

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 476**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 31/74 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2008 E 08798013 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2320915**

54 Título: **Desinfectante para la piel suave, no alcohólico, no irritante**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.06.2014

73 Titular/es:

**XTTRIUM LABORATORIES, INC. (100.0%)
415 West Pershing Road
Chicago, IL 60609, US**

72 Inventor/es:

CREEVY, KEVIN SCOTT

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 465 476 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

Desinfectante para la piel suave, no alcohólico, no irritante

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a composiciones antibacterianas y antisépticas.

5 Antecedentes de la invención

En los últimos años se ha producido un drástico aumento de la prevalencia de microorganismos resistentes a antibióticos. Existe un gran preocupación entre la comunidad médica por los neumococos resistentes a la penicilina, los enterococos resistentes a la vancomicina y la *Pseudomonas aeruginosa* resistente a la metilicina y quinolona. En los Estados Unidos y Europa, la incidencia de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (MRSA) y por enterococos resistentes a vancomicina (VRE) se ha incrementado de forma notable desde principios de 1980. En las unidades de cuidados intensivos de todo el país, la creciente colonización de enterococos resistentes a la vancomicina ha alcanzado recientemente proporciones epidémicas. Estos organismos sobreviven por la colonización del entorno natural y de nuevos pacientes a través de la contaminación cruzada. La diarrea e incontinencia fecal incrementan todavía más el riesgo de colonización de la piel por VRE, lo que sugiere que la colonización de la piel está asociada con un mayor riesgo de sepsis relacionada con catéter, infección cruzada y contaminación de cultivo sanguíneo.

Estas conclusiones sugieren que para minimizar la contaminación de la piel por VRE, es necesario reducir la contaminación bacteriana de las manos de los profesionales de la salud, interrumpiendo de este modo la transmisión entre pacientes.

El *Staphylococcus aureus* es una importante causa de infecciones nosocomiales, incluyendo infecciones del torrente sanguíneo, infecciones del punto quirúrgico y neumonía. El resumen de datos que mantiene el Centro de Control de Enfermedades (CDC) ha demostrado que entre enero de 1990 y mayo de 1999 las infecciones por *Staphylococcus aureus* han sido la causa de: el 12,6% de infecciones del torrente sanguíneo adquiridas en las unidades de cuidados intensivos (UCI), el 18,1% de los casos de neumonía adquirida en la UCI y el 16% de las infecciones del tracto urinario adquiridas en la UCI. Los informes de vigilancia indican que el desarrollo de resistencia del *Staphylococcus aureus* ha aumentado rápidamente en los últimos años y que la proporción total de aislados de esta bacteria resistentes a metilicina en los hospitales participantes se ha incrementado del 2,4% en 1975 al 29% en 1991.

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistentes a la metilicina (MRSA) se han asociado con el tratamiento de diálisis, tratamiento antibiótico previo, hospitalización en una unidad de quemados o unidad de cuidados intensivos, hospitalización prolongada, hospitalización previa y procedimientos invasivos previos. Los reservorios de MRSA son similares a los de otras cepas de estafilococos resistentes. Las superficies ambientales de las habitaciones de los pacientes infectados por MRSA, así como los equipos de cuidado de los pacientes a menudo están contaminados. Sin embargo, el papel de la transmisión de MRSA a partir de esta contaminación no ha sido suficientemente estudiado.

El enterococo es otro organismo problemático identificado como fuente de infecciones nosocomiales. Como en el caso del *Staphylococcus aureus*, se ha producido un aumento sustancial de la incidencia de la resistencia de los aislados de bacteria enterococo. Según el CDC, la proporción total de aislados de enterococo resistentes a la vancomicina en la UCI de los hospitales participantes se incrementó en un 40% en 1999 en comparación con la tasa media de resistencia de los años anteriores entre 1994 y 1998.

Los patógenos aislados de las infecciones varían, principalmente en función del tipo de procedimiento quirúrgico. En los procedimientos quirúrgicos limpios, en los que no se accede al tracto gastrointestinal, ginecológico ni respiratorio, la fuente de infección habitual es el *Staphylococcus aureus* del entorno exógeno o la flora de la piel del paciente. Según los datos del Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales, en la última década se han producido pocos cambios en la incidencia y distribución de los patógenos aislados de infecciones. Sin embargo, un número mayor de estos patógenos presenta resistencia a los fármacos antimicrobianos, especialmente el *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina.

Las infecciones en el punto de la herida son una fuente importante de enfermedad postoperatoria y son responsables de numerosas infecciones nosocomiales. Se calcula que estas infecciones ascienden aproximadamente a 500.000 al año, entre unos 27 millones de procedimientos quirúrgicos. Estas infecciones provocan un mayor tiempo de hospitalización y mayores costes. De media, la infección en el punto quirúrgico (ISQ) prolonga el ingreso hospitalario en 7,3 días. Estas infecciones representan el 42% de los gastos extras que se atribuyen a infecciones nosocomiales. En 1992, se calcula que estos costes adicionales ascendieron a varios miles de dólares por ISQ.

De media, los pacientes con infecciones en el punto quirúrgico generaron un 4,6% de visitas de atención ambulatoria más que los pacientes que no adquirieron esas infecciones. En estos hospitales, fallecieron entre el 0,62% y el 1,9% de los pacientes con infecciones en el punto quirúrgico. Estas cifras ponen de manifiesto los enormes costes económicos y humanos que las infecciones en el punto quirúrgico suponen para el sistema sanitario y, por tanto, la importancia de controlarlas.

