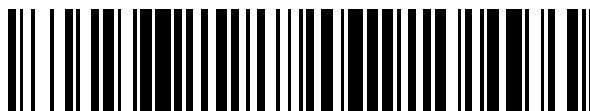


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 711 128**

51 Int. Cl.:

A61K 31/185 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 33/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2016** **E 16155637 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018** **EP 3058945**

54 Título: **Composiciones y formulaciones farmacéuticas para aplicación tópica con efecto astringente y antimicrobiano**

30 Prioridad:

19.02.2015 IT MI20150243

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.04.2019

73 Titular/es:

HIANTIS S.R.L. (100.0%)
Via Sofonisba Anguissola, 2
20146 Milano, IT

72 Inventor/es:

ROMANO, PAOLO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 711 128 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y formulaciones farmacéuticas para aplicación tópica con efecto astringente y antimicrobiano

Campo de aplicación

La presente invención se refiere al campo de la industria farmacéutica.

- 5 En particular, la invención se refiere a una formulación farmacéutica basada en acetato de aluminio dotada de efecto astringente y una acción antimicrobiana potenciada, y a una composición en polvo adecuada para producir dispersiones acuosas que contiene acetato de aluminio y dotada de efecto astringente y una acción antimicrobiana potenciada.

Técnica anterior

- 10 El acetato de aluminio es el componente clave de la disolución de Burow, tradicionalmente usada desde la mitad del siglo diecinueve por sus propiedades astringentes y antibacterianas.

La disolución de Burow se usa para el tratamiento de diversas enfermedades cutáneas, incluyendo tumefacción, eccemas, eritemas, picaduras de insecto y hematomas, y en otología.

- 15 La farmacopea estadounidense describe un procedimiento para la preparación de disolución de Burow, que comprende la reacción de sulfato de aluminio, carbonato de calcio y ácido acético, para formar un acetato de aluminio básico y un precipitado de sulfato de calcio, que se retira mediante filtración. La adición posterior de ácido acético al filtrado proporciona la disolución de Burow.

En los Estados Unidos y en algunos otros estados, se comercializa una mezcla en polvo de acetato de calcio y sulfato de aluminio, dirigida a la preparación de la disolución de Burow.

- 20 La patente estadounidense 2 824 042 describe una composición a partir de la cual puede obtenerse una disolución de Burow, que es más estable al almacenamiento y al calor, sin la necesidad de una etapa de filtración. Dicha composición comprende acetato de aluminio dibásico estabilizado con ácido bórico, ácido acético y un acetato de metal alcalino.

- 25 Una composición de este tipo también puede comprender un cloruro de amonio cuaternario o una sal fenilmercúrica, que confiere a la composición propiedades microbiocidas y desodorizantes.

La disolución de Burow se prepara generalmente a una concentración del 13%, sin embargo, se diluye a menudo con agua antes de su aplicación a concentraciones hasta 10 veces más bajas.

- 30 La disolución de Burow a concentraciones del 1,3%, el 3,25% y 13% se ha sometido a prueba clínicamente en el tratamiento de otitis (Thorp MA, Gardiner IB, Prescott CA¹) y ha mostrado una acción antibacteriana a las tres concentraciones.

A partir de los datos notificados en la bibliografía (Thorp MA, Oliver SP, Kruger J, Prescott CA²), resulta que la disolución de Burow ejerce una acción antibacteriana hasta una concentración mínima del 0,08%.

- 35 La disolución de Burow se usa de manera bastante amplia en los Estados Unidos, donde está considerada por la FDA³ como un fármaco que tiene seguridad y eficacia reconocidas ("GRASE", es decir "generalmente reconocido como seguro y eficaz"), aunque en Europa su uso es mucho menos frecuente y se prefieren antisépticos más potentes, incluso si están dotados de un efecto astringente inferior o incluso nulo.

En realidad, la combinación de efectos astringentes y antibacterianos de la disolución de Burow sería muy útil en el tratamiento de determinadas enfermedades cutáneas en las que, aparte de la presencia de exudados, existe una suprainfección real o posible, tal como, por ejemplo, una de las eccematosas, bullosas o ulcerativas.

- 40 El documento KR 20120078810 A da a conocer una composición cutánea para uso externo que contiene dimetilsulfonilmetano y alumbre, para el tratamiento de alergia e inflamación y para promover la circulación sanguínea.

- 45 El documento JP H07 215838 A da a conocer un agente externo cutáneo compuesto por eritritol, un medicamento galénico de plantas y un componente de cobertura cutánea. El agente externo cutáneo contiene especialmente una o más clases de extractos naturales extraídos de *Eriobotrya japonisaca*, *Prunus persica*, *Aloe arborescens*, *Panax ginseng* y *Luffa cylindrica* como medicamento galénico de plantas. El agente externo cutáneo contiene una o más clases de grasas y aceites, una cera, un aceite de silicona o hidrocarbonado, un ácido graso, un alcohol superior, un aceite de éster, una goma, un polímero que tiene un peso molecular de ≥ 3000 y un mineral de arcilla como componente de cobertura cutánea.

