

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 909**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/84** (2006.01) **A61L 2/18** (2006.01)  
**A01N 31/02** (2006.01)  
**A61K 31/045** (2006.01)  
**A01N 37/36** (2006.01)  
**A61K 31/194** (2006.01)  
**A01N 37/40** (2006.01)  
**A61L 2/00** (2006.01)  
**A61K 31/235** (2006.01)  
**A01N 37/02** (2006.01)  
**A01N 37/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.05.2009 PCT/US2009/003175**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.11.2009 WO09142760**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2009 E 09750991 (3)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2293668**

54 Título: **Composiciones antimicrobianas y métodos de uso**

30 Prioridad:

**23.05.2008 US 154557**

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

**12.07.2017**

73 Titular/es:

**ZUREX PHARMA, INC. (100.0%)  
 2113 Eagle Drive  
 Middleton, Wisconsin 53562, US**

72 Inventor/es:

**STECZKO, JANUSZ y  
 ASH, STEPHEN R.**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 623 909 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Composiciones antimicrobianas y métodos de uso

5 La presente divulgación se refiere a composiciones antimicrobianas factibles para su uso como limpiadores preoperatorios y otros fines de desinfección de la piel, para aplicaciones de cuidado de heridas y como desinfectante para esterilizar instrumentos quirúrgicos. Más concretamente, la divulgación se refiere a composiciones antimicrobianas que son eficaces para conseguir una destrucción rápida de los microorganismos presentes en una superficie de la piel u otra superficie y que presentan un efecto antimicrobiano que perdura durante un período de tiempo prolongado después de la aplicación.

10 A modo de antecedentes, suele ser deseable eliminar o reducir la presencia de microorganismos en un intento de prevenir la infección y la propagación de los microorganismos. A modo de ejemplo, con el fin de reducir la incidencia de infección de pacientes tras una operación en una zona quirúrgica o en una zona de implantación de un catéter, la piel circundante se limpia antes de la cirugía o antes de la inserción de una aguja o de un catéter para eliminar o reducir la presencia de microorganismos que pueden causar infección. Además, el personal médico que participa en el procedimiento quirúrgico debe desinfectarse adecuadamente. En el caso del personal médico, los procedimientos quirúrgicos convencionales requieren la desinfección de las superficies cutáneas del cirujano y del personal de la operación antes de la cirugía. La limpieza eficaz preoperatoria de la piel es fundamental para reducir el riesgo de infección para el paciente.

15 Otra forma de reducir la incidencia de infección de la zona quirúrgica durante un procedimiento quirúrgico consiste en garantizar que la instrumentación quirúrgica usada en la cirugía no se infecte. Esto se puede lograr, por ejemplo, sumergiendo instrumentos quirúrgicos en un baño de fluido desinfectante antes de que entre en contacto con los tejidos de un paciente durante la cirugía. Como alternativa, en el caso de un instrumento que se va a usar varias veces durante una cirugía, dicho instrumento puede sumergirse en un baño de fluido desinfectante entre los usos.

20 Además de la preparación para la cirugía, suele ser necesario desinfectar la piel que rodea una herida externa o una úlcera de un ser humano. Además de tener un efecto antimicrobiano, los productos desinfectantes para la limpieza de una herida o una úlcera también deben formularse de modo que no dañen el tejido dañado de la herida o úlcera.

25 Las formulaciones usadas para desinfectar superficies cutáneas, heridas, úlceras e instrumentos quirúrgicos incluyen deseablemente composiciones antimicrobianas que actúan con rapidez. Un ejemplo de una composición de acción rápida es un alcohol inferior tal como, por ejemplo, etanol o alcohol isopropílico. Además, en particular, con respecto a formulaciones usadas para desinfectar superficies cutáneas, heridas y úlceras, es deseable que dichas formulaciones perduren durante un período prolongado de tiempo. Los alcoholes inferiores se evaporan rápidamente y no tienen suficiente efecto antimicrobiano sobre las superficies cutáneas para presentar un alto grado de persistencia. Por esta y otras razones, los propios alcoholes inferiores no son suficientemente eficaces para aplicaciones preoperatorias de limpieza u otras aplicaciones que requieren un mayor nivel de persistencia.

30 La Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) ha desarrollado normas de comportamiento para nuevas composiciones antisépticas propuestas para su uso como limpiadores preoperatorios o limpiadores de manos quirúrgicos. Estas normas de comportamiento requieren el uso de una formulación como limpiador preoperatorio o un limpiador de manos quirúrgico para que sea de amplio espectro, de acción rápida y persistente. En este caso, la expresión "de amplio espectro" se define como que tiene actividad antimicrobiana contra una variedad de bacterias gram positivas y gram negativas, y levaduras. En 1994, la FDA estableció procedimientos de ensayo mediante los que se ensayan nuevos antisépticos. El requisito para el preparado cutáneo preoperatorio del paciente se describe en la monografía final provisional de la FDA para productos farmacológicos antisépticos de atención sanitaria (Federal Register 59 [116], 17 de junio de 1994: pág. 31402-31452). El procedimiento de ensayo *in vivo* descrito en la monografía final provisional de 1994 de la FDA se denominará, de aquí en adelante, como el ensayo "TFM de 1994 de la FDA".

35 La eficacia antimicrobiana de los limpiadores quirúrgicos y los preparados cutáneos preoperatorios también se pueden ensayar mediante cualquier ensayo reconocido apropiado para demostrar una desinfección adecuada de la flora residente en la piel. Los ejemplos de dichos ensayos son la norma ASTM E 1115-02, "Método de Ensayo Convencional para la Evaluación de Formulaciones Limpiadores de Manos Quirúrgicas" (ASTM internacional) y la norma EN 12791:2005, "Chemical disinfectants and antiseptics, Surgical hand disinfection, Test method and requirement (phase 2, step 2)", (CEN-Comité Europeo de Normalización, Bruselas, Bélgica). La norma ASTM E 1173-01 proporciona "Método de Ensayo Convencional para la Evaluación de Preparados Cutáneos Preoperatorios, Previos a una Cateterización o Previos a una Inyección".

40 El producto que se va a ensayar de acuerdo con el ensayo TFM de 1994 de la FDA se aplica a las zonas de tratamiento de la piel preparadas en las zonas abdominal e inguinal de los seres humanos frotando la formulación sobre la piel, después de lo que se deja secar la zona de tratamiento de la piel (la aplicación y el secado se denominan colectivamente en el presente documento "tratamiento"). La reducción de la flora residente en la piel se mide a intervalos predeterminados después del tratamiento. En concreto, las mediciones de las bacterias en la zona

de tratamiento de la piel se toman inmediatamente antes de la aplicación del producto para establecer un recuento bacteriano "basal", 10 minutos después del tratamiento para medir el nivel de destrucción "inicial" y 6 horas después del tratamiento para medir la persistencia. El ensayo TFM de 1994 de la FDA requiere que las formulaciones reduzcan el número medio de bacterias  $2 \log_{10}$  (también denominado en el presente documento "destrucción 2 Log") en una zona de piel abdominal en el transcurso de los 10 minutos posteriores al tratamiento en comparación con el recuento de células bacterianas basal y medio en la zona de tratamiento no debe superar posteriormente el valor basal en el transcurso de 6 horas. Además, la formulación debe reducir el número medio de bacterias  $3 \log_{10}$  (también denominado en el presente documento "destrucción 3 log") en una zona de piel inguinal en el transcurso de los 10 minutos posteriores al tratamiento en comparación con el recuento de células bacterianas basal en esa zona y medio en la zona de tratamiento no debe superar posteriormente el valor basal en el transcurso de las 6 horas posteriores al tratamiento.

Aunque se pueden emplear diversas metodologías para satisfacer el requisito del ensayo TFM de 1994 de la FDA, una dificultad que se ha encontrado es el desarrollo de un producto que tenga suficientes propiedades bactericidas que también se toleren bien cuando se pone en contacto con la piel humana. Por ejemplo, aunque se pueden conseguir resultados razonablemente buenos de destrucción inicial y persistencia usando una formulación fuertemente ácida basada en alcohol (es decir, que tiene un pH inferior a 3) tal como, por ejemplo, una formulación que incluye una alta concentración de un alcohol inferior junto con un ácido, el pH bajo puede tener un efecto perjudicial sobre la piel del paciente o del personal médico. Además, el pH bajo impide la inclusión de ingredientes antimicrobianos adicionales que pudieran potenciar la función antimicrobiana de la formulación debido a que muchos compuestos antimicrobianos son inactivados por la naturaleza fuertemente ácida de dicha formulación. Otras metodologías usan halógenos oxidativos agresivos tales como cloro o yodo para lograr una persistencia adecuada; sin embargo, dichos halógenos oxidativos no son bien recibidos por muchos pacientes y personal médico. Por ejemplo, un número significativo de personas son alérgicas al yodo.

Además, aunque los productos desarrollados a lo largo de los años siguientes a la implementación del ensayo TFM de 1994 de la FDA resultaron cumplir con el ensayo TFM de 1994 de la FDA y fueron aprobados para su venta como limpiadores preoperatorios u otros productos desinfectantes de la piel en Estados Unidos, en 2005, la FDA impuso requisitos más estrictos para dichos productos de tratamiento de la piel (de aquí en adelante, "requisitos de 2005 de la FDA"). Según el requisito de 2005 de la FDA, no solo la reducción logarítmica media de los microbios de la superficie de tratamiento de la piel debe cumplir los parámetros del TFM de 1994 de la FDA en los momentos identificados después de cada tratamiento, sino que además, el requisito de 2005 de la FDA obligan a que el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % de la reducción logarítmica bacteriana también debe superar los criterios de eficacia establecidos en el TFM de 1994 de la FDA (es decir, los criterios para los niveles de microbios 10 minutos después del tratamiento y 6 horas después del tratamiento en comparación con los recuentos basales en las zonas abdominal e inguinal).

Aunque los solicitantes son conscientes de que no hay datos a disposición pública que revelen si los productos de desinfección de la piel actualmente disponibles en el mercado de EE.UU. satisfacen el requisito de 2005 de la FDA, se especula en el campo pertinente que unos cuantos o posiblemente ningún producto actualmente disponible en EE.UU. satisface el requisito de 2005 de la FDA. Sea o no el caso, es necesario aportar contribuciones adicionales en este campo de la tecnología. En particular, se necesita una composición antimicrobiana que sea bien tolerada tras el contacto con la piel humana, que sea de acción rápida y que presente una buena persistencia durante un período prolongado de tiempo. La presente solicitud responde a esta necesidad. El documento US 2006/177477 desvela una solución de bloqueo para catéteres que tiene propiedades antimicrobianas y que comprende citrato, parabeno y azul de metileno. El documento US 2008/050448 desvela mezclas antimicrobianas de fotosensibilizadores en micropartículas. Se desvela una mezcla que comprende azul de metileno y nanopartículas de oro. El documento WO 2007/044032 desvela composiciones antimicrobianas que contienen un alcohol desinfectante tal como etanol (25 %-75 % en peso), un ácido orgánico tal como ácido cítrico y agua. El documento WO 2007/095576 desvela un aplicador que comprende un cuerpo o una almohadilla porosa para una solución antiséptica que comprende solución acuosa de gluconato de clorhexidina. El documento US 6.447.757 desvela composiciones de blanqueamiento dental que comprenden una primera parte que comprende un peróxido de metal y una segunda parte que comprende una solución acuosa de uno o más ácidos tales como ácido cítrico, ácido fosfórico y ácido acético. Ciertos ejemplos también contienen alcohol. El documento FR 2783714 desvela composiciones para el tratamiento de la despigmentación cutánea. Un ejemplo de una loción despigmentante comprende metabisulfito de sodio, hidroquinona, propilenglicol, alcohol etílico y metilparabeno, propilparabeno, ácido cítrico, EDTA, perfume y agua desmineralizada. George S *et al.*; "Photochemistry and Photobiology", 2008, 84: 734-740 evalúa los mecanismos implicados y la influencia de un disolvente fotosensibilizador en la destrucción de *Enterococcus faecalis* usando terapia fotodinámica (PDT). Se radiaron con un láser células incubadas con azul de metileno disuelto en agua y una mezcla fotosensibilizadora de glicerol:etanol:agua. La acción bactericida de PDT resultó ser superior cuando se usó el fotosensibilizador. Darwish R. *et al.*; *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, 147: 51-60 desvela el uso de codisolventes etanol, propilenglicol y glicerol en el aumento de las concentraciones acuosas de metil- y propil-*p*-hidroxibenzoato por encima de su solubilidad de saturación. El aumento de concentración acuosa de parabenos en solución se asoció con el aumento de la actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*. El documento US 4.647.458 desvela un bactericida líquido para esterilizar alimentos, máquinas de procesamiento de alimentos y utensilios que comprenden como principios activos del 98,0 % al 2,3 %

(p/v) de alcohol etílico, del 1,0 % al 96,7 % (p/v) de un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido láctico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glucónico, ácido málico, ácido ascórbico y ácido fítico, y del 1,0 al 96,7 % (p/v) de ácido fosfórico. El documento WO 2008/019083 desvela composiciones que proporcionan terapia antimicrobiana para catéteres permanentes tales como catéteres intravasculares y catéteres para otras cavidades corporales, y como desinfectantes tópicos útiles para desinfectar zonas cutáneas, superficies de catéteres u otras superficies. Se desvela una composición antimicrobiana tópica que comprende citrato, EDTA, un parabeno y un fotooxidante que puede ser azul de metileno.