- Los efectos antimicrobiológicos de las bisbiguanidas se conocen desde hace mucho tiempo. La clorhexidina es el miembro más conocido de su clase y se ha empleado en forma de solución acuosa o solución alcohólica. Por otra parte, la clorhexidina se ha comercializado durante muchos años en diversas fórmulas, tales como composiciones antibacterianas para el lavado de manos y para el frotado de manos quirúrgico para la desinfección de manos y piel, desinfección del punto quirúrgico, desinfección de instrumentos médicos, desinfección de heridas, desinfección de quirófanos, desinfección de habitaciones de pacientes y similares. Sin embargo, estas formulaciones han incluido típicamente ingredientes como irritantes, alcoholes y similares.
- La Patente estadounidense nº 6.107.261 de Taylor et al., publicada el 22 de agosto de 2000, y sus continuaciones en parte, la Patente estadounidense nº 6.204.230 de Taylor et al., publicada el 20 de marzo de 2001 y la Patente estadounidense nº 6.136.771 de Taylor et al., publicada el 24 de octubre de 2000, divulgan composiciones antibacterianas que contienen un agente antibacteriano a una saturación porcentual del 50% como mínimo. Las composiciones comprenden asimismo, como promotores de solubilidad, un tensioactivo y un solvente hídrico, que puede ser un alcohol.
- La Patente estadounidense nº 5.776.430 de Osborne et al., publicada el 7 de julio de 1998 divulga un limpiador antimicrobiano tópico que contiene un 0,65-0,85% de clorhexidina y un 50-60% de alcohol desnaturalizado aproximadamente, que se frota sobre la piel y se enjuaga.
- La Solicitud de patente europea 0604-848 divulga un gel que comprende un agente antimicrobiano, un 40-90% en peso de un alcohol, y un polímero y un agente espesante.
- La Patente estadounidense nº 4.956.170 de Lee, publicada el 11 de septiembre de 1990, se refiere a una composición en gel antimicrobiana con un elevado contenido de alcohol, que contiene diversos emolientes y un humectante para proteger la piel de los efectos desecantes del alcohol. En las formulaciones alcohólicas, se precisan unos niveles de alcohol más elevados para producir la muerte instantánea tanto de las cepas de bacterias sensibles como de las resistentes.
- La Patente estadounidense nº 4.420.484 de Gorman et al., divulga composiciones antimicrobianas limpiadoras de la piel con un agente antimicrobiano de amonio o amino básico (especialmente bisbiguanida, sal de amonio cuaternario y bispiridina)-éster de polietilenglicol surfactante betaína y/u óxido de amina surfactantes, formuladas con agua, alcohol y otros ingredientes.
- La Patente estadounidense nº 4.374.126 de Cardelli et al., divulga una composición alcohólica y un método para formar una película, donde la composición comprende un poliacrilato carboxilado soluble en alcohol, que incluye un agente antimicrobiano, un promotor de la adhesión y una amida difuncional para entrelazar el polímero a medida que se evapora el solvente alcohólico. Por tanto, la película que se forma es resistente a los fluidos corporales, puede permanecer sobre la piel hasta dos días, proporcionando una actividad antimicrobiana tanto inicial como sostenida.
- La Patente estadounidense nº 3.855.140 y 3.960.745 divulga el uso de alcohol isopropílico, mientras que la Patente estadounidense nº 4.919.837 divulga el uso de alcoholes inferiores como etanol o n-propanol. Es bien sabido que el alcohol desgrasa la piel y puede irritarla.
- El ciclopentasiloxano (Velvesil™) es un polímero de silicona que ha resultado útil en diversas aplicaciones cosméticas, incluyendo anti-transpirantes, lociones, pantallas solares, barras de labios, champú, composiciones para cutículas y acondicionadores de cabello, por ejemplo, tal como se divulga en las Patentes estadounidenses nº 6.444.745, publicada el 3 de septiembre de 2002; 6.531.540, publicada el 11 de marzo de 2003; 6.538.061, publicada el 25 de marzo de 2003; y 6.759.479, publicada el 6 de julio de 2004, todas ellas asignadas a General Electric Company, Pittsfield, MA. Sin embargo, ninguna de estas patentes divulga el uso de ciclopentasiloxano como ingrediente en un desinfectante para la piel no alcohólico para el uso en el frotado de manos quirúrgico, preparación preoperatoria, lavado de manos del personal y similares.
- Dyna-Hex 4®, una composición limpiadora antimicrobiana disponible en el mercado, fabricada y comercializada por Xitrium Laboratories, se compone de un 4% de gluconato de clorhexidina, cocamida DEA, fragancia POFL 147, glucono-delta-lactona, hidroxietilcelulosa, alcohol isopropílico, óxido de lauramina, lanolina PEG-75, agua purificada y alcohol de tridecilo. El alcohol isopropílico sirve de vehículo secundario para los demás componentes.
- Los desinfectantes que contienen y/o basados en alcohol presentan dos problemas generales. En primer lugar, la concentración de alcohol efectiva, que generalmente se considera superior al 60% en peso aproximadamente de etanol o su equivalente, irrita la piel, causando sequedad y la consiguiente descamación y agrietamiento. Dado que la piel agrietada tiende a ser más susceptible a la contaminación microbiana, el uso repetido de desinfectantes alcohólicos puede exacerbar precisamente el problema que pretenden resolver. En segundo lugar, a pesar de que el alcohol puede ser un desinfectante efectivo, una vez que se evapora se pierde su actividad antimicrobiana. Así pues, no tiene ningún efecto antimicrobiano residual.
- Por consiguiente, una composición limpiadora antimicrobiana no alcohólica que resulte efectiva contra formas gram-positivas y gram-negativas de bacterias y otros microorganismos resulta sumamente deseable.
- En los últimos años ha habido la creciente necesidad y deseo de encontrar productos antimicrobianos efectivos. La incidencia de la resistencia antimicrobiana se ha incrementado hasta niveles dramáticos. Sin embargo, al mismo

tiempo se ha producido una creciente necesidad de productos no irritantes que se puedan aplicar rápidamente sin necesidad de enjuague, es decir, un producto que no es necesario retirarlo de la piel.

Resumen de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones antimicrobianas que proporcionan una reducción sustancial de bacterias gram-positivas y gram-negativas, sin utilizar alcohol como vehículo o como ingrediente activo secundario.

Descripción detallada de la invención

10 La presente invención se refiere a una composición limpiadora antibacteriana, que se puede aplicar como un producto que no necesita retirarse de la piel o ser enjuagado. Este producto matará de forma efectiva las bacterias y otros microorganismos y es suave con la piel, de forma que no provoca irritación ni sequedad. Se ha descubierto que las composiciones limpiadoras antimicrobianas de la presente invención reducen de forma significativa el número de unidades formadoras de colonias (UFC) de bacterias como Staphylococcus aureus y similares, y que lo hacen sin necesidad de utilizar un alcohol ni como antimicrobiano secundario ni como vehículo del antimicrobiano primario.

15 Los ingredientes esenciales de la composición desinfectante acuosa no alcohólica para la piel son gluconato de clorhexidina, una polímero de silicona, polímero reticulado de dimeticona de cetearilo alquil ciclopentasiloxano-C₃₀₋₄₅(Velvessil™), y glicerina en una matriz basada en agua.

20 La presente invención no contiene alcohol, por lo que reduce su potencial irritador, y contiene un exclusivo polímero de silicona, polímero reticulado de dimeticona de cetearilo alquil ciclopentasiloxano- C₃₀₋₄₅para proteger la piel de la irritación. Además de no contener alcohol y no ser irritante, la presente invención también se puede utilizar sin necesidad de retirar el producto de la piel, frente a los productos que necesitan ser enjuagados. La mayoría de los antimicrobianos basados en gluconato de clorhexidina son productos que necesitan ser enjuagados. La presente invención se puede utilizar sin enjuague.

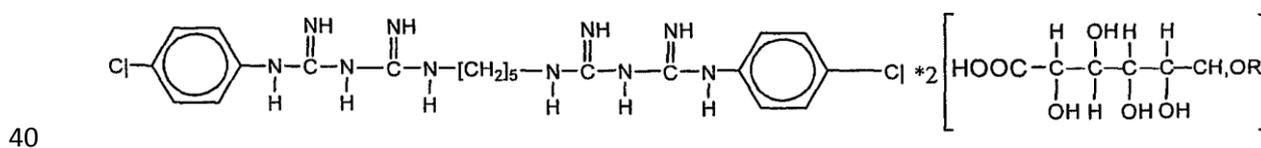
25 La composición de la presente invención resulta especialmente útil para el cuidado personal, como desinfectante, frotado de manos quirúrgico, producto para el lavado de manos del personal sanitario, productos de preparación preoperatorios, agentes para el cuidado de heridas y similares. Por otra parte, la presente invención es respetuosa con la piel, no contiene alcohol, no irrita y es antimicrobiana.

Gluconato de clorhexidina:

30 ICI Laboratories de Gran Bretaña sintetizó gluconato de clorhexidina (1,1'-hexametileno bis [5-(p-clorofenil biguanida)]di-D-gluconato) en 1950. Desde entonces, la clorhexidina se ha considerado el agente antibacteriano "por excelencia" y se ha utilizado como un antiséptico y desinfectante efectivo contra diversas bacterias gram-positivas y gram-negativas, hongos, levaduras y virus seleccionados. El gluconato de clorhexidina también se conoce habitualmente como digluconato de clorhexidina, una sal formada con clorhexidina y ácido glucónico. Químicamente, la clorhexidina es una base fuerte y es más estable en sus formas de sales.

