en un kit para la administración conjunta en solución.

Preferentemente, en un aspecto la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una solución de octenidina, preferentemente una solución de dihidrocloruro de octenidina, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y glucosa a una concentración de glucosa comprendida entre un 0,01% y un 12% (p/v), preferentemente entre un 0,1% y un 10%, en particular de forma más preferente entre un 0,5% y un 7,5%, de forma más preferente entre un 2,5% y un 5%, y a una concentración de octenidina comprendida entre un 0,0001% y un 5% (p/p), preferentemente entre un 0,001% y 1%, de forma particularmente preferente entre un 0,002% y un 0,5%, opcionalmente, junto con un vehículo. Objetivos especiales y adicionales de la invención se definirán en las reivindicaciones.

La octenidina es un agente bacteriostático/bactericida de alta eficacia que se utiliza en muchos casos para la limpieza de heridas y en fase preoperatoria para la desinfección del área de operación, en particular como sal de dihidrocloruro. En la mayoría de los casos, se utiliza como solución acuosa en una concentración de un 0,1% (p/v) o como dilución 1:1 con $\text{NaCl}_{\text{fisiol}}$. Sin embargo, su excelente inhibición de las procariotas presenta también ciertas desventajas para el crecimiento de las células eucarióticas, las cuales deben proliferar y diferenciarse para una curación de la herida correcta, con el fin de establecer un cierre de la herida hermético de buena adhesión. La estabilidad de la cubierta celular depende de la formación de una interacción molecular de la matriz del tejido con las moléculas de superficie de la célula.

35 Según la invención, ha sido demostrado que la utilización de $\text{NaCl}_{\text{fisiol}}$ da lugar a una precipitación de Octenisept[®], que disminuye su eficacia. Además, se ha podido demostrar que dicho inconveniente puede evitarse por adición de polialcoholes, en particular glucosa. Utilizada a concentraciones determinadas, dicha formulación favorece la formación aumentada de la interacción entre célula y matriz, denominada de aquí en adelante adhesión celular, que fue medida en células fibroblastoides cultivadas por medio de un ensayo de adhesión celular. Se utilizó dicho método de medición para medir el modo de acción de la composición según la invención y confirmar la concentración de poliol, en particular de glucosa, óptima.

45 La interacción de la octenidina y las bacterias es un factor para su eficacia. Según los conocimientos previos, la superficie de bacterias cargada negativamente parece ser la principal responsable para la unión a la octenida cargada positivamente. Si se aplica Octenisept[®] en una dilución de 1:1 con una solución de sal común fisiológica, tal como es a menudo habitual, se supone - sin limitarse a una teoría determinada - que la envoltura de hidrato mixto constituida por NaCl y el dipolo agua, que se forma alrededor de la molécula de octenida, conduce a una reducción de la carga positiva efectiva y, a continuación, a una disminución de la interacción con la pared de bacterias. Según
50 la invención, fue observado que la adición de polialcoholes, en particular glucosa, mejoraba la curación de la herida sin perjudicar la acción antiséptica o incluso la aumentaba.

En los ejemplos, se ha demostrado que la aplicación de una dilución con NaCl provocaba la formación de un precipitado. En dicho precipitado, se halló octenidina como material ajeno cristalino, inactivo que enmascara la disponibilidad de la acción bactericida y por tanto despliega una interacción no deseada en la curación de la herida, debido a su irritación mecánica en las heridas. Dicha interacción puede impedirse por dilución con carbohidratos no cargados, tales como por ejemplo una solución de glucosa al 5%.

60 La octenidina presenta una acción antibacteriana exteriormente, debido a su afinidad para las superficies de bacterias. Adicionalmente, la octenidina presenta una acción desinfectante/antimicrobiana contra los hongos y virus, que puede desplegarse plenamente por administración junto con un polialcohol según la invención. Además, el polialcohol soporta la estabilización del conjunto celular de la herida deseada para la curación de heridas, tal como puede apreciarse por la prueba de adhesión celular representada en los ejemplos.

65 Por un lado, las composiciones según la invención muestran su eficacia con relación a la mejora de la adhesión celular, confirmada experimentalmente como particularmente preferida en el intervalo entre 1 g/l y 25 g/l (0,1% y

2,5%). Por otro lado, la utilización de Octenisept hipotónico da lugar a una presencia aumentada de dolor de la herida, debido al modo de acción de los receptores y canales iónicos involucrados en la nocicepción. La utilización de las composiciones según la invención para la administración conjunta propuesta en heridas y membranas mucosas sensibles con soluciones aproximadamente isotónicas (que corresponden a glucosa al ~5%) o, según el caso, también soluciones ligeramente hipotónicas (que corresponden a glucosa al 2,5%) reduce o elimina el efecto adverso sobre la nocicepción. Con esto, se consigue eliminar el dolor y mejorar sustancialmente el tratamiento y, en particular, se evita también una reacción subsiguiente en forma de un traslado de líquido en aplicaciones, tales como las en el peritoneo.

Por tanto, según la presente invención, se prevé octenidina junto con un polialcohol para la administración conjunta. Preferentemente, dicho polialcohol comprende una estructura básica de la fórmula 1: $(\text{H-C-OH})_a(\text{HO-C-OH})_b(\text{H-C-H})_c$. Preferentemente, $a+b$ es por lo menos 2, por lo menos 3, por lo menos 4, por lo menos 5, por lo menos 6 o también por lo menos 7. Por sí solo, preferentemente a es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o también por lo menos 7. En combinación o independientemente de esto, b puede estar seleccionado de entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o por lo menos 7. Las definiciones de a y b establecen el número de los grupos hidroxilo importantes según la invención. En particular, se prefiere que los polialcoholes comprendan por lo menos 4, preferentemente por lo menos 5, 6, 7 o también por lo menos 8 grupos hidroxilo. En caso de $a+b = 2$ o 3, en otros casos especiales también con $a+b = 4$ o 5, está previsto por tanto preferentemente que la estructura básica de la fórmula 1 citada anteriormente esté presente como polímero, en particular policondensado, poliéter o poliéster. Naturalmente, pueden estar presentes también elementos estructurales más grandes de la fórmula 1 como polímeros, policondensados, poliéteres o poliésteres de este tipo, en los que un O u OC(O) ligador de los poliéteres o poliésteres no se ha indicado en la fórmula citada anteriormente y es posible como elemento estructural ligador adicional. La denominación "poli" debe entenderse aquí como indicación de los elementos estructurales citados anteriormente que ocurren por lo menos 2 veces, preferentemente 3 veces, de forma particularmente preferente 4 veces, de forma especialmente preferente 5 veces o también por lo menos 6 veces. En caso de polímeros, hasta 5000, hasta 4000, hasta 3000, hasta 2000, hasta 1000, hasta 800, hasta 500 o hasta 300 elementos de la fórmula 1 pueden estar previstos.

