

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 782**

51 Int. Cl.:

A01N 25/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2009 E 09740447 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2015 EP 2343971**

54 Título: **Solución antiséptica incolora para uso cutáneo**

30 Prioridad:

11.08.2008 FR 0855516

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

03.09.2015

73 Titular/es:

**UNITHER DEVELOPPEMENT (100.0%)
Zone Industrielle de Longpré Rue André
Durouchez
80080 Amiens, FR**

72 Inventor/es:

MAURY, MARC

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 544 782 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

Solución antiséptica incolora para uso cutáneo.

5 La presente invención se refiere a una solución antiséptica para uso cutáneo, originalmente incolora por su composición, y que contiene una sustancia colorante que permite visualizar su aplicación efectiva sobre la piel. La coloración se produce sólo al contacto de la solución con la piel.

10 La invención se refiere también a un procedimiento de preparación de una solución de este tipo así como a su utilización.

Los antisépticos son unos productos que matan o impiden el crecimiento de microorganismos sobre las superficies externas del cuerpo.

15 Cuando dichos productos son aplicados sobre la piel, en particular en medio hospitalario, por ejemplo antes de la colocación de material de perfusión, de catéter o más particularmente en la preparación de las zonas de operación, es necesario poder verificar fácilmente que la zona en cuestión esté bien aseptizada.

20 Las recomendaciones de buenas prácticas de utilización de los antisépticos en medios hospitalarios, recomiendan en particular, en una intervención quirúrgica, aplicar previamente a cualquier incisión una solución antiséptica que tiña la zona de operación. El cirujano puede entonces visualizar y verificar la zona de aplicación del producto sobre la piel, limitando así los riesgos de aparición de infecciones. El marcado de la piel es también un trazador que permite justificar el cumplimiento de los procedimientos de desinfección después de la operación. En efecto, en el caso en el que aparezca una sobreinfección después de la operación, es importante para el equipo quirúrgico poder demostrar que las operaciones de desinfección se han realizado en toda regla. En este caso, el marcado de la piel debe poder ser remanente durante varios días.

25 Actualmente, para responder a las recomendaciones de buenas prácticas, se pueden utilizar unas soluciones antisépticas a base de yodo que están naturalmente coloreadas, tales como los productos conocidos bajo la denominación Bétadine® champ.

30 Sin embargo, aunque los derivados yodados permiten visualizar bien la zona aseptizada, adolecen desafortunadamente de unos riesgos de alergias al yodo en algunos sujetos y de riesgos de intoxicación al yodo cuando se usan repetidas veces. Estos inconvenientes hacen necesaria la puesta a disposición de los especialistas de otras soluciones antisépticas basadas en moléculas activas diferentes.

35 Por otro lado, se conocen unos productos antisépticos con eficacia demostrada, tales como la clorhexidina o el benzalconio. Son generalmente unas moléculas de carácter aniónico o catiónico que presentan unas interacciones frecuentes con las moléculas colorantes, que hace difícil la formulación de soluciones antisépticas estables. O bien las interacciones provocan la aparición de precipitados, o bien inducen a una pérdida de actividad antiséptica, que hace que estas formulaciones resulten inciertas en términos de eficacia antiséptica.

40 Es por esto que, en la práctica, casi la totalidad de las formulaciones antisépticas teñidas para aplicación cutánea, diferentes de aquéllas a base de yodo, están presentes en forma de varias soluciones con preparación extemporánea de la coloración.

45 A título de ejemplo, se puede citar la formulación comercializada bajo la denominación de Hibitane® champ, compuesta por dos soluciones: una primera solución que contiene digluconato de clorhexidina y una segunda solución que contiene azorubina, un colorante de color rojo.

50 Las soluciones deben ser mezcladas extemporáneamente antes del uso, lo que complica considerablemente el trabajo del médico y de sus asistentes.

55 Además, incluso con estas preparaciones, la interacción entre los componentes antisépticos y los compuestos coloreados induce a una reducción de la capacidad antiséptica de estas mismas preparaciones, lo que obliga a incrementar la cantidad de preparación utilizada para compensar la fracción susceptible de reaccionar con los componentes coloreados.

60 Para evitar estas problemáticas, se ha propuesto una solución, en particular en la solicitud de patente FR 2 791 890, que describe un método de preparación de soluciones antisépticas coloreadas listas para el uso, que no necesitan la mezcla extemporánea antes de la utilización.