35 Las sales de clorhexidina son rápidamente absorbidas por las paredes celulares de los microorganismos, lo que afecta a la integridad de la pared celular, provocando la fuga de los contenidos intracelulares. A concentraciones bajas, la clorhexidina es un agente bacteriostático y a concentraciones más elevadas se vuelve bactericida. Un beneficio primario de la clorhexidina es su capacidad para matar bacterias por contacto, sin ser tóxica para las células de los mamíferos.

La fórmula estructural del gluconato de clorhexidina es:



45 El gluconato de clorhexidina se considera el más persistente de todos los agentes antimicrobianos actualmente disponibles. Un atributo importante del gluconato de clorhexidina es su fuerte afinidad por la piel. La mayor parte del gluconato de clorhexidina que se aplica sobre la superficie de la piel se adhiere y se mantiene, lo que explica su capacidad para conservar su actividad una vez que se ha secado.

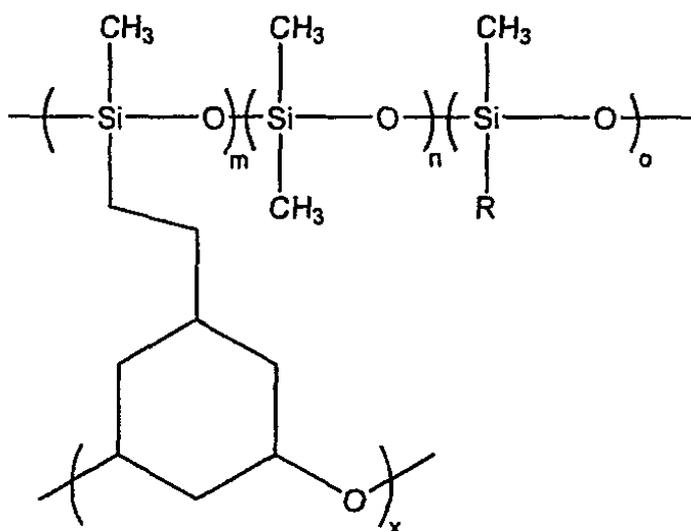
La concentración de gluconato de clorhexidina de la composición de la presente invención es aproximadamente un ratio del 1 al 10% peso/peso, preferiblemente un ratio del 2 al 6% peso/peso, y más preferiblemente un ratio del 4% peso/peso en una matriz basada en agua.

50 Se puede utilizar la base de clorhexidina, aunque es preferible una sal de clorhexidina que sea soluble en la formulación. Las sales preferidas son hidrocloreuro, acetato y más preferiblemente el gluconato, debido a su elevada solubilidad en agua y facilidad de absorción.

Polímero de silicona:

El polímero de silicona, utilizado de conformidad con la presente invención relativa a composiciones desinfectantes no alcohólicas para la piel, incluye uno o más de los siguientes elementos: polímero de polidimetilsiloxano (Dow Coming 225 Silicone Fluid), fluido de dimeticonol en dimeticona (Dow Coming 1403 Silicone Fluid), ciclometicona y dimeticona copoliol (Dow Coming 3225C Silicone Fluid), glicol de silicona (BASF 1066 DCG poliol), y más preferiblemente, polímero reticulado de dimeticona de cetearilo alquil ciclopentasiloxano-C₃₀₋₄₅(Velvesil™), tal como se muestra en (I).

El polímero reticulado de dimeticona de cetearilo alquil ciclopentasiloxano- C₃₀₋₄₅ es la creación de una red de copolímeros que se compone de cadenas de alquilo y poliéter, en una matriz de organosilicona que incorpora diversos alquilsiloxanos. El "ciclopentasiloxano," que se define en el presente, se refiere a la matriz que incorpora el polímero reticulado de dimeticona de cetearilo alquil ciclopentasiloxano- C₃₀₋₄₅, tal como se muestra en I.



(I)

El ciclopentasiloxano se procesa fácilmente, es altamente compatible con materiales orgánicos y ofrece ventajas emulsionantes. Las formulaciones que contienen ciclopentasiloxano van desde las emulsiones dispensables mediante pulverización de baja viscosidad hasta geles anhidro altamente estructurados. El ciclopentasiloxano es útil para diversos productos de cuidado personal, incluyendo lociones y cremas para la piel, productos de protección solar, cosméticos de color, geles de ducha, limpiadores faciales, acondicionadores y fijadores para el cabello. Por otra parte, el ciclopentasiloxano se mezcla fácilmente con otros ingredientes.

La concentración del polímero de silicona, ciclopentasiloxano, de la presente invención se puede emplear en un ratio de aproximadamente el 5% peso/peso de la composición, preferiblemente en un ratio inferior al 0,1% peso/peso, y más preferiblemente en un ratio del 0,01% peso/peso en una matriz basada en agua.

Glicerina:

La glicerina es un humectante conocido y tiene efectos beneficiosos para el acondicionamiento de la piel, gracias a sus efectos sobre el contenido de agua de las capas externas de la capa córnea de la epidermis. El acondicionamiento es probablemente el resultado de las interacciones de la glicerina con las proteínas lípidas de la capa córnea de la epidermis, alterando su unión de agua y/o propiedades hidrófilas. Debido a este fenómeno, a medida que la glicerina interactúe con la piel, el agua tenderá a aumentar para formar un reservorio en el que los ingredientes activos solubles en agua, como el gluconato de clorhexidina, se pueden disolver y mantener sin que se eliminen con el lavado. Por otra parte, cuando el ingrediente activo sea por sí mismo soluble en glicerina, este efecto se acentúa todavía más.

Además de ser un humectante conocido, la glicerina también se puede utilizar como agente de anclaje. El agente de anclaje de la presente invención se selecciona del grupo compuesto por glicerina, propilenglicol, gliceraldehído, dihidroxiacetona, 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, eritritol, eritrosa, eritrolosa, ribosa, sorbitol, manitol e inositol. Más preferiblemente, el agente de anclaje seleccionado es glicerina.

El agente de anclaje se define en el presente como un agente higroscópico que penetra y permanece en las capas superiores de la piel (en otras palabras un agente sustantivo), en el que el ingrediente activo se puede dividir y mantener con el agente del anclaje sin que se elimine con el lavado. El agente de anclaje permite la liberación lenta de un ingrediente activo, como un antimicrobiano.

- 5 La concentración de glicerina de la presente invención se puede emplear a un ratio inferior al 1% peso/peso y más preferiblemente un ratio del 0,25% peso/peso en una matriz basada en agua.

10 El agente de anclaje se puede combinar con otros agentes. Muchos materiales poliméricos con propiedades de anclaje y sustantivas se pueden combinar opcionalmente con los agentes de anclaje anteriormente descritos, por ejemplo glicerina, para obtener una conservación mejorada y una liberación lenta de los ingredientes activos solubles.

