

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 702 292**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61K 9/06** (2006.01)

**A61K 47/44** (2007.01)

**C11D 3/48** (2006.01)

**A61K 31/4425** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2013 E 13179624 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018 EP 2702983**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de una preparación semisólida que contiene bispiridinioalcano**

30 Prioridad:

**31.08.2012 DE 102012215511**

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

**28.02.2019**

73 Titular/es:

**L'AIR LIQUIDE, SOCIETE ANONYME POUR  
L'ETUDE ET L'EXPLOITATION DES PROCEDES  
GEORGES CLAUDE (100.0%)**

**75, Quai d'Orsay**

**75007 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BEHREND, SABINE;  
DETMANN, ANDREAS;  
RADISCHAT, NADINE y  
HAHN, MONA**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 702 292 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

Procedimiento para la preparación de una preparación semisólida que contiene bispiridinioalcano

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una preparación semisólida multifase que contiene diclorhidrato de octenidina en forma de una preparación de uso que es una pomada.

- 5 En el procedimiento, se disuelve previamente diclorhidrato de octenidina en glicerol, 1,2-propilenglicol o mezcla de los mismos.

La preparación de uso se aplica en particular a la membrana mucosa nasal para controlar patógenos multirresistentes y microorganismos Gram-negativos. Además, la invención se refiere a un kit que comprende la preparación semisólida (en particular, la preparación de uso).

- 10 El aumento del número de pacientes colonizados por, o infectados con, cepas de *Staphylococcus aureus* multirresistentes (MRSA) es uno de los grandes problemas clínicos y epidemiológicos a nivel mundial. *Staphylococcus aureus* son bacterias que pertenecen a la flora normal de la piel y las membranas mucosas humanas. Más frecuentemente, son las membranas mucosas de la faringe y del vestíbulo de la nariz los que se colonizan. Aproximadamente el 20% de la población en la República Federal de Alemania resulta colonizada permanentemente, y el 60% colonizada de manera intermitente, con estafilococos. Aproximadamente, del 0,3 al 5% de la población en Alemania son portadores de MRSA.

- 15 Los estafilococos se transmiten predominantemente por medio del contacto directo, en el campo de la medicina, principalmente por medio de las manos de los pacientes y el personal. El microbio inocuo sobre la piel puede, por medio de lesiones, operaciones, otros procedimientos médicos invasivos u alteraciones del sistema inmunitario, penetrar en el cuerpo humano y provocar, entre otros, infecciones de las heridas, partes blandas o huesos, endocarditis, neumonía o septicemia mortal.

- 20 Las pomadas (latín: *unguenta*) son preparaciones semisólidas para untar específicas que se pretende que se empleen mediante aplicación a la piel o frotamiento sobre la piel. Consisten en una o más bases de pomada. Como norma, las pomadas son prácticamente anhidras. Tienen ventajas respecto a otras formas farmacéuticas en particular cuando se aplican al área de la membrana mucosa, tal como, por ejemplo, la nariz, puesto que no secan la nariz, y se adhieren bien a la aplicación establecida, en particular cuando la pomada es lo que se conoce como una base de absorción. Una base de absorción es un sistema que puede adsorber agua. Como norma, esto se logra añadiendo emulsionantes específicos. Pueden estar presentes sustancias farmacológicas en la base en forma disuelta (pomadas de disolución) o en forma suspendida (pomadas de suspensión) (Rudolf Voigt, Pharmazeutische Technologie [Pharmaceutical Technology], 11ª edición, página 383). En cambio, los polvos son formas inadecuadas como formas farmacéuticas en el área de mucosa nasal porque secan la nariz.

Las preparaciones que se usan para eliminar MRSA de la zona nasofaríngea son aquellas basadas en mupirocina (ácido pseudomónico A).

- 35 El documento EP 0 231 621 A describe un producto farmacéutico tópico que contiene ácido pseudomónico y sus sales o ésteres. El documento WO 95/10999 A da a conocer una composición que comprende un agente terapéutico en una base de crema, la base de crema que comprende del 45 al 60% en peso de aceite mineral, del 5 al 15% en peso de alcoholes grasos o ésteres grasos, del 4 al 8% en peso de éter de polioxietileno o tensioactivo de éster y del 20 al 35% en peso de agua. El documento WO 98/05313 A se refiere a una composición que contiene mupirocina y clorhexidina. El documento WO 99/54048 A describe un procedimiento y un dispositivo para micronizar especialmente mupirocina de calcio cristalino deshidratada preferida.

Sin embargo, las infecciones con bacterias Gram-negativas, bacterias anaerobias y especies de *Enterococcus* no pueden tratarse con mupirocina. El uso de antibióticos tales como mupirocina implica el riesgo de que las bacterias desarrollen resistencia. El uso prolongado de Turixin puede, por tanto, significar que la terapia falla.

- 45 El enfoque alternativo en el caso de resistencia a mupirocina es controlar MRSA con preparaciones basadas en povidona-yodo al 1,25% (PVP-yodo). Sin embargo, el uso de PVP-yodo puede dar como resultado alergias. Además, PVP-yodo puede absorberse. La absorción es una función del área sobre la que se usa PVP-yodo, la cantidad aplicada y la frecuencia de uso. Según la dosis aplicada o el área expuesta, pueden alcanzarse las concentraciones de yodo que son críticas para la tiroides hipotiroidea y, bajo determinadas circunstancias, incluso para una tiroides eutiroidea. Cuando se usan yodóforos, por tanto, deben considerarse las contraindicaciones de las enfermedades de la tiroides hipertiroidea y la hipersensibilidad al yodo.

- 50 Se conoce a partir de N. Slood, J. Siebert y U. Höffler (Zbl. Hyg. Umweltmed. 202 (1999), págs. 513-523) que un lavado corporal con una disolución acuosa que contiene diclorhidrato de octenidina (un bispiridinioalcano, a continuación en el presente documento abreviado a "octenidina") y fenoxietanol pueden formar parte de una terapia contra MRSA, para ser precisos en combinación con el uso de mupirocina en la nariz. El lavado corporal puede tener efectos secundarios, más precisamente enrojecimiento de la piel (véase también U. Rohr, C. Mueller, M. Wilhelm, G. Muhr y S. Gatermann (Journal of Hospital Infection (2003) 54, págs. 305-309). Por tanto, también hubo la necesidad

de una preparación y un método para controlar MRP sin estos efectos secundarios.

El documento WO 2006/029255 A2 describe composiciones antimicrobianas y procedimientos para su preparación. Las composiciones pueden aplicarse a membranas mucosas. El antiséptico catiónico previsto es, entre otros, octenidina. Sin embargo, un procedimiento para la preparación de una formulación que contiene octenidina no se describe en el documento WO 2006/029255.

