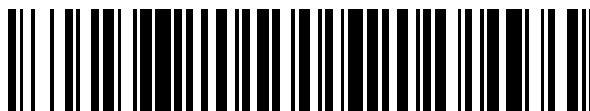


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 252**

51 Int. Cl.:

A01N 47/44	(2006.01)	A61P 31/04	(2006.01)
A01N 31/02	(2006.01)	A61Q 17/00	(2006.01)
A01P 1/00	(2006.01)		
A61K 31/047	(2006.01)		
A61K 31/155	(2006.01)		
A61K 8/34	(2006.01)		
A61K 8/43	(2006.01)		
A61L 15/20	(2006.01)		
A61L 15/46	(2006.01)		
A61P 31/02	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2009 E 09794732 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2312952**

54 Título: **Composición antimicrobiana**

30 Prioridad:

07.07.2008 SE 0801639

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

02.02.2016

73 Titular/es:

**AMBRIA DERMATOLOGY AB (100.0%)
Snickaregatan 10
566 33 Habo, SE**

72 Inventor/es:

FAERGEMANN, JAN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 558 252 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 antimicrobiana

Campo de la invención

5 Las realizaciones de la presente invención se refieren a una composición antimicrobiana, que comprende entre un 0,000001 y 5% de clorhexidina y entre un 1 y 75% de pentano-1,5-diol, y además al uso de tal composición para combatir microorganismos.

Antecedentes

10 Los microorganismos se pueden combatir de diferentes maneras, dependiendo de las razones para combatirlos. La aproximación es diferente dependiendo de si el propósito es impedir el crecimiento de microorganismos, inhibir el crecimiento adicional o reducir y eliminar el microorganismo. Además, la aproximación es diferente dependiendo de dónde está localizado el microorganismo, tal como en un líquido, sobre una superficie, dentro de un cuerpo de un mamífero, etc.

15 El documento US 2004/0191274 A1 describe composiciones tópicas que se pueden usar como antiséptico y/o desinfectante. La composición tópica descrita comprende al menos un alcohol C1 a C4; al menos un agente antimicrobiano, tal como clorhexidina; y al menos un emoliente, tal como polietileno glicol.

20 El documento CN 1130020, Tawil, G.G. et al. Alexandria Journal of Pharmaceutical Sciences, 1988, 2(1), 1 de marzo, 58-60 y Frank M. von et al. Pharmaceutische Industrie, 1991, 53(5) 512-516 describen combinaciones de clorhexidina y propilenglicol. Frank M. von et al. concluye que no se puede hallar sinergia entre clorhexidina y propilenglicol en combinación. Al contrario, los hallazgos previos de Tawil, G.G. et al. indican que el propilenglicol debería potenciar el efecto bactericida de la clorhexidina. Se demuestra que en las composiciones antimicrobianas que comprenden acetato de clorhexidina y propilenglicol, el propilenglicol potencia el efecto antimicrobiano de la clorhexidina. Sin embargo, Tawil, G.G. et al. no presentan datos del propilenglicol al ensayarlo solo. El documento JP 2003267862 describe una combinación de clorhexidina y 1,3-butanodiol.

25 El documento WO 07/063065 describe el uso de una composición que comprende pentano-1,5-diol para reducir y/o eliminar el olor de un mamífero, tal como el olor de la orina, menstruación, heces, líquidos de úlceras en las piernas, úlceras de decúbito, sangre y sudor. Además, el documento WO 07/063065 describe un producto de absorción que comprende pentano-1,5-diol para reducir y/o eliminar el olor de un mamífero, tal como el olor de la orina, menstruación, heces, líquidos de úlceras de las piernas, úlceras de decúbito, sangre y sudor.

Existen diversas composiciones y compuestos que se sabe que poseen propiedades anti-bacterianas.

30 El documento WO 97/32479 A1 describe las propiedades antimicrobianas de tipo bacteriostático de clorobutanol. Además, describe que la asociación de clorhexidina y clorobutanol en forma anhidra o de hemihidrato potencia el efecto antiséptico de los dos. Se demostró que esta potenciación funciona tanto en bacterias gram-negativas como gram-positivas.

