

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 697 402**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|--------------------|-----------|-------------------|-----------|
| A61K 9/00 | (2006.01) | A61M 25/00 | (2006.01) |
| A61K 47/38 | (2006.01) | | |
| A61K 31/785 | (2006.01) | | |
| A61K 31/167 | (2006.01) | | |
| A61K 31/245 | (2006.01) | | |
| A61K 31/445 | (2006.01) | | |
| A61P 31/00 | (2006.01) | | |
| A61P 23/02 | (2006.01) | | |
| A61M 5/178 | (2006.01) | | |
| A61K 45/06 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.09.2014 PCT/EP2014/002492**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2015 WO15074730**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2014 E 14776998 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 3035915**

54 Título: **Composición, en especial en forma de un gel lubricante que contiene un anestésico local y polihexanida**

30 Prioridad:

21.11.2013 DE 102013112876
13.01.2014 DE 102014100274

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.01.2019

73 Titular/es:

FARCO-PHARMA GMBH (100.0%)
Gereonsmühlengasse 1-11
50670 Köln, DE

72 Inventor/es:

VESTWEBER, ANNA-MARIA y
MEIER, ANDREAS

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 697 402 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición, en especial en forma de un gel lubricante que contiene un anestésico local y polihexanida

La presente invención se refiere al campo de la medicina o bien de la técnica medicinal. En especial, la presente invención se refiere al campo de los catéteres médicamente aplicables, que pueden encontrarse presentes en especial en forma de catéteres para vejiga urinaria y/o para fístulas, y también se refiere al campo de las composiciones utilizables en especial para facilitar o bien mejorar la cateterización. La presente invención se refiere también al campo de la endoscopia, en especial en relación con la utilización médica de endoscopios o de sondas médicas.

La presente revisión se refiere en especial a una composición, en especial a una composición farmacéutica, preferiblemente en forma de un gel lubricante y/o de un agente lubricante, que puede utilizarse como antiséptico (local) y/o anestésico (local), o que puede utilizarse para intervenciones de diagnóstico y/o terapéuticas (operatorias), preferiblemente en el caso de cateterizaciones, sondeos, endoscopias, intubaciones y/o intervenciones obstétricas o similares.

En el campo de las intervenciones médicas para fines de diagnóstico, terapia o profilaxis es frecuentemente necesario insertar aparatos mecánicos, tales como catéteres, a través de aberturas corporales preferiblemente naturales, pero también a través de aberturas corporales establecidas artificialmente o bien de manera operatoria, en los cuerpos humanos o animales. Entre tales intervenciones figuran en especial, por ejemplo, las cateterizaciones de la vejiga urinaria, pudiendo efectuarse dichas cateterizaciones por vía transuretral, percutánea o bien suprapúbica, los sondeos, endoscopias, intubaciones como también intervenciones obstétricas.

En el campo de la urología, se utilizan frecuentemente catéteres dentro de los alcances de procedimientos de diagnóstico y de terapia, por ejemplo a efectos de descargar orina a partir de la vejiga urinaria o de los riñones, o para introducir medicamentos o bien medios de contraste en el trato urogenital. Al respecto se diferencian entre los catéteres percutáneos, en especial suprapúbicos, que son introducidos a través de la piel en la vejiga o bien en la pelvis, y los catéteres transuretrales, que son introducidos a lo largo de la vía urinaria o a través de la vía urinaria en el cuerpo o bien en la vejiga. Los catéteres de la vejiga urinaria y renales percutáneos o bien suprapúbicos se utilizan en primera línea en caso de una permanencia más prolongada del catéter o en aquellos casos en los que la utilización de un catéter transuretral presenta riesgos. En cambio, los catéteres transuretrales se prefieren como catéteres descartables para procedimientos de diagnóstico o bien como catéteres permanentes en términos generales con un tiempo de permanencia de pocos días.

Los catéteres transuretrales presentan la ventaja de que en caso de una utilización correcta son esencialmente menos lesivos para los pacientes, en especial por cuanto con la colocación del catéter se minimizan las lesiones originadas. Sin embargo, la colocación de un catéter transuretral –la denominada cateterización– es un proceso frecuentemente descrito como muy desagradable o aun como doloroso, durante el que además de ello existe el peligro de lesiones en el tracto urogenital. En el estado de la técnica, para facilitar la cateterización, se utilizan agentes auxiliares tales como por ejemplo, los (agentes) lubricantes. Sin embargo, desde el punto de vista de la mejora deseada en la cateterización como también en cuanto al aseguramiento de menores efectos secundarios durante la permanencia del catéter en el cuerpo, estos lubricantes en el cuerpo son frecuentemente inadecuados.

También para lograr una reducción de los roces entre los aparatos médicos, tales como catéteres, sondas o endoscopios, y la piel o bien mucosas o bien de la abertura corporal, ha demostrado ser ventajoso utilizar agentes lubricantes o bien geles lubricantes como agentes auxiliares, a efectos de esta manera de prevenir irritaciones cutáneas, dolores y lesiones debidas a la intervención o bien de la cateterización. Además de ello, en relación con las intervenciones del tipo anteriormente mencionado, es ventajoso cuando simultáneamente tiene lugar una desinfección de la piel o de la mucosa en el área tratada, para prevenir infecciones e inflamaciones.

Al respecto, los lubricantes de primera generación se basan predominantemente en sustancias grasas o bien oleosas, lo que, sin embargo, en muchos aspectos es desventajoso, en especial en cuanto al grado de ausencia de gérmenes y de las propiedades de humectación. Además, existen lubricantes consistentes usualmente en un gel libre de grasa, que para la reducción del número de gérmenes puede contener eventualmente una sustancia activa y/o un componente de acción antiséptica. Además de ello es posible que el agente lubricante o bien el gel lubricante contenga un anestésico local a efectos de reducir los dolores durante la intervención.

Si bien los agentes lubricantes o bien geles lubricantes conocidos en el estado de la técnica presentan en su conjunto propiedades de humectación y de deslizamiento mejoradas en comparación con los agentes lubricantes de la primera generación a base de aceites y grasas, su efecto y utilización no siempre son óptimos, en especial en lo que se refiere a la efectividad o bien presentación del efecto y la tolerabilidad. En especial, la efectividad del anestésico local eventualmente utilizado no es siempre suficiente, por lo que no tiene lugar una reducción satisfactoria o bien suficiente del dolor. En especial, es frecuente que no exista una sintonía óptima con los otros componentes del agente lubricante, por lo que la eficacia del efecto del anestésico local como tal no siempre está optimizada, en especial en cuanto a su efectividad o bien disponibilidad en el lugar del efecto.

En cuanto a sus propiedades antimicrobianas o bien antisépticas, los agentes lubricantes del estado de la técnica

tampoco son siempre satisfactorios, lo que está concatenado en especial también con las sustancias activas y/o componentes antisépticos usualmente utilizados. Por ejemplo, en el estado de la técnica, en calidad de componentes antisépticos en los geles lubricantes o bien agentes lubricantes se utiliza frecuentemente clorhexidina u octenidina. Sin embargo, en este caso lo desventajoso es su tolerabilidad que no siempre es óptima. Si bien la efectividad en su conjunto es por lo menos satisfactoria, no siempre es la óptima, por cuanto la presentación/iniciación del efecto se retarda y además frecuentemente no se mantiene durante un tiempo suficiente.

Además, en especial la utilización de clorhexidina en determinadas circunstancias está ligada a la formación de resistencias desarrollada por diversos microorganismos, lo que es desventajoso en muchos aspectos en cuanto a los gérmenes de clínicas y hospitales que se presentan frecuentemente. Además de ello, debido a la mera utilización de clorhexidina ya se promueve la formación de otros microorganismos resistentes, y además de ello no existe ninguna protección efectiva contra los agentes patógenos o bien microorganismos ya resistentes.

En especial, en el caso de determinados gérmenes de la especie *Staphylococcus aureus*, la clorhexidina no presenta ninguna efectividad, o presenta sólo una actividad prácticamente nula, lo que tampoco puede compensarse aumentando la concentración de la sustancia activa. Además de ello, también es apenas posible combatir o bien desintegrar de manera efectiva biopelículas con clorhexidina o bien octenidina. Además, en especial en el caso de concentraciones más elevadas o de utilizaciones erróneas la clorhexidina y la octenidina presentan una determinada citotoxicidad, lo que puede ser problemático en especial en cuanto a la curación de heridas o bien en el tratamiento antiséptico de heridas. En especial, en tales circunstancias, la curación de heridas se retarda por la octenidina y la clorhexidina.

El documento EP 2 415 487 A1 se refiere a una composición para ser utilizada en investigaciones del ultrasonido, que presenta almidones, un anestésico local de acción rápida o bien sus sales farmacéuticamente tolerables, un anestésico local de acción prolongada como también una sustancia antiséptica activa o bien sus sales.