## Sumario

La presente divulgación se refiere a composiciones antimicrobianas para su uso como limpiadores preoperatorios y otros fines de desinfección de la piel. Más concretamente, pero no exclusivamente, la divulgación se refiere a una composición antimicrobiana que es bien tolerada sobre la piel, que es de acción rápida y que presenta persistencia durante un período de tiempo prolongado. La divulgación también proporciona una composición antimicrobiana que se puede aplicar en un período de tiempo muy corto sin negar su excelente efecto antimicrobiano de acción rápida y su persistencia. Las composiciones antimicrobianas descritas en el presente documento también son eficaces para su uso en el lavado y la desinfección de heridas abiertas y úlceras, y para su uso en la desinfección de instrumentos quirúrgicos y de otras superficies. En un primer aspecto, la invención proporciona una composición antimicrobiana que comprende:

- (a) un alcohol C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>;
- (b) ácido cítrico del 1,5 % en peso al 15 % en peso;
- (b) parabeno del 0,01 % en peso al 1 % en peso;
- (d) azul de metileno del 0,01 % en peso al 0,2 % en peso;

teniendo la composición antimicrobiana un pH de 3 a 7.

En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición del primer aspecto para su uso en un método de desinfección de la piel, o de heridas abiertas o úlceras.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un método de desinfección de un instrumento quirúrgico, que comprende proporcionar un baño de líquido que comprende una composición antimicrobiana del primer aspecto y sumergir un instrumento quirúrgico en el baño de líquido para desinfectar el instrumento.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona un aplicador que comprende:

- (a) un material absorbente y la composición antimicrobiana del primer aspecto absorbida en el mismo; o
- b) un material absorbente y una parte de asa que aloja una cantidad de la composición antimicrobiana del primer aspecto.

También se desvela una composición antimicrobiana que contiene alcohol que incluye un ácido orgánico, un parabeno y un compuesto rédox, que puede tener un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 7. En otro ejemplo desvelado en el presente documento, la composición antimicrobiana incluye un alcohol, un ácido orgánico, un parabeno, un compuesto rédox y una sal orgánica. En otro ejemplo más, se proporciona una composición antimicrobiana que incluye un alcohol C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> a una concentración de al menos aproximadamente el 30 por ciento en peso; ácido cítrico a una concentración del aproximadamente 4 al aproximadamente 8 por ciento en peso; un parabeno a una concentración de hasta aproximadamente el 0,6 por ciento en peso; y azul de metileno a una concentración de hasta aproximadamente el 0,2 por ciento en peso. En otro ejemplo, la composición antimicrobiana tiene un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 7. En otro ejemplo más, la composición también incluye una sal citrato disuelta o dispersada en la misma.

También se desvela en el presente documento un método de fabricación de una composición antimicrobiana que incluye (1) proporcionar una solución de un alcohol C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> a una concentración de al menos aproximadamente el 30 % en peso; (2) disolver en la misma un ácido orgánico, un parabeno y un compuesto rédox para proporcionar una composición antimicrobiana que presente un efecto antimicrobiano rápido y eficacia residual sobre una superficie cutánea. El método puede incluir disolver una sal orgánica en la solución. El método puede incluir disolver un ajustador del pH en la solución para proporcionar una solución que tenga un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 8.

También se desvela en el presente documento un método que comprende: (1) proporcionar una composición antimicrobiana que contiene alcohol, incluyendo la composición un ácido orgánico a una concentración del aproximadamente 1,5 por ciento al aproximadamente 15 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición; un parabeno; un compuesto rédox; teniendo la composición un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 7; (2) identificar a un paciente con una presencia tópica de microorganismos; y (3) aplicar una cantidad eficaz de la composición en una superficie cutánea del paciente para reducir la presencia de microorganismos. La composición se puede aplicar proporcionando un aplicador que comprende un material

absorbente que tenga la composición antimicrobiana absorbida en el mismo; y limpiar la superficie de la piel con la composición antimicrobiana durante hasta aproximadamente sesenta segundos. La composición se puede aplicar limpiando la superficie de la piel con la composición antimicrobiana durante hasta aproximadamente treinta segundos. Como se usa en el presente documento, el término "limpiar" pretende incluir diversas maneras de aplicar la composición antimicrobiana en la superficie cutánea del paciente, incluyendo, por ejemplo, pasar una gasa, hisopar, dar unos toques, aplicar mediante pulverización y posterior secado, y similares.

También se desvela en el presente documento un kit para limpiar una superficie cutánea, incluyendo el kit una composición antimicrobiana según lo descrito en el presente documento y al menos un aplicador para aplicar la composición.

También se desvela en el presente documento un aplicador configurado para aplicar una composición antimicrobiana según lo descrito en el presente documento a una superficie cutánea. El aplicador incluye un material absorbente y la composición antimicrobiana absorbida en el mismo.

Realizaciones, formas, características, aspectos, beneficios, objetos y ventajas adicionales de la presente solicitud serán evidentes a partir de la descripción detallada proporcionada en el presente documento.

#### Breves descripción de las figuras

La Fig. 1 es una ilustración esquemática de una realización de un aplicador para aplicar una composición antimicrobiana.

La Fig. 2 es una vista en planta de una realización particular del aplicador ilustrado en la Fig. 1.

La Fig. 3 es una vista lateral en sección transversal de un aplicador de una realización alternativa para aplicar la composición antimicrobiana.

La Fig. 4 es una vista en planta de otro aplicador de una realización alternativa para aplicar la composición antimicrobiana.

La Fig. 5 es una vista en perspectiva de otro aplicador de realización alternativa más para aplicar la composición antimicrobiana.

La Fig. 6 es una vista lateral de otro aplicador de otra realización alternativa más para aplicar la composición antimicrobiana.

La Fig. 7 es una ilustración esquemática de una realización de un kit para desinfectar.

La Fig. 8 es una ilustración esquemática de un kit de una realización alternativa para desinfectar.

La Fig. 9 es un gráfico que representa los resultados del ensayo en la zona inguinal del ensayo de reducción bacteriana descrito en el Ejemplo 5.

La Fig. 10 es un gráfico que representa los resultados del ensayo en la zona abdominal del ensayo de reducción bacteriana descrito en el Ejemplo 5.

La Fig. 11 es un gráfico que representa la reducción bacteriana frente al tiempo de aplicación en la zona inguinal, determinada como se describe en el Ejemplo 6.

La Fig. 12 es un gráfico que representa la reducción bacteriana frente al tiempo de aplicación en la zona abdominal, determinada como se describe en el Ejemplo 6.

#### Descripción detallada de las realizaciones representativas

Aunque la presente invención como se define mediante las reivindicaciones puede adoptar muchas formas diferentes, con el fin de potenciar la comprensión de los principios de la invención, se hará ahora referencia a realizaciones específicas y se usará un lenguaje específico para describir las mismas. Sin embargo, se entenderá que el alcance de la invención está definido por las reivindicaciones.

La presente divulgación proporciona composiciones, métodos, dispositivos y kits útiles para la terapia antimicrobiana. En una forma, se proporciona una composición antimicrobiana eficaz para su uso para desinfectar una zona de piel de un ser humano. Como se usa en el presente documento, la expresión "composición antimicrobiana" se refiere a una composición que es eficaz para reducir o eliminar la presencia de microorganismos, incluyendo una o más bacterias, virus, hongos y esporas. En una forma, el uso de una composición antimicrobiana de acuerdo con la presente invención proporciona determinadas ventajas proporcionando propiedades bactericidas rápidas combinadas con la persistencia después de la aplicación de la composición. Como se usa en el presente documento, la expresión "propiedades bactericidas rápidas" pretende referirse a la capacidad de una composición para lograr al menos una destrucción bacteriana de 3 log en el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % sobre una superficie inguinal de la piel en un período de 10 minutos después de un tratamiento (es decir, la aplicación de la composición y el secado de la superficie de la piel), con relación al número de unidades formadoras de colonias bacterianas (UFC) presentes en la superficie inmediatamente antes de la aplicación de la composición (es decir, la "momento basal") y al menos una destrucción bacteriana de 2 log en el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % en una superficie de la piel abdominal con relación al momento basal en un período de 10 minutos después de un tratamiento. El umbral de 10 minutos coincide con el requisito de la FDA para un producto de limpieza preoperatorio. El término "persistencia" se refiere a la capacidad de una composición que presenta propiedades bactericidas iniciales para prevenir también la recolonización de la superficie de la piel por bacterias en

un grado en el que el recuento bacteriano alcanza el nivel basal seis horas después del tratamiento.

El requisito de persistencia del ensayo TFM de 1994 de la FDA TFM y el requisito de la FDA de 2005 son modestos. Como el experto habitual en la materia apreciará, cada vez que se aplica en la superficie de la piel una formulación antimicrobiana que destruye rápidamente un alto porcentaje de microorganismos de la superficie de la piel, se requiere algún tiempo para que cualquier microorganismo que quede en la piel o que esté presente en superficies de piel adyacentes vuelva a colonizar la zona de tratamiento de la piel hasta un nivel que se aproxime al número basal. Por otra parte, cuanto mayor es la destrucción inicial que alcanza una formulación antimicrobiana, mayor es la cantidad de tiempo que será necesaria para que las bacterias repueblen una zona de tratamiento de la piel hasta los niveles previos al tratamiento.

Para determinar la rapidez y la magnitud de la destrucción inicial y la persistencia de la destrucción usando el ensayo TFM de 1994 de la FDA, se determina el número basal de unidades formadoras de colonias de un microorganismo por centímetro cuadrado de una zona de tratamiento de piel seleccionada (UFC/cm<sup>2</sup>). Los resultados del ensayo se obtienen determinando el número de UFC/cm<sup>2</sup> de una superficie de piel tratada en momentos seleccionados después del tratamiento de la superficie de la piel con una formulación de ensayo. Con el fin de satisfacer el requisito del TFM de 1994 de la FDA para la limpieza preoperatoria, las superficies cutáneas que se van a usar se encuentran en la zona de la ingle (inguinal) y en la zona abdominal, y el TFM de 1994 de la FDA requiere que la limpieza preoperatoria muestre una destrucción media de 3 log en la zona de la ingle 10 minutos después del tratamiento de la superficie cutánea, una destrucción media de 2 log en la zona abdominal 10 minutos después del tratamiento y que los microorganismos no vuelvan a adherirse a los niveles basales en ninguna de las superficies de ensayo 6 horas después del tratamiento. Según el requisito de la FDA de 2005 más estricto, para que una nueva formulación de ensayo sea aprobada por la FDA para su uso como un limpiador preoperatorio, el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % para la reducción logarítmica media del producto de ensayo debe ser al menos de 2 log en la zona abdominal y de 3 log en la zona inguinal en el punto de 10 minutos después del tratamiento, y posteriormente no superar la línea basal a las seis (6) horas. Como se apreciará por un experto en la materia, para cumplir con dicha norma, el producto de ensayo debe superar con mucho una destrucción de 2 Log o una destrucción de 3 Log, respectivamente, en el punto de 10 minutos después del tratamiento (es decir, debe tener una destrucción inicial sumamente potente). Además, un producto que presenta una destrucción más completa en un punto de 10 minutos después del tratamiento tiene un mayor potencial para prevenir la recolonización de la superficie cutánea 6 horas después del tratamiento en comparación con un producto que presenta una destrucción menos completa en un punto 10 minutos después del tratamiento.

Se ha encontrado que las formulaciones descritas en la presente divulgación presentan un efecto antimicrobiano inicial inesperadamente rápido y potente, y una persistencia sorprendentemente elevada. Además, las formulaciones descritas en el presente documento se componen de ingredientes que no tienen efectos adversos conocidos en la piel humana, incluyendo, por ejemplo, ninguna reacción ni irritación alérgica conocida. Con referencia a una realización de formulación representativa descrita en los ejemplos que se presentan más adelante (denominada en el presente documento "formulación de ensayo"), la formulación de ensayo demostró presentar una destrucción media superior a 3 log en la zona de la piel abdominal a los 10 minutos y una destrucción media superior a 4 log en la zona de la piel inguinal 10 minutos después del tratamiento en comparación con los niveles basales de UFC inmediatamente antes de la aplicación de la formulación de ensayo. Aún más asombroso fue que la formulación de ensayo superó el requisito de destrucción a los 10 minutos impuestos por el requisito de 2005 de la FDA inmediatamente después del tratamiento cuando se aplicó la formulación de ensayo en la superficie cutánea después de un tratamiento en el que la aplicación del producto se realizó mediante hisopado durante 15 segundos en la zona abdominal y durante 60 segundos en la zona inguinal. Además, el nivel de destrucción medio permaneció superior a 3 Log y a 4 Log, respectivamente, después de seis horas del tratamiento en comparación con los niveles basales de UFC en las ubicaciones abdominal e inguinal. Además, el cálculo de los intervalos de confianza del 95 % de los datos obtenidos tras los tratamientos de ambas zonas de piel abdominal e inguinal con la formulación de ensayo reveló que el límite inferior de los intervalos de confianza del 95 % también superaron los niveles requeridos por el TFM de 1994 de la FDA.