35 Un ejemplo de un compuesto que se sabe que posee propiedades anti-bacterianas es el propano-1,2-diol (propilenglicol), que es un diol usado de forma generalizada para combatir los microorganismos en dermatología. Aunque no se ha usado de forma tan generalizada como propilenglicol, también se ha usado pentano-1,5-diol para combatir los microorganismos en dermatología.

40 Según el documento WO 04/112765, se cree que el efecto antibacteriano de pentano-1,5-diol lo comparten otros dioles alifáticos de bajo peso molecular. Además, se describe que el uso de pentano-1,5-diol tiene efecto contra cepas multirresistentes de bacterias.

45 La clorhexidina es un antiséptico químico. Es bactericida para microbios tanto gram-positivos como gram-negativos. Además, es bacteriostático. Se cree que el mecanismo de acción es la ruptura de la membrana, y no la inactivación de ATPasas como se creía antes. La clorhexidina se usa para la limpieza general de la piel, tal como en lavados quirúrgicos para el tratamiento preoperatorio de la piel. Tiene una larga duración de la acción y una baja toxicidad. Se ha informado de la sensibilidad cutánea a clorhexidina. Además, la clorhexidina puede ser neurotóxica a niveles elevados, por lo que sería beneficioso disminuir el nivel de clorhexidina a la vez que se mantiene su efecto.

50 La multirresistencia de las bacterias a los antibióticos se está haciendo más y más habitual. Actualmente existe una preocupación creciente en el sector sanitario en todo el mundo con respecto al uso futuro de los antimicrobianos tradicionales. Se tienen que usar métodos y aproximaciones alternativas para fabricar agentes antimicrobianos eficaces.

Por lo tanto, existe una necesidad médica creciente de identificar composiciones antimicrobianas nuevas que se puedan usar de manera eficaz para inactivar microorganismos. En particular, existe una lista creciente de microorganismos, tales como bacterias, virus y hongos, que se hacen resistentes a los antibióticos. Además, existe una población creciente de individuos que se hacen alérgicos hacia una diversidad de antibióticos o componentes

conservantes usados en las preparaciones de antibióticos, que conduce a la necesidad de composiciones nuevas que se puedan usar como alternativas a las técnicas convencionales.

Además de descubrir antibióticos nuevos, también sería muy deseable identificar mezclas sinérgicas nuevas de compuestos antimicrobianos conocidos. Varios antibióticos conocidos pueden dar lugar a efectos secundarios adversos a las dosis aplicadas cuando se administran solos.

Sumario

Por lo tanto, la presente invención busca mitigar, aliviar, evitar o eliminar una o más de las deficiencias anteriormente identificadas proporcionando una composición que comprende entre un 0,000001 y 5 %p de clorhexidina y entre un 1 y 75 %p de pentano-1,5-diol. Además, diversas realizaciones de la presente invención se refieren al uso de dicha composición para inactivar microorganismos seleccionados del grupo que consiste en bacterias gram-positivas y gram-negativas, hongos, que incluyen levaduras, mohos y dermatofitos y virus, y especialmente *Staphylococcus aureus* y *P. acnes*.

Las características ventajosas de la invención se definen en las reivindicaciones dependientes.

Descripción detallada de las realizaciones ejemplares

En el contexto de la presente descripción y las reivindicaciones adjuntas, clorhexidina pretende incluir las diversas formas de clorhexidina. Tales formas incluyen, pero sin limitación, clorhexidina en su forma libre, sales de clorhexidina, tales como el dihidrocloruro, el diacetato o el D-digluconato, solvatos de clorhexidina y sales solvatadas de clorhexidina.

La presente invención se refiere a una composición, tal como una composición farmacéutica, que comprende entre un 0,000001 y 5% de clorhexidina y entre un 1 y 75% de pentano-1,5-diol

El presente inventor previó que se consigue un efecto antimicrobiano sinérgico cuando se combina clorhexidina con pentano-1,5-diol. Así, se previó que una composición, que comprende tanto clorhexidina como pentano-1,5-diol, tiene un efecto antimicrobiano mayor que las composiciones que comprenden las mismas concentraciones de clorhexidina o pentano-1,5-diol.