15 Los ejemplos de estos agentes incluyen los siguientes: copolímero octadecano-l/anhídrido maleico, resinas de silicona modificada organofluorinadas, pirrolidona de polivinilo, copolímeros hidrogenados de estireno y butadieno, copolímeros formadores de película, copolímeros de eicosano y pirrolidona de vinilo, copolímero de hexadecano y pirrolidona de vinilo, ésteres celulósicos, homopolímero de 2-hidroxiethyl metacrilato, sal de amonio de cocodimetilo de hidrolizado de proteína de trigo, cloruro de guar hidroxipropiltrimonio, hidroxipropilcelulosa, colágeno hidrolizado de hidroxipropilo de laurildimonio, proteína de trigo hidrolizada de hidroxipropilo de laurildomonio, poli-quaternium-24 y ácido hialurónico, reticulina soluble y proteína de trigo soluble, colágeno hidrolizado de hidroxipropilo de estearildimonio, copolímeros acrílicos/acrilato, fenoxi dimeticona, fosfato de copoliol de dimeticona, copolímero de polideceno/polibuteno, cloruro de trimonio de polimetacrilamidopropilo, siloxano de polimetilalquilo y similares.

20 **Otros ingredientes:**

"Matriz basada en agua" significa el uso de agua purificada, USP, como un diluyente acuoso que proporciona un vehículo seguro, no tóxico ni irritante. El agua purificada, USP, se utiliza para llevar el porcentaje peso/peso de la composición al 100%.

25 Si se desea, la composición de la presente invención puede incluir un perfume para desprender una fragancia agradable. El perfume se puede seleccionar, a título meramente enunciativo, entre fragancia Neutrogena, frutas, madera, especias y flores.

30 Por otra parte, la composición de la presente invención puede incluir un tinte para ofrecer un color característico. Simplemente a modo de ejemplo, el tinte se puede seleccionar, a título meramente enunciativo, entre FD&C Azul N^o. 1, Rojo N^o. 2, Rojo N^o. 3, Rojo N^o. 40, Rojo N^o. 102, D&C Amarillo N^o. 10, FD&C Verde N^o. 3, y colores obtenidos con alquitrán de hulla.

El pH de la composición de la presente invención puede ser 5-7. Si es necesario, el pH se puede ajustar añadiendo un agente acidulante o alcalinizante adecuado, como ácido clorhídrico 6 N o hidróxido de sodio al 50%.

Usos:

35 Se ha averiguado que un ratio del 4% peso/peso de gluconato de clorhexidina resulta efectivo para reducir las bacterias de la piel humana de forma inmediata por contacto con la superficie de la piel, de forma persistente durante un máximo de 6 horas y residualmente después. Asimismo, se ha demostrado que la reducción de la flora de la piel puede reducir el riesgo de determinados tipos de infecciones nosocomiales. Se ha demostrado en la técnica que las fórmulas de gluconato de clorhexidina acuosas resultan efectivas contra los siguientes organismos indicadores: Escherichia coli, Staphylococcus epidermidis, Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Candida albicans, Candida difficile.

40 Adicionalmente, un ratio del 2-4% peso/peso de productos de gluconato de clorhexidina de la presente invención resulta útil, a título meramente enunciativo, para los siguientes propósitos: preinyección, preparación preoperatoria, preparación precaterismo, inserción de la línea del catéter, cateterismo venoso central, catéter central insertado periféricamente, vías, diálisis, injerto/fístula, vías arteriales y femorales, cateterismo de Swan Ganz, mantenimiento del centro, tubos torácicos, limpieza de puntos quirúrgicos después de una sutura, procedimientos quirúrgicos menores, colocación de un clavo ortopédico, mantenimiento y similares.

45 La composición de la presente invención reducirá las unidades formadoras de colonias/cmsobre la piel, ofreciendo al menos un 3,0 log₁₀ de reducción que se prolonga hasta varias (> 5) horas después de la aplicación, y hasta un 2,0 log₁₀ de reducción en un minuto de uso. Para conseguir este resultado, las composiciones de la presente invención se pueden aplicar como una única aplicación o en aplicaciones sucesivas durante varios días.

50 **Abreviaturas y definiciones:**

"No alcohólico" se refiere en el presente a que la composición contiene menos de aproximadamente el 10% de alcohol en peso. En determinadas realizaciones concretas de la invención, no alcohólico puede significar también que la composición contiene menos de aproximadamente el 5%, aproximadamente el 2% o aproximadamente el 1% de alcohol en volumen. Preferiblemente, no alcohólico significa que la composición contiene menos de aproximadamente el 0,5% de alcohol en volumen. Más preferiblemente, no alcohólico significa que la composición no contiene alcohol.

5 "Antimicrobiano" y "desinfectante" se definen en el presente como un agente que inhibe el crecimiento de organismos o los mata. Entre estos organismos se incluyen bacterias, protozoos, virus, priones, levaduras, hongos u otros agentes infecciosos, y presenta unas propiedades sustantivas incrementadas cuando se combina con los agentes anteriores, lo que hace que penetre en la piel proporcionando una actividad antimicrobiana de larga duración, incluso después de lavarse.

"Trabajador sanitario" se define en el presente como un médico, enfermera/o, auxiliar de enfermería, anestesista, técnico médico en urgencias, auxiliar preoperatorio, auxiliar postoperatorio y similares.

"No irritante" se refiere a que satisface las características de que los pacientes que reciben la presente invención no desarrollan eritema ni formas más dolorosas de irritación cutánea.

10 "Sin necesidad de enjuague" se refiere en el presente a un producto que se aplica sobre la piel y se deja secar, sin necesidad de utilizar agua de enjuague.

Ejemplos

Ejemplo 1

Composición preferida de la presente invención

Ingrediente	Porcentaje de ingrediente (peso/peso)
Gluconato de clorhexidina	4%
Polímero reticulado de dimeticona de cetearilo alquil ciclopentasiloxano-C ₃₀₋₄₅	0,01%
Glicerina, USP	0,25%
Agua purificada, USP	95,74%

15 **Ejemplo 2**

Ensayo para preparaciones preoperatorias para la piel

20 Antes de la cirugía u otros procedimientos invasivos, la piel del paciente se debe tratar con productos antimicrobianos tópicos (preparaciones preoperatorias para la piel) para prevenir infecciones nosocomiales, al reducir el número de microorganismos sobre la piel. Existen varios procedimientos disponibles para evaluar la eficiencia de las composiciones antibióticas para la piel. Por ejemplo, Tentative Final Monograph (TFM) for Health-Care Antiseptic Drug Products (Vol. 59, Nº 116, 17 de junio de 1994) describe un procedimiento *in vivo* para evaluar este tipo de producto, así como los criterios de rendimiento previstos. Cuando se prueba un nuevo producto, se debe incluir en el estudio una preparación preoperatoria para la piel propuesta como control positivo.

25 La potencial efectividad antimicrobiana de una única muestra de ensayo de una composición de gluconato de clorhexidina (CHG) al 4% no alcohólica se evaluó para su uso como preparación preoperatoria para la piel de un paciente. Esta evaluación se realizó basándose en la metodología especificada por la Oficina de Evaluación e Investigación de Medicamentos (Office of Drug Evaluation and Research) de la FDA. Participaron un mínimo de seis sujetos humanos utilizando aplicaciones unilaterales del producto para garantizar la evaluación del producto de ensayo en los puntos que se describen en la siguiente tabla.