Por otra parte, la publicación de acuerdo con Doherty: "Instillagel: an anaesthetic antiseptic gel for use in catheterization" presenta una composición de cateterización, que está conformada como gel anestésico y que como sustancia activa contiene una solución de lidocaína al 2% y de gluconato de clorhexidina al 0,25% en peso.

Por lo tanto, los agentes lubricantes o bien geles lubricantes conocidos en el estado de la técnica no siempre son óptimos en cuanto a su tolerabilidad, eficacia de su acción, en especial en lo que se refiere al tratamiento antiséptico de las heridas como también su acción antiséptica, ni tampoco en cuanto a la atenuación de los dolores.

A la vista de estos antecedentes, la invención tiene el objetivo de poner a disposición composiciones mejoradas para su utilización como agentes lubricantes o bien como geles lubricantes, que están en condiciones de contrarrestar o de por lo menos reducir las desventajas arriba descritas de los agentes lubricantes o bien geles lubricante del estado de la técnica.

Otro objetivo fundamental de la presente invención es el de poner a disposición composiciones mejoradas en la forma de agentes lubricantes o bien de geles lubricantes, que en comparación con respecto a las composiciones del estado de la técnica presentan propiedades antisépticas mejoradas como también efectos secundarios nulos o por lo menos reducidos y una presentación mejorada o bien acelerada de su efecto. Además de ello, de acuerdo con la presente invención deberían prepararse composiciones que posean propiedades mejoradas en cuanto a la reducción del dolor.

Para lograr el objetivo arriba descrito, la presente invención propone una composición según la reivindicación 1; otras configuraciones son objeto de las reivindicaciones dependientes. El campo de validez de la invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Una ulterior divulgación de la presente solicitud no constituye parte de la presente invención.

Se da por entendido que, en lo que sigue, las configuraciones, realizaciones o similares especiales, que se describen solamente en contexto con un aspecto de la invención, también rigen en cuanto a los otros aspectos de la invención, sin que para ello sea necesaria una mención explícita. Además, en el caso de todas las indicaciones de cantidades relativas o porcentuales mencionadas a continuación, en especial las indicaciones de cantidades referidas expresadas en peso, se entiende que éstas han de elegirse en el contexto de la presente invención de manera tal que al efectuarse la suma de los correspondientes materiales contenidos, sustancias activas, aditivas y auxiliares o similares, siempre resulte un 100% o bien un 100% en peso. Esto es algo evidente para la persona experta.

Por lo demás rige que en función de las aplicaciones o de casos individuales la persona experta puede apartarse de las indicaciones de números, intervalos o de cantidades presentadas a continuación, sin por ello salirse de los alcances de la invención. Además, debe tenerse en cuenta que todos las indicaciones de parámetros indicados en lo que sigue o similares han sido determinados o pueden determinarse mediante procedimientos de determinación normalizados o indicados explícitamente pero también con los métodos de determinación habituales para la persona experta.

Por lo tanto, de acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, el objeto de la presente invención es una

composición para ser utilizada en la desinfección profiláctica y/o terapéutica y/o de diagnóstico de las mucosas en los alcances de las cateterizaciones, sondeos, endoscopias, intubaciones y/o intervenciones obstétricas, transuretrales o suprapúbicas, encontrándose la composición presente en forma de un gel lubricante y/o de un agente lubricante,

5 en donde la composición contiene en cada caso cantidades efectivas, en especial cantidades efectivas desde el punto farmacéutico:

(a) de por lo menos un anestésico local como "componente (a)"; y

(b) de polihexanida y/o su sales como "componente (b)", en especial como sustancia activa y/o contenida antiséptica (agente de desinfección),

10 estando la composición libre de polialquilenglicoles y alquilenglicoles, y presentando la composición un valor de pH fisiológicamente aceptable en el intervalo de 5 a 7,5.

15 Por cuanto el solicitante ha descubierto dentro de los alcances de la presente invención y de manera sorprendente que la combinación dirigida de polihexanida como sustancia activa y/o contenida antiséptica (agente de desinfección) juntamente con por lo menos un anestésico local permitió obtener composiciones, preferiblemente para ser utilizadas como agentes lubricantes o bien como geles lubricantes para cateterizaciones o similares, que en comparación con los agentes lubricantes o bien geles lubricantes del estado de la técnica ofrecen propiedades significativamente mejoradas, en especial en cuanto a la tolerabilidad como también una rápida presentación del efecto junto con una acción prolongada y al mismo tiempo excelentes propiedades atenuadoras del dolor o bien analgésicas.

20 Las composiciones de acuerdo con la invención son además adecuadas como tales en especial para la desinfección profiláctica o bien terapéutica de la piel (mucosas), en especial en el contexto de cateterizaciones, endoscopias o similares llevadas a cabo en relación preferiblemente durante el diagnóstico y/o terapia.

25 Las expresiones "composición farmacéutica", "preparación farmacéutica" o similares, tal como se utilizan dentro de los alcances de la presente invención, deben entenderse en un sentido muy amplio y se refieren no solamente a una preparación farmacéutica o bien productos farmacéuticos o medicamento como tales o bien en un sentido más reducido; también se refieren a los denominados productos medicinales, agentes homeopáticos, víveres, suplementos nutricionales, o similares.

30 Además, la expresión utilizada de acuerdo con la invención "desinfección de la piel (mucosas)" se refiere en especial a una desinfección o bien reducción de gérmenes presentes durante la utilización, preferiblemente terapéutica o para diagnóstico de catéteres, endoscopios o similares, en especial de las regiones del cuerpo que se encuentran en contacto con los catéteres o bien endoscopios utilizados, tales como la piel o las mucosas, y específicamente para evitar o bien reducir la formación de biopelículas, para impedir las infecciones o bien para impedir la transmisión en especial de gérmenes patógenos o bien el contacto irritante debido a un aparato médico utilizado, tal como un catéter, sobre la piel o bien mucosa que se encuentre en contacto con dicho aparato.

35 Como se explica a continuación, la composición de acuerdo con la invención presenta numerosas ventajas y características especiales:

40 Las composiciones de acuerdo con la invención no requieren -en especial gracias a las propiedades antisépticas o bien antimicrobianas manifiestamente mejoradas, ocasionadas de manera determinante por la utilización de la polihexanida- la utilización adicional de agentes de conservación. Con ello se eleva la tolerabilidad de las composiciones de acuerdo con la invención, de manera tal que se pueden excluir o bien minimizar las reacciones sistémicas indeseadas o bien irritaciones como también las reacciones alérgicas con respecto a cualquier agente de conservación.

45 Según una realización de acuerdo con la invención, la composición de la invención está formulada sin agentes o materiales de conservación o bien se halla por lo menos esencialmente libre de agentes o bien materiales de conservación.

50 En base a los estudios de aplicación y de efectividad llevados a cabo por el solicitante, se pone además de manifiesto que el antiséptico o bien agente de desinfección polihexanida, por una parte, como también el anestésico local utilizado en la invención, en especial la lidocaína, por otra parte, se complementan o bien refuerzan de manera sinérgica en cuanto a su efectividad. Por un lado, se logra una excelente efectividad antimicrobiana, en especial una rápida presentación del efecto y una prolongada duración efectiva y, por otro lado, gracias a la utilización de las composiciones de acuerdo con la invención, también se reducen o bien se impiden o bien se reducen significativamente los dolores originados durante las intervenciones, tales como las cateterizaciones, sondeos, endoscopias, intubaciones o bien intervenciones obstétricas.

55 Además de lo anterior, también la utilización de la polihexanida como tal como antiséptico o bien como sustancia antiséptica activa y/o componente (agente desinfectante) es ventajosa en múltiples aspectos. En especial es posible

mejorar significativamente la eficacia del efecto, por cuanto la polihexanida proporciona una presentación sumamente rápida de su acción, y porque además de ello la efectividad se mantiene durante un tiempo sumamente prolongado. Además, cuando se utiliza la polihexanida como un medio para la desinfección de las mucosas no tiene lugar ninguna resorción sistémica relevante de la sustancia activa, de manera tal que es posible reducir significativamente el riesgo de una presentación de efectos secundarios. En este contexto cabe señalar también que la polihexanida no presenta efectos citotóxicos, lo que aumenta en mayor grado aun la tolerabilidad de la composición en su conjunto.