Por lo tanto, como se describe con mayor detalle en los ejemplos, la formulación de ensayo no solo consigue una destrucción inmediata después del tratamiento (es decir, medida inmediatamente después de dejarse secar la zona de tratamiento de la piel tras la aplicación de la formulación de ensayo) que cumple con el límite inferior impuesto por el requisito de 2005 de la FDA y no solo los microorganismos no vuelven a volver a colonizar la superficie cutánea tratada hasta los niveles basales originales a las seis horas del tratamiento, sino que la población de microorganismos no aumenta en ninguna cantidad significativa durante este período de seis horas desde sus niveles en el punto de 10 minutos después del tratamiento. Este es un resultado asombroso y sorprendente, y proporciona pruebas concluyentes de que la formulación de ensayo continúa impartiendo un fuerte efecto antimicrobiano contra la propagación de los microorganismos durante al menos seis horas después del tratamiento. Además, se encontró que la formulación de ensayo cumplía y superaba el requisito de 10 minutos del TFM de 1994 de la FDA inmediatamente después de la limpieza, y que cumplía y superaba el requisito de 6 horas incluso cuando se aplicó con una sola pasada sobre la superficie cutánea que se estaba tratando, proporcionando así un proceso de tratamiento mucho más rápido. Esto demuestra la acción antimicrobiana excepcionalmente potente de esta formulación. Así pues, la formulación de ensayo no solo supera significativamente la norma de la FDA a los 10

minutos del tratamiento, sino que presenta un efecto sorprendentemente rápido y una persistencia sorprendentemente elevada, incluso cuando se aplica rápidamente y en cantidades muy pequeñas. Además, este resultado antimicrobiano sorprendentemente potente se logra con una combinación de ingredientes que son bien tolerados por la piel de los pacientes y del personal médico. De hecho, la limpieza con la formulación de ensayo en la piel durante dos minutos no provoca enrojecimiento ni irritación detectables.

La composición antimicrobiana de la invención incluye los siguientes ingredientes: un alcohol C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, ácido cítrico, al menos un parabeno y azul de metileno. Además, la composición tiene un pH de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7. Dado que la composición incluye un ácido, la composición también puede incluir un ingrediente que funciona en la solución como un ajustador del pH, si es necesario alcanzar un pH en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 7. En una realización, el ajustador del pH es una sal orgánica. Como se establecerá más adelante, la composición antimicrobiana puede incluir ingredientes además de los ingredientes principales.

En una realización, el alcohol presenta propiedades antimicrobianas rápidas y facilita la disolución o dispersión de los otros componentes en el mismo. El alcohol es un alcohol C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>. Como se usa en el presente documento, "C<sub>1</sub>", "C<sub>2</sub>", "C<sub>3</sub>", "C<sub>4</sub>", "C<sub>5</sub>" y "C<sub>6</sub>" se refieren a alcoholes que tienen uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de carbonos, respectivamente. La disposición de los átomos de carbono de estos alcoholes puede ser ramificada o de cadena lineal. En otra realización más, el alcohol es un alcohol de cadena inferior tal como un alcohol de C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>. Los ejemplos de alcoholes de cadena inferior incluyen metanol, etanol, propanol y butanol, así como isómeros y mezclas de los mismos. En una realización particular, el alcohol es alcohol isopropílico, que también se conoce como 2-propanol o isopropanol.

En una forma, la concentración de alcohol en la composición antimicrobiana es de al menos el 30 por ciento en peso, basada en el peso total de la composición antimicrobiana. Por ejemplo, en una forma, la composición antimicrobiana incluye del 30 por ciento al 85 por ciento en peso de alcohol. En una realización diferente, la concentración de alcohol en la composición antimicrobiana es de al menos el 35 por ciento en peso. Por ejemplo, en una forma, la composición antimicrobiana incluye del 35 por ciento al 85 por ciento en peso de alcohol. En otra realización, la concentración de alcohol en la composición antimicrobiana es de al menos el 40 por ciento en peso. Por ejemplo, en una forma, la composición antimicrobiana incluye del 40 por ciento al 85 por ciento en peso de alcohol. En otra realización más, la concentración de alcohol en la composición antimicrobiana es de al menos el 45 por ciento en peso. Por ejemplo, en una forma, la composición antimicrobiana incluye del 45 por ciento al 75 por ciento en peso de alcohol. En otra realización más, la concentración de alcohol en la composición antimicrobiana es de al menos el 50 por ciento en peso. Por ejemplo, en una forma, la composición antimicrobiana incluye del 50 por ciento al 75 por ciento en peso de alcohol. En otra realización diferente, la concentración de alcohol en la composición antimicrobiana es de al menos el 55 por ciento en peso. Por ejemplo, en una forma, la composición antimicrobiana incluye del 55 por ciento al 75 por ciento en peso de alcohol. En otra realización, la concentración de alcohol es de al menos el 60 por ciento en peso. Por ejemplo, en una forma, la composición antimicrobiana incluye del 60 por ciento al 70 por ciento en peso de alcohol. En una realización adicional, la concentración de alcohol es de al menos el 65 por ciento en peso. En otra realización más, la concentración de alcohol es de al menos el 70 por ciento en peso. Sin embargo, en otras realizaciones alternativas, la concentración de alcohol se selecciona entre una de las siguientes posibilidades: al menos el 75 por ciento en peso; al menos el 80 por ciento en peso; y al menos el 85 por ciento en peso.

La composición antimicrobiana también puede incluir cantidades alternativas del alcohol. Por ejemplo, en una realización adicional más, la composición antimicrobiana incluye del 62 por ciento al 68 por ciento en peso de alcohol. En una forma más concreta, la composición antimicrobiana incluye del 63 por ciento al 67 por ciento en peso de alcohol. Sin embargo, se contemplan otras variaciones en la cantidad de alcohol en la composición antimicrobiana además de o en lugar de las expuestas anteriormente.

El ácido orgánico incluido en la composición antimicrobiana de la invención es ácido cítrico.

Como se usa en el presente documento, el término "ácido orgánico" se usa para referirse a un compuesto orgánico que puede disociarse para donar hidrógeno y reducir el pH del agua por debajo de neutro (es decir, por debajo de un pH de 7). Un ácido orgánico puede incluir al menos un grupo funcional de ácido carboxílico. Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo funcional de ácido carboxílico" se refiere a un grupo funcional que tiene la fórmula estructural de COOH, que también se conoce como grupo carboxilo. Los ejemplos de ácidos orgánicos con al menos un grupo funcional de ácido carboxílico incluyen ácido carboxílico, ácido fórmico, ácido acético, ácido esteárico, ácido láctico, ácido madélico, ácido acrílico, ácido oleico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido ptálico, ácido malónico, ácido metacrílico, ácido oxálico, ácido isopítrico, ácido crotonico, ácido glicérico, ácido p-toluico, ácido propanoico, ácido heptanoico, ácido butanoico, ácido tartrónico, ácido nitroacético, ácido cianocético, ácido metoxiacético, ácido flouroacético, ácido cloroacético, ácido bromoacético, ácido dicloroacético, ácido glutámico, ácido tricloroacético, ácido málico, ácido hexanoico, ácido trimelítico, ácido trimésico, ácido aconítico, ácido tricarbalílico y ácido gálico. Los ácidos orgánicos pueden incluir tres grupos funcionales de ácido carboxílico. Los ejemplos de ácidos orgánicos con tres grupos de ácido carboxílico incluyen ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido trimelítico, ácido trimésico, ácido tricarbalílico, ácido aconítico y mezclas

de los mismos.

La composición antimicrobiana de la invención incluye del 1,5 por ciento al aproximadamente 15 por ciento en peso de ácido cítrico. En otra realización, la composición antimicrobiana incluye del 1,5 por ciento al 13 por ciento en peso de ácido cítrico. En otra realización más, la composición antimicrobiana incluye del 1,5 por ciento al 11 por ciento en peso de ácido cítrico. En otra realización, la composición antimicrobiana incluye del 1,5 por ciento al 9 por ciento en peso de ácido cítrico. En otra realización más, la composición antimicrobiana incluye del 1,5 por ciento al 8 por ciento en peso de ácido cítrico. En otra realización más, la composición antimicrobiana incluye del 1,5 por ciento al 7 por ciento en peso de ácido cítrico. En otra realización, la composición antimicrobiana incluye del 1,5 por ciento al 6 por ciento en peso de ácido cítrico. En una realización adicional, la composición antimicrobiana incluye el 1,5 por ciento en peso de ácido cítrico. En otra realización, la composición antimicrobiana incluye del 1,5 por ciento al 4 por ciento en peso de ácido cítrico. En otras realizaciones más, la composición antimicrobiana incluye el 2 por ciento en peso de ácido cítrico. En una realización adicional más, la composición antimicrobiana incluye el 3 por ciento en peso de ácido cítrico. En otra realización más, la composición antimicrobiana incluye el 4 por ciento en peso de ácido cítrico. En una realización adicional, la composición antimicrobiana incluye el 5 por ciento en peso de ácido cítrico. En otra realización, la composición antimicrobiana incluye del 5,5 por ciento al 7,5 por ciento en peso de ácido cítrico. En una realización adicional más, la composición antimicrobiana incluye del 6 por ciento al 7 por ciento en peso de ácido cítrico. En otra realización más, la composición antimicrobiana incluye el 4,6 por ciento en peso de ácido cítrico. Sin embargo, la presente solicitud también contempla diferentes cantidades de ácido orgánico en el intervalo del 1,5 por ciento al 15 por ciento en peso, además de o en lugar de las expuestas anteriormente.

Como se ha indicado anteriormente, la composición antimicrobiana también incluye al menos un parabeno. Como se usa en el presente documento, el término "parabeno" se refiere a un alquiléster de ácido *p*-hidroxibenzoico. Los ejemplos de parabenos incluyen metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno y mezclas de los mismos. En una realización, la composición antimicrobiana incluye metilparabeno. En otra realización, la composición antimicrobiana incluye propilparabeno. En otra realización más, la composición antimicrobiana incluye tanto metilparabeno como propilparabeno. Sin embargo, también se contempla el uso de otros parabenos o mezclas de parabenos.

La composición antimicrobiana incluye del 0,01 por ciento al 1 por ciento en peso de parabeno/s. En una realización, la composición antimicrobiana incluye del 0,01 por ciento al 0,6 por ciento en peso de parabeno/s. En una realización adicional, la composición antimicrobiana incluye del 0,01 por ciento al 0,5 por ciento en peso de parabeno/s. En otra realización, la composición antimicrobiana incluye del 0,05 por ciento al 0,4 por ciento en peso de parabeno/s. En otra realización más, la composición antimicrobiana incluye del 0,1 por ciento al 0,35 por ciento en peso de parabeno/s.

En una realización adicional, más concreta, la composición antimicrobiana incluye hasta el 0,4 por ciento en peso de metilparabeno y hasta el 0,2 por ciento en peso de propilparabeno. En otra realización más, la composición antimicrobiana incluye del 0,1 por ciento al 0,4 por ciento en peso de metilparabeno y del 0,01 por ciento al 0,2 por ciento en peso de propilparabeno. En otra realización más, la composición antimicrobiana incluye del 0,15 por ciento al 0,35 por ciento en peso de metilparabeno y del 0,01 por ciento al 0,2 por ciento en peso de propilparabeno. En otra realización, la composición antimicrobiana incluye del 0,2 por ciento al 0,3 por ciento en peso de metilparabeno y del 0,01 por ciento al 0,2 por ciento en peso de propilparabeno. En una realización adicional más, la composición antimicrobiana incluye del 0,1 por ciento al 0,4 por ciento en peso de metilparabeno y del 0,05 por ciento al 0,15 por ciento en peso de propilparabeno. En otra realización, la composición antimicrobiana incluye del 0,15 por ciento al 0,35 por ciento en peso de metilparabeno y del 0,05 por ciento al 0,15 por ciento en peso de propilparabeno. En una realización adicional, la composición antimicrobiana incluye del 0,2 por ciento al 0,3 por ciento en peso de metilparabeno y del 0,05 por ciento al 0,15 por ciento en peso de propilparabeno.