El documento DE 10 2010 044 785 A1 da a conocer preparaciones que se basan en una microemulsión con un contenido en octenidina como coemulsionante. Las preparaciones se emplean como formulaciones de desodorante, mejorando la octenidina la transparencia de las microemulsiones. El documento DE 10 2010 044 787 A1 mantiene que la octenidina no es eficaz en microemulsiones con un bajo contenido en sustancias activas, y que o bien el contenido en sustancia activa puede aumentarse o bien que, según la enseñanza del documento DE 10 2010 044 787 A1, el producto debe formularse como una macroemulsión.

El documento DE 10 2005 045 145 A1 además da a conocer preparaciones semisólidas (tales como pomadas) que contienen diclorhidrato de octenidina (un bispiridinioalcano, a continuación en el presente documento abreviado a octenidina), por ejemplo en forma de una pomada. En principio, los bispiridinioalcanos serían adecuados como sustancias activas para controlar MRSA. Sin embargo, la base de pomada en el documento DE 10 2005 045 145 A1 contiene una mezcla de alcoholes de cera de lana. Por ejemplo, Eucerit® (Beiersdorf AG, Hamburgo, República Federal de Alemania) es una mezcla de alcoholes alifáticos (alcoholes con longitudes de cadena de desde C<sub>18</sub> hasta C<sub>20</sub>, dioles con longitudes de cadena de desde C<sub>16</sub> hasta C<sub>26</sub>) y esteroides, con un contenido en colesterol de al menos el 30%. Los alcoholes de cera de lana contienen ocasionalmente residuos de pesticida y pueden desencadenar alergias y son, por tanto, indeseables.

El saneamiento ventajoso y a largo plazo del cuerpo en el caso de infección por MRSA sólo es ventajoso cuando se emplea un concepto global para el tratamiento antiséptico (véase, N.-O. Hübner *et al.*, Sanierung von MRSA-positiven Patienten [saneamiento de pacientes positivos a MRSA], en *Arzneimittel-therapie* 2009; 27:171 a 7). El concentrado de pomada nasal de octenidina descrito en el mismo comprende el 2,0% en peso de octenidina, el 60,0% en peso de alcoholes de cera de lana, el 5,0% en peso de alcohol cetilesteárico y el 33,0% en peso de parafina líquida blanda. Para preparar la pomada, se formula una (1) parte en peso del concentrado junto con 9 partes en peso de vaselina. El gel para heridas Octenilin comprende el 0,05% en peso de octenidina, el 9,95% en peso de propilenglicol, el 2,5% en peso de hidroxietilcelulosa y el 87,5% en peso de agua totalmente desmineralizada.

El bispiridinioalcano usado en la formulación de la presente invención es diclorhidrato de octenidina.

Por tanto, era un objeto de la presente invención proporcionar una preparación antiséptica basada en bispiridinioalcano, por medio de la cual puede controlarse MRSA eficazmente, en particular también en la nariz. Se pretende que la preparación se tolere bien, es decir, no deberían producirse reacciones de hipersensibilidad en la mucosa nasal (en otras palabras, la preparación no debe contener necesariamente alcoholes de cera de lana). Se pretende que la preparación pueda formularse según se desee, en otras palabras, incluyendo como preparación lipófila, si se desea. Además, debe permitir el control de una amplia variedad de microbios Gram-negativos y patógenos multirresistentes (MRP), en particular productores de MRSA y ESBL. Además, se pretende que la preparación pueda absorber agua de la secreción nasal, que es importante por motivos fisiológicos. Un desafío particular era, además, formular el sistema con un bajo contenido en agua. Esto es importante para que el sistema sea aún capaz de absorber la secreción nasal mientras se adhiere aún bien a la mucosa nasal.

Por tanto, otro objeto era también proporcionar una posibilidad de incorporar una sustancia activa relativamente hidrófila (bispiridinioalcano) en una preparación (opcionalmente lipófila) de tal manera que la preparación tiene una suficiente actividad antimicrobiana. Normalmente, con este fin, se incorporaría la sustancia activa en una base de pomada en forma finamente suspendida. En un ejemplo de una fórmula con bispiridinioalcano (octenidina), que se había micronizado hasta tan poco como 10 µm, sin embargo, experimentos preliminares han demostrado que la actividad antimicrobiana de una preparación que contiene bispiridinioalcano que se había incorporado en forma micronizada es insuficiente.

De manera sorprendente, se logró el objeto disolviendo previamente el bispiridinioalcano en un componente de la preparación.

Por tanto, ha surgido que los objetos mencionados anteriormente y adicionales se logran mediante una preparación semisólida antiséptica en la que el bispiridinioalcano, disuelto completamente en el disolvente, se ha incorporado. Cuando se aplica a la mucosa nasal, esta preparación semisólida tiene al menos una actividad igualmente buena contra MRP como la preparación a base de mupirocina conocida y comercializada como Turixin®. Fue sorprendente que las preparaciones semisólidas según la invención tienen una buena actividad porque, tal como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, se supone habitualmente que las pomadas de suspensión tienen una mejor actividad que las pomadas de disolución. Por tanto, Bauer-Frömming-Führer describe en *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie* [libro de texto de tecnología farmacéutica], 8ª edición, 2006, pág. 288, que las sustancias activas de una pomada de suspensión se absorben habitualmente mejor en la piel que aquellas de una

pomada de disolución, que los autores atribuyen a la presencia de más datos favorables para el coeficiente de distribución. Además, se reivindica que puede lograrse una tasa de penetración más constante a partir de pomadas de suspensión puesto que la sustancia activa no disuelta continúa disolviéndose en la base al mismo punto que la sustancia activa disuelta penetra en la piel.

5 La invención por tanto se refiere a un procedimiento para preparar una preparación semisólida multifase en forma una pomada que contiene diclorhidrato de octenidina, en la que:

i) se disuelve diclorhidrato de octenidina en un disolvente seleccionado de entre 1,2-propilenglicol, glicerol y mezclas de los mismos, para preparar una disolución del 0,01% al 5% en peso de diclorhidrato de octenidina, basándose en el peso de la disolución (fase I),

10 ii) se proporciona un emulsionante con un HLB<8 junto con una fase lipídica (fase II),

iii) las fases I y II se calientan por separado a una temperatura desde 50°C hasta 100°C,

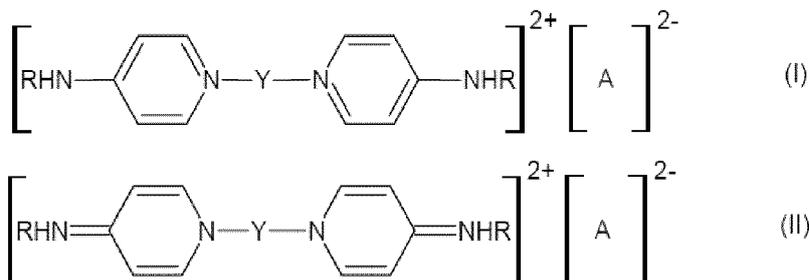
iv) la fase I se incorpora en la fase II, de modo que la razón en peso entre la fase I y la fase II se sitúa entre 1:99 y 20:80 y

v) si es apropiado, la mezcla se homogeneiza.