De manera específica, se muestra el efecto sinérgico entre clorhexidina y pentano-1,5-diol en los ejemplos más adelante. Aunque el documento WO 07/063065 describe que pentano-1,5-diol, cuando se usa para reducir el olor de un mamífero, se puede combinar con un agente antiséptico, no se pronuncia sobre ningún posible efecto sinérgico. Además, el documento WO 07/063065 no se pronuncia sobre las concentraciones adecuadas de dichos componentes a usar en una composición farmacéutica. Según el documento WO 07/063065, se debería emplear al menos un 0,1 %p de pentano-1,5-diol. Sin embargo, como se describe en la presente memoria, tal concentración es demasiado baja para tener efecto sinérgico cuando se combina con clorhexidina.

Sin embargo, no es improbable que también se obtenga un efecto sinérgico mediante la combinación de clorhexidina y otro alcanodiol distinto de pentano-1,5-diol, pero se prefiere pentano-1,5-diol ya que es muy conocido con un perfil toxicológico preferible, un riesgo bajo de sensibilidad y de irritación cutánea. Debido al efecto antimicrobiano sinérgico, puede ser posible usar menos de cada componente, y aún así obtener el efecto deseado. Además, mediante el uso de menos cantidad de cada componente, cada componente puede dar lugar a menos efectos secundarios y menos efectos secundarios graves que al usarlos solos. Una composición que comprende tanto clorhexidina como pentano-1,5-diol es más eficaz para combatir los microorganismos que una composición que comprende solamente un componente activo.

Sin limitarse a ninguna teoría, se puede suponer que el mecanismo de acción de clorhexidina, es decir, la ruptura de la membrana lipídica, se acelera por la hidrofobicidad específica de pentan-1,5-diol, que parece ser significativamente adecuado a este respecto. Además, las propiedades de solubilización de pentan-1,5-diol pueden ser importantes en este contexto. De manera alternativa, el efecto antimicrobiano de pentan-1,5-diol se mejora mediante la ruptura simultánea de la membrana lipídica provocada por clorhexidina. Otra teoría es que el mecanismo de acción del efecto antimicrobiano de pentan-1,5-diol es la disolución de las membranas lipídicas, por lo que se incrementa la capacidad de la clorhexidina de romper dicha membrana lipídica, y viceversa. Quizás, el efecto de disolución y la hidrofobicidad de pentano-1,5-diol cooperan con la clorhexidina de una manera que maximiza el efecto sinérgico entre ellos.

Se puede usar una composición farmacéutica que comprende clorhexidina y pentano-1,5-diol en terapia. Cuando se usa en terapia, se puede administrar de manera tópica. Tal composición administrada de manera tópica se puede usar para tratar diversas infecciones, tales como las infecciones que afectan a la piel o las membranas mucosas. Los ejemplos de tales infecciones cutáneas incluyen impétigo, dermatitis atópica infectada secundaria y otras dermatosis con infecciones secundarias. También se puede usar clorhexidina y pentano-1,5-diol para tratar las infecciones fúngicas de la piel y de las membranas mucosas, tales como tiña del pie, tiña corporal, tiña ungueal, infecciones de la piel y de las membranas mucosas por *Candida*, etc., e infecciones virales tales como infecciones por herpes (p.ej. herpes labial), papilomas e infecciones pustulosas de la piel o de las membranas mucosas.

También se puede usar una composición farmacéutica, que comprende clorhexidina y pentano-1,5-diol, para inactivar microorganismos seleccionados del grupo que consiste en bacterias gram-positivas y gram-negativas, hongos, que incluyen levaduras, mohos y dermatofitos y virus. Los ejemplos de tales microorganismos incluyen, pero sin limitación, *Staphylococcus aureus*, *P. acnes*, *Streptococci*, bacilos gram-negativos, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Malassezia*, el moho *Aspergillus fumigatus* y el dermatofito *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium canis*, papilomavirus, herpesvirus y poxvirus. Se ha demostrado que una composición, que comprende clorhexidina y pentano-1,5-diol, es especialmente eficaz para afectar, es decir destruir, combatir o prevenir, *Staphylococcus aureus* y *P. acnes*, tal como se describe en los ejemplos más adelante.

Una composición para administración tópica puede tomar la forma de - o estar integrada en - una preparación desinfectante líquida, semi-líquida o sólida, una disolución bacteriostática o bactericida, loción, crema, jabón, champú, pomada, pasta, toalla húmeda, disco higiénico, parche, pañal o dispositivo similar de protección higiénica personal.