Los elementos pueden estar constituidos por el mismo elemento básico de forma uniforme u homogénea o de forma heterogénea por mezclas de los mismos. Preferentemente, los elementos que están constituidos de forma heterogénea son los polímeros de carbohidratos constituidos por monómeros de azúcar o derivados de los mismos.

Los polialcoholes según la invención pueden estar provistos adicionalmente de uno o más grupos aldehído si los mismos forman hemiacetales o acetales (cíclicos) con uno de los grupos hidroxilo, o uno o más grupos ceto pueden estar previstos, opcionalmente, como acetal con un grupo hidroxilo. La formación de acetales por los aldehídos es particularmente preferente, puesto que los grupos aldehído, debido a su alta reactividad, pueden presentar un efecto tóxico potencial. Por tanto, específicamente el aldehído estará presente en equilibrio con su acetal, preferentemente en por lo menos un 95%, en particular en por lo menos un 98%, de forma particularmente preferente en por lo menos un 99%, como acetal en equilibrio con la estructura abierta de aldehído en condiciones fisiológicas, en particular a 37°C. Si está previsto un grupo ceto, en las formas de realización también preferidas, dicho grupo estará presente también en por lo menos un 95%, preferentemente en por lo menos 98%, en por lo menos un 99%, como acetal en equilibrio con uno de los grupos hidroxilo del polialcohol (intramolecularmente) en condiciones fisiológicas, en particular a 37°C. Preferentemente, los hemiacetales o acetales forman anillos intramoleculares con 5, 6, 7, 8 o también 9 átomos. Preferentemente, el polialcohol comprenderá, en particular en forma de su acetal, un glicósido.

Si se desea, el polialcohol de la estructura básica de la fórmula 1 puede presentar un grupo carboxílico si el polialcohol es un hemiacetal o acetal cíclico, preferentemente con tamaños de anillo comprendidos entre 5 y 7 átomos. Aunque, según la invención, se ha hallado que grupos ácidos son menos eficaces en combinación con octenidina, se ha demostrado por ejemplo con relación al ácido glucurónico que puede observarse una eficacia elevada (en comparación con el Octenisept® convencional) a pesar de esto. El ácido glucurónico es un ácido carboxílico que está presente de forma análoga a glucosa como acetal cíclico de 6 átomos, estando oxidado el sexto átomo de carbono para formar el ácido carboxílico.

Además de la octenidina destinada a un fin especial o de la sal farmacéutica de la misma, la presente invención se refiere, en un aspecto adicional, a un kit que comprende un polialcohol tal como se ha definido anteriormente y octenidina o sales farmacéuticas de la misma, en particular dihidrocloruro de octenidina, preferentemente destinado a la administración terapéutica conjunta en solución. En particular, la octenidina o su sal pueden estar previstas según el kit a modo de octenidina disuelta. Alternativa o adicionalmente, el polialcohol puede estar ya disuelto. Una solución de este tipo permite una rápida administración de octenidina, en particular para la desinfección.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de una solución, que comprende un polialcohol tal como se ha definido anteriormente y octenidina o sales farmacéuticas de la misma, en particular dihidrocloruro de octenidina. La invención se refiere también a mezclas del polialcohol con octenidina como composición farmacéutica. Las mezclas sólidas pueden estar previstas en particular para su disolución posterior inmediatamente antes de su administración.

Preferentemente, el polialcohol según la invención es un carbohidrato de la fórmula molecular 2: $\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_m$, en la que

n es un número entero de por lo menos 3, preferentemente 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11 o por lo menos 12, y m es un número entero comprendido entre $n-15\%$ y $n+15\%$ (redondeado a números enteros), preferentemente $n-1$, n o $n+1$. El redondeado se llevará a cabo matemáticamente, es decir, las posiciones decimales de $\dots,5$ se redondean hacia arriba y de $\dots,4999$ hacia abajo. Naturalmente, también es posible polimerizar, en particular policondensar, dichos carbohidratos para dar oligómeros o polímeros de carbohidrato. Se prefiere en particular que el polialcohol presente la capacidad de formar soluciones sin enturbamiento. Aunque en formas de realización particularmente preferidas la preparación según la presente invención está presente como gel, en particular como hidrogel, el polialcohol según la invención no se entiende como formador de geles, en particular porque un formador de geles no es considerado como una sustancia soluble, sino como una estructura semisólida solvatizada.

En formas de realización particularmente preferidas, el polialcohol no está cargado. Aunque los polialcoholes ligeramente ácidos, tal como el ácido glucorónico, son posibles también, los mejores resultados se consiguen con polialcoholes no cargados. Si el polialcohol es un ácido débil, el valor pKa del polialcohol es más de 3, de forma particularmente preferente más 3,5, más de 4, más de 4,5 o más de 5.

En formas de realización particularmente preferidas, el polialcohol es un mono- o disacárido o un derivado de un ácido desoxi- o monocarboxílico de un mono- o disacárido. En otras formas de realización preferidas, el polialcohol comprende una aldosa o cetosa, preferentemente una aldohexosa, aldopentosa, cetohehexosa o una cetopentosa. Entre los ejemplos particularmente preferidos de los polialcoholes según la invención, se incluyen glucosa, galactosa, fructosa, fucosa, maltosa, ribosa, desoxirribosa, desoxiglucosa, en particular 2-desoxiglucosa, sacarosa, lactosa, ácido glucurónico, dextrosa, isomalt, jarabe de maltita, poliglucosa, glucanos y fructooligosacáridos.

Preferentemente, la octenidina y el polialcohol se disuelven en soluciones acuosas, preferentemente agua pura. Si se desea, pueden estar previstas pequeñas cantidades de alcohol como disolvente, por ejemplo etanol, propanol o isobutanol. En dichos casos, el contenido en alcohol será preferentemente inferior a un 5%, inferior a un 3%, inferior a un 2% o inferior a 1%.

Preferentemente, el polialcohol está previsto en solución para la administración junto con la octenidina a una concentración de por lo menos un 0,001%, por lo menos un 0,005% o por lo menos un 0,01%, preferentemente de por lo menos un 0,025%, en particular preferentemente de por lo menos un 0,1%, por lo menos un 0,5%, por lo menos 1%, de forma más preferente de por lo menos un 2,5% (p/v). La unidad de concentración (p/v) se refiere a una concentración de peso por volumen. Preferentemente, la concentración máxima del polialcohol en solución para su administración junto con octenidina es de un 12%, preferentemente de un 10%, en particular hasta un 7,5%, de forma más preferente hasta un 5% (p/v).

En otras formas de realización particularmente preferidas, la octenidina en soluciones para la administración junto con el polialcohol o en la solución común de la composición o en el kit presenta una concentración de octenidina de por lo menos 0,0001%, en particular preferentemente por lo menos un 0,001%, de forma particularmente preferente por lo menos un 0,002%, por lo menos un 0,005%, por lo menos un 0,01% o por lo menos un 0,05% (p/p). En otras formas de realización particularmente preferidas, la concentración de octenidina es de hasta un 5%, hasta 1%, hasta un 0,5% o hasta un 0,2% (p/p).