Muestra de ensayo	Número de evaluaciones en la ingle
Gluconato de clorhexidina al 4% no alcohólico Composición	6

30 Se evaluó una composición de gluconato de clorhexidina (CHG) al 4% no alcohólica en diversos puntos de la ingle, para determinar el efecto antimicrobiano inmediato mediante la toma de muestras a los 30 segundos, 10 minutos ±30 segundos y 6 horas ±30 minutos después de haber completado la aplicación. Todas las aplicaciones del producto se realizaron utilizando una colocación aleatoria.

A) Neutralización:

35 El objetivo de esta evaluación consistía en determinar la capacidad de las soluciones de muestreo para neutralizar por completo los ingredientes activos contenidos en un limpiador con una composición de gluconato de clorhexidina (CHG) al 4% no alcohólico cuando se aplica en la ingle de sujetos de ensayo sin presentar toxicidad para el

organismo marcador. El microorganismo de ensayo utilizado para el estudio de neutralización fue el *Staphylococcus epidermidis*, ATCC 12228, una bacteria habitual en la piel.

B) Procedimientos:

Periodo previo al ensayo:

5 Un periodo de al menos dos semanas antes del primer muestreo basal se designó el periodo "previo al ensayo". Durante este periodo se instruyó a los sujetos para que utilizaran únicamente productos de higiene personal suministrados por el Investigador (jabones, champús, desodorantes, etc.) y que evitasen el contacto de la piel con disolventes, ácidos y bases. A los sujetos se les prohibió utilizar lámparas de bronceado por rayos UV y bañarse en piscinas y/o jacuzzis tratados químicamente. Por otra parte, los sujetos no pudieron bañarse ni ducharse durante las 10 48 horas previas a la toma de la muestra. Se les permitió usar esponjas de baño; sin embargo, no podían tocar los puntos del ensayo.

A los sujetos no se les permitió afeitarse los puntos anatómicos del ensayo durante los cinco días previos al tratamiento con una composición de gluconato de clorhexidina (CHG) al 4%. Este régimen permitió la estabilización de la flora microbiana normal de la piel.

15 Semana basal:

La semana siguiente al periodo previo al ensayo se denominará la semana basal. No se permitió a los sujetos ducharse durante las 48 horas previas a la toma de la muestra. Se tomaron muestras de todos los sujetos para determinar los valores basales, al menos 72 horas antes del tratamiento con una composición de gluconato de clorhexidina (CHG) al 4% no alcohólica.

20 Se recogieron las muestras tomadas de la ingle izquierda y derecha. Basándose en la correcta detección del recuento basal en la ingle izquierda y derecha, un sujeto fue elegible para continuar en el estudio. Los criterios de inclusión de los recuentos detectados eran presentar al menos $1,0 \times 10^5$ unidades formadoras de colonias/cm en la región de la ingle izquierda y derecha. Se tomó una segunda y última muestra basal en la zona de ensayo utilizando los mismos criterios que para la detección basal, antes de prepararse para el día del tratamiento.

25 Los datos de recuento post-tratamiento se excluyeron del análisis de datos cuando procedían de una zona que no presentaba un nivel de bacterias en el segundo muestreo basal suficiente ($1,0 \times 10^5$ unidades formadoras de colonias/cm² en puntos de la región de la ingle izquierda y derecha) como para permitir la detección de un $3,0 \log_{10}$ de reducción en los puntos de la región de la ingle.

30 La siguiente tabla resume los criterios basales mínimos para los puntos de ensayo, junto con los criterios mínimos efectivos de reducción logarítmica establecidos por la FDA.

Punto anatómico	Basal mínimo	Reducción logarítmica mínima
Ingle	$1,0 \times 10^5$ UFC/cm ²	$3,0 \log_{10}$ @ 10 minutos

Todos los puntos de ensayo que precisaron ser afeitados se afeitaron al menos 48 horas antes del día del ensayo. Todos los muestreos se realizaron utilizando la técnica del cilindro de muestreo.

Periodo de ensayo:

35 Antes de tomar las muestras, se preguntó a los pacientes acerca de su cumplimiento de las limitaciones del protocolo. Los pacientes fueron examinados visualmente una vez más (por un técnico) en los puntos anatómicos de muestreo para garantizar que no existía ningún síntoma de lesión o dermatosis.

40 Aleatorización: Las áreas de ensayo de las regiones de la ingle de cada sujeto se delinearon de acuerdo con un programa de aleatorización generado por ordenador para recibir una composición de gluconato de clorhexidina (CHG) al 4% no alcohólica solamente en un lado. La aleatorización fue equilibrada entre los lados izquierdo y derecho. Los puntos de muestreo del día de tratamiento, el día basal y el día posterior a la preparación se aleatorizaron dentro de cada zona de ensayo.

Ciego: No se ocultó la composición de gluconato de clorhexidina (CHG) al 4% no alcohólica al investigador debido a la obvia diferencia entre los productos. El investigador que trató al sujeto no participó en la enumeración bacteriana ni en los recuentos de placas de ese sujeto concreto.

45 Las dimensiones de cada tratamiento eran de 2 x 5 pulgadas en la parte superior/interior del muslo, por debajo del ligamento inguinal. Se delinearon cuatro puntos de muestreo en cada área de tratamiento. Basándose en el diseño anterior, se tomaron muestras en la región de la ingle para el estudio basal final (segundo basal). Las zonas correspondientes se prepararon utilizando una composición de gluconato de clorhexidina (CHG) al 4% no alcohólica. A continuación se tomaron muestras de los puntos a los 30 segundos, 10 minutos \pm 30 segundos, y 6 horas \pm 30 minutos.

A las 6 horas ± 30 minutos, se colocaron trozos de gasa estéril sobre las áreas preparadas para ayudar a prevenir la contaminación microbiana. Los trozos de gasa se mantuvieron en su posición con un ventaje estéril oclusivo. Todas las muestras se tomaron de los puntos utilizando la técnica del cilindro de muestreo.

Métodos microbiológicos:

5 **Obtención de muestras:**

Se obtuvieron cultivos cuantitativos mediante una modificación de la técnica del cilindro de muestreo de Williamson y Kligman (J. Invest. Dermatol. 45:498-503,1965). Se sujetó firmemente un cilindro de muestras estéril (3,8 cm² de superficie interior y aproximadamente 2,54 cm de altura) sobre la piel del punto en el que se iba a obtener la muestra. Se introdujeron en el cilindro 3 ml de solución de lavado que contenía neutralizadores y se frotó la zona con una presión moderada durante un minuto utilizando una varilla de goma estéril. Se aspiró la solución resultante, se sustituyó por 3,0 ml de solución nueva y se repitió el frotado. Las dos partes alícuotas se juntaron. Estos procedimientos se utilizaron para todas las muestras basales y durante el tratamiento. Las partes alícuotas de las soluciones del frotado combinadas se diluyeron en pasos de 10 veces, utilizando agua Butterfield's Phosphate Buffered Dilution que contenía neutralizadores como diluyente.

15 **Enumeración de microorganismos:**

Se colocaron partes alícuotas de 1 ml de las diluciones apropiadas por duplicado en placas de agar de digestión enzimática de caseína-soja que contenían los neutralizadores adecuados en el plazo de 30 minutos desde el muestreo. Tras 72 ± 4 horas de incubación aeróbica a 30 ± 2 °C, se contaron las colonias y se calcularon las células viables de la muestra original basándose en el procedimiento que se recoge en Counting Colonies on Plates and Reporting Results, Standard Methods For Evaluation of Dairy Products, 14^a Ed. American Public Health Association, Washington D.C. Las placas se almacenaron bajo refrigeración durante un máximo de 48 horas, antes de realizar el recuento. Se determinó y documentó el número medio de microorganismos recuperados por cm² de piel.