Si se destina a la aplicación a la piel o las membranas mucosas, la composición según las realizaciones de la invención puede comprender uno o varios agentes de ajuste de la tonicidad o agentes humectantes, tales como cloruro sódico, urea y ácido láctico, agente absorbente UV, colorante, tal como carbonato cálcico y óxido de zinc, y agente aromatizante, tal como un aceite etéreo. La composición de la invención puede comprender además un detergente catiónico, neutro o aniónico, en particular una sal de un ácido graso.

Preferiblemente, una composición que comprende clorhexidina y pentano-1,5-diol comprende además un vehículo. El vehículo puede ser un vehículo acuoso o un vehículo lipídico, que además puede comprender un agente espesante. Tales agentes espesantes se pueden seleccionar de derivados de celulosa, en particular metil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroximetil-propil celulosa. Según una realización adicional de la invención, el vehículo comprende una sal de un ácido graso.

Otra realización de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas como las descritas anteriormente, que incluyen además uno o más adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones farmacéuticas se pueden preparar de una manera conocida en la técnica, y son lo suficientemente estables en el almacenamiento y adecuadas para la administración a seres humanos y animales.

Una composición farmacéutica como la descrita en la presente memoria para ser administrada de manera tópica puede tomar la forma de pomadas, lociones, pastas, cremas, geles, talco, aerosoles, soluciones y emulsiones, como entiende fácilmente un experto en la técnica. Tales pomadas, lociones, cremas y geles pueden comprender excipientes, tales como grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidón, goma de tragacanto, derivados de celulosa, polietilén glicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc o mezclas de estas sustancias. El talco y los aerosoles pueden comprender excipientes, tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato cálcico y polvos de poliamida o mezclas de los mismos. Los aerosoles también pueden comprender propelentes tales como clorofluorohidrocarburos. Las soluciones y emulsiones pueden comprender excipientes, tales como disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato bencílico, propilén alcohol, dimetilformamida, aceites tales como aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, glicerol formal, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilén glicoles y ésteres de ácidos grasos tales como sorbitán o mezclas de los mismos.

Una composición farmacéutica tal como se describe en la presente memoria se puede administrar a un paciente a una dosis farmacéuticamente eficaz. "Dosis farmacéuticamente eficaz" quiere decir una dosis que es suficiente para producir los efectos deseados con relación a la afección para la que se administra. La dosis exacta depende de la actividad del compuesto, la manera de administración, la naturaleza y gravedad del trastorno, la edad y el peso corporal del paciente, y pueden ser necesarias dosis diferentes. La administración de la dosis se puede llevar a cabo mediante administración individual en forma de una unidad de dosis individual o mediante varias unidades de dosis más pequeñas o mediante múltiples administraciones de dosis subdivididas a intervalos específicos.

El "paciente", para los propósitos de la presente invención, incluye tanto seres humanos como otros mamíferos. Así, los métodos son aplicables a la terapia humana y a aplicaciones veterinarias.

Una realización adicional de la presente invención se refiere a una composición, tal como una composición farmacéutica, que comprende al menos un 0,000001 %p, tal como al menos un 0,00005 %p de clorhexidina y al menos un 1 %p de pentano-1,5-diol.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición, tal como una composición farmacéutica, que comprende un 0,000001 %p a 5 %p, tal como 0,00005 a 5 %p o 0,00005 a 1 %p, de clorhexidina y un 1 a 75 %p, tal como 1 a 25 %p, 2 a 15 %p, o 3 a 15 %p, de pentano-1,5-diol.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición, tal como una composición farmacéutica, que comprende al menos un 0,00001 %p de clorhexidina y al menos un 3 %p de pentano-1,5-diol. Aunque se pueden usar concentraciones inferiores, el efecto antimicrobiano es más pronunciado a o por encima de estas concentraciones.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición, tal como una composición farmacéutica, que comprende al menos un 0,0001 %p de clorhexidina y al menos un 5 %p de pentano-1,5-diol.

5 Debido a que las concentraciones mayores pueden incrementar el riesgo de efectos secundarios, otra realización de la presente invención se refiere a una composición, tal como una composición farmacéutica, que comprende entre un 0,0001 y 5 %p, tal como 0,001 y 2,5 %p de clorhexidina, y entre un 3 y 25 %p, tal como entre 5 y 15 %p, de pentano-1,5-diol.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un 0,001 %p de clorhexidina y pentano-1,5-diol.