La composición antimicrobiana también incluye del 0,01 por ciento al 0,2 por ciento en peso de compuesto rédox que es azul de metileno. Para los fines de la presente solicitud, el término "rédox" es un término abreviado usado para referirse a un compuesto que es eficaz para participar en una reacción de reducción/oxidación en la que los átomos tienen su número de oxidación cambiado. "Reducción" se refiere a una reducción del número de oxidación de una molécula, átomo o ión, o, en algunos casos, una ganancia de electrones, y "oxidación" se refiere a un aumento del número de oxidación de una molécula, átomo o ión, o, en algunos casos, una pérdida de electrones. Mientras que la reducción de una molécula, átomo o ión está causada, en algunos casos, por una ganancia de uno o más electrones, y la oxidación de una molécula, átomo o ión está causada, en algún caso, por una pérdida de uno o más electrones, un cambio en el número de oxidación no siempre viene como resultado de la transferencia de electrones. En la formulación de ensayo descrita en los ejemplos, el compuesto rédox es azul de metileno. Sin limitar la presente solicitud por ninguna teoría ni mecanismo mediante el que se consiga su resultado, el azul de metileno presenta propiedades químicas adicionales que se cree que contribuyen a su papel en la composición antimicrobiana. Por ejemplo, el azul de metileno es un compuesto catiónico, que se cree que hace que las moléculas de azul de metileno presenten afinidad por las membranas bacterianas, que están cargadas negativamente, causando así que el azul de metileno se asocie con las membranas bacterianas, donde su potencial rédox proporciona un efecto microbiano alterando la permeabilidad de las membranas y la función respiratoria de las células bacterianas. En la presente divulgación, el compuesto rédox puede comprender un compuesto rédox

- catiónico. Otra característica del azul de metileno es que presenta fotosensibilidad y, por lo tanto, se denomina "fotosensibilizador". Un fotosensibilizador es un producto químico que se somete fácilmente a fotoexcitación al exponerse a la luz y, a continuación, puede ser utilizado para transferir su energía a otras moléculas en una mezcla o solución, haciendo así que la mezcla o la solución sea más sensible a las reacciones químicas implicadas, por ejemplo, en la producción de superóxido u oxígeno singlete. Aunque no se cree que la fotosensibilidad del compuesto rédox sea fundamental para el funcionamiento de la composición antimicrobiana, un compuesto fotosensible proporciona un depósito de energía en la composición antimicrobiana y se ha observado la aplicación de luz a una longitud de onda adecuada para potenciar el poder antimicrobiano de una composición antimicrobiana que incluye un compuesto rédox fotosensible. Sin quedar limitados por ninguna teoría, se cree que un compuesto rédox fotosensible presenta transferencia de electrones fotoinducida. En un ejemplo de la presente divulgación, el compuesto rédox comprende un compuesto rédox fotosensible tal como, por ejemplo, un colorante de fenotiazina, riboflavina o similar. En otra realización más, el compuesto rédox comprende un compuesto rédox catiónico fotosensible. Los ejemplos de compuestos rédox adecuados incluyen, por ejemplo y sin limitación, azul de metileno, azul de metilmetileno, azul de dimetilmetileno, azure a, azure b, azure c, tionina, azul de toluidina, violeta de metileno, riboflavina, azul cristal brillante y proflavina, así como otros colorantes tales como, por ejemplo, rosa bengala, hipericina, violeta de metileno, rivanol, acriflavina, azul de tripano, rojo neutro, verde de metileno, naranja de acridina y mezclas de los mismos. En otra realización más, las composiciones antimicrobianas incluyen un compuesto fotosensible además del compuesto rédox.
- La composición antimicrobiana de la invención incluye del 0,01 por ciento al 0,2 por ciento en peso de azul de metileno. En una realización, la composición antimicrobiana incluye del 0,01 por ciento al 0,15 por ciento en peso de azul de metileno. En otra realización, la composición antimicrobiana incluye del 0,03 por ciento al 0,12 por ciento en peso de azul de metileno. En otra realización, la composición antimicrobiana incluye del 0,03 por ciento al 0,1 por ciento en peso de azul de metileno. En una realización adicional, la composición antimicrobiana incluye del 0,03 por ciento al 0,09 por ciento en peso de azul de metileno. En otra realización, la composición antimicrobiana incluye del 0,03 por ciento al 0,08 por ciento en peso de azul de metileno. En una realización diferente, la composición antimicrobiana incluye del 0,04 por ciento al 0,07 por ciento en peso de azul de metileno. En otra realización, la composición antimicrobiana incluye del 0,04 por ciento al 0,06 por ciento en peso de azul de metileno.
- En una realización, el compuesto rédox es de un tipo que es eficaz para colorear o teñir la superficie cutánea en la que se aplica la composición antimicrobiana. En otra realización, en la que está presente un compuesto fotosensible además del compuesto rédox, uno o ambos del compuesto fotosensible y el compuesto rédox es eficaz para colorear o teñir la superficie cutánea en la que se aplica la composición antimicrobiana. Por lo tanto, la persona responsable de aplicar la composición antimicrobiana puede determinar fácilmente si una determinada ubicación de la superficie cutánea se ha tratado con la composición antimicrobiana. Además, en algunas realizaciones, la profundidad del color en la piel puede proporcionar una indicación del tiempo transcurrido desde que la superficie cutánea se trató con la composición antimicrobiana.
- La composición antimicrobiana también incluye opcionalmente un ajustador del pH, si es necesario o se desea aumentar el pH de la composición. En una realización, el ajustador del pH comprende una sal básica tal como, por ejemplo, una sal orgánica básica. Como se usa en el presente documento, la expresión "sal básica" se refiere a un compuesto en el que el hidrógeno de un ácido se reemplaza por un metal o sus equivalentes, y que elevará el pH del agua por encima de neutro (es decir, un pH superior a 7,0). En una realización, la sal básica seleccionada para su inclusión en la composición antimicrobiana es una sal orgánica que tiene la misma fracción orgánica que el ácido orgánico, proporcionando de este modo un sistema ácido/sal basado en el mismo anión orgánico. En otra realización, la sal orgánica es de un tipo diferente del ácido orgánico. En una realización, la sal orgánica es una sal de citrato.
- Los ejemplos de sal de citrato incluyen, sin limitación, citrato de sodio, citrato trisódico dihidratado, citrato de sodio dihidratado, citrato de potasio, citrato de litio y mezclas de los mismos. En una realización específica, la sal de citrato es citrato de sodio. En otra realización, la sal de citrato es citrato trisódico dihidratado.
- En una realización, la composición antimicrobiana incluye hasta aproximadamente el 1 por ciento en peso de una sal orgánica básica. En otra realización más, la composición antimicrobiana incluye del aproximadamente 0,1 por ciento al aproximadamente 0,9 por ciento en peso de una sal orgánica básica. En otra realización más, la composición antimicrobiana incluye del aproximadamente 0,2 por ciento al aproximadamente 0,9 por ciento en peso de una sal orgánica básica. En una realización adicional, la composición antimicrobiana incluye del aproximadamente 0,2 por ciento al aproximadamente 0,8 por ciento en peso de una sal orgánica básica. En otra realización, la composición antimicrobiana incluye del aproximadamente 0,3 por ciento al aproximadamente 0,7 por ciento en peso de una sal orgánica básica. En otra realización, la composición antimicrobiana incluye del aproximadamente 0,4 por ciento al aproximadamente 0,6 por ciento en peso de una sal orgánica básica. También se contempla que la composición antimicrobiana puede incluir cantidades de una sal orgánica básica diferentes de las desveladas.

La composición antimicrobiana de la invención tiene un pH de 3 a 7. En una

5 forma adicional, la composición antimicrobiana incluye un pH de 3 a 6,

en otra forma más, la composición antimicrobiana incluye un pH de 3 a 5,

en una forma diferente, la composición antimicrobiana incluye un pH de 3 a 4,

10 como se apreciará por los expertos en la materia, se contempla que el ajustador del pH puede comprender un agente ácido o básico para ajustar el pH de la composición antimicrobiana.

15 Una composición antimicrobiana que contiene alcohol desvelada en el presente documento incluye un ácido orgánico a una concentración en la composición del aproximadamente 1,5 por ciento al aproximadamente 10 por ciento en peso basado en el peso total de la composición. La composición antimicrobiana tiene un pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 y también incluye al menos un parabeno y un compuesto rédox. La composición antimicrobiana puede incluir al menos aproximadamente el 55 por ciento en peso de alcohol isopropílico.

20 La composición antimicrobiana también puede incluir otros agentes farmacéuticamente aceptables además de los desvelados anteriormente. Por "farmacéuticamente aceptable", se entiende que los agentes están dentro del alcance de un juicio médico acertado, adecuados para su uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Como ejemplo, la composición antimicrobiana puede incluir un agente modificador de la viscosidad o  
25 espesante para cambiar la viscosidad de la composición, como sería fácilmente verificable por un experto en la materia. Con este tipo de agente, la viscosidad de la composición puede cambiarse en relación con la aplicación deseada para la composición. Por ejemplo, en una forma, se puede modificar la viscosidad para proporcionar una composición antimicrobiana susceptible a residir sobre la piel de un paciente durante un tiempo prolongado después de colocarse inicialmente allí. Dicha composición se podría aplicar, por ejemplo, en la piel en un primer momento y  
30 secarse de la piel en un momento posterior, cuando deba iniciarse un procedimiento quirúrgico, aumentando con ello la facilidad con la que se puede aplicar la composición.

Como un ejemplo adicional, la composición antimicrobiana puede incluir uno o más de una amplia variedad de aditivos que se pueden incorporar para proporcionar un efecto calmante y/o cicatrizante a la piel, para compensar  
35 los efectos de secado del alcohol en la solución y/o por otros motivos. Por ejemplo, la composición puede comprender uno o más de lanolina, metilcelulosa y propilenglicol para mejorar la calidad de acondicionamiento de la piel de la composición. Se entiende que el término "lanolina" se refiere a las diversas formas de lanolina y sus derivados, incluyendo, por ejemplo, lanolina, aceite de lanolina, cera de lanolina, alcoholes de lanolina, ácidos grasos de lanolina, lanolato de isopropilo, lanolina etoxilada, alcoholes de lanolina etoxilada, colesterol etoxilado,  
40 alcoholes de lanolina propoxilada, alcoholes de lanolina acetilada, linoleato de alcoholes de lanolina, ricinoleato de alcoholes de lanolina, acetato de alcoholes de lanolina, ricinoleato, acetato de alcoholes-ésteres etoxilados, hidrogenolisis de lanolina, lanolina hidrogenada etoxilada y lanolina de sorbitol etoxilada. En otra realización, la composición puede incluir uno o más de aloe, vitamina A, vitamina E, vitamina D, talco, calamina y caolín. Los ingredientes adicionales que se pueden incluir opcionalmente en la composición son perfumes, colorantes,  
45 conservantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos y emolientes. Por supuesto, no se pretende que esta lista limite la presente solicitud, sino que simplemente proporcione ejemplos de ingredientes adicionales que podrían incluirse en la composición.

Como otro ejemplo más, la composición antimicrobiana puede incluir uno o más de una amplia variedad de aditivos que se pueden incorporar para proporcionar alivio del dolor y/o entumecimiento a la superficie cutánea en contacto  
50 con la misma. Por ejemplo, la composición puede comprender compuestos anestésicos locales de cualquiera de las variedades de aminoamida y aminoéster. Los ejemplos de ésteres amino incluyen, por ejemplo, Benzocaína, Cloroprocaína, Cocaína, Ciclotilcaína, Dimetocaína/Larocaína, Propoxicaína, Procaína/Novocaína, Proparacaína y Tetracaína/Ametocaína. Los ejemplos de aminoamidas incluyen, por ejemplo, Articaína, Bupivacaína, Carticaína,  
55 Cinchocaína/Dibucaína, Etidocaína, Levobupivacaína, Lidocaína/Lignocaína, Mepivacaína, Piperocaína, Prilocaína, Ropivacaína y Trimecaína.

Aunque no se ha descrito previamente en el presente documento, debe apreciarse que, cuando sea aplicable, el  
60 resto de la composición antimicrobiana se prepara con agua. Además, se contempla que la composición antimicrobiana se puede proporcionar en cualquier forma adecuada, tal como un gel, un líquido, una espuma, un limpiador o una loción, por nombrar solo algunas posibilidades. La composición antimicrobiana puede aplicarse a una superficie o zona por desinfectar de varias maneras. Por ejemplo, en una realización, la composición antimicrobiana es propulsada por un aerosol u otro propulsor. En otra realización, la composición antimicrobiana se puede pulverizar con un dispositivo de pulverización adecuado, tal como un pulverizador de botella de bomba  
65 manual.

En otra realización, la composición antimicrobiana se proporciona primero en un aplicador según lo definido por las reivindicaciones y después se aplica en la zona que se vaya a desinfectar. Por ejemplo, con referencia a la Fig. 1, se ilustra esquemáticamente un aplicador 10. El aplicador 10 incluye una parte de asa alargada 12 con una parte de aplicador 14 situada en un extremo del mismo. La parte de aplicador 14 está formada de un material absorbente que se puede utilizar para retener una cantidad de la composición antimicrobiana en su interior para facilitar la aplicación de la composición antimicrobiana en la zona por desinfectar. En una forma, por ejemplo, la parte de aplicador 14 está formada por una bola de algodón, un trapo, una toalla o una esponja, por nombrar solo algunas posibilidades. En una realización del aplicador particular, mostrada en la Fig. 2, un hisopo 20 incluye una parte de asa 22 y un aplicador de algodón 24 situado en un extremo de la parte de asa 22. El aplicador de algodón 24 puede impregnarse o saturarse con la composición antimicrobiana y luego usarse para aplicar la composición antimicrobiana a la superficie o zona por desinfectar.