Además, el antiséptico o bien la sustancia activa y/o contenido (agente desinfectante) utilizados de acuerdo con la invención en forma de polihexanida presenta un espectro de actividad especialmente amplio, es decir, actúa tanto contra los agentes patógenos gram-positivos como también contra los agentes patógenos gram-negativos. Esto es especialmente ventajoso por cuanto la polihexanida presenta una buena eficacia contra los denominados gérmenes de sanatorios y hospitales, tales como el *Staphylococcus aureus*. Sin que para ello deseemos limitarnos a esta teoría, debido a la efectividad o bien interacción no específicas de la polihexanida con los fosfolípidos ácidos de las membranas de las bacterias o bien microorganismos, se evita que sea posible configurar resistencias contra la polihexanida.

Además, la estabilidad de las composiciones de acuerdo con la invención en condiciones de almacenamiento se incrementa gracias a la utilización dirigida de polihexanida, por cuanto esta sustancia activa y/o componente antiséptico (agente de desinfección) de por sí ya posee una excelente estabilidad microbiana, por lo que no se requiere una utilización de agentes de conservación (adicionales).

Además, es ventajoso que la utilización de polihexanida no influya negativamente sobre la curación de las heridas; en cambio, la elevada actividad antimicrobiana de la polihexanida promueve la cicatrización.

Además de lo anterior, dentro de los alcances de la presente invención, se ha comprobado de manera sorprendente que las composiciones de acuerdo con la invención pueden mejorarse en cuanto a su tolerabilidad cuando se prescinde de la utilización de glicoles, en especial de propilenglicol, ya que éstos pueden conducir a intolerancias tales como irritaciones de la mucosa y reacciones alérgicas. Por lo tanto, en una realización de acuerdo con la invención, la composición de acuerdo con la invención puede estar esencialmente libre de glicoles, en especial libre de polipropilenglicoles.

Además, la composición de acuerdo con la invención se destaca por una viscosidad especialmente ajustada o bien regulada y por excelentes propiedades como lubricante o agente de deslizamiento, de manera tal que la composición de acuerdo con la invención se adhiere de manera excelente a las mucosas y las humedece, lo que permite un deslizamiento libre de problemas durante la introducción de aparatos médicos, tales como catéteres, sondas, endoscopios o cabezales ultrasónicos. De esta manera, se protege contra lesiones la región corporal que se encuentre en contacto con el aparato médico, tal como la piel o mucosa. Gracias al anestésico local adicional, en cooperación con las propiedades de adherencia y de lubricación extraordinariamente favorables de la composición de acuerdo con la invención se logra que las intervenciones básicas se desarrollen de una manera muy cuidadosa y libre de dolores para el paciente.

Las composiciones de acuerdo con la invención en forma de agentes lubricantes o bien de geles lubricantes están concebidas de manera tal de humedecer en forma óptima las mucosas y de adherirse a éstas, además de presentar excelentes propiedades lubricantes. De este modo, las intervenciones de diagnóstico o bien terapéuticas pueden realizarse de una manera mucho más sencilla y rápida, y se minimiza al mismo tiempo el riesgo de lesionar la mucosa en la región del tejido investigado o bien de la parte corporal, como se expuso con anterioridad.

En cuanto a las sustancias que se señalan a continuación, que pueden estar contenidas en la composición de acuerdo con la invención, se mencionan siempre los compuestos que pueden añadirse a la composición por mezclado o bien de alguna otra manera. Al respecto, es posible que por medio de reacciones los compuestos sean convertidos en otras sustancias; en especial, son posibles reacciones entre ácidos/bases, es decir, las sustancias aplicadas pueden ser por ejemplo protonadas o desprotonadas. Sin embargo, este detalle es conocido de la persona experta.

La polihexanida utilizada de acuerdo con la invención tiene una acción antiséptica o bien antimicrobiana. En cuanto al aspecto químico, para la sustancia activa polihexanida se trata por lo general de PHMB (polihexametilenguanida), que como sinónimo también puede llevar la denominación de poli(iminocarbonilimidoiliminocarbonilimidoilimino-1,6-hexanodil)-clorhidrato o de polihexanida y que en especial presenta una fórmula sumatoria de $C_8H_{17}N_5$ como también un peso molecular de 183,25 g/mol.

En cuanto a la polihexanida es especialmente ventajoso su amplio espectro de acción, que también está orientado contra los gérmenes hospitalarios de difícil tratamiento, tales como por ejemplo el *Staphylococcus aureus*. Además de ello, la polihexanida actúa ya en concentraciones sumamente reducidas, ya que se liga directamente a la pared de las células bacterianas y las daña de manera tal que usualmente se llega a la muerte celular. De este modo, se posibilita la utilización efectiva de este antiséptico también en concentraciones reducidas, lo que disminuye correspondientemente el riesgo de la presentación de efectos secundarios. Además, la polihexanida se destaca por

una reducida resorción sistémica, lo que de igual manera conduce a una minimización de los efectos secundarios.

La expresión "anestésico local", tal como se utiliza de acuerdo con la invención, se refiere dentro de los alcances de la presente invención en general a los anestésicos con una acción localmente limitada o bien para la atenuación local de dolores o bien adormecimiento, en especial en donde en los alcances de la utilización inventiva los anestésicos locales utilizados no deberían presentar ningún efecto euforizante ni causar adicciones. La estructura química del anestésico local de base es fundamentalmente similar. Comprende por lo general una estructura anular aromática lipofílica, una cadena intermedia y un grupo amino hidrofílico. En función de la cadena intermedia se diferencia entre amino éster (de "tipo éster") y aminoácido ("de tipo amida"). Los aminoésteres se metabolizan en los tejidos por medio de una colinesterasa, la descomposición de las aminoamidas tiene lugar en el hígado orientado por medio de N-desalquilación o hidrólisis. En especial, y sin desear limitarnos a esta teoría, los anestésicos locales despliegan su acción sobre la membrana celular de las células nerviosas, en donde la formación y retransmisión de las sensaciones, tales como temperatura, presión o dolor, se debilita localmente o se interrumpe localmente por completo.

En cuanto al anestésico local utilizado de acuerdo con la invención, dentro de los alcances de la presente invención es posible utilizar una serie de sustancias con un efecto anestésico local, de por sí bien conocidos del experto. Sin embargo, de acuerdo con la invención, se prefiere que el anestésico local sea seleccionado de entre el grupo consistente en anestésicos locales de tipo éster, en especial aminoésteres, y de los anestésicos locales de tipo amida, en especial aminoamidas, como también sus mezclas o combinaciones, en especial lidocaína, mepivacaína, prilocaína, bupivacaína, articaína y ropivacaína, como también sus mezclas o combinaciones, prefiriéndose en especial la lidocaína.

Dentro de los alcances de la presente invención, se logran resultados especialmente buenos cuando el anestésico local es lidocaína. Al respecto, se trata de un anestésico local de tipo amida, que dispone de una buena efectividad junto con una presentación rápida de su efecto. Para mayores explicaciones en cuanto a la lidocaína puede remitirse por ejemplo, a: Römpf Chemielexikon, 10. Auflage, Band 3, 1997, Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York, palabra clave: "Lidocain" como también a la literatura correspondiente allí mencionada, cuyo contenido total se incorpora en la presente como referencia.

En lo que se refiere a la cantidad utilizada del anestésico local o bien del componente (a), puede variar en amplios intervalos. Sin embargo, se ha comprobado una efectividad especialmente amplia dentro de los alcances de la presente invención, cuando la composición contiene el componente (a) en una cantidad del 0,1 al 10% en peso, en especial en el intervalo del 0,5 al 8% en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,7 al 6% en peso, preferiblemente en el intervalo del 1 al 3% en peso, referido a la composición.

Análogamente puede preverse que la composición contenga el componente (a) en una cantidad de por lo menos el 0,01% en peso, en especial de por lo menos el 0,1% en peso, preferiblemente de por lo menos el 0,5% en peso, de manera preferible en por lo menos el 1% en peso, referido a la composición. En este contexto también puede preverse que la composición contenga el componente (a) en una cantidad de a lo sumo el 15% en peso, en especial de a lo sumo el 10% del peso, preferiblemente de a lo sumo el 8% en peso, de una manera especialmente preferida de a lo sumo del 5% en peso, más especial a lo sumo el 3% en peso, referido a la composición.

También la cantidad de la polihexanida utilizada de acuerdo con la invención como antiséptico puede variar en amplios intervalos. En cuanto a la acción antiséptica o bien antimicrobiana, de acuerdo con la invención se logran los mejores resultados cuando la composición contiene polihexanida y/o sus sales en una cantidad en el intervalo del 0,05 al 10% en peso, en especial en el intervalo del 0,1 al 8% en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,5 al 5% en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,75 al 3% en peso, de una manera especialmente preferida en el intervalo del 1% al 2% en peso, referido a la composición.