Para convertir el volumen de la muestra recogida en unidades formadoras de colonias/cm de piel, se empleó la fórmula siguiente:

$$R = \log_{10} \left[\frac{F \left(\frac{\sum c_1}{n} \right) 10^{-D}}{A} \right]$$

25

Donde:

R = la media del recuento de unidades formadoras de colonias en escala log₁₀ por cm² de piel.

F = total de ml de fluido de lavado añadido al cilindro de muestreo; F=6,0 ml

c/n = media de los recuentos de colonias duplicados utilizados para cada muestra recogida.

30 D = factor de dilución de las placas sobre las que se efectuó el recuento.

A = área interior del cilindro de muestreo (3,8 cm)

Control de promoción del crecimiento:

En cada lote del medio empleado en las placas, agar de digestión enzimática de caseína-soja (o equivalente) que contenía polisorbato 80 al 0,5% y lecitina al 0,07%, se inocularon menos de 100 unidades formadoras de colonias de Staphylococcus epidermidis, ATCC 12228 en una placa para vertido en placa. Se diluyó en serie un cultivo de 20-26 horas de Staphylococcus epidermidis en fluido de dilución. Las unidades formadoras de colonias añadidas se confirmaron en placas de dilución sucesiva duplicadas. Las placas se incubaron durante 72 ± 4 horas a 30 ± 2 °C.

Acontecimientos adversos:

40 Se documentaron todos los acontecimientos adversos, con independencia de su gravedad o de la relación causa/efecto. La gravedad del efecto se documentó como "leve", cuando se observaron signos o síntomas, pero se toleraron con facilidad; "moderado", cuando se produjeron molestias hasta el punto de interferir en las actividades normales de la vida diaria y/o de precisar medicación; y "graves" cuando se produjo incapacidad para trabajar o realizar las actividades habituales de la vida diaria y fue precisa una intervención/atención médica.

Relaciones causales de la experiencia/evento adverso:

Para determinar la relación causa/efecto de la composición de gluconato de clorhexidina al 4% no alcohólica, la relación se describió como "Ninguna", "Posible", "Probable" o "Inequívoca". Se utilizaron las definiciones siguientes:

Ninguna	Sin relación con el artículo de ensayo. Relación con otras etiologías como condiciones o medicaciones concomitantes o con un estado clínico conocido del sujeto.
Posible:	Relación incierta. También hay otras etiologías posibles.
Probable	Relación clara con mejoría tras la retirada del artículo de ensayo. No se explica razonablemente por el estado clínico conocido del sujeto, aunque no era un acontecimiento previsto.
Inequívoca	Un acontecimiento adverso con una asociación temporal clara y confirmación analítica, si resulta posible.

Experiencia/acontecimiento adverso grave:

- 5 Una experiencia/acontecimiento adverso grave es una experiencia adversa que se produce a cualquier dosis y que provoca los resultados siguientes: fallecimiento, experiencia adversa con el fármaco que supone una amenaza para la vida, ingreso hospitalario del paciente o prolongación de una hospitalización existente, incapacidad persistente o importante, y anomalía congénica/defecto de nacimiento.

Experiencia/acontecimiento adverso imprevisto:

- 10 Una experiencia/acontecimiento adverso imprevisto es cualquier experiencia/acontecimiento adverso del fármaco no descrito anteriormente.

Seguimiento:

- 15 Si se produjo una experiencia/acontecimiento adverso, el sujeto fue remitido al centro de urgencias más cercano para su tratamiento. La experiencia/acontecimiento adverso imprevisto del fármaco fue objeto de seguimiento hasta su resolución. Todos los acontecimientos adversos se documentaron en un Informe de acontecimientos adversos.

Reacciones previstas:

- 20 Los riesgos asociados con este ensayo estaban relacionados principalmente con la aplicación de una composición de gluconato de clorhexidina (CHG) al 4% no alcohólica. También se podían producir reacciones al esparadrapo. Se podría producir eritema leve a agudo, inflamación, picor, agrietamiento, descamación o, en casos raros, ampollas o una reacción alérgica. La aparición de cualquiera de estos eventos se consideró un "Acontecimiento adverso" y se documentó en el registro del estudio.

Análisis de datos:

- 25 Los análisis que se describen a continuación se realizaron sobre los datos generados. Los datos en bruto (unidades formadoras de colonias/ml) se convirtieron a \log^{10} de unidades formadoras de colonias/cm². Los recuentos de menos de una unidad formadora de colonias/cm² se trataron como una unidad formadora de colonias/cm², de forma que la transformación logarítmica fue cero. Las reducciones logarítmicas se calcularon restando los recuentos logarítmicos después del tratamiento de los recuentos del inicio del tratamiento. Solamente los sujetos que cumplían los criterios de inclusión mínimos por lo que respecta a los niveles de bacterias el día del tratamiento del estudio fueron incluidos en el análisis con la siguiente excepción: errores de laboratorio que provocaron muestras contaminadas. En caso de que faltasen datos en algunos puntos temporales, pero no en todos ellos, los datos de los puntos temporales disponibles se incluyeron en el análisis. Todos los sujetos respecto de los que no se disponía de datos fueron excluidos del análisis de datos. El sujeto respecto del que no se disponía de datos fue sustituido por otro sujeto.

Ejemplo 3

Técnica de preparación para la composición de gluconato de clorhexidina al 4% no alcohólica

- 35 La zona de la ingle se preparó con una composición de gluconato de clorhexidina al 4% no alcohólica, mediante los pasos siguientes: a) se aplicaron 5 ml de una composición de gluconato de clorhexidina (CHG) al 4% no alcohólica sobre un trozo de gasa estéril; b) la composición de gluconato de clorhexidina (CHG) al 4% no alcohólica se aplicó en la zona de tratamiento durante 2 minutos y se secó la zona con una toallita o una gasa estéril; y c) se repitieron los pasos a) y b). Los tiempos de contacto comenzaron después de que el punto se secase una segunda vez.

40 **Ejemplo 4**

Procedimiento de validación del neutralizador

El objetivo de esta evaluación consistía en determinar la capacidad de las soluciones de muestreo para neutralizar por completo los ingredientes activos incluidos en un limpiador con una composición de gluconato de clorhexidina (CHG) al 4% no alcohólica cuando se aplica sobre el abdomen de sujetos de ensayo sin presentar toxicidad para el organismo marcador.

5 En este estudio participó un sujeto. El sujeto cumplía los criterios de inclusión y exclusión del protocolo seguido para realizar la validación del neutralizador. El sujeto de neutralización no precisó un recuento bacteriano mínimo ya que se le indicó que evitase los antimicrobianos tópicos y sistémicos durante los 14 días anteriores al día del tratamiento. Se aplicó una composición de gluconato de clorhexidina (CHG) al 4% no alcohólica a un sujeto a ambos lados del abdomen.

10 El organismo de ensayo fue *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228. El cultivo se preparó hasta el día siguiente (24 ± 2 horas), dejándose crecer el caldo de cultivo a 30 ± 2 °C en un medio apropiado que contenía aproximadamente 10^8 - 10^9 unidades formadoras de colonias/ml.

La suspensión resultante al día siguiente se diluyó en serie con agua tampón de fosfato de Butterfield (PBW) y se obtuvo una concentración apropiada para la inoculación de las muestras de ensayo.