15 En este contexto, la expresión "disolución" con respecto a la etapa a) del procedimiento según la invención se refiere a la preparación de una mezcla de líquido homogénea, es decir el bispiridinioalcano se disuelve completamente en el disolvente (o mezcla de disolvente).

Bispiridinioalcano

20 La expresión bispiridinioalcano comprende los bis[4-(amino sustituido)-1-piridinio]alcanos de las fórmulas generales (I) o (II) dados a conocer en el documento DE 27 08 331 C2



en las que

Y es un grupo alquileo que tiene de 4 a 18 átomos de carbono,

25 R representa un grupo alquilo que tiene de 6 a 18 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo que tiene de 5 a 7 átomos de carbono o el radical fenilo que está sustituido por un átomo de halógeno, y

A es un anión o varios aniones.

30 En sentido estricto, la definición mencionada anteriormente de A se aplica a aniones monovalentes y divalentes, pero A puede, por supuesto, ser también un anión polivalente, por ejemplo fosfato u ortosilicato. Además, la expresión bispiridinioalcano comprende los diversos prototipos de los compuestos de la fórmula (I) tal como, por ejemplo, tal como se divulga en el documento DE 196 47 692 A1.

35 Sin embargo, en todas las realizaciones de la invención el bispiridinioalcano es diclorhidrato de octenidina (R = n-octilo, Y = n-decenilo; A = 2 x Cl, a continuación en el presente documento "octenidina"). Cantidades preferidas del bispiridinioalcano en la preparación semisólida según la invención son desde el 0,01 hasta el 1,0% en peso, preferiblemente desde el 0,02 hasta 0,5% en peso, más preferiblemente desde el 0,03 hasta el 0,3% en peso, incluso más preferiblemente desde el 0,04 hasta el 0,1% en peso, tal como, por ejemplo, el 0,05% en peso.

40 Preferiblemente, la temperatura en la etapa a) es de desde 50 hasta 100°C, en particular desde 55 hasta 90°C, por ejemplo desde 60 hasta 85°C, tal como desde 65 hasta 80°C. El disolvente para el bispiridinioalcano en la etapa a) se selecciona de 1,2-propilenglicol, glicerol y mezclas de los mismos. Es evidente para un experto en la técnica que el disolvente debe ser compatible con los componentes de formulación adicional de modo que la preparación semisólida deseada puede formularse. La concentración del bispiridinioalcano de la disolución preparada en la etapa a) equivale a del 0,01 al 5% en peso, preferiblemente del 0,02 al 2% en peso, más preferiblemente del 0,05 al 1% en peso y en particular del 0,1 al 0,5% en peso, basándose en el peso de la disolución.

El procedimiento se sigue en el proceso según la invención de modo que, en la etapa b), el constituyente habitual adicional o los constituyentes habituales adicionales opcionalmente se lleva(n) a una temperatura en el intervalo de desde 50 hasta 100°C (preferiblemente desde 60 hasta 90°C, en particular desde 70 hasta 80°C) y la disolución del bispiridinioalcano de la etapa a) se añade entonces al/a los constituyente(s), añadiéndose la disolución preferiblemente a la misma temperatura. En este caso, la disolución de la etapa a) se lleva en primer lugar preferiblemente a la temperatura del/de el(los) constituyente(s) adicional(es) y entonces se añade a esta (misma) temperatura como el/los constituyente(s) restante(s).

En el proceso según la invención, se sigue un procedimiento en el que

i) se prepara la disolución del bispiridinioalcano (fase I),

10 ii) se proporciona al menos parte de al menos uno de los constituyentes habituales adicionales de una preparación semisólida (fase II),

iii) se calientan las fases I y II por separado,

iv) se incorpora la fase I en la fase II, y

v) si es apropiado, la mezcla se homogeneiza.

15 Las preparaciones semisólidas preferidas según la invención tienen buena capacidad de esparcimiento. La capacidad de esparcimiento se determina mediante el siguiente método:

a) se aplica 1,0 g de la sustancia de prueba (en el caso de emulsiones 0,5 g) a una lámina de vidrio (12 x 12 cm),

b) una segunda lámina de vidrio se superpone con precisión sobre la primera lámina de vidrio,

20 c) después de un breve tiempo de establecimiento de la segunda lámina, los bordes de las láminas se fijan de modo que se evita el desplazamiento de las láminas como resultado del posterior pesado, y

d) la lámina superior se pesa durante 10 segundos con un peso de 350 g.

Entonces, la extensión de la zona comprimida de emulsión o de pomada ovalada entre las dos láminas (vista desde arriba) se determina en dos posiciones (a un ángulo de 90° entre sí). La capacidad de esparcimiento se proporciona entonces en mm. Cuanto mayor sea esta media, mejor será la capacidad de esparcimiento y, por tanto, la distribución.

La preparación semisólida está en forma de una preparación de uso. La preparación de uso se prepara según el procedimiento según la invención y contiene desde el 0,001 hasta el 0,1% en peso de bispiridinioalcano basándose en el peso total de la preparación. En otras palabras, la invención en realizaciones adicionales es una preparación de uso (en forma de una pomada) que contiene desde el 0,001 hasta el 0,1% en peso de bispiridinioalcano y cuya preparación incluye la disolución del bispiridinioalcano en disolvente. En este contexto, se prefiere que las preparaciones semisólidas según la invención (pomadas) comprendan menos del 10% en peso de agua, basándose en su peso. Una preparación preferida contiene menos del 5% en peso de agua, más preferiblemente menos del 3% en peso de agua, tal como menos del 2% en peso de agua. Una preparación especialmente preferida está libre esencialmente de agua añadida, es decir, contiene sólo la pequeña cantidad de agua que conlleva el uso de los constituyentes restantes de la preparación semisólida. Las preparaciones preferidas están libres de alcoholes de cera de lana. Además, se prefiere que la preparación según la invención comprenda menos del 20% en peso de disolvente basándose en el peso total de la preparación. Especialmente preferidas son las preparaciones semisólidas según la invención que están libres de antibióticos. Además, las preparaciones semisólidas preferidas son aquellas que no contienen ninguno de los espesantes habituales tales como derivados de celulosa, xantanos, pectinas, poliácridatos, gelatina o agar. La preparación semisólida (en particular, la preparación de uso, tal como pomada) está presente como una realización de múltiples fases. Como realización de múltiples fases (preferiblemente de dos fases), también incluye una fase lipídica además de la fase en la que el bispiridinioalcano se ha disuelto previamente. Los constituyentes de la fase lipídica son preferiblemente vaselina, parafina líquida, triglicéridos y mezclas de los mismos. Lípidos adicionales de la fase lipídica pueden ser, por ejemplo, cera de abeja, grasas duras, ceras duras, parafina dura y grasa de cerdo.