65 Sin embargo, los productos descritos en esta solicitud no son satisfactorios ya que, a pesar de las precauciones tomadas, una pérdida de sustancia coloreada puede aparecer en la formulación durante la fabricación, lo que vuelve de hecho completamente aleatoria cualquier aplicación industrial.

Asimismo, la presente invención pretende paliar los inconvenientes de la técnica anterior, proponiendo una solución antiséptica incolora lista para el uso, estable, que permite estigmatizar de manera fiable la aplicación antiséptica sobre la piel.

- 5 Con este fin, la invención tiene por objeto una solución antiséptica para uso cutáneo que comprende por lo menos un principio activo antiséptico, alcohol y por lo menos una sustancia capaz de inducir una coloración inmediata y/o retardada de la piel. La invención se refiere también a un procedimiento de preparación de esta solución antiséptica y a su utilización.
- 10 Ventajosamente, cuando la solución antiséptica según la invención se aplica sobre la piel, esto genera una coloración cutánea que permite atestiguar la aplicación del producto y verificar que la zona en cuestión ha sido bien aseptizada. Según otro aspecto, la presente invención se refiere también a un procedimiento de preparación de una solución antiséptica para uso cutáneo.
- 15 Por uso cutáneo, se entiende el depósito de la solución mediante un medio apropiado tal como compresas o por pulverización sobre la piel. Por coloración de la piel o coloración cutánea se entiende un contraste de coloración de la piel evidente para el ojo del observador con respecto a las zonas cutáneas no tratadas. Esta manifestación puede tomar una coloración marrón, o ligeramente marrón, más o menos intensa.
- 20 Otra ventaja relacionada con el carácter incoloro de la solución es la ausencia de coloraciones accidentales perjudiciales y costosas para las instalaciones, para los materiales médicos y quirúrgicos.

Se describe ahora la invención en detalle.

25 Caracterización de la solución antiséptica para uso cutáneo

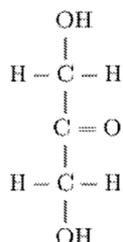
La solución antiséptica incolora para uso cutáneo según la invención comprende por lo menos un principio activo antiséptico cutáneo, alcohol y por lo menos una sustancia incolora capaz de inducir una coloración de la piel, de manera inmediata y/o retardada.

- 30 Asimismo, es la asociación particular agente antiséptico, alcohol, sustancia incolora la que tiñe la piel de manera inmediata y/o retardada que confiere sus características particularmente ventajosas a la solución antiséptica según la invención.

- 35 Se entiende, en la continuación de la descripción, por coloración de la piel, una coloración particular diferente del color natural de la piel, pero también cualquier contraste instantáneamente diferenciable del estado inicial.

- La sustancia capaz de inducir una coloración de la piel se selecciona de entre cualquiera de las sustancias incoloras capaces de colorear la piel y que no presenta función química susceptible de incompatibilidad con los activos antisépticos. De manera preferida, la sustancia incolora capaz de inducir una coloración de la piel es una sustancia incolora tal como, por ejemplo, la dihidroxiacetona, la ninhidrina o una de sus sales, una sal de plata (nitrato) o D.F.O (1,8-diaza-9-fluorenona). Puede también tratarse de una tinta fluorescente.

- 45 Según un modo de realización particularmente adecuado, la sustancia capaz de inducir una coloración de la piel es la dihidroxiacetona, de fórmula:



- 50 La dihidroxiacetona es una sustancia capaz de reaccionar selectivamente con la capa superficial de las células muertas de la piel por una reacción de Maillard con sus componentes queratinosos. Da a la piel una coloración temporal marrón.

- Preferentemente, la dihidroxiacetona está presente en la solución a una concentración comprendida entre el 0,1% y el 10% en peso de la solución según la invención, aún más preferentemente entre el 1 y el 5%.

- 55 La coloración se puede obtener con otras moléculas que reaccionan con la piel. Por ejemplo la ninhidrina reacciona con los aminoácidos de las proteínas de la piel, dando una coloración de marrón a marrón púrpura. Puede estar presente en la solución según la invención a una concentración comprendida entre el 0,05 y el 2%.

Puede tratarse también de la D.F.O (1,8-diaza-9-fluorenona), preferentemente presente en la solución según la invención a una concentración comprendida entre el 0,1 y el 5%.