Aunque se ha hallado según la invención que el polialcohol según la presente invención puede impedir el efecto enmascarante de sal, en particular de NaCl, sobre octenidina, se prefiere que la concentración de sal, en particular la concentración de NaCl, sea de un 0,5% (p/v) como máximo, preferentemente de un 0,1% como máximo, de un 0,05% como máximo, de un 0,01% como máximo, de forma particularmente preferente de un 0,005% como máximo, de forma más preferida de un 0,001% como máximo.

En formas de realización especiales, el polialcohol y la octenidina están presentes en un vehículo. Por tanto, la invención se refiere también a un vehículo, preferentemente seleccionado de entre un gel, preferentemente un hidrogel, o un vendaje para heridas o compresa, impregnado con una solución que contiene el polialcohol según la invención y octenidina o una sal farmacéutica de la misma, preferentemente dihidrocloruro de octenidina, para su administración conjunta. Los vehículos adicionales comprenden vehículos para la liberación lenta, que liberan la combinación de principios activos de forma retardada o ralentizada como administración activa durante un tiempo prolongado. Una preparación de este tipo con un vehículo adecuado es apta en particular para la administración tópica y rápida.

La octenidina, el kit o la composición según la presente invención que contiene octenidina y polialcohol para la administración terapéutica conjunta están destinados en particular al tratamiento de heridas o quemaduras, en particular de la piel, de una membrana mucosa, en particular de la vagina, de la cavidad abdominal, de órganos internos, en particular en intervenciones quirúrgicas o como profilaxis antes de intervenciones quirúrgicas o al tratamiento y a la prevención de infecciones, en particular infecciones de heridas, preferentemente infecciones de heridas debidas a quemaduras, en particular de la piel, de una membrana mucosa, en particular de la vagina, de la cavidad abdominal, de órganos internos, en particular en intervenciones quirúrgicas o como profilaxis antes de intervenciones quirúrgicas. En otro aspecto, la presente invención se refiere al polialcohol, preferentemente glucosa, destinada al aumento del efecto de octenidina durante su utilización terapéutica; así como a octenidina o a una sal

farmacéutica de la misma, tal como dihidrocloruro de octenidina, destinada a la administración conjunta con el polialcohol, preferentemente glucosa.

5 La aplicación de glucosa al 5% como disolvente fácilmente manejable, disponible en todas partes y fácilmente calculable, permite ligar octenidina a las superficies de bacterias con afinidad no inhibida, puesto que la actividad bacteriostática está plenamente presente y ayuda por otro lado en la estabilización del conjunto celular deseada para la curación de heridas, tal como puede apreciarse por las pruebas de adhesión celular.

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un kit que comprende glucosa y octenidina o una sal farmacéutica de la misma, en particular dihidrocloruro de octenidina. El efecto de curación de heridas mejorado según la invención se produce en particular en la administración conjunta de dicho kit. También puede preverse un kit en el que glucosa y octenidina están previstas por separado. Los ingredientes pueden estar destinados en particular a su administración conjunta. Preferentemente, o bien glucosa u octenidina o ambos componentes estarán en solución. La utilización de glucosa disuelta u octenidina, en particular preferentemente tanto glucosa disuelta como octenidina disuelta, permite una rápida administración, por ejemplo mezclando las dos sustancias de las dos soluciones, seguido de su administración.

15 La solución, en la que el kit o la composición farmacéutica según la presente invención están previstos, es preferentemente una solución acuosa. En particular, agua puede preverse también como disolvente puro, pero también con pequeñas cantidades de otros disolventes orgánicos, tales como por ejemplo alcoholes. Preferentemente, el contenido en alcoholes de una solución de este tipo será por inferior a un 10%, en particular inferior a un 5%, de forma particularmente preferente de un 2% como máximo, o inferior a un 1%.

20 La concentración de polialcohol, preferentemente la concentración de glucosa, en una solución de polialcohol del kit para su administración junto con octenidina o en la composición farmacéutica en la que las dos sustancias ya se han mezclado es preferentemente de por lo menos un 0,001%, por lo menos un 0,005% o por lo menos un 0,01%, en particular preferentemente por lo menos un 0,05% o por lo menos un 0,1%, de forma especialmente preferente por lo menos un 0,5%, por lo menos 1% o por lo menos un 2,5% (todos los porcentajes p/v). Preferentemente, la concentración de polialcohol, preferentemente la concentración de glucosa, es de un 30% como máximo, un 20% como máximo, un 10% como máximo, un 8% como máximo, un 5% (p/v) como máximo. En el kit que comprende una solución de polialcohol y una solución de octenidina previstas para ser mezcladas, por ejemplo en una relación de 1:1, las concentraciones preferentes están aumentadas de forma adecuada, por ejemplo a una relación de mezclado de 1:1 doble, estando comprendida por ejemplo la concentración de polialcohol más preferida entre un 5 y un 10% para la solución de polialcohol y la concentración de octenidina más preferida comprendida entre un 0,004 y un 1% para la solución de octenidina.

25 La unidad de concentración (p/v) utilizada en la presente memoria se refiere al peso por volumen del inglés "weight per volume". La unidad de concentración (p/p) también utilizada en la presente memoria se refiere al peso por el peso total de cada preparación o solución.

30 Preferentemente, la solución de octenidina para su administración conjunta con glucosa o la composición farmacéutica que comprende una solución de octenidina, presenta una concentración de octenidina de por lo menos un 0,0001% (p/p), preferentemente de por lo menos un 0,001%, de forma particularmente preferente por lo menos un 0,002%, por lo menos un 0,005%, por lo menos un 0,01% o por lo menos un 0,05%. Preferentemente, las concentraciones máximas de octenidina son de hasta un 10% (p/p), preferentemente de hasta un 5%, hasta 1%, de forma particularmente preferente de hasta un 0,5%, de forma especialmente preferente de hasta un 0,2%.

35 Tal como ya se ha mencionado aquí y se ha mostrado también en los ejemplos, una proporción de sal, en particular una alta concentración de NaCl, puede inhibir la acción de octenidina, por ejemplo en condiciones fisiológicas. Aunque glucosa puede impedir dicho efecto de inhibición, en formas de realización especiales de la presente invención, se limita la concentración de NaCl. Preferentemente, la solución de octenidina comprende, para su administración junto con glucosa o la composición farmacéutica según la invención, una concentración de sal, en particular una concentración de NaCl, inferior a un 0,1% (p/v), preferentemente inferior a un 0,05% o inferior a un 0,01%, de forma particularmente preferente inferior a un 0,05%, de forma más preferente inferior a un 0,001%.