La razón en peso entre la disolución preparada en la etapa a) y los constituyentes adicionales añadidos en la etapa b) (preferiblemente una fase lipídica) es de, en este contexto, preferiblemente desde 1:99 hasta 20:80, preferiblemente desde 2:98 hasta 15:85, tal como desde 5:95 hasta 10:90. El disolvente equivale preferiblemente a desde el 1 al 15% en peso, pero preferiblemente del 7 al 12% en peso, especialmente de manera preferible de aproximadamente el 10% en peso, basándose en el peso de la preparación semisólida. Además, es posible formular una preparación semisólida ventajosa según la invención con la ayuda de emulsionantes, en particular emulsionantes con un valor de HLB (HLB = equilibrio hidrófilo-lipófilo) de < 8. El emulsionante se incorpora junto con los constituyentes añadidos en la etapa b), y no se introduce emulsionante en la fase preparada en la etapa a). Ejemplos de emulsionantes se seleccionan entre ésteres (parciales) de (poli)glicerol, por ejemplo glicerol (mono, di,

tri) [adipato, alcanato (C<sub>8</sub>, C<sub>10</sub> y C<sub>18</sub>), isoestearato], diisoestearato de triglicerol, 2-dipolihidroxiestearato de poliglicerilo, oleato de glicerilo, laurato de sorbitano y acetato de cetilestearilo.

En todas las realizaciones de la invención, se prefiere que la preparación semisólida (en particular preparación de uso, tal como pomada) no comprenda ningún alcohol C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>.

5 La preparación semisólida según la invención (en particular preparación de uso, tal como pomada) puede comprender además antioxidante. Ejemplos de antioxidantes se dan a conocer en el documento DE 10 2008 011 691 A1. Antioxidantes que están presentes preferiblemente y que actúan según la invención como estabilizadores para bispiridinioalcanos son acetilcisteína, 3-terc-butil-4-hidroxianisol, 2,6-di-terc-butil-p-cresol, tert-butilhidroquinona, ácido cafeico, ácido clorogénico, cisteína, clorhidrato de cisteína, decilmercaptometilimidazol, diamilhidroquinona, di-terc-butilhidroquinona, tiopropionato de dicetilo, trioleato de digalóilo, tiopropionato de dilaurilo, tiopropionato de dimiristilo, metilsilanol de tocoferildioleilo, disulfato de sodio-rutinilo, tiopropionato de diestearilo, tiopropionato de ditridecilo, galato de dodecilo, ácido eritóbico, ferulato de etilo, ácido ferúlico, hidroquinona, p-hidroxianisol, clorhidrato de hidroxilamina, sulfato de hidroxilamina, tioglicolato de isoctilo, ácido kójico, madecasicósido, succinato de metoxi-PEG-7-rutinilo, ácido nordihidroguaiarético, galato de octilo, ácido feniltioglicólico, floroglucinol, galato de propilo, ácido rosmarínico, rutina, eritorbato de sodio, tioglicolato de sodio, furfural de sorbitilo, tioglicol, tioglicolamida, ácido tioglicólico, ácido tioláctico, ácido tiosalicílico, tocopheret-5, tocopheret-10, tocopheret-12, tocopheret-18, tocopheret-50, tocofersolán, tocoferol (por ejemplo vitamina E) y sus derivados (por ejemplo derivados de vitamina E tales como acetato de vitamina E, linoleato de vitamina E, nicotinato de vitamina E y succinato de vitamina E), o-tolilbiguanida, tris(nonilfenil)fosfito, dexpanthenol, ácidos alfa-hidroxicarboxílicos (por ejemplo ácido glicólico, ácido láctico, ácido mandélico) y sus sales, ésteres p-hidroxibenzoicos (por ejemplo sus ésteres metílicos, etílicos, propílicos o butílicos), dimetiloldimetilhidantoína, N-acilaminoácidos y sus sales (por ejemplo N-octanoilglicina, Lipacide C8G), ácido ascórbico e hinoktiol.

Los tocoferoles son antioxidantes particularmente eficaces según la invención. Además, los tocoferoles son antioxidantes particularmente deseables con respecto a los usos de las preparaciones según la invención, que se asocian con disposiciones legales rigurosas y con ensayos de toxicidad, en la preparación de cosméticos y productos farmacéuticos.

Están presentes tocoferoles en aceites vegetales. Particularmente ricos en tocoferoles son aceites de semillas de soja, trigo, maíz, arroz, algodón, alfalfa y nueces, frutas y verduras tales como frambuesas, legumbres, hinojo, pimentón y apio.

30 La acción fisiológica de los tocoferoles se basa en sus propiedades como eliminadores de radicales libres. Por tanto, los tocoferoles, cuando se usan según la invención como antioxidantes y, por tanto, también pasan en pequeñas cantidades en las preparaciones que contienen bispiridinioalcano, pueden actuar por sí mismos como antioxidantes fisiológicamente activos incluso en la membrana celular y en lipoproteínas. Alfa-tocoferol (vitamina E, factor de antiesterilidad) es el tocoferol natural más eficaz fisiológicamente y más extendido.

35 Aunque los tocoferoles usados pueden ser de origen sintético, pueden usarse tocoferoles de origen natural. Es posible usar enantiómeros estéricamente uniformes o mezclas enantioméricas de tocoferoles; por consiguiente, para la derivatización a acetato, succinato, linoleato o nicotinato, es posible usar tocoferoles de origen natural y/o sintético y enantiómeros estéricamente uniformes o mezclas de tocoferoles (en particular alfa-tocoferol).

40 Estabilizadores empleados según la invención se seleccionan preferiblemente entre  $\alpha$ -tocoferol, 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (BHT), acetato de tocoferol, 2-terc-butil-4-hidroxianisol y/o 3-terc-butil-4-hidroxianisol (BHA), galato de dodecilo y ácido ascórbico. Estabilizadores preferidos son vitamina E, derivados de vitamina E, BHA, BHT y galato de alquilo, o combinaciones de estas sustancias, en particular  $\alpha$ -tocoferol y BHT.