10 Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhexidina y al menos un 2 %p de pentano-1,5-diol.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhexidina y al menos un 5 %p de pentano-1,5-diol.

15 Cuando se combinan, clorhexidina y pentano-1,5-diol dan lugar a efectos antibacterianos sinérgicos, como se demuestra en los ejemplos más adelante. Estos efectos sinérgicos hacen posible el uso de cantidades inferiores de los respectivos compuestos, a la vez que se obtiene el efecto deseado. Una combinación de clorhexidina y pentano-1,5-diol es eficaz para impedir el crecimiento de diversos microorganismos. Tales microorganismos incluyen bacterias, hongos y virus. Tales bacterias incluyen, pero sin limitación, *S. aureus* y *P. acnes*.

20 De forma similar a clorhexidina, también se puede usar una composición que comprende clorhexidina y pentan-1,5-diol para la limpieza general de la piel, tal como en lavados quirúrgicos para el tratamiento preoperatorio de la piel. La desinfección alcanzada mediante el uso de tal composición será más eficaz que si se usa solamente clorhexidina. Además, el efecto de unión al agua bien conocido de los dioles los hace hidratantes perfectos para la piel, y por lo tanto hará tal tratamiento menos áspero al aplicarlo a la piel.

25 Además, se puede usar una composición que comprende clorhexidina y pentan-1,5-diol en otros tipos de desinfecciones y lavados. Sin limitaciones, tales desinfecciones pueden incluir el tratamiento de diversas superficies, tales como suelos, paredes, tableros de mesa, encimeras de laboratorio, hojas de mesa e instrumentos quirúrgicos. Tales desinfecciones también se pueden combinar con el tratamiento en autoclave o incluso lo pueden sustituir. En una realización, tales desinfecciones incluyen la desinfección de la piel, pero otra realización relacionada con la desinfección excluye las desinfecciones de partes de un cuerpo humano o animal. Tales desinfecciones que excluyen las desinfecciones de partes de un cuerpo humano o animal se deben distinguir de un método terapéutico.

30 En una realización en la que se usa una composición que comprende clorhexidina y pentan-1,5-diol para desinfectar y/o limpiar una superficie que no es parte de un cuerpo animal o humano, el contenido de pentan-1,5-diol puede ser de un 1-75 %p y el contenido de clorhexidina de un 0,000001 % a 5 %p.

35 Aunque la presente invención se ha descrito anteriormente con referencia a realizaciones ilustrativas específicas, no se debe considerar limitada a la forma específica expuesta en la presente memoria. En su lugar, la invención está limitada solamente por las reivindicaciones adjuntas, y son igualmente posibles otras realizaciones distintas de las específicas anteriores dentro del alcance de estas reivindicaciones adjuntas.

40 En las reivindicaciones, la expresión "comprende/que comprende" no excluye la presencia de otras especies o etapas. Además, aunque se pueden incluir características individuales en las diferentes reivindicaciones, estas posiblemente se pueden combinar de manera ventajosa, y la inclusión en las diferentes reivindicaciones no implica que una combinación de características no sea viable y/o ventajosa. Además, las referencias singulares no excluyen una pluralidad. Las expresiones "un", "uno", "primero", "segundo" etc. no excluyen una pluralidad.

Ejemplos

Los ejemplos proporcionados más adelante pretenden solamente ilustrar adicionalmente la invención.

Ejemplo 1, CIM de pentano-1,5-diol y clorhexidina contra *S. aureus*

45 Se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) de pentano-1,5-diol y clorhexidina contra *S. aureus* mediante el uso de concentraciones de bacterias de 6×10^6 (20 μ l aplicados en placas de DST-agar). Los resultados se representan más adelante en la Tabla 1 y 2.