40 Según el kit de la presente invención así como la composición farmacéutica que contiene octenidina y glucosa, glucosa y/o octenidina pueden estar previstas en un vehículo. Preferentemente, el vehículo es un gel, en particular un hidrogel. Otro vehículo posible es un vendaje para heridas o compresa, opcionalmente, impregnado con una solución que contiene glucosa y/o octenidina. Un vendaje para heridas de este tipo o un gel de este tipo puede administrarse directamente o por adición del otro componente en cada caso seleccionado de entre glucosa y/o octenidina. Otros vehículos comprenden vehículos de liberación lenta, tales como microencapsulados que liberan la combinación de principios activos de forma retardada o ralentizada como administración activa durante un tiempo prolongado. Un gel o hidrogel puede prepararse utilizando formadores de gel convencionales, por ejemplo derivados de celulosa tal como hidroxietilcelulosa. Otros medios de vehículos posibles comprenden emulsiones, preferentemente emulsiones de aceite en agua o agua en aceite y liposomas. De forma particularmente preferente, las soluciones según la invención están previstas libres de gérmenes.

Por tanto, de forma general, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de una solución, que comprende glucosa y octenidina, preferentemente tal como en la composición Octenisept®.

5 El kit según la presente invención o la composición se utilizan en particular para la preparación de un medicamento destinado a la administración terapéutica para el tratamiento de heridas o quemaduras o para el tratamiento o la prevención de infecciones, en particular infecciones de heridas. Preferentemente, la composición o el kit se utiliza para el tratamiento de heridas e infecciones, en particular infecciones de heridas, quemaduras de la piel, de una membrana mucosa, en particular de la vagina, de órganos internos, de la cavidad abdominal, en particular en intervenciones quirúrgicas. Por tanto, los preparados proporcionan un agente particularmente práctico, que puede utilizarse de forma eficaz como desinfectante en intervenciones quirúrgicas.

15 La composición farmacéutica según la invención o la solución de glucosa u octenidina del kit están previstas en particular a un valor pH fisiológico. Por tanto, el valor pH puede estar comprendido por ejemplo entre 5 y 9 y preferentemente es de hasta un pH de 8. Si fuera necesario, el valor pH puede estar previsto tamponado mediante tampones adecuados, tales como por ejemplo ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, ácido acético, ácido fumárico o ácido málico, así como ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, o sus sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, en particular sodio, potasio, magnesio o calcio, o mediante tampones de bases farmacéuticamente aceptables, por ejemplo de NaOH.

20 En particular, según la presente invención, la solución de octenidina o de toda la composición farmacéutica es una solución clara sin octenidina precipitada. Dicha solución puede estar prevista como tal en el material de vehículo de la presente invención, tal como por ejemplo un gel o hidrogel o el vendaje para heridas.

25 A continuación, la presente invención se ilustrará con mayor detalle haciendo referencia a los dibujos y ejemplos incluidos sin estar limitada a los mismos, en los que muestran:

30 La figura 1: Una imagen de microscopio invertido de cristales de octenidina precipitados a partir de una solución de Octenisept®-NaCl

35 La figura 2: La modificación del desprendimiento de células inducido por Octenisept® por adición de NaCl o glucosa en el "Zell Detachment Assay" (ensayo de desprendimiento de células) con cristal violeta. a: representación de barras gráfica de los resultados: Las barras representan el valor medio \pm desviación estándar de cuatro experimentos independientes. b: Foto de la capa celular.

40 Las figuras 3A y 3B: La modificación del desprendimiento de células inducido por Octenisept® por adición de varios carbohidratos en el "Zell Detachment Assay" (ensayo de desprendimiento de células) con cristal violeta.

45 La figura 4: El desprendimiento de células del sustrato de cultivo inducido por Octenisept® en función de la concentración de adiciones de glucosa en el ensayo de cristal violeta. Tras el lavado y tinción de las células adherentes con cristal violeta, se midió la extinción a 550 nm. (Las barras representan el valor medio \pm desviación estándar de 3 valores medidos). La dilución se realizó a partir de una solución de octenidina al 0,1% (Octenisept®) con una solución de glucosa al 5% en proporciones de 0,1:200 a 1:2.

45 Ejemplos

50 La constelación idónea para el tratamiento de heridas es en primer lugar la destrucción superficial de la biopelícula microbiana sobre la herida y en segundo lugar la estimulación de los procesos de curación de heridas que conducen a una cobertura estable del tejido que se encuentra abajo. El anclaje de las células proliferantes con la estructura del tejido corresponde en el cultivo de células a la formación de uniones estables entre citoesqueleto, integrinas y la matriz en el fondo de las placas de cultivo. Para cuantificar dicho parámetro, se determina la resistencia al desprendimiento de la capa celular al ser sometida a un esfuerzo mecánico tal como el lavado. La capa celular restante se tiñe con cristal violeta y la tinción se cuantifica mediante una medición de absorción fotométrica. Los efectos adicionales obtenidos utilizando soluciones de glucosa determinadas en diluciones definidas con Octenisept®, que mejoran la adhesión celular y explican la curación de heridas mejorada observada, se muestran.

Ejemplo 1: Reactivos

60 Solución de Octenisept® (Schülke&Mayr) (al 0,1% (p/p), dihidrocloruro de octenidina y 2-fenoxietanol en H₂O al 2% (p/p)); solución de NaCl (al 0,9% (p/v) en H₂O); glucosa al 5% (Mayrhofer Pharmazeutika), solución de glucosa al 5% (p/v) en H₂O. Lactosa, 2-desoxiglucosa, sacarosa, fructosa, polietilenglicol, 4-sulfato de condroitina, 6-sulfato de condroitina, sulfato de dermatán y sulfato de dextrano se utilizaron en una concentración final de un 5% (p/v) en H₂O filtrados en condiciones estériles.

65 Para la incubación con cultivos celulares, volúmenes de Octenisept® idénticos y los aditivos correspondientes se mezclaron, y la mezcla resultante se almacenó a 4°C hasta una semana antes de ser utilizada.

Ejemplo 2: Cultivo celular

5 La línea de células glioblastoma humana U373 se cultivó en un medio Modified Eagle de Dulbecco (DMEM) suplementado con un suero bovino precolostral (PCS) al 10% (Gibco™), glutamina 2 mM (PAA) y 100 U/ml de penicilina/estreptomicina (PAA) a 37°C y CO₂ al 5%. Las células se cultivaron en una monocapa y, al alcanzar una confluencia de un 80%, se separaron. Antes de llevar a cabo los experimentos de adhesión celular, las células se transfirieron a placas de 96 pozos y se hicieron confluir.