45 Normalmente, la preparación según la invención se prepara de tal manera que el bispiridinioalcano se disuelve en el disolvente. Después de eso, los constituyentes adicionales que pueden estar presentes se añaden, por ejemplo los constituyentes de la fase lipídica. Por ejemplo, los constituyentes de la fase lipídica y cualquier emulsionante pueden fundirse juntos, y la disolución del bispiridinioalcano puede añadirse a la masa fundida. Un uso especialmente preferido de las preparaciones según la invención es el tratamiento antiséptico de la nariz, especialmente preferible contra MRP (por ejemplo MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) y otros microbios multiresistentes, tales como ESBL). Por consiguiente, un aspecto adicional de la invención se refiere a la preparación para su uso para controlar microbios Gram-negativos y MRP, específicamente MRSA y ESBL, en particular ESBL o MRSA. Se prefiere aplicar la preparación a la mucosa nasal.

50 Finalmente, la invención se refiere a un kit para controlar microbios Gram-negativos y MRP, en particular MRSA y ESBL. Un kit según la invención para la semitación completa de portadores de MRP comprende, además de la preparación semisólida según la invención (la formulación de uso en forma de una pomada) al menos uno de lo siguiente:

(1) un enjuague para la cavidad orofaríngea,

(2) una loción de lavado corporal,

- (3) una o más toallitas para aplicar la preparación de uso, tal como pomada y/o los componentes (1) y/o (2),
- (4) un desinfectante de superficies para desinfectar el entorno de pacientes desinfectados,
- (5) un desinfectante de manos y
- (6) instrucciones de uso para el saneamiento de MRP.

5 Un enjuague preferido para la cavidad orofaríngea (1) se da a conocer en los documentos DE 10 2006 051 891 A1 y DE 10 2008 011 691 A1. Se prefiere que este enjuague comprenda lo siguiente:

- (a) octenidina en una cantidad de desde el 0,05 hasta el 0,3% en peso, tal como del 0,1 al 0,2% en peso,
- (b) glicerol (85% de concentración) en una cantidad de desde el 0,3 hasta el 1,0% en peso, tal como, por ejemplo, el 0,5% en peso,

10 (c) gluconato de sodio en una cantidad de desde el 0,2 hasta el 0,6% en peso, tal como, por ejemplo, el 0,4% en peso,

- (d) sucralosa en una cantidad de desde el 0,05% en peso hasta el 0,2% en peso, tal como el 0,1% en peso,

(e) tensioactivo no iónico (en particular macrogolglicerolhidroxiestearato-40 EO) en una cantidad de desde el 1% en peso hasta el 3% en peso, tal como, por ejemplo, el 1,75% en peso,

15 (f) aroma en una cantidad de desde el 0,3% en peso hasta el 1,0% en peso, tal como, por ejemplo, el 0,5% en peso,

- (g) BHT en una cantidad de desde el 0% en peso hasta el 0,6% en peso, tal como del 0% en peso al 0,04% en peso,

(h) ácido cítrico en una cantidad de desde el 0,05% en peso hasta el 0,2% en peso, tal como, por ejemplo, el 0,1% en peso,

20 (i) tampón en una cantidad de desde el 0,1% en peso hasta el 1,0% en peso, tal como del 0,2% en peso al 0,8% en peso, y

- (j) agua hasta el 100% en peso.

Un enjuague de este tipo (1) está presente a un pH de desde 5 hasta 8, tal como, preferiblemente, de 5,5 a 7,0.

En una realización adicional preferida, la loción de lavado (2) contiene

25 (a) octenidina en una cantidad de desde el 0,05 hasta el 1,0% en peso, preferiblemente del 0,1 al 0,5% en peso, tal como, por ejemplo, el 0,3% en peso,

(b) glicerol (85% de concentración) en una cantidad de desde el 0,3 hasta el 5,0% en peso, preferiblemente del 1,0 al 2,0% en peso, tal como, por ejemplo, el 1,3% en peso,

(c) tensioactivo no iónico (preferiblemente cocoato de glicerilo PEG-7) en una cantidad de desde el 0,5 hasta el 7,0% en peso, preferiblemente del 1,0 al 5,0% en peso, tal como, por ejemplo, el 2,5% en peso,

30 (d) óxido de amina (preferiblemente óxido de amidopropildimetilamina de ácido graso de coco al 35% de concentración = Rewominox B 204) en una cantidad de desde el 5,0 hasta el 60% en peso, preferiblemente desde el 20 hasta el 35% en peso, tal como, por ejemplo, el 28,6% en peso,

(e) derivado de urea (preferiblemente alantoína) en una cantidad de desde el 0,05 hasta el 0,5% en peso, preferiblemente desde el 0,1 hasta el 0,5% en peso, tal como, por ejemplo, el 0,2% en peso,

35 (f) espesante (preferiblemente hidroxietilcelulosa) en una cantidad de desde el 0,1 hasta el 3,0% en peso, preferiblemente desde el 0,5 hasta el 2,0% en peso, tal como, por ejemplo, el 1,0% en peso,

(g) ácido orgánico (preferiblemente ácido láctico) en una cantidad de desde el 0,1 hasta el 3,0% en peso, preferiblemente del 0,5 al 2,0% en peso, tal como, por ejemplo, el 0,9% en peso, y

- (h) agua hasta el 100% en peso.

40 Para preparar la loción de lavado, los constituyentes (a) a (e) y (h) se combinan y se disuelven formando una disolución transparente. Entonces, el espesante (f) se esparce, y se continúa la agitación hasta que se ha formado una disolución viscosa transparente. Entonces, se añade el ácido orgánico (g) y, si es apropiado, se ajusta el pH de desde 4,8 hasta 5,0.

45 Las ventajas de la invención pueden observarse en particular a partir de los ejemplos a continuación. A menos que se especifique lo contrario, los porcentajes son en peso.

## Ejemplos

Softisan 649 = éster parcial de diglicerol con ácidos grasos de longitud de cadena media (ácido isoesteárico, ácido esteárico, ácido 1,2-hidroesteárico, ácido adípico), (CAS 130 905-60-1), Sasol Germany GmbH, Witten, República Federal de Alemania.

### 5 1. Método experimental:

Método experimental modificado para someter a prueba la actividad microbiana de la pomada nasal contra MRSA, análogo a: "RAPA: A novel *in vitro* method to evaluate antibactericidal skin cleansing products" (International Journal of Cosmetic Science 2010, 32, 107-116).

Configuración experimental:

10 Se inoculó una placa de CSA (CSA = agar de digestión con caseína de soja) con 0,1 ml de suspensión bacteriana y se sembró en placa hasta que se secó completamente. Antes del procesamiento adicional, las placas de agar se dejaron en reposo durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las preparaciones de prueba las absorbe completamente el agar.