Dentro de los alcances de la presente invención, también puede preverse que la composición contenga polihexanida y/o sus sales en una cantidad de por lo menos el 0,05% en peso, en especial de por lo menos el 0,1% en peso, preferiblemente de por lo menos en 0,5% en peso, preferiblemente de por lo menos el 0,75% en peso, de manera especialmente preferida de por lo menos el 1% en peso, referido a la composición. De la misma manera, en cuanto a la cantidad utilizada de polihexanida puede preverse que la composición contenga polihexanida en una cantidad de a lo sumo el 10% en peso, de a lo sumo el 8% en peso, preferiblemente de a lo sumo el 5% en peso, preferiblemente de a lo sumo el 3% en peso, de manera especialmente preferida de a lo sumo el 2% en peso, referido a la composición.

Además de ello, dentro de los alcances de la presente invención se ha comprobado de manera sorprendente que en cuanto a la optimización del efecto es importante no sólo la cantidad de sustancia activa de ambas sustancias activas utilizadas. Dentro de los alcances de la presente invención, se logra una eficacia especialmente buena del efecto en cuanto al efecto antiséptico por una parte como también la acción atenuadora del dolor, cuando la composición contiene el componente (a) y el componente (b) en una relación ponderal de [(a) : (b)] en el intervalo de 1:50 a 50:1, en especial en el intervalo de 1:20 a 20:1, preferiblemente en el intervalo de 1:10 a 10:1, preferiblemente del intervalo de 1:5 a 5:1, de una manera especialmente preferida de 1:3 a 3:1. Esto se debe a que, gracias a la utilización de ambas sustancias activas en relaciones ponderales definidas entre sí, resulta el efecto de anestésico

local, por una parte, y de antiséptico, por otra parte, en comparación con el correspondiente efecto individual de las sustancias activas en caso de su utilización individual solamente, lo que debe evaluarse como un índice para la presencia de un efecto sinérgico.

5 En su conjunto, la composición de acuerdo con la invención puede componerse de una manera variable. En lo que sigue se explican detalladamente realización preferidas.

De acuerdo con una realización preferida según la invención, puede preverse que la composición tenga una base acuosa o acuosa-alcohólica, preferiblemente acuosa.

10 En este contexto es ventajoso que la composición contenga agua, en especial agua purificada, en una cantidad en el intervalo del 30 al 99% en peso, en especial en el intervalo del 40 al 98% en peso, preferiblemente en el intervalo del 50 al 97% en peso, de una manera especialmente preferida en el intervalo del 60 al 96% en peso, referido a la composición.

15 Además de ello, dentro de los alcances de la presente invención, puede preverse que la composición de acuerdo con la invención comprenda por lo menos un alcohol polivalente, en especial elegido entre el grupo consistente en alcoholes polivinílicos, glicerina, glicoles como también sus combinaciones, preferiblemente glicerina. Dentro de los alcances de la presente invención se prevé que la composición esté libre de (poli)alquilenglicoles. En este contexto se prevé en especial en la composición de acuerdo con la invención no contenga ningún propilenglicol. Esto se debe a que los (poli)alquilenglicoles, en especial el propilenglicol, pueden conducir a irritaciones cutáneas y a reacciones de intolerancia, lo que es especialmente desventajoso en cuanto a su utilización sobre la mucosa, ya la piel mucosal es especialmente sensible. Además, por el hecho de prescindir de (poli)alquilenglicoles, en especial propilenglicol, se evita por lo menos esencialmente una resorción sistémica, en especial una resorción desmedidamente sistémica de las sustancias activas utilizadas, es decir, del anestésico local y del antiséptico, lo que aumenta más aún la tolerabilidad de la composición de acuerdo con la invención.

20 En lo que se refiere a las cantidades utilizadas del alcohol preferiblemente polivalente, las mismas pueden variar en amplios intervalos de valores. De acuerdo con la invención, se logran resultados especialmente buenos cuando la composición contiene el alcohol, preferiblemente polivalente, en una cantidad en el intervalo del 1 al 80% en peso, en especial en el intervalo del 5 al 70% en peso, preferiblemente en el intervalo del 10 al 60% en peso, más preferiblemente en el intervalo del 15 al 50% en peso, referido a la composición.

30 De acuerdo con otra realización según la invención, puede preverse que la composición presente una mezcladura o una mezcla de agua y por lo menos un alcohol preferiblemente polivalente. En este texto ha demostrado ser ventajoso que la proporción de agua represente por lo menos el 10% en peso, en especial por lo menos el 30% en peso, más preferiblemente por lo menos el 50% en peso, referido a la mezcladura o mezcla. Análogamente, en cuanto a esta realización de acuerdo con la invención, puede preverse que la relación ponderal entre agua y alcohol en la composición se encuentre en el intervalo de 9:1 a 1:5, en especial en el intervalo de 3:1 a 1:3, preferiblemente en el intervalo de 2:1 a 1:2, preferiblemente en el intervalo de 1,5:1 a 1:1,5.

35 Gracias a la consistencia viscosa o bien en forma de gel se asegura la aptitud de las composiciones de acuerdo con la invención para reducir la fricción, es decir, la resistencia entre la piel o bien mucosa por una parte y los aparatos médicos por otra parte, de manera tal que es posible una introducción o inserción fácil, sin que se presenten lesiones ni irritaciones cutáneas.

40 En este contexto es ventajoso que la composición presente por lo menos un formador de geles. Dentro de los alcances de la invención, puede elegirse el formador de gel de entre el grupo consistente en bentonitas, ácidos silícicos, ácidos poliacrílicos, carbómeros, polivinilpirrolidonas, celulosa y derivados celulósicos, xantanos como también sus mezclas, preferiblemente celulosa y derivados celulósicos, preferiblemente celulosas modificadas, más preferiblemente celulosas químicamente modificadas, de una manera especialmente preferida metilcelulosa, carboximetilcelulosa y/o hidroxietilcelulosa, más preferiblemente aún hidroxietilcelulosa.

45 En lo que se refiere a la cantidad aplicada de formador de gel, la misma puede variar en amplios intervalos. En especial, la cantidad de formador de gel se elige en función de cuál es la viscosidad que ha de presentar la composición de acuerdo con la invención. Dentro de los alcances de la presente invención, ha demostrado ser ventajoso que la composición contenga el formador de gel en una cantidad en el intervalo del 0,01 al 20% en peso, en especial en el intervalo del 0,1 al 10% en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,5 al 5% en peso, preferiblemente en el intervalo del 1 al 3% en peso, referido a la composición.

50 Se obtienen estructuras o bien propiedades de tipo gel especialmente aptas cuando la composición de acuerdo con la invención presenta a una temperatura de 20°C una viscosidad dinámica en el intervalo de 20 a 20.000 mPa-s, en especial en el intervalo de 50 a 15.000 mPa-s, preferiblemente el intervalo de 100 a 10.000 mPa-s, preferiblemente en el intervalo de 500 a 8.000 mPa-s, de manera especialmente preferida en el intervalo de 1.000 a 7.000 mPa-s, más preferiblemente en el intervalo de 2.000 hasta 6.000 mPa-S.

De esta manera, dentro de los alcances de la presente invención es posible ajustar, en base al formador de gel elegido como también de las cantidades aplicables del formador de gel, de manera selectiva las propiedades

reológicas de la composición de acuerdo con la invención y para así decirlo ajustarlas "a medida".

En lo que se refiere a los métodos o procedimientos para determinar la viscosidad de la composición de acuerdo con la invención, los mismos son reconocidos como tales por el experto, por lo que en este punto no es necesario proporcionar información relacionada con el tema. En especial, para determinar la viscosidad pueden utilizarse aparatos de medición tales como viscosímetros capilares, viscosímetros de rotación, viscosímetros de bolilla de caída o viscosímetros Brookfield. En especial, los valores de la viscosidad señalados en lo que precede se refieren a una determinación de acuerdo con la norma DIN 53015 a una temperatura ambiente (20°C) (por ejemplo, mediante un viscosímetro de bolilla de caída, por ejemplo, el instrumento de RheoTec Messtechnik GmbH, Alemania).

Además, la composición de acuerdo con la invención presenta usualmente un valor de pH fisiológicamente aceptable. Al respecto, de acuerdo con la invención se prevé que la composición presente un pH con un valor en el intervalo de 6 a 7,5, preferiblemente el intervalo de 6 a 7.

Por otra parte, dentro de los alcances de la presente invención se prefiere que la composición presente una capacidad eléctricamente conductora fisiológicamente tolerable, en especial en el intervalo de 1 a 20 mS/cm, preferiblemente en el intervalo de 2 a 15 mS/cm, más preferiblemente el intervalo de 3 a 13 mS/cm, y en especial en el intervalo de 5 a 10 mS/cm.