15 Control de la efectividad de la neutralización: a) Se tomaron muestras del abdomen con una solución de frotado que contenía neutralizadores. Se documentó el número de sujeto, la localización de la aplicación del preparado, la ubicación de los puntos de los que se tomaron las muestras dentro de la zona preparada y la hora de recogida de las muestras; b) las zonas de ensayo del abdomen se marcaron utilizando una plantilla estéril de 2 x 5 pulgadas; c) después de marcar cada zona de ensayo, cada punto se preparó con tres torundas de algodón empapadas en alcohol isopropílico al 70% durante un total de un minuto y se dejó secar la zona; d) el punto se preparó con una composición de gluconato de clorhexidina al 4% no alcohólica; e) se utilizó la técnica de frotado por cuadrantes y a los 30 segundos se recogió la muestra utilizando una solución de frotado que contenía neutralizadores; f) cada muestra acumulada (aproximadamente 6 ml) se mezcló en un mezclador tipo Vortex, antes de transferir 5 ml a un tubo limpio. El tubo fue inoculado inmediatamente con unas 100-500 unidades formadoras de colonias/ml; g) después de la inoculación, una parte alícuota de 1 ml de la muestra inoculada se extendió sobre una placa de inmediato (< 1 minuto) y a los 30 minutos (± 2 minutos) utilizando agar tripticasa de soja que contenía neutralizadores. (partes alícuotas de 0,1 ml por placa, 1 ml en 10 placas en duplicados). Las placas se incubaron a 30 ± 2 °C durante 48 ± 2 horas.

20 Controles de cifras: El inoculado diluido se añadió a un tubo que contenía 5,0 ml de solución de muestreo sin neutralizadores que produjeron unas concentraciones de inoculado finales de 100-500 unidades formadoras de colonias/ml. Partes alícuotas de 1,0 por duplicado se colocaron en placas inmediatamente (< 1 minuto) y 30 minutos (± 2 minutos) después de la inoculación de la misma manera que en el paso c) anterior, salvo por el hecho de que el agar de tripticasa de soja no contenía neutralizadores.

35 Control de la toxicidad: a) El inoculado diluido se añadió a un tubo que contenía 5,0 ml de solución de muestreo y neutralizadores que produjeron unas concentraciones de inoculado final de aproximadamente 100-500 unidades formadoras de colonias/ml. Partes alícuotas de 1,0 por duplicado se colocaron en placas inmediatamente (< 1 minuto) y 30 minutos (± 2 minutos) después de la inoculación de la misma manera que en el paso c) anterior, salvo por el hecho de que el agar de tripticasa de soja contenía neutralizadores; b) las placas se enumeraron y se calcularon las unidades formadoras de colonias/ml para cada muestra; c) los datos de las unidades formadoras de colonias/ml se convirtieron a logaritmos; d) la evaluación de datos y la recuperación para cada una de las muestras se expresaron en forma de logaritmos de unidades formadoras de colonias/ml.

40 Efectividad del neutralizador: Si los logaritmos de unidades formadoras de colonias/ml de la muestra de antiséptico no fueron más de 0,3 log inferiores a los Controles de cifras, el neutralizador se consideró efectivo.

45 Toxicidad del neutralizador: Si el Control de la toxicidad (TC) no fue más de 0,3 log inferior a la muestra de los Controles de cifras, las soluciones de muestreo se consideraron no tóxicas.

El control de la efectividad de neutralización, los controles de cifras y el control de la toxicidad garantizaron que el organismo de ensayo no resultaba negativamente afectado por las soluciones de muestreo o por el procedimiento.

Resumen y conclusiones

50 La Tentative Final Monograph for Health-Care Antiseptic Drug Products: Proposed Rule de la FDA, publicada en el Registro Federal de 17 de junio de 1994, exigía una reducción $3,0 \log_{10}$ de unidades formadoras de colonias/cm² de piel en el plazo de 10 minutos desde la aplicación del fármaco. El recuento no debe exceder el valor basal del día del ensayo, una vez transcurridas seis horas. Las reducciones \log_{10} de unidades formadoras de colonias/cm² de piel en los puntos de la ingle se consiguieron con una composición de gluconato de clorhexidina (CHG) al 4% no alcohólica, de forma que se superaron los criterios de reducción $3,0 \log_{10}$ propuestos por la FDA para el punto de la ingle a un intervalo de muestreo de 10 minutos. Las unidades formadoras de colonias/cm² recuperadas en el intervalo de muestreo de seis horas no superaron el valor basal del día del ensayo.

Ejemplo 5

Reducción logarítmica (\log_{10}) media

Punto de la ingle - reducción logarítmica media (utilizando el valor basal del día del ensayo)	
Intervalo de muestreo	Identificación del artículo de ensayo
	Composición de gluconato de clorhexidina (CHG) al 4% no alcohólica
30 segundos	3,38
10 minutos	3,68
6 horas	3,37

Ejemplo 6

Disposición de sujetos:

Resumen de inclusión	10 sujetos
Resumen de sujetos que superaron la fase de exploración del valor basal (en inglés)	8 sujetos
Resumen de sujetos que no superaron la fase de exploración del valor basal (en inglés)	2 sujetos
Resumen de tratamiento	8 sujetos
Resumen de sujetos que superaron la fase del valor basal del tratamiento (en inglés)	6 sujetos
Resumen de sujetos que no superaron la fase del valor basal del tratamiento (en inglés)	2 sujetos

Ejemplo 7

5 Una evaluación para determinar el potencial irritante de un producto de ensayo en el transcurso de una exposición de 24 horas

10 El propósito de esta evaluación consistía en determinar el potencial irritante/hipoalergénico de una composición de gluconato de clorhexidina (CHG) al 4% no alcohólica tras una única exposición a un parche colocado durante 24 horas sobre la piel de sujetos humanos. El potencial irritante de una composición de gluconato de clorhexidina (CHG) al 4% no alcohólica se determinó utilizando 21 sujetos humanos voluntarios durante el transcurso de un periodo de 24 horas. Se aplicó una composición de gluconato de clorhexidina (CHG) al 4% no alcohólica directamente sobre la superficie interior de la parte superior del brazo. El punto de ensayo se evaluó visualmente antes de la aplicación del producto y 24 horas después de la aplicación de la composición de gluconato de clorhexidina (CHG) al 4% no alcohólica.

Criterios de inclusión:

15 Se incluyó en el estudio a un número suficiente de sujetos sanos mayores de 18 años para garantizar que 21 sujetos completasen el estudio. En la medida de lo posible, el grupo de sujetos seleccionado estaba compuesto por diferentes sexos, edades y razas. La piel de la parte interior superior del brazo de los sujetos no presentaba ninguna dermatosis, lesiones, heridas abiertas, tatuajes ni ningún otro trastorno clínicamente evidente que pudiese haber puesto en peligro al sujeto y al estudio.