15 El organismo de prueba usado fue una cepa de MRSA de la DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen [German Collection of Microorganisms and Cell Cultures], Braunschweig, República Federal de Alemania) (*Staphylococcus aureus* ATCC 33592). El recuento bacteriano inicial de las suspensiones bacterianas se ajustó tal como sigue:  $2 \times 10^5$  UFC/ml. En cada caso, se distribuyeron 0,05 ml de pomada de las formulaciones a continuación en el presente documento sobre las placas de agar inoculadas, usando un dedo y un guante estéril. Las muestras se distribuyeron desde el centro hacia la totalidad de la placa hasta que la placa estaba completamente húmeda (en el plazo de aproximadamente 10-15 segundos).

### 20 2. Ejemplo A

Formulación	A1	A2	A (placebo)
Octenidina, %	0,05	0,05	-
Glicerol 100%, %	4,95	4,95	5,00
Softisan 649, %	2,00	2,00	2,00
Vaselina, %	93,00	93,00	93,00
Preparación	Se disuelve octenidina en el glicerol, y entonces la disolución se incorpora en Softisan y vaselina	Triturar octenidina con la mezcla de Softisan y vaselina, calentar el glicerol por sí solo y añadir	

25 El ejemplo A2 es un ejemplo comparativo. El ejemplo A (placebo) no se encuentra dentro del alcance de las reivindicaciones.

La evaluación se lleva a cabo por medio de documentación fotográfica.

#### b) Resultados:

Los resultados se muestran en la figura 1.

Evaluación:

30 Tal como puede observarse a partir de la documentación fotográfica, disolver previamente la sustancia activa, diclorhidrato de octenidina, mejora la actividad de la pomada en comparación con la pomada de suspensión que contiene octenidina.

### 3. Ejemplo B

Formulación	B1 (placebo)	B2	B3	B4	B5	B6	B7 (placebo para B6)	B8 (Turixin)	B9
Octenidina, %	-	0.05	0.05 (5 µm)	0.05 (10 µm)	0.05 (50 µm)	0.05	-	-	0.05
1,2-Propilenglicol, %	-	-	-	-	-	4.95	4.95	-	-
Glicerol 100%, %	-	-	-	-	-	-	-	-	1.95
Softisan 649, %	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	-	2.00
Vaselina, %	98.05	98.00	98.00	98.00	98.00	93.00	93.05	-	96.00
UFC/placa	611	283	125	54	164	2	577	0	2
Log	2.79	2.45	2.1	1.73	2.21	0.3	2.76	0	0.3
RF basado en el blanco	0.04	0.38	0.73	1.1	0.62	2.53	0.07	2.83	2.53

Formulación	B10	B11	B12	B13 (blanco)
Octenidina, %	-	0.05	-	-
Glicerol 100%, %	1.95	4.95	4.95	-
Softisan 649, %	2.00	2.00	2.00	-
Vaselina, %	96.05	93.00	93.05	-
UFC/placa	481	4	545	672
Log	2.68	0.6	2.74	2.83
RF basado en el blanco	0.15	2.23	0.09	0

Las formulaciones B1-B5, B7, B8, B10, B12 y B13 no están dentro del alcance de las reivindicaciones. La cantidad aplicada fue en cada caso de 0,10 ml.

La evaluación se realizó por medio de documentación fotográfica, seguido por recuento de las UFC en cada placa y cálculo de los factores RF basado en el blanco (placa B13).

5 Resultados:

Los resultados se muestran en las figuras 2 a 4.

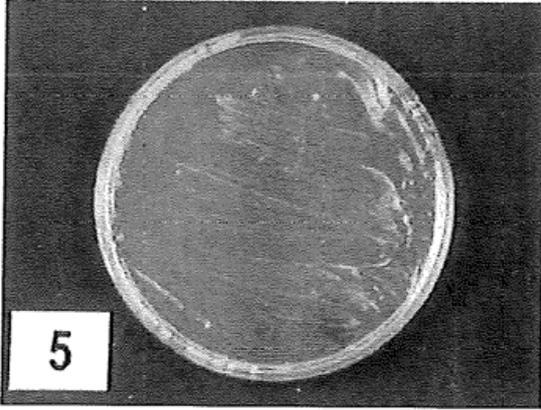
Evaluación:

- 10 La placa de Turixin muestra dos microbios, pero no son MRSA, la placa de Turixin contiene cero (0) microbios. Esta da como resultado un valor de RF de 2,83. Este valor de RF no se obtiene con las pomadas de suspensión que contienen octenidina solo (placas B2-B5); los valores de RF están entre 0,38-1,10. Las pomadas de disolución funcionan generalmente mejor que las pomadas de suspensión. La formulación B6, que contiene el 4,95% de propilenglicol, tiene un valor de RF de 2,53 y por tanto se acerca a la actividad de Turixin. Sólo crecen dos microbios sobre la placa. La actividad de formulaciones que contienen glicerol (B9 y B11) es buena también; sólo crecen dos y cuatro microbios, respectivamente. Los valores de RF ascienden hasta 2,53 (B9) y 2,23 (B11).
- 15 Por tanto, se obtiene una actividad que es aproximadamente igual de buena con las pomadas de disolución en comparación con Turixin. La actividad de las pomadas de suspensión es claramente peor.

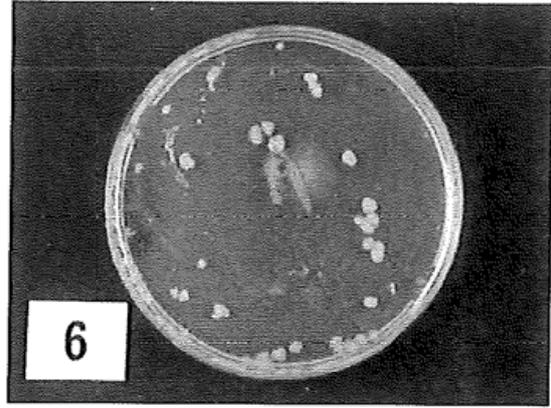
**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento para preparar una preparación semisólida multifase en forma de una pomada que contiene diclorhidrato de octenidina, en el que:
- 5 i) se disuelve diclorhidrato de octenidina en un disolvente seleccionado de entre 1,2-propilenglicol, glicerol y mezclas de los mismos, para preparar una disolución del 0,01% al 5% en peso de diclorhidrato de octenidina, basándose en el peso de la disolución (fase I),
- ii) se proporciona un emulsionante con un HLB<8 junto con una fase lipídica (fase II),
- iii) las fases I y II se calientan por separado a una temperatura desde 50°C hasta 100°C,
- 10 iv) la fase I se incorpora en la fase II, de modo que la razón en peso entre la fase I y la fase II se sitúa entre 1:99 y 20:80 y
- v) si es apropiado, la mezcla se homogeneiza.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la concentración de diclorhidrato de octenidina en la disolución preparada en la etapa i) se sitúa entre el 0,02 y el 2% en peso, basándose en el peso de la disolución.
- 15 3. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la razón en peso entre la fase I y la fase II se sitúa entre 2:98 y 15:85.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la fase lipídica comprende vaselina, parafina líquida, triglicéridos o mezclas de los mismos y uno o más emulsionantes con un valor de HLB de < 8, seleccionado entre glicerol (mono, di, tri) [adipato, alcanoato (C<sub>8</sub>, C<sub>10</sub> y C<sub>18</sub>), isoestearato], ésteres de poliglicerilo, laurato de sorbitano y acetato de cetilestearilo y mezclas de los mismos.
- 20