En otra variación del aplicador 10, la parte de asa 12 aloja una cantidad de la composición antimicrobiana que es liberable de la misma a la parte de aplicador 14. Por ejemplo, en una forma, la composición antimicrobiana se aloja en una cámara (no mostrada) de la parte de asa 12 que se comunica fluidamente con al menos una parte de la parte de aplicador 14 a través de una abertura (no mostrada). Por ejemplo, el fluido puede pasar de la cámara a la parte de aplicador 14 tras el accionamiento de un miembro de cierre situado entre la cámara y la parte de aplicador 14. En una forma no limitante de este ejemplo, el miembro de cierre es una válvula de descarga que se abre para liberar al menos una parte de la composición antimicrobiana a la parte de aplicador 14 cuando la presión de la composición antimicrobiana en la cámara supera un umbral predeterminado. De esta manera, se contempla que la parte de asa 12 sea deformable por elasticidad y la presión de la composición antimicrobiana en la cámara corresponda, en general, a la presión aplicada a la parte de asa 12 por un usuario.

Sin embargo, se contemplan otros tipos de aplicadores. Por ejemplo, en la Fig. 3, se muestra en vista en sección transversal de un aplicador 30 que incluye un cuerpo alargado 32 y un aplicador poroso 46 situado en un extremo del mismo. El cuerpo alargado 32 es, en general, hueco y encierra herméticamente una cámara interna 36 dentro de la cual se coloca un recipiente 38 lleno de la composición antimicrobiana. El recipiente 38 está formado por un material frangible que se rompe en una parte seleccionada en la que se aplica presión localizada. Los ejemplos de materiales frangibles incluyen vidrio o ciertos tipos de plástico, por nombrar solo algunas posibilidades. El aplicador 30 también incluye una palanca 40 que está acoplada de forma pivotante con el cuerpo alargado 32 de cualquier manera adecuada. La palanca 40 es accionable para aplicar presión sobre la parte del cuerpo 34 de grosor reducido adyacente al recipiente 38 con la parte 42 de la palanca 40 cuando la palanca 40 se mueve hacia el cuerpo 32, como se indica mediante la flecha A, hasta que el recipiente 38 se rompe, como se ilustra en la Fig. 3. Cuando el recipiente 38 se rompe, la composición antimicrobiana se libera en la cámara interna 36 y fluye en contacto con el aplicador poroso 46 hasta que se satura con la composición antimicrobiana. En la realización ilustrada, un miembro de filtro 44 está situado en la cámara interna 36 entre el recipiente 38 y el aplicador poroso 46 y se utiliza para recoger y evitar que las partículas rotas del recipiente 38 pasen al aplicador poroso 46 con la composición antimicrobiana. El elemento de filtro 44 también puede estructurarse para regular el flujo de la composición antimicrobiana desde la cámara interna 36 hasta el aplicador poroso 46. Aunque no se ilustra, se debe apreciar que pueden utilizarse otras configuraciones para romper el recipiente 38. Por ejemplo, en una forma, el aplicador 30 no incluye la palanca 40, y las paredes del cuerpo 32 son deformables tras la aplicación de una presión de compresión a las mismas. Cuando las paredes del cuerpo 32 se exprimen hacia dentro, aplican una presión al recipiente 38 y rompen al menos una parte del recipiente 38. En otra forma más, la palanca 40 se reemplaza por un par de elementos de ala situados en sentido opuesto que se exprimen entre sí para romper el recipiente 38. En otra forma no ilustrada, el cuerpo 32 puede incluir una abertura sellable que facilita el acceso a la cámara 36 para reemplazar un recipiente vacío 38 con otro recipiente lleno de la composición antimicrobiana. Además o como alternativa, se contempla que el aplicador 30 se pueda desechar tras un solo uso. Otros detalles relativos a un aplicador similar al aplicador 30 se proporcionan en la publicación de patente de EE.UU. n.º 2007/0248399.

En otra realización más, el recipiente 38 puede estar ausente, y la composición antimicrobiana puede estar contenida en la cámara interna 36 hasta que se ejerza una presión de exprimido sobre las paredes del cuerpo 32, momento en el que la composición antimicrobiana se hace pasar a través de una válvula y entra en contacto con el aplicador poroso 46.

Con referencia ahora a la Fig. 4, se muestra un aplicador envasado 50 que incluye una toallita 52. La toallita 52 está formada de un material absorbente que está saturado o impregnado con la composición antimicrobiana. Para evitar la contaminación de la toallita 52, y/o la evaporación de la composición antimicrobiana, la toallita 52 se sella de forma estéril y se aloja en el envase 54 hasta su uso. Cuando se desea, un usuario puede romper el envase 54 a lo largo de la línea 56, por ejemplo, para facilitar el acceso a la toallita 52. Como se ilustra en la Fig. 4, por ejemplo, la parte 58 se ha arrancado del envase 54 y la parte 52a de la toallita 52 ha quedado parcialmente expuesta mientras que la parte 52b permanece situada en el envase 54. Aunque no se ilustra, se debe apreciar que el envase 54 puede desgarrarse además a lo largo de la línea 56 y la toallita 52 se puede retirar por completo del envase 54 para su uso. También debe apreciarse que el envase 54 puede abrirse de cualquier manera adecuada que facilite el acceso y la retirada de la toallita 52 del envase 54. Aún así, en la Fig. 5, se muestra otro aplicador 60 en forma de almohadilla 62. La almohadilla 62 está formada por un material absorbente que está saturado o impregnado con la composición antimicrobiana. En una realización, la almohadilla 62 está formada por un material de gasa. En otra

realización, la almohadilla 62 comprende una esponja. De forma similar a la toallita 52, la almohadilla 62 puede estar sellada de forma estéril y alojada en el envase 64 hasta su uso para evitar la contaminación y/o la evaporación. En la realización ilustrada, el envase 64 es una bolsa 66 que tiene un interior 68 que está estructurado para recibir la almohadilla 62. La bolsa 66 incluye una parte sellable 69a, 69b que permanece cerrada hasta que la almohadilla 62 se retira de la bolsa 66 para su uso.

Se contempla que el envase 54 y el envase 64 pueden estar formados por cualquier material adecuado para alojar de forma estéril y proporcionar acceso a la toallita 52 y la almohadilla 62. En una forma particular, el envase 54, 64 está formado por un material adecuado para el calentamiento que también evita la evaporación de la composición antimicrobiana durante el calentamiento. De esta forma, el envase 54 y/o el envase 64 pueden calentarse a una temperatura deseada antes de que la toallita 52 y/o la almohadilla 62 se retiren para su uso. Como corolario, la toallita 52 y/o la almohadilla 62 pueden usarse con una temperatura aumentada en la que se desee dicha característica. Por ejemplo, cuando la toallita 52 y/o la almohadilla 62 se han calentado, pueden usarse para desinfectar la piel de un paciente mientras que también dilatan las venas antes del acceso intravascular. Como cuestión adicional, aunque no se ilustra, debe apreciarse que uno cualquiera o más de los aplicadores 10, 20, 30, junto con el aplicador 70 descrito a continuación, pueden estar envasados de forma similar a la toallita 52 o a la almohadilla 62.

En la Fig. 6, se ilustra otro aplicador 70 de una realización alternativa. El aplicador 70 incluye una parte de base 72 acoplada con una parte de asa 74 y una parte limpiadora 76. En una forma, la parte limpiadora 76 puede estar formada de un material absorbente, tal como una esponja, que está saturada o impregnada con la composición antimicrobiana. Todavía, en otra forma, la parte limpiadora 76 puede incluir una pluralidad de cerdas. En una realización no ilustrada del aplicador 70, la parte de base 72 incluye un depósito de la composición antimicrobiana que es selectivamente liberable a la parte limpiadora 76. En esta realización, un usuario puede aplicar la composición antimicrobiana según sea necesario durante la desinfección de una superficie o zona. Aunque no se ha discutido previamente, debe apreciarse que los aplicadores 10, 20, 30, 50, 60, 70 pueden proporcionarse sin la composición antimicrobiana. En esta forma, los aplicadores 10, 20, 30, 50, 60, 70 se pueden sumergir en un depósito que contiene la composición antimicrobiana antes de su aplicación a una superficie cutánea o pueden usarse con la composición antimicrobiana aplicada directamente a la superficie o zona que se vaya a desinfectar.

Se contemplan otros tipos de aplicadores además de los aplicadores 10, 20, 30, 50, 60, 70, incluyendo, sin limitación, trapos, toallas, bolas de algodón y esponjas. En otra realización, el aplicador comprende un recipiente de plástico con uno o más de un trapo, una toalla, una gasa, una almohadilla de gasa, una bola de algodón, un hisopo de algodón o una esponja contenidos en el mismo o fijados de otro modo al mismo. En una realización particular, el aplicador es susceptible al calentamiento antes y/o después de que se aplique la composición antimicrobiana al mismo. En otra realización, el aplicador se puede utilizar para exponer la composición antimicrobiana a luz u otra forma de radiación electromagnética antes de la aplicación de la composición a una superficie cutánea. Sin embargo, otras formas contemplan suministrar el aplicador y la composición antimicrobiana por separado, y después aplicar la composición antimicrobiana al aplicador y/o a la superficie o zona por desinfectar.

La presente divulgación también contempla un kit 80, ilustrado esquemáticamente en la Fig. 7, para desinfectar una superficie o una zona, tal como una zona de piel de un paciente. El kit 80 está estructurado, en general, para almacenar y transportar un aplicador 84 y un recipiente 86 que contenga la composición antimicrobiana. El kit 80 incluye un envase 82 que incluye compartimentos internos (no mostrados) que, en general, están estructurados para contener y proteger el aplicador 84 y el recipiente 86. Debe apreciarse que el envase 82 puede sellar de forma estéril y alojar el aplicador 84 y el recipiente 86 hasta su uso. En la Fig. 8, se ilustra esquemáticamente un kit 90 alternativo para la desinfección. De forma similar al kit 80, el kit 90 está estructurado, en general, para almacenar y transportar el aplicador 10, que ya incluye la composición antimicrobiana absorbida en la parte de aplicador 14. El kit 90 también incluye un envase 92 que incluye compartimentos internos (no mostrados) que están, en general, estructurados para sostener y proteger el aplicador 10. Debe apreciarse que el envase 92 puede sellar de forma estéril y alojar el aplicador 10 para eliminar la contaminación de la composición antimicrobiana en la parte de aplicador 14 hasta su uso. Aunque no se ilustra, debe apreciarse que uno o más de los aplicadores 10, 20, 30, 50, 60, 70 pueden proporcionarse en los kits 80, 90. Además, se contempla que uno o ambos kits 80, 90 pueden incluir uno o más asistentes, instrumentos y dispositivos médicos o quirúrgicos, incluyendo, por ejemplo, pero sin limitación, retractores, dilatares, manguitos promotores de tejidos, suturas, agujas, jeringas, bisturís, tijeras, fórceps, hemostáticos, esponjas, vendajes, guantes, pomadas, geles lubricantes, antibióticos, analgésicos e instrucciones de uso.

Un método desvelado en el presente documento incluye proporcionar una composición antimicrobiana que contiene alcohol, identificar a un paciente con una presencia tópica de microorganismos en una ubicación en la que se desee una erradicación rápida de los microorganismos y la persistencia de la destrucción microbiana durante un período de tiempo prolongado, y aplicar por vía tópica una cantidad eficaz de una composición antimicrobiana al paciente para reducir rápidamente la presencia de microorganismos y mantener una presencia reducida de microorganismos durante un período de tiempo prolongado. Los ejemplos de dichas ubicaciones incluyen, por ejemplo, sitios quirúrgicos, sitios de heridas, lesiones cutáneas u otras úlceras, superficies infectadas, incluyendo, por ejemplo, superficies nasales u otras superficies mucosas, y similares. La composición incluye un ácido orgánico con una

concentración en la composición del aproximadamente 1,5 al aproximadamente 10 por ciento en peso basándose en el peso total de la composición, al menos un parabeno y un compuesto rédox.

5 Una composición antimicrobiana desvelada en el presente documento incluye un alcohol a una concentración de al menos aproximadamente el 60 por ciento en peso; ácido cítrico a una concentración del aproximadamente 4 por ciento al aproximadamente 8 por ciento en peso; un parabeno a una concentración de hasta aproximadamente el 0,6 por ciento en peso; y un compuesto rédox a una concentración de hasta aproximadamente el 0,2 por ciento en peso. La composición antimicrobiana también puede incluir un ajustador de pH dispersado o disuelto en la misma. El ajustador del pH puede comprender una sal orgánica. El ajustador del pH puede comprender sal de citrato. Teniendo  
10 en cuenta el sorprendentemente potente efecto antimicrobiano de la formulación de ensayo descrita en el presente documento, se cree que las concentraciones de ingredientes pueden variarse significativamente sin eliminar el efecto antimicrobiano y se contemplan expresamente variaciones que no eliminan el efecto antimicrobiano.