Ejemplo 3: Determinación de la adhesión celular

10 La adhesión celular se realizó tal como se ha descrito detalladamente en la citación (Uchide, N. y H. Toyoda (2007) J Immunol Methods 328 (1-2): 215-9). Se incubaron las células U373 en placas de 96 pozos con Octenisept® (concentración final 5% (v/v) de Octenisept®, lo cual corresponde a dihidrocloruro de octenidina al 0,005%) por sí solo o con los aditivos (5% v/v) citados en un medio de Leibovits libre de glucosa durante 1 hora. Después de eliminar el sobrenadante, se aplicó el procedimiento de lavado estandarizado tres veces y, a continuación, se adicionó PBS mediante una pipeta controlada por motor, lo cual produjo el desprendimiento de las células no adheridas. Sólo las células cuya matriz había establecida una unión estable se fijaron a continuación con glutaraldehído y, tras eliminar el glutaraldehído, se tiñeron con cristal violeta. El colorante precipitado se disolvió en un tampón de SDS, y la extinción se midió a 550 nm en un lector de placas ELISA.

Ejemplo 4: Ensayo de precipitación

25 La estabilidad de solubilidad de los componentes de Octenisept® en una solución de NaCl se determinó como indicador de sus interacciones por análisis de los precipitados. Después de la co-incubación de Octenisept® con el mismo volumen de NaCl al 0,9% p/v o carbohidrato al 5% en agua bideest. estéril a 4°C durante 3, 12, 24 y 72 horas, las soluciones se centrifugaron a 2500 rpm durante 5 min, y el precipitado, si había uno, se evaluó en un microscopio invertido de Zeiss con una cámara digital, utilizando el sistema de documentación de microfotografía METAVIEW.

30

Ejemplo 5: Adición de NaCl a Octenisept® conduce a la formación de cristales y a la precipitación:

35 Octenidina de carga negativa y cargas positivas en la superficie de bacterias inician su eficacia. Si se aplica Octenisept®, tal como ha sido habitual hasta la actualidad, en una dilución de 1:1 con solución de sal común fisiológica, se formará una envoltura de hidrato mixto de NaCl y del dipolo agua alrededor de la molécula de octenidina. La alta fuerza iónica como resultado de la dilución con NaCl_{fisiol.} - sin limitarse a una teoría determinada - da lugar a una disminución de la acción bactericida basada en la carga positiva de octenidina. Por tanto, la dilución con NaCl perjudica la eficacia. Ahora se ha hallado que se trata no sólo de un perjuicio pequeño, sino también en particular de una formación de cristales inducida.

40

Microfotografía del precipitado cristalino:

45 Tras 96 horas de incubación de mezclas de Octenisept® con solución de sal común fisiológica a 4°C se obtiene un precipitado cristalino (figura 1), que vuelve a disolver al ser calentado a 60°C (objetivo con aumento de 20x). En mezclas de Octenisept® con glucosa al 5% (1:1), no puede detectarse un precipitado ni siquiera después de 30 días. Otros carbohidratos polares no cargados como diluyente no dan lugar a una formación de cristales, con la excepción de carbohidratos poliméricos sulfatados, tales como sulfatos de condroitina, dermatán o heparán, los cuales producen un rápido enturbamiento microcristalino o coloidal.

Ejemplo 6: Efectos de adiciones de glucosa y NaCl sobre el desprendimiento de células del sustrato de cultivo inducido por Octenisept® en el ensayo de cristal violeta

50 El precipitado cristalino puede impedirse por dilución con una solución de glucosa al 5%. Se investigó si dicha adición produce efectos que pueden contribuir a una mejora de la curación de heridas. Se incubaron células U373 con Octenisept® por sí solo o con adiciones (1:1 con glucosa al 5% o NaCl al 0,9%) en un medio de Leibovits durante 1 hora. A 5 µl de cada solución, se adicionó 100 µl del medio. Tras lavar y teñir las células adheridas con cristal violeta, se midió la extinción a 550 nm (figura 2a). La extinción de los controles se ajustó en 1. La significancias estadísticas se determinaron mediante Bonferroni's Multiple Comparison Test (**: p<0,01, ***: p<0,001).

60 Las células que fueron tratadas con Octenisept® por sí solo (barra negra) mostraron una estabilidad reducida en un 50% frente al cultivo con el medio de Leibovits, que era aún más baja por dilución con NaCl al 0,9% (barra a rayas transversales). Con glucosa al 5%, la resistencia al desprendimiento mejoró de forma altamente significativa a un 80% del valor de control (barra gris). Una serie de concentraciones con glucosa mostró que la adición óptima es de un 2% en la solución de reserva y de un 0,1% de concentración final, respectivamente (figura 4). El número de células adheridas al sustrato tras el tratamiento con Octenisept® + glucosa era significativamente mayor que con Octenisept® + NaCl, habiéndose desprendido todas las células a la concentración más alta de Octenisept® + NaCl,

65

mientras que Octenisept® + glucosa produjo un anclaje más estable, que permitió mantener la capa celular intacta (figura 2b).

Ejemplo 7: Modificación del desprendimiento celular inducido por Octenisept® por medio de varios polialcoholes

Los polialcoholes forman una amplia clase de compuestos, por lo cual se investigó si subgrupos individuales presentaban un efecto distinto en la prueba de adhesión. Células U373 se incubaron con Octenisept® por sí solo (-) o con adiciones (1:1 con polialcohol al 5%, glucosa, 2-desoxiglucosa (2-deoxyG), lactosa, sacarosa, fructosa, ácido glucurónico, polietilenglicol (PEG), 4-sulfato de condroitina (Ch.4-S.), 6-sulfato de condroitina (Ch.6-S.), sulfato de dermatán (Dermatan-S.) o sulfato de dextrano (Dextran-S.)) en el medio de Leibovits durante 1 hora con 5 µl de cada aditivo para 100 µl del medio. Tras lavar y teñir las células adheridas con cristal violeta, se midió la extinción a 550 nm. (Las barras representan el valor medio ± SD de 2 experimentos independientes (medidos en triplicado). La extinción de los controles se ajustó en 1. Las significancias estadísticas se determinaron mediante Bonferroni's Multiple Comparison Test (**: p<0,01, ***: p<0,001).

Por la figura 3, puede apreciarse que otra vez Octenisept® dio lugar a una reducción significativa de la adhesión celular, que fue mejorada otra vez por monómeros polares, tales como glucosa, 2-desoxiglucosa, fructosa y ácido glucurónico, pero también disacáridos como lactosa, sacarosa y polímeros, tales como polietilenglicol. Los polímeros cargados, tales como 4-sulfato de condroitina, 6-sulfato de condroitina, sulfato de dermatán y sulfato de dextrano no eran capaces de conseguir dicho efecto, pero más bien redujeron la adhesión por debajo de los valores de NaCl de forma significativa.