Tabla 1. CIM de pentano-1,5-diol contra *S. aureus* y *P. acnes*

Pentano-1,5-diol (%p)	CIM (<i>S. aureus</i>)
5	+++ ^a
6	++
7	++
8	+
9	-
10	-
20	-
30	-
Control (sin pentano-1,5-diol)	+++

^a: +++: Mismo crecimiento que en la placa de control sin clorhexidina y/o pentano-1,5-diol

++: Crecimiento reducido comparado con el control

+: Crecimiento muy escaso

5 -: Sin crecimiento

Tabla 2. CIM de digluconato de clorhexidina contra *S. aureus*

Clorhexidina (%p)	CIM
0,00001	+++
0,00005	++
0,0001	-
0,0005	-
0,001	-
0,005	-
0,01	-
0,02	-
0,05	-
0,1	-
0,5	-
1	-
Control (sin clorhexidina)	+++

Ejemplo 2, CIM de pentano-1,5-diol en combinación con clorhexidina contra *S. aureus*

10 Se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) de pentano-1,5-diol combinado con clorhexidina contra *S. aureus* mediante el uso de concentraciones de bacterias de 6×10^6 (20 μ l aplicados en placas de DST-agar). Los resultados se representan en la Tabla 3 a continuación:

Tabla 3. CIM de pentano-1,5-diol combinado con digluconato de clorhexidina contra *S. aureus*

Clorhexidina 0,0001% y	CIM	Clorhexidina 0,00005% y	CIM	Clorhexidina 0,00001% y	CIM
9% Pentano-1,5-diol	-	9% Pentano-1,5-diol	-	9% Pentano-1,5-diol	-
8% Pentano-1,5-diol	-	8% Pentano-1,5-diol	-	8% Pentano-1,5-diol	-
7% Pentano-1,5-diol	-	7% Pentano-1,5-diol	-	7% Pentano-1,5-diol	+
6% Pentano-1,5-diol	-	6% Pentano-1,5-diol	-	6% Pentano-1,5-diol	++
5% Pentano-1,5-diol	-	5% Pentano-1,5-diol	-	5% Pentano-1,5-diol	+++

5 Como se observa a partir de la Tabla 1-3, existe claramente un efecto antibacteriano sinérgico al combinar pentano-1,5-diol con digluconato de clorhexidina. Aunque ni clorhexidina en concentraciones de o por debajo de un 0,00005% ni pentano-1,5-diol en concentraciones de o por debajo de un 8% son eficaces contra *S. aureus*, sí lo es una combinación de un 0,00005% de clorhexidina con un 5% o más de pentano-1,5-diol. Además, incluso concentraciones tan bajas de clorhexidina y pentano-1,5-diol como un 0,00001% y 7 %, respectivamente, son eficaces cuando están combinadas.

Ejemplo 3, CIM de pentano-1,5-diol y clorhexidina contra *P. acnes*

10 Se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) de pentano-1,5-diol y clorhexidina contra *P. acnes* mediante el uso de concentraciones de bacterias de 6×10^6 (20 µl aplicados en placas de agar sangre). Los resultados se representan más adelante en la Tabla 4 y 5.

Tabla 4. CIM de pentano-1,5-diol contra *P. acnes*

Pentano-1,5-diol (%p)	CIM
1	+++
3	++
5	+
6	-
7	-
10	-
20	-
30	-
Control (sin pentano-1,5-diol)	+++

15 Tabla 5. CIM de digluconato de clorhexidina contra *P. acnes*

Clorhexidina (%p)	CIM
0,00001	+++
0,00005	++
0,0001	-
0,0005	-
0,001	-
0,005	-
0,01	-

0,02	-
0,05	-
0,1	-
0,5	-
1	-
Control (sin clorhexidina)	+++

Ejemplo 4, CIM de pentano-1,5-diol en combinación con clorhexidina contra *P. acnes*

5 Se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) de pentano-1,5-diol combinado con clorhexidina contra *P. acnes* mediante el uso de concentraciones de bacterias de 6×10^6 (20 μ l aplicados en placas de agar sangre). Los resultados se representan en la Tabla 6 a continuación:

Tabla 6. CIM de pentano-1,5-diol combinado con digluconato de clorhexidina contra *P. acnes*

Clorhexidina 0,0001% y	CIM	Clorhexidina 0,00005% y	CIM	Clorhexidina 0,00001% y	CIM
6% Pentano-1,5-diol	-	6% Pentano-1,5-diol	-	6% Pentano-1,5-diol	+
5% Pentano-1,5-diol	-	5% Pentano-1,5-diol	-	5% Pentano-1,5-diol	++
3% Pentano-1,5-diol	-	3% Pentano-1,5-diol	-	3% Pentano-1,5-diol	+++
1% Pentano-1,5-diol	-	1% Pentano-1,5-diol	++	1% Pentano-1,5-diol	+++