Además de lo anterior, dentro de los alcances de la presente invención, puede preverse que la composición contenga además por lo menos un ácido y/o una base, en especial para ajustar el valor del pH, preferiblemente para ajustar un valor de pH fisiológicamente aceptable, preferiblemente para la configuración de un sistema tampón. Los sistemas tampón del caso son conocidos por el experto, por lo que al respecto no es necesario proporcionar mayores detalles.

Ha demostrado además ventajoso que la composición presente preferiblemente por lo menos una base. Al respecto puede preverse que la base se elija de entre el grupo consistente en aminas, carboxilatos, hidróxidos de metales alcalinos y/o de metales alcalinotérreos como también sus mezclas y combinaciones, en especial hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, preferiblemente hidróxido de sodio.

La adición de ácidos o bien de bases, en especial de bases, facilita el ajuste selectivo del valor del pH, de manera tal que la composición de acuerdo con la invención sea aceptable desde el punto de vista fisiológico y que al mismo tiempo los anestésicos locales preferiblemente utilizados preferiblemente del tipo amida se encuentran presentes en forma protonada, con lo cual se mejora o bien se asegura el efecto local del anestésico local. Al mismo tiempo se forman sistemas tampón, con lo cual el valor del pH de la composición de acuerdo con la invención se mantiene estable también durante la aplicación.

Además, de acuerdo con una realización preferida de la presente invención se prevé que la composición de acuerdo con la invención no presente esencialmente ningún agente de conservación o bien ningún conservante. En especial, dentro de los alcances de la presente invención puede preverse que la composición se encuentre por lo menos esencialmente libre de agentes conservantes o bien de conservantes. Por el hecho de prescindir de agentes conservantes es posible reforzar más aún la tolerabilidad de las composiciones. Al respecto, es completamente sorprendente que la composición de acuerdo con la invención presente, también sin la utilización de agentes conservantes, una excelente estabilidad a largo plazo, y que también después de un período de almacenamiento de por lo menos dos años no se presenta ningún ataque microbiológico en las composiciones.

Además, la composición de acuerdo con la invención puede contener otra sustancia activa y/o un componente, elegido en especial del grupo que consiste en agentes protectores de la piel, antisépticos, anestésicos locales, vitaminas, elementos vestigiales, micronutrientes como también sus combinaciones.

De la misma manera, puede preverse que la composición de acuerdo con la invención contenga por lo menos una sustancia aditiva y/o un adyuvante farmacéutico usual, preferiblemente elegido de entre un grupo consistente en sustancias adyuvantes para la elaboración, agentes de estabilización, emulsionantes, antioxidantes, conservantes, humectantes, agentes para ajustar el pH, sustancias tampón de pH, espesantes, antisépticos, colorantes, tampones, aromáticos, perfumados, diluyentes, aglutinantes, reticulantes y/o conservantes, como también sus combinaciones.

En términos generales, la composición de acuerdo con la invención es adecuada para ser utilizada en el campo de la medicina, tecnología médica, farmacia y cosmética.

La composición de acuerdo con la invención es especialmente adecuada para ser utilizada como antiséptico (local) y/o anestésico (local), en especial para intervenciones de diagnóstico y/o terapéuticos ((operativas), preferiblemente en cateterizaciones, preferiblemente cateterizaciones transuretrales o suprapúbicas, sondeos, endoscopias, intubaciones y/o intervenciones obstétricas.

La composición de acuerdo con la invención también es adecuada para ser utilizada en la desinfección profiláctica o bien terapéutica (de las mucosas), en especial dentro del marco de cateterizaciones, preferiblemente cateterizaciones transuretrales o suprapúbicas, endoscopias, sondeos, intubaciones, como también intervenciones obstétricas.

En resumen, cabe señalar que de acuerdo con la invención en cuanto a la composición según la invención se logra por primera vez poner a disposición agentes lubricantes o bien geles lubricantes como medio adyuvantes para intervenciones terapéuticas o bien de diagnóstico o bien profilácticas, tales como cateterizaciones, endoscopias, sondeos, intubaciones o intervenciones obstétricas, que son manifiestamente superiores a los agentes lubricantes o bien geles lubricantes del estado de la técnica. En su conjunto, la composición de acuerdo con la invención presenta una efectividad mejorada, en especial un efecto antiséptico incrementado, específicamente tanto en cuanto al espectro de acción como también en cuanto a una rápida presentación del efecto. Además de ello, la composición presenta una mejora en cuanto a su tolerabilidad, ya que en especial el antiséptico utilizado no posee por lo menos esencialmente ningún efecto citotóxico por lo que se minimiza el riesgo de reacciones o efectos secundarios indeseados. Además, el anestésico local utilizado por una parte como también el antiséptico por otra parte se complementan de manera sinérgica, es decir, la utilización combinada de ambas sustancias activas, en especial en relaciones ponderales definidas entre sí, conduce a un significativo incremento del efecto sobre ambas sustancias activas. Además de ello, la composición de acuerdo con la invención presenta propiedades de viscosidad y de adherencia ajustadas "a medida", por ejemplo, en cuanto al correspondiente campo de utilización, de manera tal que es posible llevar a cabo intervenciones médicas, en especial cateterizaciones, endoscopias, intubaciones, sondeos como también intervenciones obstétricas, de manera más fácil y menos lesivas, en especial al reducirse el riesgo de infringir lesiones.

Con ello la composición de acuerdo con la invención es adecuada para ser utilizada como antiséptico (local) y/o como anestésico (local), en especial en el caso de intervenciones de diagnóstico y/o terapéuticas (operatorias), preferiblemente al efectuarse cateterizaciones, preferiblemente cateterizaciones transuretrales o suprapúbicas, sondeos, endoscopias, intubaciones e intervenciones obstétricas.

Con ello la presente invención se refiere a la composición de acuerdo con la invención como tal, anteriormente descrita, para su utilización como antiséptico (local) y/o como anestésico (local), en especial para intervenciones de diagnóstico y/o terapéuticas (operatorias), preferiblemente para cateterizaciones, preferiblemente cateterizaciones transuretrales o suprapúbicas, sondeos, endoscopias, intubaciones y/o intervenciones obstétricas.

De la misma manera, la presente invención se refiere también a la utilización de la composición de acuerdo con la invención para la desinfección profiláctica y/o terapéutica de la piel (mucosas), en especial dentro del alcance de cateterizaciones, preferiblemente cateterizaciones transuretrales o suprapúbicas, sondeos, endoscopias, intubaciones y/o intervenciones obstétricas.

Con ello la presente invención se refiere también a la composición de acuerdo con la invención como tal, arriba descrita, para ser utilizada en la desinfección profiláctica y/o terapéutica de la piel (mucosas), en especial dentro de campo de las cateterizaciones, preferiblemente cateterizaciones transuretrales o suprapúbicas, endoscopias, sondeos, intubaciones y/o intervenciones obstétricas.

En especial, la presente invención se refiere también a la utilización de la composición de acuerdo con la invención, definida en lo que precede, como agente lubricante y/o como gel lubricante, en especial para cateterizaciones, en especial para un catéter de la vejiga urinaria, sondeos, endoscopias, intubaciones y/o intervenciones obstétricas.

En base a ello la presente invención se refiere también a la composición de acuerdo con la invención como tal, definida en lo que precede, para su utilización en cateterizaciones, sondeos, endoscopias, intubaciones y/o intervenciones obstétricas, en especial como agente lubricante y/o como gel lubricante en cateterizaciones, sondeos, endoscopias, inundaciones y/o intervenciones obstétricas, en especial para un catéter de vejiga urinaria.

La utilización de la composición de acuerdo con la invención, en especial también en el caso de las cateterizaciones posibilita no sólo una cateterización comparativamente menos lesiva y reduce el riesgo de lesiones durante la cateterización, y además se observa también una presentación manifiestamente reducida de infecciones durante el tiempo de permanencia del catéter

Además, la presente invención se refiere a la utilización de la composición de acuerdo con la invención definida en lo que precede para tratamiento curativo y/o profiláctico de infecciones, inflamaciones y/o dolores, causadas o asociadas con cateterizaciones, sondeos, endoscopias, intubaciones y/o intervenciones obstétricas, que se presentan en el caso de cateterizaciones en especial en la vía urinaria y/o de la vejiga urinaria.

Por lo tanto, la presente invención se refiere también a la composición de acuerdo con la invención como tal, definida en lo que precede, para ser utilizado en el tratamiento curativo y/o profiláctico de infecciones, inflamaciones y/o dolores, causados o asociados con cateterizaciones, sondeos, endoscopias, intubaciones y/o intervenciones obstétricas, que se presentan en especial en el caso de cateterizaciones en la vía urinaria y/o de la vejiga urinaria.

En términos generales, es posible aplicar la composición de acuerdo con la invención en relación con la cateterización, en especial en caso de instilarse un catéter, en especial de un catéter de vejiga urinaria.