20 Criterios de exclusión:

25 Se les prohibió a los sujetos utilizar lámparas de bronceado o bañarse en piscinas o jacuzzis, ducharse o lavar los puntos de ensayo, durante el periodo de ensayo de 24 horas. Se excluyó del estudio a los sujetos que utilizaban medicación tópica o que padecían sensibilidades o alergias conocidas a las tintas, látex, productos cosméticos de uso frecuente, alcohol isopropílico o gluconato de clorhexidina. También se excluyó a los sujetos que tenían algún problema físico, como una enfermedad grave actual o reciente, asma, diabetes, hepatitis, cáncer o cualquier otra enfermedad inmunosupresora, como el SIDA (VIH positivo). Los embarazos, erupciones cutáneas, dermatitis, el uso de parches para la administración de medicamentos o cualquier condición médica que, en opinión del investigador, debería impedir la participación, así como la falta de disposición por parte de los sujetos también fueron motivos de exclusión.

Periodo de ensayo:

5 Todas las evaluaciones visuales fueron efectuadas por evaluadores capacitados. Las evaluaciones visuales del punto del ensayo de los sujetos se realizaron en la visita inicial. Se aplicaron aproximadamente 25 µl de una composición de gluconato de clorhexidina (CHG) al 4% no alcohólica directamente sobre un punto de 0,25 pulgadas cuadradas (0,5 pulgadas de lado) asignadas aleatoriamente en la piel de la parte interior superior del brazo. Se dejó secar sobre la piel la composición de gluconato de clorhexidina (CHG) al 4% no alcohólica durante al menos 15 minutos y, a continuación, se secó la zona con una toallita de papel, en caso necesario. El punto se marcó con un marcador estéril para la piel, cuando no resultaba evidente.

10 Se permitió que los sujetos abandonasen el laboratorio. Antes de que abandonasen el laboratorio, se indicó a los sujetos que no podían tomar el sol, utilizar lámparas de bronceado, bañarse en piscinas o jacuzzis, ducharse ni lavar el punto del ensayo durante el periodo de ensayo de 24 horas. Cuando habían transcurrido 24 ± 1 hora desde la aplicación del producto, los sujetos regresaron al laboratorio, y se valoró el punto del ensayo en busca de signos de irritación.

15 Las evaluaciones visuales se realizaron antes de la aplicación del producto y 24 horas después de la aplicación del producto, y se valoró la irritación del punto del ensayo sobre la base de las descripciones que se proporcionan en el Ejemplo 8. Cualquier punto de exposición valorado con una puntuación de 6 o 7 se consideró un Acontecimiento adverso.

Ejemplo 8

Escala de valoración para la evaluación visual del estado de la piel

GRADO	DESCRIPCIÓN
0	Sin evidencias de irritación
1	Eritema mínimo, apenas perceptible
2	Erritema inequívoco, fácilmente visible; edema mínimo o respuesta papular mínima
3	Eritema y pápulas
4	Edema inequívoco
5	Eritema, edema y pápulas
6*	Erupción vesicular
7*	Propagación de una fuerte reacción más allá del punto del ensayo.

20 *se consideró un Acontecimiento adverso

Tras la evaluación visual final, el punto del ensayo se lavó con agua y jabón y/o alcohol isopropílico al 70%

Resumen y conclusiones

25 Los resultados preliminares de este estudio han revelado que una composición de gluconato de clorhexidina (CHG) al 4% no alcohólica no provocó irritación ni una respuesta hipoalérgica en los sujetos del ensayo durante la exposición a un parche cutáneo durante 24 horas. A los 21 pacientes se les asignó el grado 0, lo que indica que no se produjeron signos de irritación.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición desinfectante para la piel, acuosa, no alcohólica, que no contiene alcohol, y que contiene: gluconato de clorhexidina, un polímero de silicona y un agente de anclaje en una matriz basada en agua, donde el gluconato de clorhexidina se encuentra presente en un ratio peso/peso del 2-6% en la matriz basada en agua, el polímero de silicona contiene ciclopentasiloxano presente en un ratio peso/peso inferior al 0,1% en la matriz basada en agua, y el agente de anclaje comprende glicerina presente en un ratio peso/peso inferior al 1% en la matriz basada en agua.
2. La composición de la reivindicación 1, donde el gluconato de clorhexidina está presente en un ratio peso/peso del 4% en la matriz basada en agua.
- 10 3. La composición de la reivindicación 1, donde el polímero de silicona contiene además un polímero de silicona seleccionado del grupo compuesto por polímero de polidimetilsiloxano, fluido de dimeticonol en dimeticona, ciclometicona y dimeticona copoliol, glicol de silicona y ciclopentasiloxano – polímero reticulado de dimeticona de cetearilo alquil ciclopentasiloxano C₃₀₋₄₅.
- 15 4. La composición de la reivindicación 3, donde el polímero de silicona comprende también polímero reticulado de dimeticona de cetearilo alquil ciclopentasiloxano - C₃₀₋₄₅.
5. La composición de la reivindicación 4, donde el polímero reticulado de dimeticona de cetearilo alquil ciclopentasiloxano - C₃₀₋₄₅ se encuentra presente en un ratio peso/peso del 0,1% en la matriz basada en agua.
- 20 6. La composición de la reivindicación 1, donde el agente de anclaje comprende también un agente de anclaje seleccionado del grupo compuesto por propilenglicol, gliceraldehído, dihidroxiacetona, 1,3-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, eritritol, eritrosa, eritrosa, eritrosa, ribosa, sorbitol, manitol e inositol.
7. La composición de la reivindicación 1, donde la glicerina está presente en un ratio peso/peso del 0,25% en la matriz basada en agua.
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende también un aditivo colorante o un aditivo aromatizante.
- 25 9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que es un producto que no precisa ser enjuagado.
10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 donde dicha composición es una composición desinfectante acuosa, no alcohólica, para la piel, que provoca al menos una reducción 3 logde bacterias tras cuatro minutos de contacto con la piel.
- 30 11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde dicha composición es una composición desinfectante, acuosa, no alcohólica, para la piel, que provoca al menos una reducción 2-log de un organismo indicador en los cinco minutos siguientes al primer lavado.
12. La composición de la reivindicación 11, donde el organismo indicador se selecciona entre el grupo compuesto por: Escherichia coli, Staphylococcus epidermidis, Enterococcus faecium, Enterococcus faecalis, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Candida albicans, Candida difficile.
- 35 13. La composición de la reivindicación 11 o 12, donde la composición provoca al menos una reducción 3-log de un organismo indicador, en los cinco minutos siguientes al décimo lavado.
14. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde dicha composición es una composición desinfectante, acuosa, no alcohólica, para el frotado de manos quirúrgico, que provoca al menos una reducción 1-log de una flora microbiana de las manos en el plazo de un minuto en el día uno.
- 40 15. La composición de la reivindicación 14, donde la composición provoca al menos una reducción 2-log de la flora microbiana de las manos en el plazo de un minuto desde su utilización en el segundo día.
16. La composición de la reivindicación 14, donde la composición provoca al menos una reducción 3-log de la flora microbiana de las manos en el plazo de un minuto desde su utilización para finales del quinto día.
- 45 17. La composición de la reivindicación 14, donde la composición provoca una supresión de un crecimiento bacteriano en las manos durante al menos seis horas el primer día.
18. Una composición desinfectante, acuosa, no alcohólica, para la piel definida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, para su uso en un método de desinfección de la piel, consistiendo este método en aplicar la composición desinfectante sobre la piel de un paciente, donde la composición desinfectante para la piel provoca al menos una reducción 2-log de un organismo indicador en el plazo de cinco minutos después del primer lavado y al menos una reducción 1-log de una flora microbiana en el plazo de un minuto en el día uno.
- 50 19. La composición para el uso establecido en la reivindicación 18, donde la composición se enjuaga.