10 Como se observa a partir de la Tabla 4-6, existe claramente un efecto antibacteriano sinérgico al combinar pentano-1,5-diol con digluconato de clorhexidina. Aunque ni clorhexidina en concentraciones de o por debajo de un 0,00005% ni pentano-1,5-diol en concentraciones de o por debajo de un 5% son eficaces contra *P. acnes*, sí lo es una combinación de un 0,00005% de clorhexidina con un 3% o más de pentano-1,5-diol.

Ejemplo 5, CIM de pentano-1,5-diol en combinación con clorhexidina contra *S. pyogenes* A CCUG 4208

15 Se determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) de pentano-1,5-diol combinado con clorhexidina contra *S. pyogenes* A CCUG 4208 mediante el uso de concentraciones de bacterias de 6×10^7 (20 μ l aplicados en placas de agar sangre). Los resultados se representan más adelante en la Tabla 7 y 8.

Tabla 7. CIM de digluconato de clorhexidina y 1,5-pentanodiol contra *S. pyogenes*

1,5-pentanodiol (%)	CIM	Digluconato de clorhexidina (%)	CIM
2	+++	0,00001	+++
4	++	0,00005	+++
6	+	0,0001	+
7	-	0,0005	-
8	-	0,001	-
9	-	0,005	-
10	-	0,01	-
15	-	0,05	-
		0,1	-
		0,5	-

El control positivo (placa de agar sin sustancia) mostró un valor de CIM correspondiente a +++.

Tabla 8. CIM de pentano-1,5-diol combinado con digluconato de clorhexidina contra *S. pyogenes*

1,5-pentanodiol (2%)		CIM
nº1 Digluconato de clorhexidina	0,00001%	++
nº2 Digluconato de clorhexidina	0,00005%	+
nº3 Digluconato de clorhexidina	0,0001%	-
1,5-pentanodiol (4%)		CIM
nº4 Digluconato de clorhexidina	0,00001%	+
nº5 Digluconato de clorhexidina	0,00005%	-
nº6 Digluconato de clorhexidina	0,0001%	-
1,5-pentanodiol (6%)		CIM
nº7 Digluconato de clorhexidina	0,00001%	-
nº8 Digluconato de clorhexidina	0,00005%	-
nº9 Digluconato de clorhexidina	0,0001%	-

5 Como se observa a partir de la Tabla 7 y 8, existe claramente un efecto antibacteriano sinérgico al combinar pentano-1,5-diol con digluconato de clorhexidina. Aunque ni clorhexidina en concentraciones de o por debajo de un 0,0005% ni pentano-1,5-diol en concentraciones de o por debajo de un 6% son eficaces contra *S. pyogenes*, sí lo es una combinación de un 0,00001% de clorhexidina con un 4% o más de pentano-1,5-diol.

Ejemplo 6 CIM de pentano-1,5-diol en combinación con clorhexidina

10 Se usó una disolución de digluconato de clorhexidina (CHG), 20% en agua, C9394-25ML, (Sigma, St. Louis, EE.UU.) y PD, (BASF AG, Ludwigshafen, Alemania) en el estudio, y se ensayaron las cepas de referencia siguientes; *C. albicans* (CCUG 5594), *S. aureus* (CCUG 17621) y *P. acnes* (CCUG 1794).

15 Se determinó la concentración inhibitoria mínima de CHG y pentano-1,5-diol (PD) mediante ensayo de dilución en agar. Se preparó una serie de diluciones de cada compuesto en medio de agar sangre para *P. acnes*, y en agar para ensayo de sensibilidad diagnóstica (DST) (Oxoid, Basingstoke, R.U.) para *C. albicans* y *S. aureus*. Se hicieron series de diluciones con cada agente con agar recién preparado a 48-50 °C. Los intervalos de concentraciones finales fueron como sigue: Disolución de CHG, 0,00001 a 1% (p/v) y PD, 1-30% (v/v). Las placas preparadas se solidificaron y se usaron inmediatamente.