5 De la misma manera, es posible asimismo obtener el mismo resultado utilizando una sal de plata, como nitrato de plata que, al contacto con la piel, forma un cloruro de plata, que precipita a su vez bajo el efecto de la luz en forma de plata metálica, dando a la piel una coloración de marrón a gris-marrón. La sal de plata puede estar presente en la solución según la invención a una concentración comprendida entre el 0,1 y el 2%

10 Según otra variante, la sustancia incolora capaz de inducir una coloración de la piel utilizada en la solución según la invención puede ser una tinta fluorescente, preferentemente presente en la solución según la invención a una concentración comprendida entre el 0,1 y el 5%. Esta coloración permite hacer destacar inmediatamente bajo el efecto de una lámpara UV un marcado de la zona desinfectada, y después, ulteriormente, un marcado retardado con el fin de verificar que la zona ha sido bien asepticada.

15 De manera preferida, el principio activo antiséptico está presente en la solución a una concentración comprendida entre el 0,05 y el 5%, en particular entre el 0,1 y el 1%. Este principio activo antiséptico se puede seleccionar de entre la clorhexidina base, la hexamidina y/o el benzalconio, o una de sus sales.

20 La presencia de un alcohol en la solución antiséptica según la presente invención desempeña un papel esencial:

- calidad antimicrobiana apropiada,
- el alcohol asegura la disolución de la película lipídica cutánea, que permite así que este alcohol y los demás principios activos ejerzan su acción bactericida en profundidad, desorganizando el sustrato sobre el que se adhieren los agentes infecciosos,
- el alcohol permite simultáneamente el paso del agente colorante indicador de asepsia a través de esta misma película lipídica y por lo tanto el marcado rápido de la capa dérmica.

30 Preferentemente la concentración en alcohol está comprendida entre el 30 y el 85%.

El alcohol se puede seleccionar por ejemplo de entre los alcoholes etílicos o isopropílicos.

35 Procedimiento de preparación

La solución antiséptica para uso cutáneo según la invención se puede obtener mediante un procedimiento de preparación que comprende por lo menos las etapas siguientes:

- 40 - mezclar agua purificada y alcohol,
- añadir una sustancia incolora capaz de inducir una coloración de la piel, y agitar hasta la disolución completa, y
- 45 - añadir por lo menos un principio activo antiséptico, y agitar hasta la disolución completa.

Preferentemente, el procedimiento comprende una etapa suplementaria de filtración.

50 Utilizaciones

La solución según la invención se puede utilizar para asepticar las superficies externas del cuerpo.

Es útil en particular en medio hospitalario para matar y/o impedir el crecimiento de microorganismos sobre las superficies externas del cuerpo antes de cualquier intervención con efracción cutánea, en particular una intervención quirúrgica. Cuando la solución según la invención se aplica sobre la piel, ésta se tiñe temporalmente. En el caso en el que la solución contiene dihidroxiacetona, la piel toma una coloración marrón que recuerda distintivamente un tostado comparable a un bronceado.

60 La solución antiséptica según la invención hace aparecer rápidamente y/o de manera retardada una coloración de la piel.

Para las soluciones capaces de colorear rápidamente la piel, como por ejemplo las soluciones que contienen sal de plata, ninhidrina o una tinta incolora fluorescente, el tiempo necesario para que la piel se tiña después de la aplicación de la solución según la invención, está generalmente comprendido entre 1 y 10 minutos.

65 Este plazo corresponde a la duración requerida para obtener la acción completa de los agentes antisépticos. De esta

manera, la visualización del color sobre la piel permite por lo tanto al mismo tiempo delimitar la zona aseptizada y atestiguar que los antisépticos han desarrollado bien sus actividades antimicrobianas buscadas.

5 Para las soluciones capaces de colorear la piel de manera retardada, como las soluciones que contienen dihidroxiacetona, el tiempo necesario para que la piel se coloree después de la aplicación de la solución según la invención está generalmente comprendido entre 1 y 5 hora(s). El hecho de que la coloración de la piel no sea instantánea no es un problema para las asepsias realizadas en bloques operatorios, al ser estos procedimientos efectuados por varias personas, ya que son de hecho autocontroladas.