Ha demostrado ser especialmente ventajoso aplicar la composición en caso de una cateterización, en especial antes de la instilación de un catéter, en especial de un catéter de vejiga urinaria, en un lumen corporal, en especial en las vías urinarias. Usualmente se prevé que la composición de acuerdo con la invención sea instilada antes de la

introducción o inserción del catéter en la vía urinaria, siendo sin embargo también posible humedecer el catéter adicionalmente durante la cateterización con la composición de acuerdo con la invención.

5 Además de ello, de acuerdo con la invención es posible que la composición sea aplicada sobre el catéter durante la cateterización antes y/o durante la instilación de un catéter, en especial de un catéter de vejiga. En este caso puede preverse que la composición sea aplicada sobre una sección de un catéter introducible o insertable en un lumen corporal, en especial en una vía urinaria.

Un objeto de la presente invención es en especial una composición descrita con anterioridad, que se caracteriza porque la composición está contenida en un contenedor, en especial un dispositivo de aplicación, preferiblemente en forma de una jeringa preferiblemente estéril.

10 Dicho en otras palabras, la presente invención se refiere también a un contenedor, en especial un contenedor para aplicación, en forma de una jeringa preferiblemente estéril, que contiene la composición de acuerdo con la invención anteriormente descrita.

Al respecto, dentro del alcance de la presente invención puede preverse que el contenedor esté diseñado para alojar una dosis de una sola vez de la composición.

15 De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, el contenedor presenta un volumen determinado para alojar la composición de 3 a 30 cm³, en especial de 3,5 de 20 cm³, preferiblemente de 4 a 15 cm³, de manera especialmente de 4,5 a 12 cm³, en especial para alojar la composición de acuerdo con la invención.

20 De acuerdo con una realización especial de la presente invención, el contenedor de la invención presenta además un equipamiento para aplicaciones, en especial en forma de una manguera, para aplicar o bien administrar la composición en un catéter, en especial en un lumen corporal que aloja o bien es adyacente a un catéter de vejiga urinaria o renal, en especial para la aplicación y/o administración de la composición en las vías urinarias o bien en la vejiga urinaria.

25 De igual manera, dentro de los alcances de la presente invención puede estar previsto que el catéter, en especial un catéter de vejiga urinaria o un catéter de fístula, esté provisto con la composición, en especial en donde la composición descrita con anterioridad, se aplica sobre una sección del catéter introducible o insertable en un lumen corporal, en especial en la vía urinaria o en una fístula artificial para la descarga de la orina.

30 Dicho en otras palabras, la presente invención se refiere también a un catéter, en especial un catéter de vejiga urinaria o un catéter para fístulas, estando el catéter provisto de la composición anteriormente descrita de acuerdo con la invención o bien presenta dicha composición. Al respecto puede preverse que la composición también esté aplicada en una sección del catéter, introducible o insertable en un lumen corporal, en especial en la vejiga urinaria.

De acuerdo con la invención también puede preverse que la composición descrita con anterioridad se encuentre presente en un empaque unitario que contiene por lo menos un contenedor con la composición de acuerdo con la invención descrita con anterioridad, y/o un catéter con la composición de acuerdo con la invención descrita con anterioridad.

35 En este caso puede preverse que el contenedor o bien el catéter se encuentre presente en un empaque que proteja contra la contaminación.

40 Finalmente, en cuanto a la composición descrita con anterioridad también puede preverse que la composición haya sido introducida en un kit, en especial un sistema de cateterización, en donde el kit comprende en forma de componentes espacialmente separados por una parte un catéter, en especial un catéter para la vejiga urinaria o para fístula y, por otra parte, una composición descrita con anterioridad, habiéndose introducido la composición en un contenedor.

Dicho con otras palabras, la presente invención se refiere también a un kit, en especial un sistema de cateterización, que comprende en forma de componentes espacialmente separados por una parte un catéter, en especial un catéter para vejiga urinaria o para fístula, y por otra parte la composición descrita con anterioridad.

45 Al respecto, dentro de los alcances de la presente invención puede preverse que la composición haya sido introducida en un contenedor de acuerdo con la invención, definido en lo que precede.

El kit se caracteriza porque si bien sus respectivos componentes o bien partes integrantes están separados espacialmente entre sí, se encuentran presentes formando una unidad funcional.

50 Gracias a la lectura de lo que sigue, el experto en la técnica podrá reconocer sin dificultad otras configuraciones, variantes y variaciones de la presente invención e implementarlas sin por ello salir de los alcances de la presente invención.

La presente invención se describe con ayuda de los siguientes ejemplos de realización que de ninguna manera limitan los alcances de la presente invención.

Ejemplos de realización:

1. Puesta a disposición de compuestos de acuerdo con la invención como también de composiciones comparativas

5 Para investigar la efectividad de las composiciones de acuerdo con la invención, el solicitante procedió a comparar entre sí composiciones preparadas de acuerdo con la invención con diversas composiciones comparativas. De las siguientes Tablas 1 y 2 cabe derivar las formulaciones para las composiciones de acuerdo con la invención A y B puestas a disposición.

Tabla 1: formulación de la composición A de acuerdo con la invención

| Componente | Cantidad en % en peso (referida a la composición) |
|--------------------------------|---|
| Agua purificada | 92-96 |
| Clorhidrato de lidocaína | 1,5-3 |
| Polihexanida (al 0,3%) | 0,5-3 |
| Hidroxietilcelulosa | 0,5-2,5 |
| Solución de hidróxido de sodio | 0,01-0,15 |

Tabla 2: formulación de la composición B de acuerdo con la invención

| Componente | Cantidad en % en peso (referida a la composición) |
|--------------------------------|---|
| Agua purificada | 92-96 |
| Clorhidrato de benzocaína | 1,5-3 |
| Polihexanida (al 0,3%) | 0,5-3 |
| Hidroxietilcelulosa | 0,5-2,5 |
| Solución de hidróxido de sodio | 0,01-0,15 |

10 La Composición Comparativa C se diferencia de la composición A de acuerdo con la invención por el hecho de que a tal efecto en lugar de la polihexanida utilizada de acuerdo con la invención se utilizó clorhidrato de octenidina como antiséptico.

La Composición Comparativa D se diferencia de la composición A de acuerdo con la invención por el hecho de que a tal efecto en lugar de la polihexanida utilizada de acuerdo con la invención se utilizó clorhexidina como antiséptico.

15 Como se describe en lo que sigue, se investigaron las cuatro composiciones puestas a disposición mediante estudios de utilización o bien de efectividad para determinar sus propiedades de aplicación y su efectividad en cateterizaciones.

2. Propiedades físicas/propiedades de estabilidad de las composiciones de acuerdo con la invención:

20 Después de su preparación se investigaron los compuestos A y B de acuerdo con la invención tanto antes como después de la esterilización para determinar sus propiedades físicas. Los resultados correspondientes han sido consignados en las siguientes Tablas 3 o bien 4.

Tabla 3: Propiedades del compuesto según la reivindicación A

| Composición A | Antes de la esterilización | Después de la esterilización |
|---|--|--|
| Aspecto | Líquido prácticamente incoloro, límpido, viscoso | Líquido prácticamente incoloro, límpido, viscoso |
| Valor de pH | 6,59 | 6,57 |
| Viscosidad [mPa·s] (20°C) | - | 2.764 |
| Contenido de polihexanida (mg/100 ml) | 1.567 | 1.531 |
| Contenido de clorhidrato de lidocaína (mg/100 ml) | 2.031 | 2.000 |
| Impurezas desconocidas | No detectable | No detectable |

Tabla 4: propiedades del compuesto según la reivindicación B

| Composición B | Antes de la esterilización | Después de la esterilización |
|--|--|--|
| Aspecto | Líquido prácticamente incoloro, límpido, viscoso | Líquido prácticamente incoloro, límpido, viscoso |
| Valor de pH | 6,66 | 6,63 |
| Viscosidad [mPas] (20°C) | - | 2.770 |
| Contenido de polihexanida (mg/100 ml) | 1.543 | 1.510 |
| Contenido de clorhidrato de benzocaína (mg/100 ml) | 2.021 | 2.016 |
| Impurezas desconocidas | No detectable | No detectable |

5 Como muestran los valores presentados, las composiciones de acuerdo con la invención se destacan por una buena estabilidad. También después de realizada la esterilización el aspecto, valor del pH y contenido de sustancias activas se mantuvieron prácticamente sin modificaciones. Después de efectuada la esterilización, las composiciones de acuerdo con la invención también mostraron una viscosidad óptima, por cuanto no se modificó, en el intervalo previsto de acuerdo donde la invención.