20 Para cada organismo se preparó un inóculo cultivando los organismos en agar sangre. Las colonias se suspendieron en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y las suspensiones se ajustaron a aproximadamente 6×10^6 UFC/ml para *C. albicans* y *P. acnes* y 6×10^5 UFC/mL para *S. aureus*. Las placas se inocularon con puntos de 20 µl y se incubaron durante un día para *C. albicans* y *S. aureus* y tres días para *P. acnes*. Después se determinaron las CIMs como la concentración más baja del compuesto que inhibe el crecimiento de los aislamientos.

25 Primero, se determinaron las CIMs de CHG y PD, respectivamente, para cada microorganismo. Después, se ensayó un intervalo de concentraciones de CHG y PD combinados con cada microorganismo para determinar si hubo actividad sinérgica. La definición de efecto sinérgico es: "Un efecto que es mayor que la suma de los efectos de los dos fármacos, tal como la ecuación: 1+1...". Cada aislamiento se ensayó dos veces.

CHG fue eficaz contra todos los microorganismos (Tabla 9). Las CIMs de CHG fueron 0,0005 (% p/v) contra *C. albicans* y 0,0001 (% p/v) contra *S. aureus* y *P. acnes*.

30 PD demostró una actividad contra *C. albicans*, *S. aureus* y *P. acnes* de 5, 9 y 6, % v/v, respectivamente. La CIM de CHG fue mucho menor que PD, con un factor de 1×10^{-4} para *C. albicans*, 6×10^{-5} para *S. aureus* y 9×10^{-5} para *P. acnes* (Tabla 9).

5 Cuando CHG y PD se combinaron, en concentraciones inferiores a sus CIMs respectivas, su actividad antimicrobiana se incrementó. Las CIMs de CHG se redujeron del 0,0005 al 0,00005 (% p/v) y las CIMs de PD del 5 al 3 (% v/v) para impedir totalmente el crecimiento de *C. albicans*. Las CIMs de CHG se redujeron del 0,0001 al 0,00001 (% p/v) y las CIMs de PD del 9 al 8 (% v/v) para *S. aureus*. Las CIMs de CHG se redujeron del 0,0001 al 0,00005 (% p/v) y las CIMs de PD del 6 al 3 (% v/v) para impedir totalmente el crecimiento de *P. acnes* (Tabla 9).

Tabla 9. Concentración inhibitoria mínima (CIM) de digluconato de clorhexidina (CHG) (p/v %) y pentano-1,5-diol (PD) (v/v %) solos y en combinación contra *C. albicans*, *S. aureus* y *P. acnes* mediante el método de dilución en agar. La proporción indica la reducción de la CIM de CHG y PD solos y en combinación.

Cepas	CIM solo		CIM combinado		Proporción (solo/combinado)	
	CHG	PD	CHG	PD	CHG/CHG+PD	PD/PD+CHG
<i>C. albicans</i> CCUG5594	0,0005	5	0,00005	3	10	2
<i>S. aureus</i> CCUG17621	0,0001	9	0,00001	8	10	1
<i>P. acnes</i> CCUG1794	0,0001	6	0,00005	3	2	2

REIVINDICACIONES

1. Una composición antimicrobiana que comprende clorhexidina y pentano-1,5-diol, en la que la cantidad de clorhexidina es de entre un 0,000001 y 5 %p, y la cantidad de pentano-1,5-diol es de entre un 1 y 75 %p.
- 5 2. La composición según la reivindicación 1, en la que la cantidad de clorhexidina es de entre un 0,00001 y 5 %p, y la cantidad de pentano-1,5-diol es de entre un 3 y 25 %p.
3. La composición según la reivindicación 2, en la que la cantidad de clorhexidina es de entre un 0,001 y 2,5 %p, y la cantidad de pentano-1,5-diol es de entre un 5 y 15 %p.
4. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicha composición es una composición farmacéutica.
- 10 5. La composición según la reivindicación 4, en la que dicha composición es para administración tópica.
6. La composición según la reivindicación 4 ó 5, en la que dicha composición comprende un vehículo y un agente espesante.
7. La composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para el uso en terapia.
8. El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la desinfección no terapéutica.
- 15 9. La composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para el uso para tratar infecciones.
10. La composición para el uso según la reivindicación 9, en la que dicha infección es una infección que afecta a la piel.