10 La coloración puede subsistir durante varias horas, incluso varios días, lo que permite en particular mostrar a los pacientes que se aplican ellos mismos el producto o después de una operación, que la asepsia se ha realizado bien con el fin de prevenir cualquier enfermedad nosocomial. Esta coloración retardada o prolongada permite por lo tanto aportar al cirujano una garantía jurídica de que el trabajo ha sido bien realizado.

15 La solución según la invención es por lo tanto útil para el marcado de la piel justificando la realización de una desinfección. Se puede utilizar como marcador visual inmediato y/o retardado de la realización de una desinfección sobre la piel.

20 Según otra ventaja, la piel coloreada por la solución antiséptica recupera progresivamente su color natural después de algunos días, y esto sin ninguna intervención o fase de limpieza.

25 Asimismo, la solución antiséptica según la invención es incolora y no puede manchar por lo tanto el material y el mobiliario operatorio, al contrario que las soluciones existentes, las cuales exigen unos productos específicos para eliminar las manchas coloreadas.

Ejemplos

La presente invención se puede ilustrar mediante unos ejemplos no limitativos de soluciones antisépticas y de procedimientos de preparación.

Ejemplo 1: gluconato de clorhexidina/dihidroxiacetona

La solución según la invención puede presentarse en forma de una solución que comprende:

- 35 - un 0,5% de digluconato de clorhexidina,
- un 70% de alcohol etílico,
- un 3% de dihidroxiacetona, y
- un 26,5% de agua.

40 El procedimiento de preparación para un lote de 10 litros de solución se realiza de la siguiente manera.

En una cuba, se introducen 2 l de agua purificada y 7 kg de alcohol etílico, después se mezcla la preparación durante 10 minutos aproximadamente con la ayuda de un agitador.

45 Se introduce después, bajo agitación, la dihidroxiacetona y se agita la preparación durante de 5 a 10 minutos aproximadamente hasta la disolución completa.

Se introduce el digluconato de clorhexidina bajo agitación y se agita de 5 a 10 minutos aproximadamente hasta la disolución completa.

50 Por último, cuando la solución es límpida, se filtra la preparación sobre un filtro con membrana de 0,22 micrones.

Ejemplo 2: digluconato de clorhexidina/dihidroxiacetona

55 La solución según la invención puede presentarse en forma de una solución que comprende:

- 60 - un 0,5% de digluconato de clorhexidina,
- un 70% de alcohol isopropílico,
- un 3% de dihidroxiacetona, y
- un 26,5% de agua.

El procedimiento de preparación para un lote de 10 litros de solución se realiza de la siguiente manera.

65 En una cuba, se introducen 2 l de agua purificada y 7 kg de alcohol isopropílico, después se mezcla la preparación durante 10 minutos aproximadamente con la ayuda de un agitador.

Se introduce después, bajo agitación, la dihidroxiacetona y se agita la preparación durante de 5 a 10 minutos aproximadamente hasta la disolución completa.

5 Se introduce el digluconato de clorhexidina bajo agitación y se agita de 5 a 10 minutos aproximadamente hasta la disolución completa.

Por último, cuando la solución es límpida, se filtra la preparación sobre un filtro con membrana de 0,22 micrones.

10 **Ejemplo 3: hexamidina/dihidroxiacetona**

La solución según la invención puede presentarse en forma de una solución que comprende:

- 15 - un 0,5% de hexamidina,
- un 70% de alcohol etílico,
- un 5% de dihidroxiacetona, y
- un 24,5% de agua.

El procedimiento de preparación para un lote de 10 litros de solución se realiza de la siguiente manera.

20 En una cuba, se introducen 2 l de agua purificada y 7 kg de alcohol etílico, después se mezcla la preparación durante 10 minutos aproximadamente con la ayuda de un agitador.

Se introduce después, bajo agitación, la dihidroxiacetona y se agita la preparación durante de 5 a 10 minutos aproximadamente hasta la disolución completa.

25 Se introduce la hexamidina bajo agitación y se agita de 5 a 10 minutos aproximadamente hasta la disolución completa.

Por último, cuando la solución es límpida, se filtra la preparación sobre un filtro con membrana de 0,22 micrones.

30 **Ejemplo 4: digluconato de clorhexidina/cloruro de benzalconio/dihidroxiacetona**

La solución según la invención puede presentarse en forma de una solución que comprende:

- 35 - un 0,5% de clorhexidina,
- un 0,05% de cloruro de benzalconio,
- un 70% de alcohol etílico,
- un 5% de dihidroxiacetona, y
- un 24,45% de agua.