10 Además se investigaron las composiciones de acuerdo con la invención en cuanto a su estabilidad a largo plazo, es decir, su estabilidad a lo largo de un intervalo de tiempo de dos años. En este caso se comprueba que también después de un almacenamiento a lo largo de un intervalo de tiempo de dos años las propiedades ópticas se mantuvieron sin cambios; en especial, no se observó ningún enturbiamiento ni cristalización. Además de ello, las sustancias activas contenidos se mantuvieron por lo menos esencialmente constantes.

15 Dentro de los alcances de la investigación de la estabilidad a largo plazo también se comprobó que las composiciones de acuerdo con la invención no presentan ningún ataque microbiológico ni tampoco ninguna contaminación bacteriana, a pesar de que las composiciones de acuerdo con la presente invención están libres de conservantes. En su conjunto, las composiciones de acuerdo con la invención poseen por lo tanto una excelente estabilidad a largo plazo o bien de almacenamiento.

3. Estudios de aplicación y de efectividad:

20 Dentro del marco de los estudios de efectividad llevados a cabo por el solicitante, se fundamentó el excelente efecto de las composiciones de acuerdo con la presente invención en base a la combinación de sustancias activas de acuerdo con la invención de polihexanida por una parte y de un anestésico local por otra parte (cfs. la siguiente "Composición A" (anestésico local: lidocaína) y la "Composición B" (anestésico local: benzocaína)) vs. las composiciones comparativas en base a octenidina y lidocaína como combinación de sustancias activas (cfs. "Composición C") como también en base a clorhexidina y lidocaína (cfs. la siguiente "Composición D"). En este contexto se observó para la combinación de acuerdo con la invención basada en la siguiente Composición A o bien en la Composición B una efectividad manifiestamente mejorada tanto en cuanto la reducción de infecciones como también en cuanto a las propiedades atenuadoras del dolor.

El estudio de efectividad realizado fue determinado en base a diversos métodos de investigación (es decir, el bienestar subjetivo de los pacientes, el contenido de agentes patógenos o bien de bacterias en una muestra del sujeto una vez removido el catéter).

30 En el marco de las investigaciones seguidamente llevadas a cabo, a los sujetos se les aplicó antes de la colocación del catéter en cada caso correspondientes geles de cateterizaciones basados en las composiciones arriba mencionadas en la vía urinaria, y a continuación se colocó el catéter correspondiente. Para cada grupo de investigación o bien composición se investigaron en cada caso diez sujetos, en donde los sujetos, distribuidos en grupos, presentaban una edad de 40 a 69 años. Al respecto, cada grupo de investigación consiste en 5 sujetos masculinos y 5 sujetos femeninos.

a) En el marco del primer complejo de investigación los sujetos anotaban su sensación subjetiva mediante un sistema de notas escolares con notas de 1 a 6 (1 = muy bien, y 6 = insuficiente). En esta investigación se prestó especial atención a los dolores experimentados durante la colocación del catéter como también a la sensación dolorosa en los instantes de tiempo $t = 6$ horas, 12 horas o bien 24 horas después de efectuada la cateterización.

40 Con las composiciones A y B de acuerdo con la invención es posible observar una manifiesta mejoría en sintomatología de los dolores. Tanto durante la colocación del catéter como también en los instantes de tiempo posteriores después de efectuada la cateterización es posible mejorar de manera significativa la sintomatología de los dolores experimentados por los sujetos. Al respecto, la utilización de lidocaína como anestésico local demostró

ser ligeramente superior a la utilización de la benzocaína. Sin embargo, en su conjunto es también posible lograr una excelente reducción de los dolores con la utilización de benzocaína. Con las composiciones comparativas C y D se obtuvieron resultados peores. Los resultados determinada para todos los grupos han sido consignados en la siguiente Tabla 5:

5 **Tabla 5: Resultados de la evaluación de la sintomatología de los dolores**

| | A (Invención) | B (invención) | C (Comparación) | D (Comparación) |
|----------|---------------|---------------|-----------------|-----------------|
| t = 0 h | 1,2 ± 0,1 | 1,3 ± 0,2 | 1,6 ± 0,4 | 2,0 ± 0,3 |
| t = 6 h | 1,4 ± 0,3 | 1,5 ± 0,1 | 1,9 ± 0,5 | 2,6 ± 0,1 |
| t = 12 h | 1,7 ± 0,1 | 1,8 ± 0,3 | 2,2 ± 0,3 | 2,9 ± 0,5 |
| t = 24 h | 2,0 ± 0,2 | 2,1 ± 0,2 | 2,4 ± 0,6 | 3,3 ± 0,2 |

10 b) En un segundo complejo de investigación se removió el catéter después de 72 horas y a continuación se investigó una muestra de los correspondientes sujetos con vistas a establecer cualquier ataque microbiológico. La clasificación tuvo lugar de manera similar en base al sistema de notas escolares arriba descrito con notas de 1 a 6 (1 = ataque microbiológico muy reducido o nulo sobre las muestras obtenidas hasta 6 = ataque microbiológico muy fuerte sobre las muestras obtenidas). Se determinaron los valores medios como también las desviaciones estándar correspondientes. En la siguiente Tabla 6 se muestran los resultados determinados para todos los grupos. Con referencia a las composiciones de acuerdo con la invención A y B se observa una reducción significativa del ataque microbiológico. Con las composiciones comparativas C y D, en especial con la composición D, se obtienen resultados peores.

15 **Tabla 6: resultados de la evaluación del ataque microbiológico**

| | A (Invención) | B (Invención) | C (Comparación) | D (Comparación) |
|----------|---------------|---------------|-----------------|-----------------|
| t = 72 h | 1,1 ± 0,2 | 1,2 ± 0,1 | 1,4 ± 0,1 | 2,9 ± 0,4 |

20 c) En un tercer complejo de investigación se evaluó en qué amplitud las composiciones ensayadas desencadenan irritaciones cutáneas o bien faltas de tolerancia. También en este contexto tiene lugar la clasificación en base a una escala de notas escolares anteriormente mencionado de 1 a 6 (1 = ninguna irritación ni falta de tolerancia a 6 = faltas muy severas de tolerancia o irritaciones severas). Se determinaron los valores medios correspondientes como también las correspondientes desviaciones estándar. En la siguiente Tabla 7 se muestran los resultados determinados en este aspecto para la totalidad de los grupos. En cuanto a las composiciones A y B de acuerdo con la invención no se observó ninguna falta de tolerancia. Como valor medio, las composiciones comparativas C y D fueron menos bien por los voluntarios.

Tabla 7: evaluación de la tolerabilidad

| A (Invención) | B (Invención) | C (Comparación) | D (Comparación) |
|---------------|---------------|-----------------|-----------------|
| 1,2 ± 0,2 | 1,3 ± 0,1 | 2,3 ± 0,3 | 3,2 ± 0,4 |

25 Las series de investigación de la presente muestran en su conjunto la excelente efectividad de las composiciones de acuerdo con la invención en base de polihexanida por una parte y de un anestésico local, en especial clorhidrato de lidocaína, por otra parte, en comparación con las composiciones comparativas presentadas. En especial, dentro del campo de la presente invención se ha comprobado que la utilización de polihexanida como antiséptico puede
30 mejorar de manera significativa la tolerabilidad de los medios lubricantes o de los geles lubricantes. Además de ello se logró una excelente efectividad antimicrobiana y una reducción eficiente de los dolores.