15 Un método desvelado en presente documento incluye seleccionar una superficie o zona que se vaya a desinfectar. Una vez seleccionada la superficie o la zona, se aplica a la misma una composición antimicrobiana desvelada en el presente documento. En una forma, la zona o superficie es la piel de un paciente y/o la piel de un profesional médico. En una forma particular, la zona es la piel de un paciente en la que se administrará un procedimiento quirúrgico o en un sitio en el que se vaya a implantar un dispositivo de acceso vascular a través de las capas dérmicas protectoras del paciente. En otra forma particular, la zona es la piel de un paciente que tiene una úlcera o  
20 herida abierta. En una forma, el método incluye aplicar la composición antimicrobiana con una almohadilla de gasa. En una variante, el método incluye proporcionar una almohadilla de gasa que tenga una composición antimicrobiana absorbida en la misma, calentar la composición antimicrobiana y la almohadilla de gasa y, a continuación, limpiar o lavar la piel de un paciente con la almohadilla de gasa para aplicar la composición antimicrobiana, desinfectando así la piel y dilatando las venas antes del acceso intravascular. La almohadilla de gasa que tiene una composición  
25 antimicrobiana absorbida en la misma puede estar contenida en una bolsa antes del calentamiento para evitar la evaporación de la composición antimicrobiana durante el calentamiento.

30 Un método desvelado en el presente documento incluye la limpieza preoperatoria de una zona de un paciente diana durante una operación con una composición antimicrobiana desvelada en el presente documento. El método también incluye evitar volver a aplicar una composición antimicrobiana en el sitio quirúrgico durante un período de tiempo prolongado, tiempo durante el cual la composición presenta persistencia. En una forma, el período de tiempo prolongado es al menos aproximadamente dos horas. En otra forma, el período prolongado de tiempo es de aproximadamente dos horas a aproximadamente cuatro horas. En otra forma más, el período de tiempo prolongado es de aproximadamente cuatro horas a aproximadamente ocho horas. En otra forma, el período de tiempo  
35 prolongado es de aproximadamente ocho horas a aproximadamente doce horas. En una forma adicional, el período de tiempo prolongado es superior a aproximadamente seis horas. En otra forma más, el período de tiempo prolongado es superior a aproximadamente diez horas. En otra forma, el período de tiempo es de hasta aproximadamente 48 horas.

40 En el presente documento, se desvela un kit de preparación de un paciente para un procedimiento quirúrgico que incluye una composición antimicrobiana desvelada en el presente documento. El kit también incluye al menos un aplicador para aplicar la composición antimicrobiana a una superficie cutánea del paciente. Los ejemplos de aplicadores incluyen, por ejemplo, materiales absorbentes adecuados para tener absorbida la composición antimicrobiana. Los ejemplos incluyen, sin limitación, trapos, toallas, gasas, almohadillas de gasa, bolas de algodón, hisopos de algodón y dispositivos que incluyen la misma. La presente divulgación contempla que la composición antimicrobiana se puede cargar sobre el aplicador inmediatamente antes de usar la aplicación para limpiar una superficie cutánea. Por ejemplo, un recipiente de la composición antimicrobiana puede dimensionarse para que contenga dosis múltiples, cada una de las cuales puede dispensarse desde el recipiente a un aplicador en un volumen de dosis única para su uso para limpiar un sitio de tratamiento de la piel. Como alternativa, la composición antimicrobiana se puede proporcionar en un recipiente monodosis, que puede cargarse sobre el aplicador antes de limpiar una zona de tratamiento de la piel. Como otro ejemplo más, una composición antimicrobiana se puede precargar sobre un aplicador y luego envasarse en una forma precargada. Debido a que la composición antimicrobiana incluye al menos un ingrediente volátil, el material de envasado es impermeable a los ingredientes de la composición. La divulgación también contempla que el aplicador pueda configurarse para calentar la composición antimicrobiana antes de su aplicación en una zona de tratamiento de la piel. En otra realización, el aplicador con una composición antimicrobiana contenida en el mismo o absorbida en el mismo se coloca en una bolsa y el aplicador, junto con la composición antimicrobiana, se calienta antes de la aplicación de la composición antimicrobiana a un sitio de tratamiento de la piel, por ejemplo, el sitio de inserción de un catéter, en el que se desea destruir las bacterias y dilatar los vasos sanguíneos. En una realización, el dispositivo aplicador está configurado para la aplicación de la composición antimicrobiana a una superficie de la cavidad nasal de una persona. En otra realización, la composición antimicrobiana comprende un compuesto rédox que es eficaz para colorear o tefir la superficie cutánea en la que se aplica.  
60

65 También se desvela en el presente documento un método de inhibición de las infecciones mediante la desinfección de una superficie, tal como las manos de un cirujano, un dispositivo de implante médico, un instrumento médico, una herida u otra superficie que se vaya a desinfectar. Dicha superficie se desinfecta enjuagando, empapando, limpiando

o poniendo en contacto de otra manera una superficie que se vaya a desinfectar con una composición antimicrobiana tópica como se describe en el presente documento.

5 Los siguientes ejemplos se incluyen para proporcionar una descripción adicional de la presente invención. Se entenderá que estos ejemplos pretenden ser ilustrativos y no de naturaleza restrictiva.

EJEMPLO 1

10 Se prepara una composición antimicrobiana de acuerdo con la solicitud para que incluya las siguientes concentraciones en alcohol isopropílico al 70 %: ácido cítrico al 4,35 %, citrato sódico al 0,4 %, metilparabeno al 0,2 %, propilparabeno al 0,1 % y azul de metileno al 50 %. El pH diana de la composición antimicrobiana es de 3,3.

EJEMPLO 2 (comparativo)

15 Se prepara una composición antimicrobiana de acuerdo con la solicitud para que incluya, basándose en el peso total de la composición, las siguientes concentraciones: alcohol isopropílico al 66 %, ácido cítrico al 4,9 %, citrato sódico al 0,45 %, metilparabeno al 0,24 %, propilparabeno al 0,11 % y azul de metileno al 0,007 %. El resto de la composición antimicrobiana consiste en agua.

20 EJEMPLO 3

25 Se prepara una composición antimicrobiana de acuerdo con la solicitud para que incluya, basándose en el peso total de la composición, las siguientes concentraciones: alcohol isopropílico al 70 %, ácido cítrico al 4,6 %, metilparabeno al 0,2 %, propilparabeno al 0,1 % y azul de metileno al 0,05 %. El resto de la composición antimicrobiana comprende agua.

EJEMPLO 4

30 Se preparó un litro de una composición antimicrobiana añadiendo y mezclando 43,497 g de ácido cítrico anhidro y 4 g de citrato sódico dihidratado con 900 ml de alcohol isopropílico al 70 %. La composición se preparó además añadiendo sucesivamente 2 g de metilparabeno, 1 g de propilparabeno y 0,584 g de azul de metileno (trihidrato). Tras la adición de cada ingrediente, la composición se mezcló a fondo. Después, se añadió una cantidad apropiada de alcohol isopropílico al 70 % para llevar el volumen total de la composición antimicrobiana hasta un litro.

35 EJEMPLO 5

40 Se estudió la composición antimicrobiana preparada como se describe en el Ejemplo 4 (denominada en el presente documento "formulación de ensayo") para determinar su eficacia *in vivo* como un limpiador preoperatorio. El fin de este estudio (de aquí en adelante, "Estudio 1") era medir la funcionalidad de la formulación de ensayo con respecto a los criterios de la monografía final provisional de la Administración de Medicamentos y Alimentos de 17 de junio de 1994 (Noticia FR Vol. 59, n.º 116) para su uso como preparado preoperatorio (denominada en el presente documento "TFM de 1994 de la FDA").

45 El TFM de 1994 de la FDA define la actividad antimicrobiana eficaz como una reducción =  $2,0 \log_{10}$  en el número medio de unidades formadoras de colonias (UFC) por centímetro cuadrado ( $\text{cm}^2$ ) de piel abdominal o una reducción =  $3,0 \log_{10}$  en el número medio de UFC/ $\text{cm}^2$  de la piel inguinal 10 minutos después del tratamiento de la piel con un producto antiséptico. Además, el número medio de UFC/ $\text{cm}^2$  de la piel debe haber quedado por debajo del recuento de la línea basal durante 6 horas después del tratamiento. Recientemente, la FDA ha vuelto a evaluar estas disposiciones de eficacia y "ha subido el nivel" en términos del efecto destructor necesario de un nuevo preparado preoperatorio. Para el que un producto de ensayo se considere eficaz según el nuevo requisito (denominado en el presente documento "requisito de 2005 de la FDA"), el nivel inferior del intervalo de confianza del 95 % de la reducción logarítmica media para el producto de ensayo debe ser de al menos 2 log en la zona abdominal y de 3 log en la zona inguinal en el punto de los 10 minutos y, posteriormente, no superar la línea basal a las seis (6) horas.

55 Alcance del estudio

60 La formulación de ensayo se aplicó en las zonas abdominal e inguinal de los sujetos usando un limpiador durante dos minutos en cada zona de tratamiento de la piel, seguido de un secado durante tres minutos. Se tomaron muestras microbianas en tres (3) momentos diferentes con relación a cada tratamiento. Con el fin de medir los períodos de tiempo después de un tratamiento, el término "tratamiento" se refiere a todo el período de tiempo que incluye aplicar la formulación de ensayo en contacto con la superficie cutánea (es decir, mediante un lavado de dos minutos en el presente caso) y también el tiempo necesario para que la zona de la piel que se está ensayando se seque (es decir, a través de un tiempo de secado de tres minutos en el presente caso). Así pues, un período de tiempo medido a partir del tratamiento (o "post-tratamiento") comienza después del tiempo de secado que sigue a la aplicación de la formulación de ensayo. A continuación, se exponen los tres (3) momentos diferentes en los que se tomaron muestras microbianas en relación con cada limpiador:

(1) inmediatamente antes de la aplicación de la formulación de ensayo (esta muestra también se denomina en el presente documento "línea basal");

(2) diez (10) minutos ( $\pm$  15 segundos) después del tratamiento; y

(3) seis (6) horas ( $\pm$  30 minutos) después del tratamiento.

Los ensayos se realizaron mediante la metodología especificada en el TFM de 1994 de la FDA. Entre el muestreo realizado a los diez minutos y el muestreo realizado a las seis horas, las zonas inguinal y abdominal ensayadas se cubrieron con gasa estéril y vendajes semioclusivos.

### Sujetos

Se admitió en el estudio un número suficiente de sujetos abiertamente sanos de cualquier sexo, de cualquier raza y de al menos dieciocho (18) años de edad, para garantizar que se obtuvieran al menos catorce (14) muestras posteriores al tratamiento de cada momento de muestreo posterior al tratamiento en cada zona de ensayo (abdominal e inguinal). Todos los sujetos que estaban exentos de dermatosis, cortes, lesiones u otros trastornos de la piel en o alrededor de las zonas de ensayo abdominal o inguinal (ingle) pudieron participar en el estudio. Los sujetos se incluyeron si los recuentos microbianos en las zonas de muestreo eran  $= 2,5 \log_{10}$  UFC/cm<sup>2</sup> de piel abdominal y  $= 4,5 \log_{10}$  UFC/cm<sup>2</sup> de piel inguinal. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito antes de entrar en el ensayo.

### Diseño del estudio

#### Período previo al ensayo

El período de una (1) semana (siete [7] días) antes del uso del producto se designó como período de "previo al ensayo". Durante este tiempo, los sujetos fueron instruidos para evitar el uso de jabones medicinales, lociones, champús, desodorantes, etc., así como el contacto de la piel con disolventes, ácidos y bases. Los sujetos también fueron instruidos para evitar el uso de camas de bronceado o bañarse en piscinas tratadas con agentes antimicrobianos (por ejemplo, cloradas) y/o bañeras de hidromasaje.

Los sujetos no podían afeitarse o ni depilarse con cera las partes anatómicas que debían tratarse en el transcurso de cinco (5) días anteriores al período previo al ensayo. Los sujetos fueron instruidos para que no se bañaran ni se ducharan durante el período de setenta y dos (72) horas antes de sus momentos de muestreo.

Se analizaron las muestras de la línea base y las muestras posteriores al tratamiento de acuerdo con un esquema de aleatorización generado por ordenador.