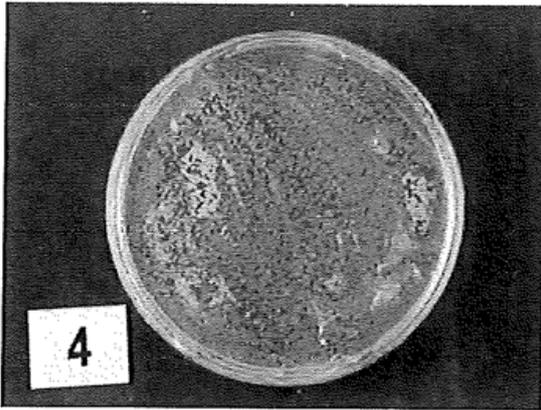
Figura 1



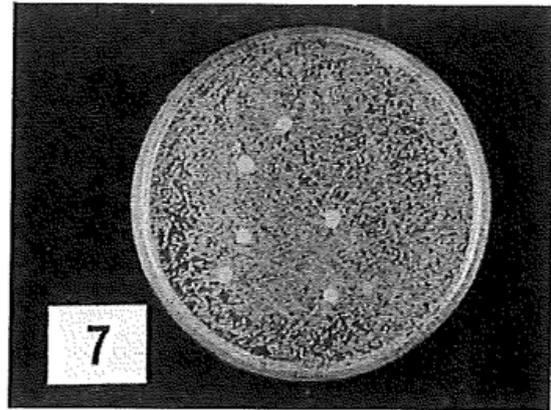
A1 (disuelto)



A2 (en suspensión)

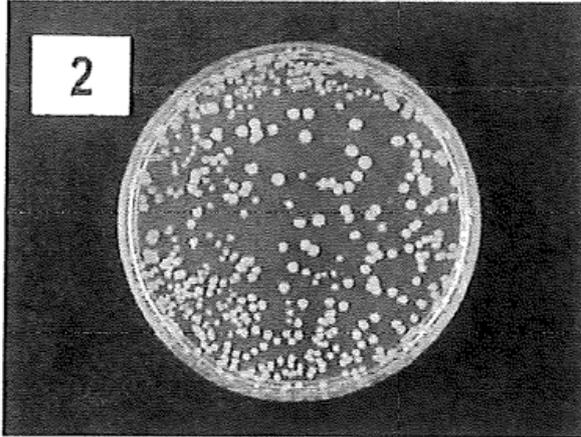


A (Placebo)

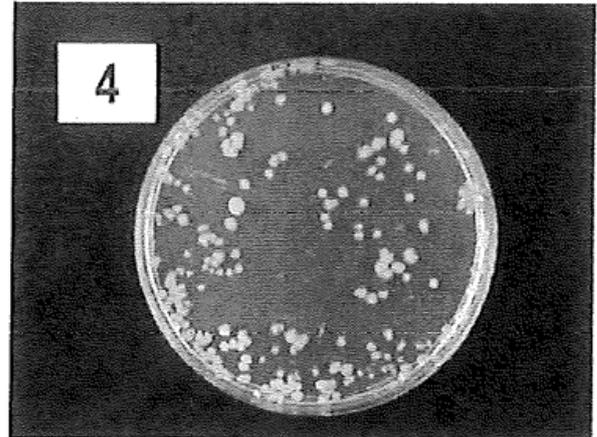


A (blanco: recuento bacteriano inicial  $2 \times 10^5$  UFC/ml)