40 El procedimiento de preparación para un lote de 10 litros de solución se realiza de la siguiente manera.

En una cuba, se introducen 2 l de agua purificada y 7 kg de alcohol etílico, después se mezcla la preparación durante 10 minutos aproximadamente con la ayuda de un agitador.

45 Se introduce después, bajo agitación, la dihidroxiacetona y se agita la preparación durante de 5 a 10 minutos aproximadamente hasta la disolución completa.

50 Se introduce el digluconato de clorhexidina bajo agitación y se agita de 5 a 10 minutos aproximadamente hasta la disolución completa.

Se introduce el cloruro de benzalconio bajo agitación y se agita durante de 5 a 10 minutos aproximadamente hasta la disolución completa.

55 Por último, cuando la solución es límpida, se filtra la preparación sobre un filtro con membrana de 0,22 micrones.

Ejemplo 5: digluconato de clorhexidina/ninhidrina

La solución según la invención puede presentarse en forma de una solución que comprende:

- 60 - un 0,5% de digluconato de clorhexidina,
- un 70% de alcohol etílico,
- un 0,2% de ninhidrina, y
- un 29,3% de agua.

65

Ejemplo 6: digluconato de clorhexidina/nitrato de plata

La solución según la invención puede presentarse en forma de una solución que comprende:

- 5
 - un 0,5% de digluconato de clorhexidina,
 - un 70% de alcohol etílico,
 - un 0,5% de nitrato de plata, y
 - un 29% de agua.
- 10 Por supuesto, la invención no está evidentemente limitada a los ejemplos representados y descritos anteriormente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Solución antiséptica incolora para uso cutáneo que comprende por lo menos un principio activo antiséptico, alcohol seleccionado de entre el alcohol etílico y el alcohol isopropílico, y por lo menos una sustancia incolora capaz de inducir una coloración de la piel seleccionada de entre la dihidroxiacetona, la ninhidrina o una de sus sales, las sales de plata, la D.F.O (1,8-diaza-9-fluorenona) y las tintas fluorescentes.
- 10 2. Solución antiséptica incolora para uso cutáneo según la reivindicación 1, caracterizada por que la concentración en alcohol en la solución está comprendida entre el 30 y el 85%.
3. Solución antiséptica incolora para uso cutáneo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la sustancia capaz de inducir una coloración de la piel es la dihidroxiacetona presente a una concentración comprendida entre el 0,1 y el 10%.
- 15 4. Solución antiséptica incolora para uso cutáneo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la sustancia capaz de inducir una coloración de la piel es la ninhidrina, presente a una concentración comprendida entre el 0,05 y el 2%.
- 20 5. Solución antiséptica incolora para uso cutáneo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la sustancia capaz de inducir una coloración de la piel es una sal de plata presente a una concentración comprendida entre el 0,1 y el 2%.
- 25 6. Solución antiséptica incolora para uso cutáneo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que la sustancia capaz de inducir una coloración de la piel es la D.F.O (1,8-diaza-9-fluorenona) presente entre el 0,1 y el 5%.
7. Solución antiséptica incolora para uso cutáneo según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el principio activo antiséptico está presente a una concentración comprendida entre el 0,05 y el 5%.
- 30 8. Solución antiséptica incolora para uso cutáneo según una de las reivindicaciones anteriores caracterizada por que el principio activo antiséptico se selecciona de entre la clorhexidina base, la hexamidina, el benzalconio o una de sus sales.
- 35 9. Procedimiento de preparación de una solución antiséptica incolora para uso cutáneo según una de las reivindicaciones anteriores, que comprende las etapas siguientes:
- mezclar agua purificada y alcohol etílico o alcohol isopropílico,
 - 40 - añadir una sustancia incolora capaz de inducir una coloración de la piel seleccionada de entre la dihidroxiacetona, la ninhidrina o una de sus sales, las sales de plata, la D.F.O (1,8-diaza-9-fluorenona) y las tintas fluorescentes, y agitar hasta la disolución completa, y
 - añadir por lo menos un principio activo antiséptico, y agitar hasta la disolución completa.
- 45 10. Utilización de una solución según una de las reivindicaciones 1 a 8, como marcador visual inmediato y/o retardado de la realización de una desinfección sobre la piel.