### Resultados

Los resultados del Ensayo 1 se representan gráficamente en las Fig. 9-10 para las zonas de tratamiento inguinal y abdominal, respectivamente. Como se ve en las Fig. 9 y 10, la formulación de ensayo consiguió destrucciones bacterianas medias en la marca de los diez minutos que superaron significativamente el requisito establecidos en el TFM de 1994 de la FDA, y la formulación de ensayo presentó una excelente persistencia evitando que las colonias microbianas se volvieran a adherir seis horas después del tratamiento. En las Fig. 9 y 10, los niveles requeridos por el TFM de 1994 de la FDA se identifican mediante barras horizontales denominadas "Umbral de la FDA". "Como se observa en las Fig. 9 y 10, la formulación de ensayo presenta una destrucción rápida y potente, y también una fuerte persistencia durante al menos seis horas.

### EJEMPLO 6

Se realizó un segundo estudio (de aquí en adelante, "Estudio 2") para (i) evaluar la rapidez con que la formulación de ensayo podría alcanzar los niveles de destrucción microbiana requeridos por el TFM de 1994 de la FDA en el punto posterior al tratamiento de 10 minutos; (ii) para evaluar el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % de acuerdo con el Requisito de 2005 de la FDA; e (iii) comparar diferentes maneras de aplicar la formulación de ensayo a las superficies de tratamiento de la piel. En concreto, se analizó la eficacia antimicrobiana de la formulación de ensayo cuando se usó como preparación preoperatoria de los pacientes tras protocolos de tratamiento que usaron tres (3) configuraciones de aplicación diferentes en dos (2) ubicaciones de piel diferentes, es decir, en la piel de la zona inguinal y en la piel del abdomen. Aparte de los artículos mencionados específicamente a continuación, todos los demás parámetros y condiciones de ensayo fueron los mismos que se describieron anteriormente en el Ejemplo 5.

### Alcance del estudio

Se aplicó la formulación de ensayo en las zonas abdominal e inguinal usando tres (3) configuraciones de aplicación en cada zona, de la siguiente manera:

Zonas abdominales:

- 5 (1) una sola pasada;  
 (2) una limpieza de quince (15) segundos; y  
 (3) una limpieza de treinta (30) segundos.

Zonas inguinales:

- 10 (1) una limpieza de treinta (30) segundos;  
 (2) una limpieza de sesenta (60) segundos; y  
 (3) una limpieza de noventa (90) segundos.

15 Se tomaron muestras microbianas en cuatro (4) momentos diferentes relativos con cada tratamiento. A continuación, se exponen los cuatro (4) momentos diferentes en los que se tomaron muestras microbianas con respecto a cada tratamiento:

- 20 (1) inmediatamente antes de la aplicación de la formulación de ensayo (esta muestra también se denomina "línea basal");  
 (2) en el transcurso de (30) segundos después del tratamiento;  
 (3) diez (10) minutos después del tratamiento; y  
 (4) seis (6) horas después del tratamiento.

25 Los ensayos se realizaron según la metodología especificada en el TFM de 1994 de la FDA.

Aleatorización

30 Se asignaron las tres (3) configuraciones de ensayo inguinales y las tres (3) configuraciones de ensayo abdominales aleatoria y bilateralmente a los sujetos según un programa de aleatorización generado por ordenador, de manera que se aplicó una (1) configuración de ensayo en un (1) lado y otra configuración de ensayo, en el lado opuesto del sujeto en cada una de las dos (2) zonas de ensayo (inguinal y abdominal).

Resultados

35 Los resultados medios de destrucción logarítmica de la Ensayo 2 se representan gráficamente en las Fig. 11-12. Como se ve en las Fig. 11 y 12, la formulación de ensayo consiguió una destrucción inmediata (es decir, en el transcurso de los 30 segundos posteriores al tratamiento) que superó el requisito de destrucción a los 10 minutos del TFM de 1994 de la FDA, incluso cuando la formulación de ensayo se aplicó solo como un limpiador durante 30 segundos en la zona de piel inguinal (Fig. 11) y como una sola pasada en la zona de piel abdominal (Fig. 12).

40 Las siguientes Tablas 1 y 2 exponen los datos del intervalo de confianza del 95 % para las configuraciones de ensayo que implican la aplicación de 15 segundos de la formulación de ensayo en la zona abdominal y la aplicación de 60 segundos de la formulación de ensayo en la zona inguinal.

45 Tabla 1

Zona abdominal – Reducción Log <sub>10</sub> mínima del TFM de 1994 de la FDA = 2,0; Tiempo de aplicación = 15 segundos; Tamaño de la muestra = 8			
	Límite inferior de confianza del 95 %	Media	Límite superior de confianza del 95 %
Inmediatamente	1,97	2,87	3,77
10 minutos	2,41	3,00	3,58
60 horas	2,37	2,97	3,57

Tabla 2

Zona inguinal – Reducción Log <sub>10</sub> mínima del TFM de 1994 de la FDA = 3,0; Tiempo de aplicación = 60 segundos; Tamaño de la muestra = 15			
	Límite inferior de confianza del 95 %	Media	Límite superior de confianza del 95 %
Inmediatamente	3,06	3,92	4,79
10 minutos	3,56	4,37	5,19
60 horas	3,13	3,85	4,57

50 Los tiempos de aplicación de 60 segundos y 90 segundos en la zona inguinal cumplieron con el requisito de la FDA de 2005 para una destrucción de 3 Log en el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % inmediatamente

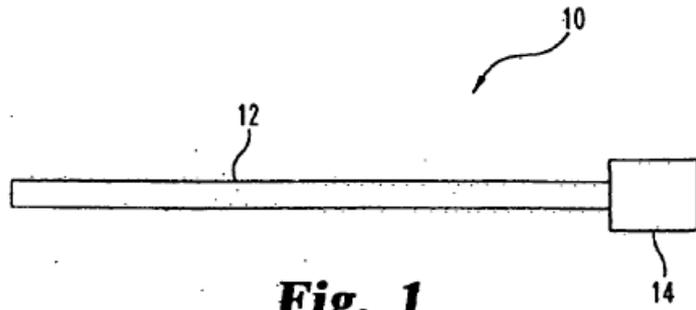
después del tratamiento (es decir, después del secado) y a los 10 minutos, en tiempos de aplicación de 15 segundos y 30 segundos en la zona abdominal cumplieron con el requisito de la FDA de 2005 para una destrucción de 2 log en el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % inmediatamente después del tratamiento y a los 10 minutos. Además, como se muestra en las Tablas 1 y 2, la destrucción logarítmica a las 6 horas en comparación con la línea basal estaba dentro del intervalo de confianza del 95 % de la destrucción logarítmica a los 10 minutos para cada una de las configuraciones expuestas, mostrando que no se produjo una repetición de la adherencia bacteriana significativa en las zonas de tratamiento de la piel, lo que supera con mucho el requisito del TFM de 1994 de la FDA y el requisito de 2005 de la FDA.

- 5
- 10 La velocidad de destrucción inmediata mediante una composición antimicrobiana tópica es sumamente importante, en especial, en la sala de operaciones, en la que el tiempo hasta la cirugía es fundamental. La eficacia sorprendente e inesperada de la formulación de ensayo inmediatamente después del secado proporciona flexibilidad quirúrgica y la oportunidad de comenzar la cirugía más rápido que con otros muchos productos que requieren un tiempo de permanencia para alcanzarse una eficacia máxima, en general, considerado en 10 minutos después de la aplicación
- 15 en zonas húmedas, tales como la ingle. Esto, junto con la destrucción casi completa de las bacterias, son resultados asombrosos que no son esperados en vista de la técnica anterior.

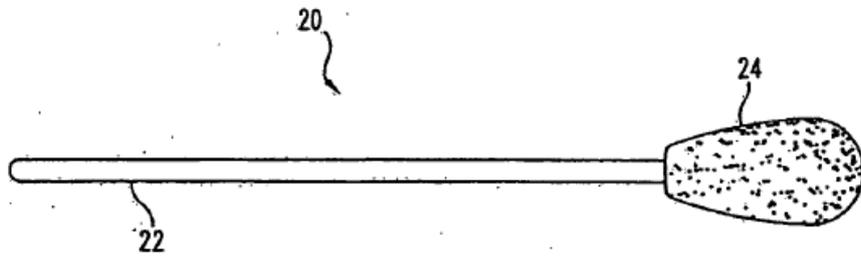
- 20 Cualquier teoría, mecanismo de operación, prueba o hallazgo indicado en el presente documento pretende mejorar aún más la comprensión de la presente solicitud, y no pretende hacer que la presente solicitud dependa en modo alguno de tal teoría, del mecanismo de la operación, de la prueba o del hallazgo. Debe entenderse que aunque el uso del término "preferible", "preferentemente" o "preferido/a" en la descripción anterior indica que la característica descrita de este modo puede ser más deseable, puede, no obstante, no ser necesaria, y las realizaciones que carecen de la misma pueden contemplarse dentro del alcance de la solicitud, cuyo alcance está definido por las siguientes reivindicaciones. En la lectura de las reivindicaciones se pretende que cuando se usen términos tales
- 25 como "un", "una", "al menos uno/a", "al menos una parte" no se pretende limitar la reivindicación a solo un elemento a menos que se establezca específicamente lo contrario en la reivindicación. Además, cuando se usa la expresión "al menos una parte" y/o "una parte", el artículo puede incluir una parte y/o el artículo completo a menos que se indique específicamente lo contrario.

**REIVINDICACIONES**

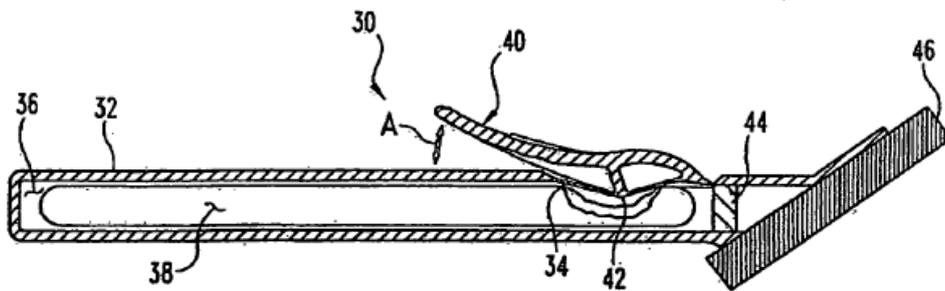
1. Una composición antimicrobiana que comprende:
- 5 (a) un alcohol C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>;  
(b) ácido cítrico del 1,5 % en peso al 15 % en peso;  
(b) parabeno del 0,01 % en peso al 1 % en peso; y  
(d) azul de metileno del 0,01 % en peso al 0,2 % en peso;
- 10 teniendo la composición antimicrobiana un pH de 3 a 7.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende al menos el 30 % en peso de un alcohol C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>.
- 15 3. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende al menos el 55 % en peso de un alcohol C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>.
4. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende al menos el 60 % en peso de un alcohol C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>.
- 20 5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la composición comprende alcohol isopropílico.
6. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende ácido cítrico del 3 % en peso al 8 % en peso.
- 25 7. La composición de la reivindicación 1, en la que dicha composición comprende metilparabeno a una concentración del 0,1 por ciento al 0,4 por ciento en peso y propilparabeno a una concentración del 0,01 por ciento al 0,2 por ciento en peso.
- 30 8. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho compuesto rédox comprende azul de metileno del 0,03 por ciento al 0,12 por ciento en peso.
9. La composición antimicrobiana de la reivindicación 1, que comprende:
- 35 (a) alcohol C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> a una concentración de al menos el 30 por ciento en peso;  
(b) ácido cítrico a una concentración del 4 por ciento al 8 por ciento en peso;  
(c) parabeno a una concentración del 0,01 por ciento al 0,6 por ciento en peso; y  
(d) azul de metileno a una concentración del 0,01 al 0,2 por ciento en peso;
- 40 teniendo la composición antimicrobiana un pH de 3 a 7.
10. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende además una sal de citrato disuelta o dispersada en la misma.
- 45 11. La composición de la reivindicación 1, que comprende además citrato sódico del 0,2 % en peso al 0,9 % en peso disuelto o dispersado en la misma.
12. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en un método de desinfección de la piel, o de heridas abiertas o úlceras.
- 50 13. Un método de desinfección de un instrumento quirúrgico, que comprende proporcionar un baño de líquido que comprende una composición antimicrobiana de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y sumergir un instrumento quirúrgico en el baño de líquido para desinfectar el instrumento.
- 55 14. Un aplicador que comprende:
- (a) un material absorbente y la composición antimicrobiana de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 absorbida en el mismo; o
- 60 (b) un material absorbente y una parte de asa que aloja una cantidad de la composición antimicrobiana de cualquiera de las reivindicaciones 1-11.