Además, las composiciones de acuerdo con la invención presentan una excelente estabilidad (en condiciones de almacenamiento). Tampoco a lo largo de un período de tiempo de almacenamiento de dos años se presentaron modificaciones relevantes de las propiedades físicas. En lo que se refiere en especial a la estabilidad microbiana de las composiciones de acuerdo con la invención, también se asegura ésta sin la utilización de un agente de
35 conservación adicional.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición para ser utilizada en la desinfección mucosal profiláctica y/o terapéutica y/o de diagnóstico dentro del marco de cateterizaciones transuretrales o suprapúbicas, sondeos, endoscopias, intubaciones y/o intervenciones obstétricas, en donde la composición se encuentra presente en forma de un gel lubricante y/o de un agente lubricante,
- en donde en cada caso la composición comprende en cantidades eficaces, en especial farmacéuticamente eficaces:
- (a) por lo menos un anestésico local como "componente (a)"; y
- (b) polihexanida y/o sus sales como "componente (b)", en especial como sustancia activa y/o componente antiséptico (agente de desinfección),
- 10 estando la composición libre de polialquilenglicoles y de alquilenglicoles y presentando la composición un valor de pH fisiológicamente aceptable en el intervalo de 5 a 7,5.
2. Composición para ser utilizada según la reivindicación 1,
- en donde el componente (a) está seleccionado del grupo que consiste en anestésicos locales de tipo éster y anestésicos locales de tipo amida, en especial del grupo de la benzocaína, procaína, tetracaína, lidocaína, etidocaína, prilocaína, mepivacaína, bupivacaína y S-ropivacaína o sus sales como también sus combinaciones o mezclas, preferiblemente lidocaína y/o sus sales; y/o
- 15 en donde la composición contiene como componente (a) lidocaína y/o sus sales, en especial clorhidrato de lidocaína; y/o
- en donde la composición contiene el componente (a) en una cantidad en el intervalo del 0,1 al 10% en peso, en especial en el intervalo del 0,5 al 8% en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,7 al 6% en peso, preferiblemente en el intervalo del 1 al 3% en peso, referido a la composición; y/o
- 20 en donde la composición contiene el componente (a) en una cantidad de por lo menos el 0,01% en peso, en especial de por lo menos el 0,1% en peso, preferiblemente de por lo menos el 0,5% en peso, preferiblemente de por lo menos el 1% en peso, referido a la composición, y/o en donde la composición contiene el componente (a) en una cantidad de a lo sumo el 15% en peso, en especial en una cantidad de a lo sumo el 10% en peso, preferiblemente de lo sumo el 8% en peso, preferiblemente de lo sumo el 5% en peso, de manera especialmente preferida de lo sumo el 3% en peso, referido a la composición.
- 25 3. Composición para ser utilizada según la reivindicación 1 ó 2,
- en donde la composición contiene polihexanida y/o sus sales en una cantidad en el intervalo del 0,05 al 10% en peso, en especial en el intervalo del 0,1 al 8% en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,5 al 5% en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,75 al 3% en peso, de manera especialmente preferida en el intervalo del 1 al 2% en peso, referida a la composición; y/o
- 30 en donde la composición comprende polihexanida y/o sus sales en una cantidad de por lo menos el 0,05% en peso, en especial de por lo menos el 0,1% en peso, preferiblemente de por lo menos el 0,5% en peso, preferiblemente de por lo menos el 0,75% en peso, de manera especialmente preferida de por lo menos el 1% en peso, referido a la composición, y/o en donde la composición contiene polihexanida en una cantidad de a lo sumo el 10% en peso, en especial de a lo sumo el 8% en peso, preferiblemente de lo sumo el 5% en peso, preferiblemente de lo sumo el 3% en peso, de manera especialmente preferida de lo sumo el 2% en peso, referido a la composición.
- 35 4. Composición para ser utilizada según una de las reivindicaciones precedentes,
- 40 en donde la composición contiene el componente (a) y el componente (b) en una relación ponderal de [(a):(b)] en el intervalo de 1:50 a 50:1, en especial en el intervalo de 1:20 a 20:1, preferiblemente en el intervalo de 1:10 a 10:1, preferiblemente en el intervalo de 1:5 a 5:1, de manera especialmente preferida de 1:3 a 3:1, y/o
- en donde la composición tiene una base acuosa o una base acuosa-alcohólica; y/o
- 45 en donde la composición contiene agua, en especial agua pura, en una cantidad en el intervalo del 30 al 99% en peso, en especial en el intervalo del 40 al 98% en peso, preferiblemente en el intervalo del 50 al 97% en peso, de manera especialmente preferida en el intervalo del 60 al 96% en peso, referido a la composición.
5. Composición para ser utilizada según una de las reivindicaciones precedentes,
- en donde la composición contiene por lo menos un alcohol preferiblemente polivalente, en especial seleccionado del grupo que consiste en alcoholes polivinílicos, glicerina como también sus combinaciones, preferiblemente glicerina, y/o en donde la composición no presenta esencialmente ningún propilenglicol, en especial en donde la composición
- 50

contiene el alcohol preferiblemente polivalente en una cantidad en el intervalo del 1 al 80% en peso, en especial en el intervalo del 5 al 70% en peso, preferiblemente en el intervalo del 10 al 60% en peso, preferiblemente en el intervalo del 15 al 50% en peso, referido a la composición y/o

5 en donde la composición presenta una mezcla o una mezcladura de agua y por lo menos un alcohol preferiblemente polivalente, en especial en donde la proporción de agua representa por lo menos el 10% en peso, en especial por lo menos el 30% en peso, preferiblemente por lo menos el 50% en peso, referido a la mezcla o a la mezcladura, y/o en especial en donde la relación ponderal entre el agua y el alcohol en la composición se encuentra en el intervalo de 9:1 a 1:5, en especial en el intervalo de 3:1 a 1:3, preferiblemente en el intervalo de 2:1 a 1:2, preferiblemente en el intervalo de 1,5:1 a 1:1,5.

10 6. Composición para ser utilizada según una de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición presenta por lo menos un formador de gel, en especial en donde el formador de gel se selecciona del grupo que consiste en bentonitas, ácidos silícicos, ácidos poliacrílicos, carbómeros, polivinilpirrolidonas, celulosa y derivados celulósicos, xantanos y sus mezclas, preferiblemente celulosa y derivados celulósicos, preferiblemente celulosas modificadas, de manera especialmente preferida celulosas químicamente modificadas, de manera especialmente preferida metilcelulosa, carboximetilcelulosa y/o hidroxietilcelulosa, más preferiblemente aún hidroxietilcelulosa, en especial en donde la composición presenta el formador de gel en una cantidad en el intervalo del 0,01 al 20% en peso, en especial en el intervalo del 0,1 al 10% en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,5 al 5% en peso, preferiblemente en el intervalo del 1 al 3% en peso, referido a la composición.

7. Composición para ser utilizada según una de las reivindicaciones precedentes,

20 en donde la composición, a una temperatura de 20°C presenta una viscosidad dinámica en el intervalo de 20 a 20.000 mPa-s, en especial en el intervalo de 50 a 15.000 mPa s, preferiblemente en el intervalo de 100 a 10.000 mPas, preferiblemente en el intervalo de 500 a 8.000 mPa s, de manera especialmente preferida en el intervalo de 1.000 a 7.000 mPa-s, más preferiblemente aún, en el intervalo de 2.000 a 6.000 mPa s, y/o

25 en donde la composición presenta un valor de pH fisiológicamente aceptable en el intervalo de 6 a 7 y/o

en donde la composición presenta una capacidad conductora fisiológicamente tolerable, en especial en el intervalo de 1 a 20 mS/cm, preferiblemente en el intervalo de 2 a 15 mS/cm, preferiblemente en el intervalo de 3 a 13 mS/cm, de manera especialmente preferida en el intervalo de 5 a 10 mS/cm.

8. Composición para ser utilizada según una de las reivindicaciones precedentes,

30 en donde la composición presenta por lo menos un ácido y/o una base en especial para configurar un sistema tamponante, y/o en donde la composición presenta por lo menos una base, en donde en especial la base se selecciona del grupo que consiste en aminas, carboxilatos, hidróxidos de metales alcalinos y/o alcalinotérreos, como también sus combinaciones, en especial hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, preferiblemente hidróxido de sodio; y/o

35 en donde la composición no presenta ningún medio de conservación ni tampoco agentes conservantes y/o en donde la composición se halla por lo menos esencialmente libre de medios de conservación y/o conservantes.

9. Composición para ser utilizada según una de las reivindicaciones precedentes,

40 en donde la composición contiene por lo menos otra sustancia activa y/o componente, en especial seleccionada del grupo que consiste en agentes protectores de la piel, antisépticos, anestésicos locales, vitaminas, trazas, minerales, micronutrientes, como también sus combinaciones; y/o

45 en donde la composición contiene por lo menos un aditivo y/o excipiente farmacéuticos usuales, en especial seleccionada del grupo que consiste en excipientes de procesamiento, agentes estabilizantes, emulsionantes, antioxidantes, conservantes, agentes humectantes, reguladores del pH, sustancias tamponantes de pH, espesantes, antisépticos, colorantes, tampones, materiales perfumados, aromatizantes, diluyentes, aglutinantes, reticulantes y/o conservantes, como también sus combinaciones.

10. Composición para ser utilizada según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la composición está contenida en un contenedor, en especial un dispositivo de aplicación, con preferencia, en forma de una jeringa preferiblemente estéril.

50 11. Composición para ser utilizada según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que un catéter, en especial un catéter para vejiga urinaria o catéter para fístula se proporciona con la composición, en especial en donde la composición ha sido aplicada sobre una sección del catéter introducible o insertable en un lumen corporal, en especial en la vía urinaria o en una fístula artificial para la evacuación de la orina.

12. Composición según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que la composición se encuentra presente en un kit, en especial un sistema de cateterización, en donde el kit comprende como elementos

espacialmente separados, por una parte, un catéter, en especial un catéter para vejiga urinaria o un catéter para fístula, y, por otra parte, una composición para ser utilizada según una de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición ha sido introducida en un contenedor.