La eficacia de los polialcoholes como adición a la octenidina fue confirmada en experimentos para carbohidratos no cargados o con baja acidez. Sin embargo, los carbohidratos poliméricos sulfatados que fueron ensayados no presentaban efecto alguno. De forma detallada, las aldohexosas y aldopentosas presentan un efecto positivo equivalente, no observándose una diferencia entre las aldosas y cetosas en dicha clase. En los derivados sin grupos aldehído, se observa un efecto positivo ligeramente reducido (alcoholes de azúcar, PEG). Tal como se ha demostrado con el ejemplo de la sacarosa, los grupos glicosídicos-OH pueden estar unidos sin perjudicar el efecto. Más bien, los grupos ácidos parecen ser de importancia en el sentido de que son capaces de ligar cationes. Por tanto, el ácido glucurónico como éster interno presenta un efecto positivo, pero no los carbohidratos como derivado de fosfato o sulfato, los cuales refuerzan aún más el desprendimiento de las células inducido por octenidina. Dichos hallazgos son congruentes con la hipótesis de acción antiséptica, que concluía que la compensación de carga, tal como es efectuada por fuertes formadores de sal, conduce a una acción bactericida disminuida. La aplicación de carbohidratos disminuye la concentración de sal común fisiológica y apoya la acción antiséptica ya bien documentada.

Ejemplo 8: Desprendimiento de células del sustrato de cultivo inducido por Octenisept® en función de la concentración de adiciones de glucosa

Para determinar la concentración o dilución óptima a la que la preparación con adición de glucosa vuelve a compensar el desprendimiento de células reducido de forma significativa por adición de Octenisept® por sí solo u Octenisept® diluido con NaCl, se utilizó una serie de diluciones de preparaciones con glucosa al 5% comprendidas entre 1:2 y 1:200. Células U373 se incubaron con Octenisept® (1:20 en el medio) por sí solo (G0) o con Octenisept® y varios volúmenes de una solución de glucosa al 5% (diluciones finales resultantes comprendidas entre 1:200 y 1:2 en el medio de Leibovits) durante una hora. Los efectos sobre la adhesión celular se determinaron por medio de la prueba de cristal violeta y están representados en la figura 4.

Octenisept® provoca una reducción sustancial de la adhesión celular tendencialmente mejorada por adición de glucosa de 1:200 o 1:100. El óptimo del efecto protector se determinó a una dilución de 1:20, mostrándose fuertes fluctuaciones, pero ningún efecto protector constante, sustancialmente aumentado al aumentarse las concentraciones continuamente.

En el experimento con los cultivos celulares, se ha podido confirmar que el número de las células adheridas al sustrato según un procedimiento de lavado estandarizado tras el tratamiento con Octenisept® + glucosa era significativamente mayor que con Octenisept® + NaCl, habiéndose desprendido todas las células a la concentración más alta de Octenisept® + NaCl, mientras que Octenisept® + glucosa produjo un anclaje estable. De forma análoga a la curación de heridas in vivo, dicho parámetro indica que una dilución de Octenisept® + glucosa soporta el establecimiento de un conjunto celular mecánicamente estable y con ello acelera la curación de heridas (Cai *et al.* (2008) Invest Ophthalmol Vis Sei 49(5): 2163-71; Chiang *et al.* (1991) Dev Biol 146 (2): 377-85; Guo *et al.* (2008) Cancer Investigation 26 (4): 369 - 374; Wilkinson *et al.* (1994) Exp Dermatol 3(5): 239-45). El intervalo de aplicación óptimo se determinó a una dilución de 1:20 de la solución de glucosa al 5% o glucosa absoluta al 0,25% en la solución de Octenisept.

REIVINDICACIONES

1. Octenidina o a una sal farmacéutica de la misma, en particular dihidrocloruro de octenidina, para su utilización en la administración terapéutica común de octenidina en solución con un polialcohol de la fórmula 1: $(\text{H-CO-OH})_a(\text{HO-C-OH})_b(\text{H-C-H})_c$,
- 5 en la que a, b, c son números enteros, siendo a+b por lo menos 2, preferentemente por lo menos 3, c se ha seleccionado de entre 0, 1 o un número del intervalo comprendido entre 2 y a+b,
- 10 adicionalmente con uno o más grupos aldehído si dichos grupos forman acetales (cíclicos) con uno de los grupos hidroxilo o uno o más grupos ceto, opcionalmente, a modo de acetal con uno de los grupos hidroxilo,
- 15 opcionalmente, además con uno o más grupos carboxílicos si el polialcohol es un acetal cíclico o un acetal, preferentemente con tamaños de anillo de 5 a 7 átomos, o un polímero, poliéter o poliéster del mismo,
- a condición de que, si a+b es 2 o 3, el polialcohol esté presente a modo de polímero, poliéter o poliéster con por lo menos dos unidades de la fórmula 1.
2. Kit que comprende un polialcohol de fórmula 1 tal como se ha definido en la reivindicación 1 y octenidina o sales farmacéuticas de la misma, en particular dihidrocloruro de octenidina, para su utilización en la administración terapéutica común en solución.
- 20 3. Composición farmacéutica en forma de una solución, que comprende un polialcohol de fórmula 1 tal como se ha definido en la reivindicación 1 y octenidina o sales farmacéuticas de la misma, en particular dihidrocloruro de octenidina.
- 25 4. Octenidina, kit o composición según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizados porque el polialcohol es un carbohidrato de fórmula molecular 2: $\text{C}_n(\text{H}_2\text{O})_m$, en la que n es un número entero de por lo menos 3 y m es un número entero comprendido entre n-15% y n+15% (redondeado a números enteros), preferentemente n-1, n o n+1.
- 30 5. Octenidina, kit o composición según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizados porque el polialcohol no está cargado.
- 35 6. Octenidina, kit o composición según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizados porque el polialcohol es un mono- o disacárido o un derivado de un ácido desoxi- o monocarboxílico de un mono- o disacárido.
7. Octenidina, kit o composición según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizados porque el polialcohol comprende una aldosa o cetosa, preferentemente una aldohexosa, aldopentosa, cetohehexosa o una cetopentosa.
- 40 8. Octenidina, kit o composición según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizados porque el polialcohol se selecciona de entre glucosa, galactosa, fructosa, fucosa, maltosa, ribosa, desoxirribosa, desoxiglucosa, en particular 2-desoxiglucosa, sacarosa, lactosa, ácido glucurónico.
- 45 9. Octenidina, kit o composición según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizados porque el polialcohol y/o la octenidina está presente en solución, preferentemente en una solución acuosa, preferentemente con agua como disolvente puro.
- 50 10. Octenidina, kit o composición según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizados porque el polialcohol en solución para la administración junto con octenidina presenta una concentración comprendida entre un 0,01% y un 12% (p/v), preferentemente entre un 0,1% y un 10%, en particular de forma preferente entre un 0,5% y un 7,5%, de forma especialmente preferente entre un 2,5% y un 5%.
- 55 11. Octenidina, kit o composición según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizados porque la octenidina en solución para la administración junto con el polialcohol presenta una concentración de octenidina comprendida entre un 0,0001% y un 1% (p/p), preferentemente entre un 0,001% y un 0,1%, de forma particularmente preferente entre un 0,002% y un 0,01%.
- 60 12. Octenidina, kit o composición según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizados porque una solución para la administración de octenidina junto con el polialcohol presenta una concentración de NaCl inferior a un 0,1% (p/v), preferentemente inferior a un 0,05%, de forma particularmente preferente inferior a un 0,01%, de forma especialmente preferente inferior a un 0,005%.
- 65 13. Octenidina, kit o composición según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizados porque la octenidina y el polialcohol están destinados a ser utilizados en una administración terapéutica para el tratamiento de heridas o quemaduras, en particular de la piel, de una membrana mucosa, en particular de la vagina, o de la cavidad abdominal, en particular en intervenciones quirúrgicas, o como profilaxis antes de intervenciones quirúrgicas o para

el tratamiento y la prevención de infecciones, en particular de infecciones de heridas, preferentemente infecciones de heridas debidas a quemaduras, en particular de la piel, de una membrana mucosa, en particular de la vagina, de la cavidad abdominal, de órganos internos, en particular en intervenciones quirúrgicas o como profilaxis antes de las intervenciones quirúrgicas.