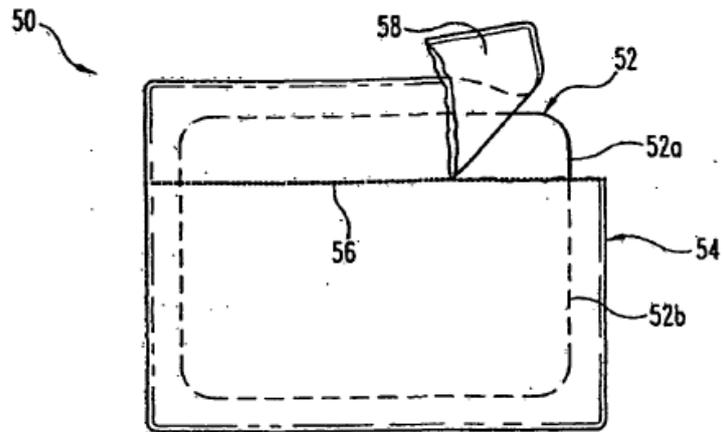
**Fig. 1**



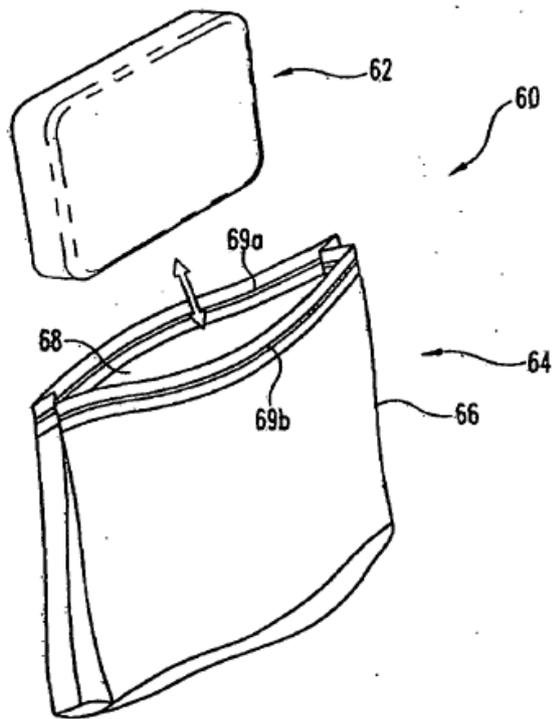
**Fig. 2**



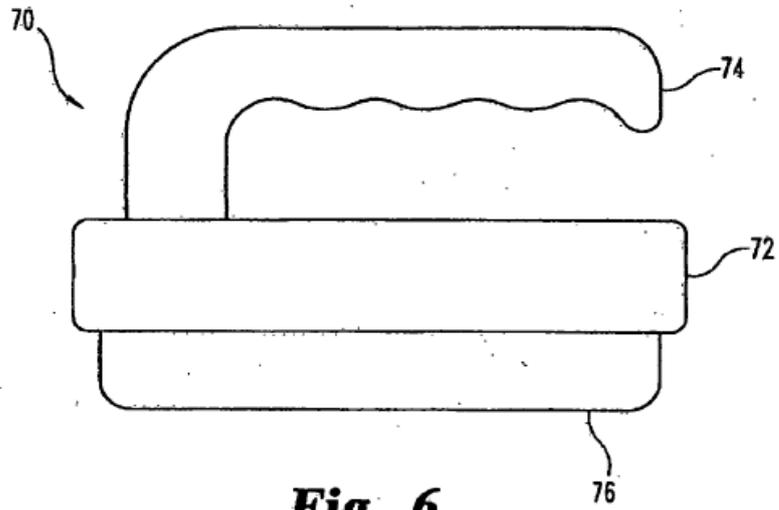
**Fig. 3**



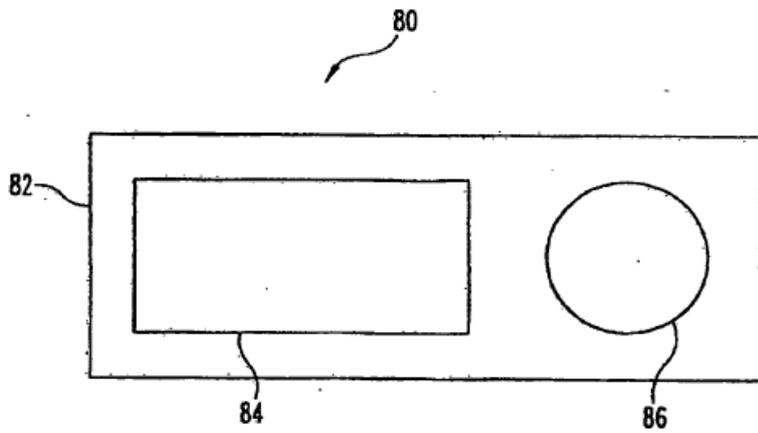
**Fig. 4**



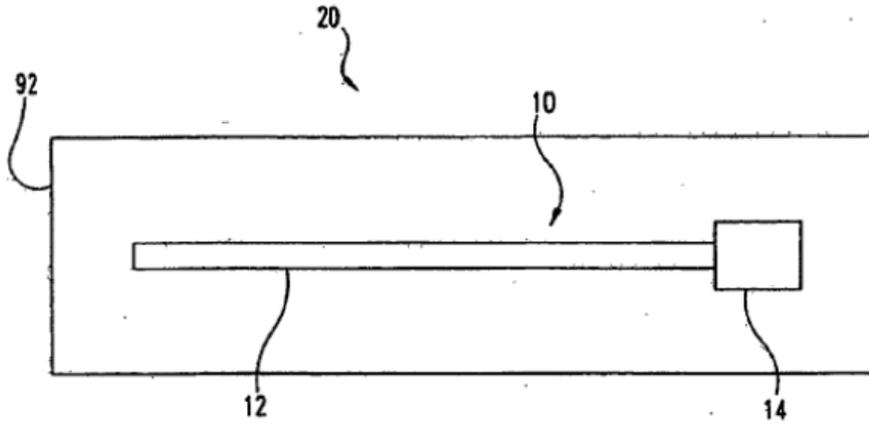
**Fig. 5**



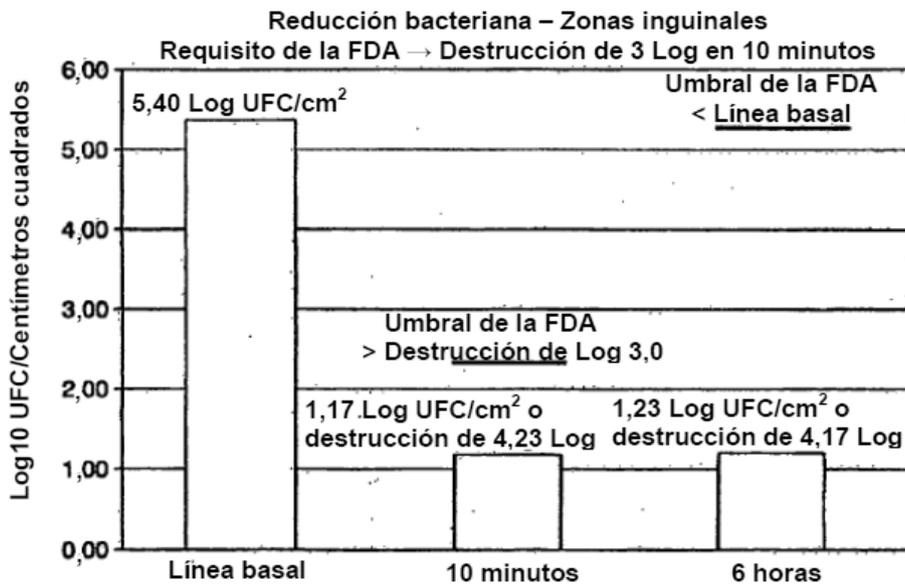
**Fig. 6**



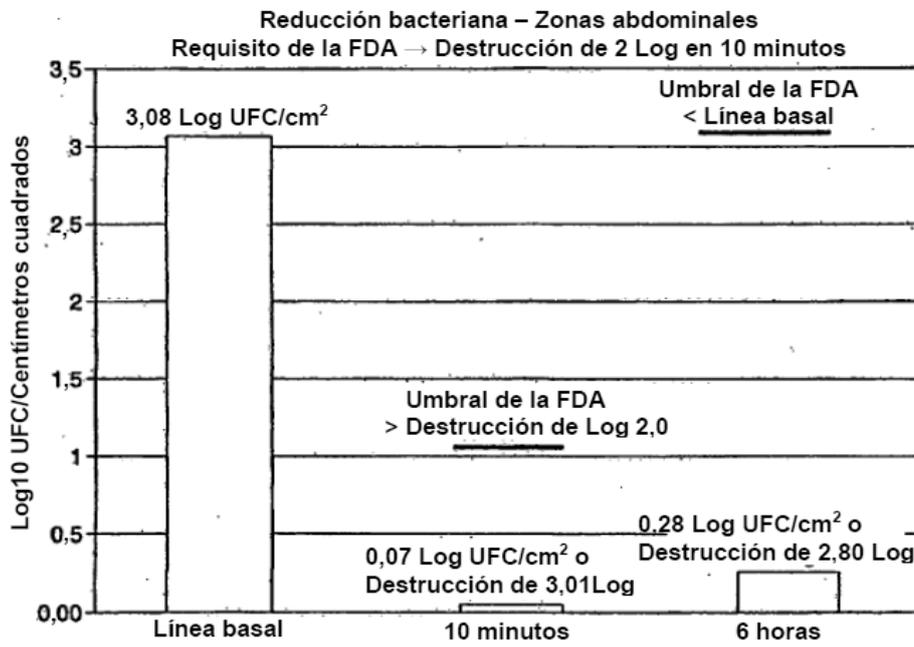
**Fig. 7**



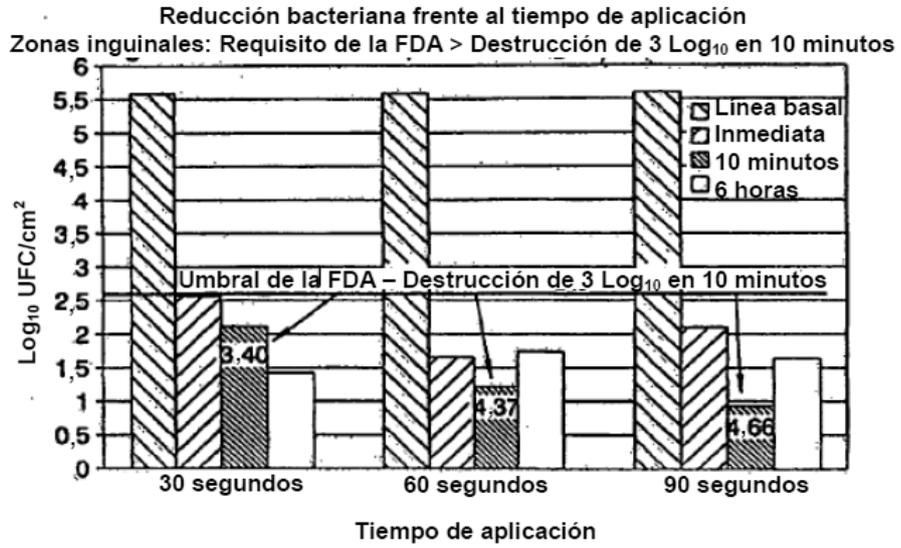
**Fig. 8**



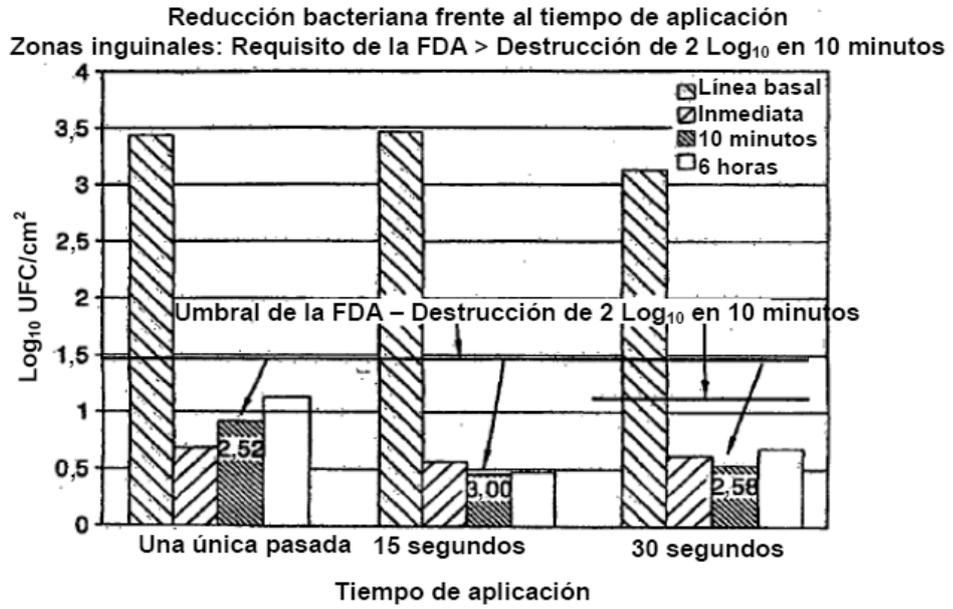
**Fig. 9**



**Fig. 10**



**Fig. 11**



**Fig. 12**