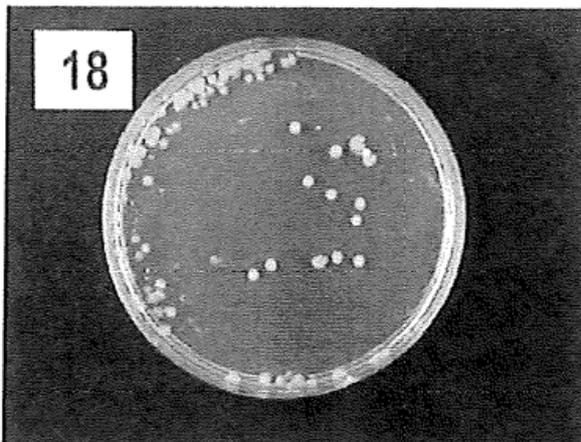
Figura 2



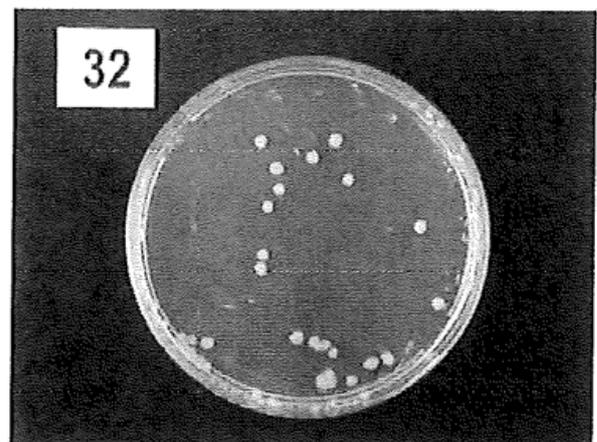
0.10 ml B1



0.10 ml B2

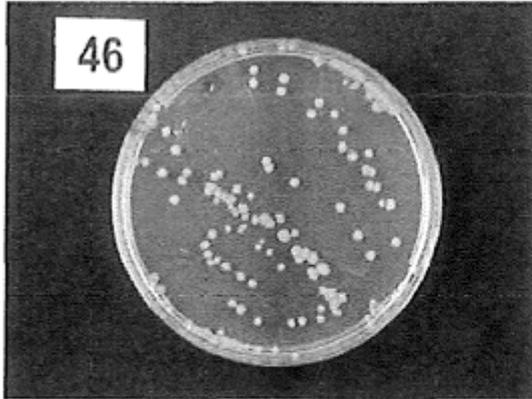


0.10 ml B3

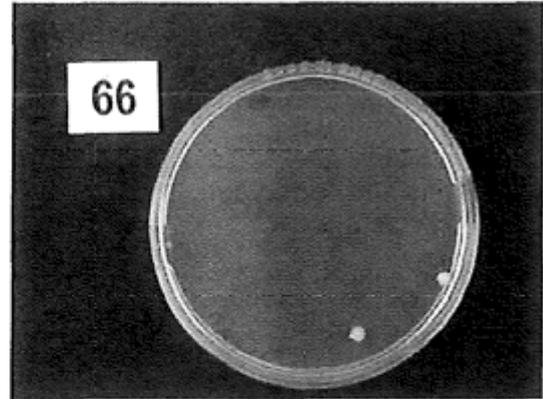


0.10 ml B4

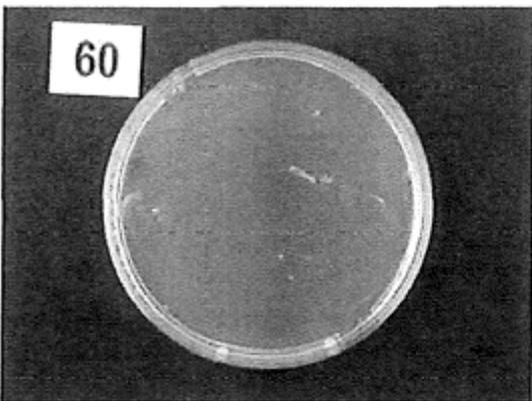
Figura 3



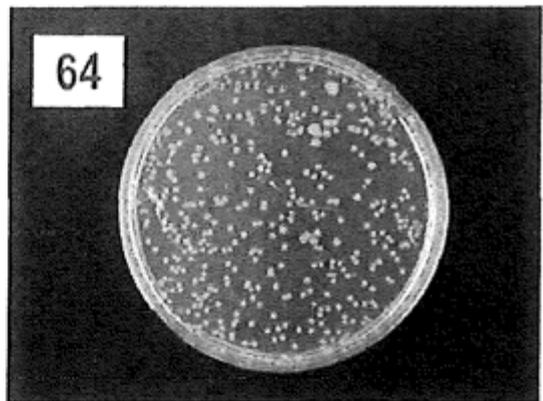
0.10 ml B5



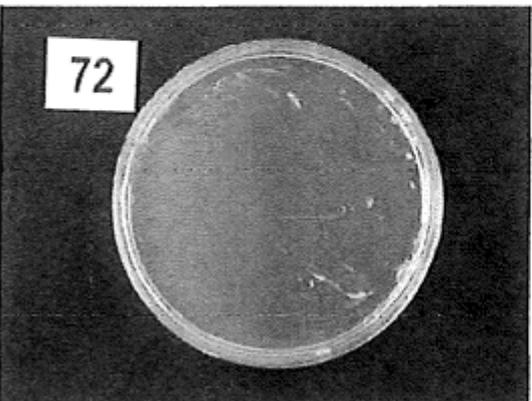
0.10 ml Turixin (B8)



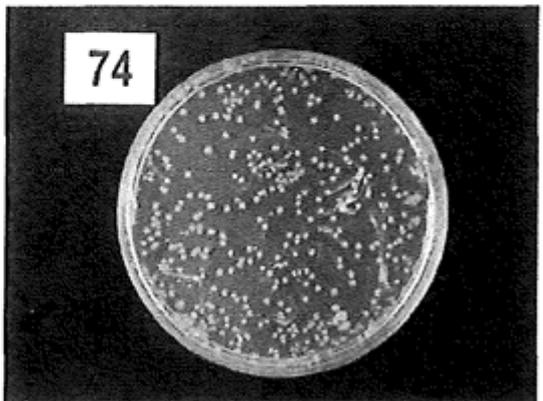
0.10 ml B6



0.10 ml B7 (Placebo para B6)

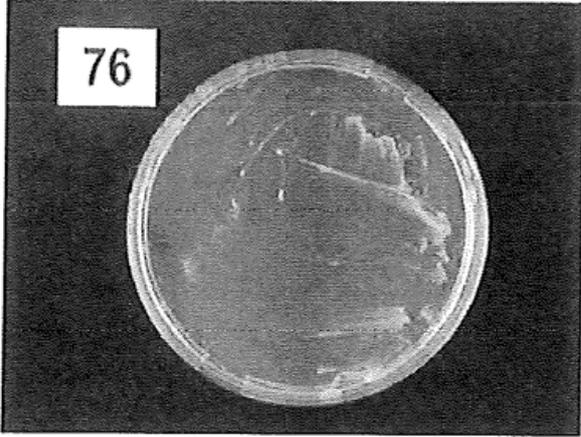


0.10 ml B9

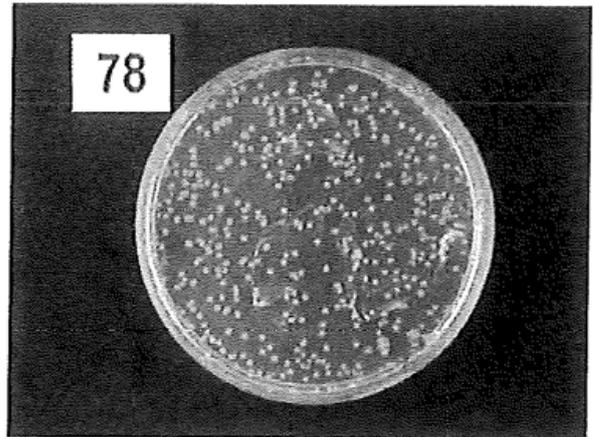


0.10 ml B10

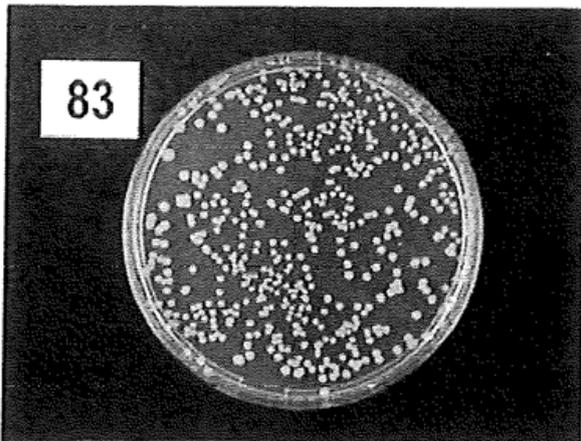
Figura 4



0.10 ml B11



0.10 ml B12



Blanco (B13)