5 14. Vehículo, preferentemente seleccionado de entre un gel, preferentemente un hidrogel, o un vendaje para heridas o compresa, impregnado con una solución que contiene el polialcohol de la fórmula 1 tal como se ha definido en la reivindicación 1 y octenidina o una sal farmacéutica de la misma, preferentemente dihidrocloruro de octenidina, para su utilización en la administración común, preferentemente tal como se ha definido de forma más detallada en una de las reivindicaciones 4 a 13.

10 15. Agente farmacéutico que comprende una solución de octenidina o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables y glucosa en una concentración de glucosa comprendida entre un 0,01% y un 12% (p/v), preferentemente entre un 0,1% y un 10%, de forma particularmente preferente entre un 0,5% y un 7,5%, de forma especialmente preferente entre un 2,5% y un 5%, y en una concentración de octenidina comprendida entre un 0,0001% y 1% (p/p), preferentemente entre un 0,001% y un 0,1%, de forma particularmente preferente entre un 0,002% y un 0,01%, opcionalmente junto con un vehículo.

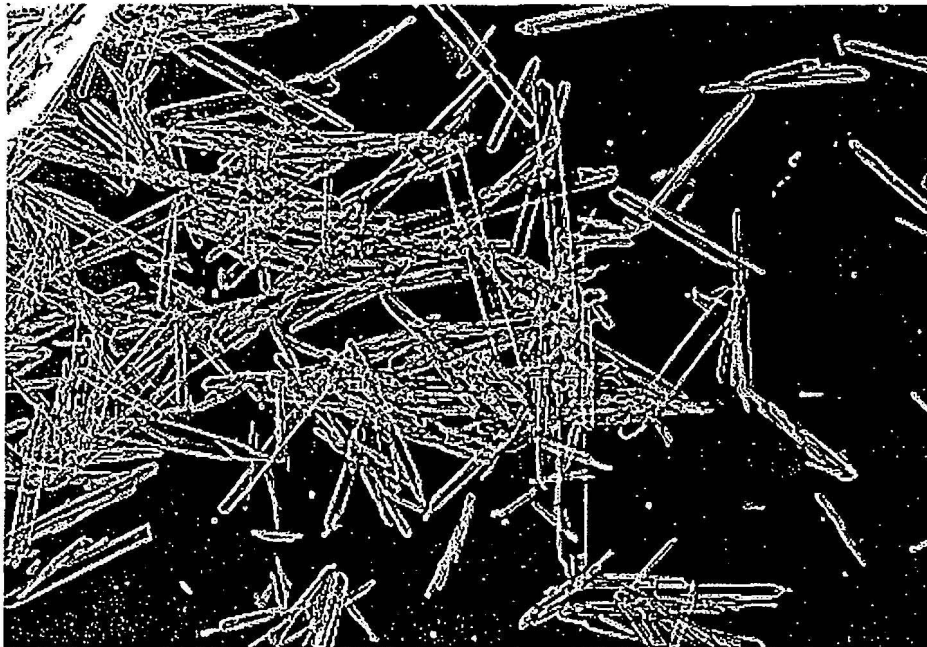


Fig. 1

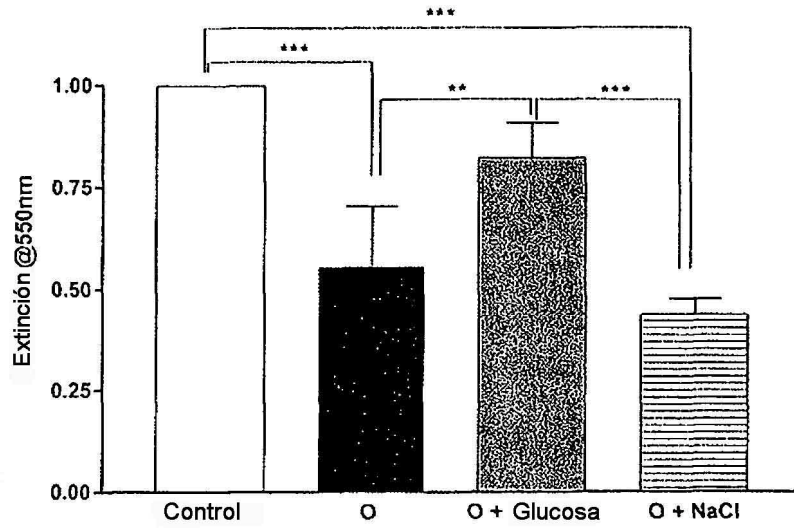


Fig. 2a

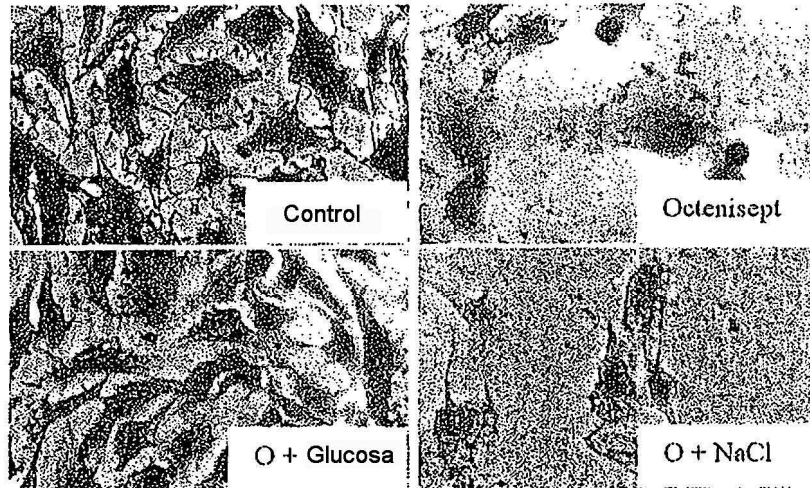


Fig. 2b

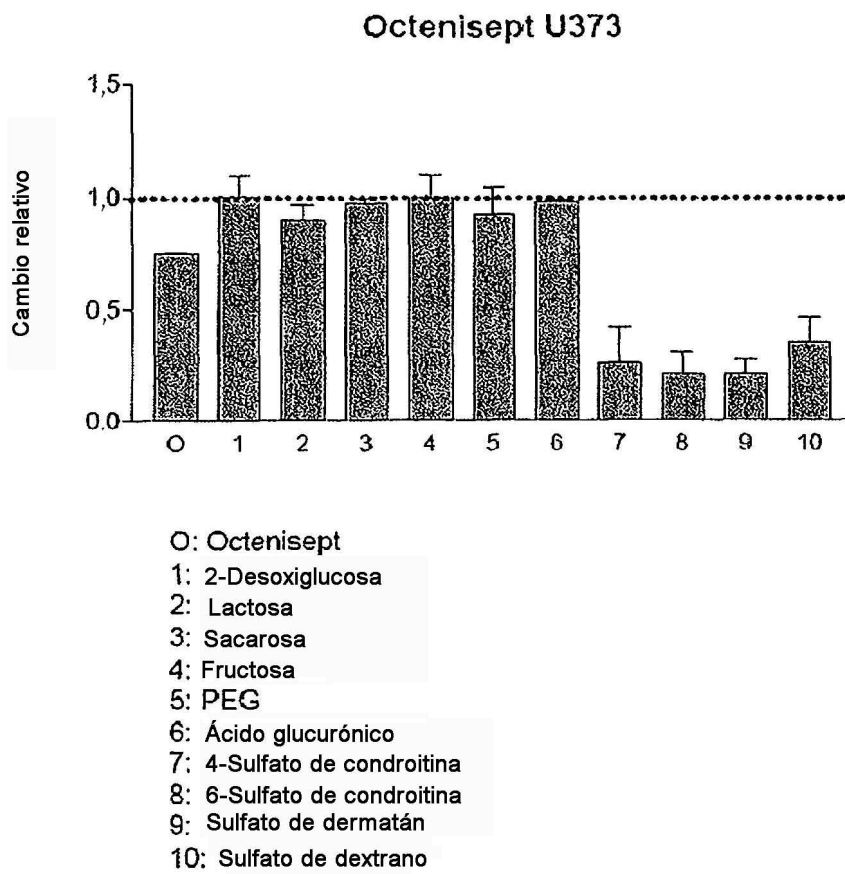
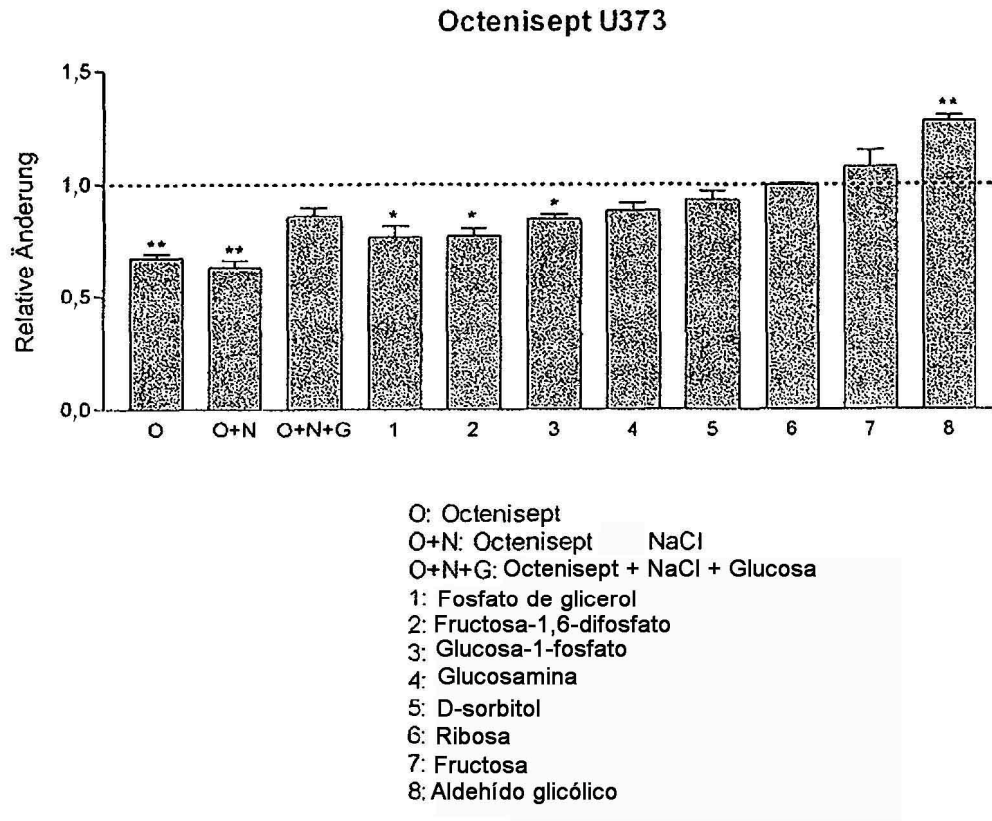


Fig. 3A



Prueba T para una muestra: Cambio significativo en comparación con octenisept + glucosa (=1)
 (*= $p < 0,05$, **= $p < 0,01$)

Fig. 3B

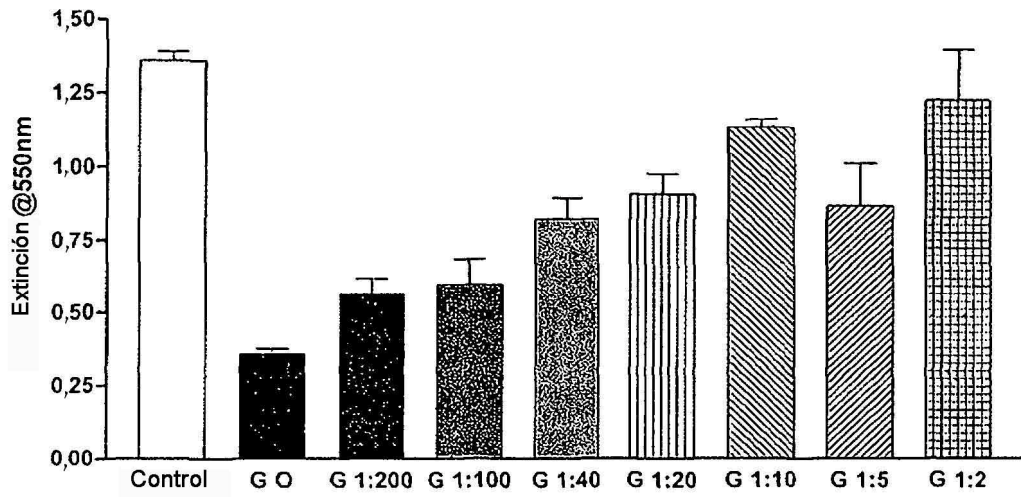


Fig. 4