- 50 El documento CN 101474421 A da a conocer un tejido húmedo bactericida antiflogístico de desinfección en el que el

tejido húmedo de 500 g contiene 0,0001-100 g de permanganato de potasio. Con adición de perfume o aceite esencial de plantas o aceite de menta piperita, ácido bórico y extractos de ginseng, el tejido húmedo tiene las funciones de desinfectar, esterilizar, disminuir la inflamación, prevenir la corrosión, aliviar el prurito, prevenir la difusión de la infección, nutrir y proteger la piel.

- 5 El documento US 7 790 771 se refiere al uso de tosilcloramida(s), sal(es) de tosilcloramida, sus derivados y/o los productos de descomposición para tratar enfermedades de la piel, membranas mucosas, órganos y tejidos, excluyendo el tratamiento de enfermedades retrovirales (VIH) y procedimientos de desinfección.

Un primer objeto de la presente invención es poner a disposición una composición tal como para proporcionar una disolución similar a la de Burow, formada de manera extemporánea a partir de distintos reactivos, y con las mismas propiedades astringentes pero con acción antimicrobiana potenciada.

10 Un segundo objeto es proporcionar formulaciones farmacéuticas novedosas basadas en acetato de aluminio con efectos mejorados en comparación con formulaciones análogas de la técnica anterior.

Sumario de la invención

15 El primer objeto citado se logra proporcionando una composición en polvo que comprende acetato de calcio, sulfato de aluminio y un tercer componente seleccionado de permanganato de potasio (KMnO_4) y cloramina T (N-cloro-4-toluensulfonamido de sodio) y opcionalmente al menos un excipiente cosméticamente aceptable.

Preferiblemente el acetato de calcio es acetato de calcio monohidratado y el sulfato de aluminio es sulfato de aluminio tetradecahidratado.

20 En un aspecto de la misma, una composición de este tipo comprende, por una parte en peso de acetato de calcio monohidratado, 1,41 partes de sulfato de aluminio tetradecahidratado y desde 0,01 hasta 0,4 partes de permanganato de potasio.

En otro aspecto del mismo, una composición de este tipo comprende, por una parte en peso de acetato de calcio monohidratado, 1,41 partes de sulfato de aluminio tetradecahidratado y desde 0,025 hasta 0,75 partes de cloramina T.

25 Preferiblemente, la composición consiste en acetato de calcio monohidratado, sulfato de aluminio tetradecahidratado y un tercer componente seleccionado de permanganato de potasio y cloramina T.

Las composiciones mencionadas pueden diluirse con agua en tales proporciones para obtener una concentración de acetato de aluminio igual al 13% como para la disolución de Burow pero la dilución con agua puede forzarse para obtener una concentración de acetato de aluminio hasta 200 veces más baja.

30 Al diluir la composición según la presente invención con agua se obtienen dispersiones acuosas ligeramente opacas con la formación de un depósito blanco fino como resultado de la reacción del acetato de calcio monohidratado con sulfato de aluminio tetradecahidratado para dar el acetato de aluminio. La dispersión acuosa, sin embargo, puede utilizarse tal cual, sin la necesidad de retirar el pequeño depósito mencionado anteriormente.

35 Las dispersiones acuosas así obtenidas, que tienen una concentración de acetato de aluminio igual a al menos el 0,065% p/p, pueden usarse para el tratamiento tópico de estados cutáneos seleccionados del grupo que comprende tumefacción, urticaria, eccemas, eritemas, picaduras de insecto, hematomas, prurito, exudación vesicular o ampollosa, lesiones con costra, úlceras de la piel, dermatitis atópica, herpes zóster, herpes simple, intertrigo y quemadura solar.

40 Las dispersiones acuosas utilizadas para los tratamientos tópicos mencionados tienen una concentración de acetato de aluminio comprendida entre el 0,065% y el 13% p/p y preferiblemente entre el 0,13% y el 0,5% p/p.

Obviamente, la composición en polvo según la presente invención también puede prepararse usando acetato de calcio y sulfato de aluminio con diferentes grados de hidratación, siempre y cuando se respeten las razones molares entre estos componentes. Por ejemplo, el acetato de calcio también puede usarse en forma anhidra o como hemihidrato o dihidrato y el sulfato de aluminio también puede usarse en forma anhidra o con varias moléculas de agua de hidratación variables desde 6 hasta 27, particularmente como hexadecahidrato, heptadecahidrato u octadecahidrato.

El segundo objeto mencionado anteriormente se logra, en un primer aspecto, proporcionando una formulación farmacéutica para aplicación tópica que comprende, como componentes activos, acetato de calcio, preferiblemente acetato de calcio monohidratado, sulfato de aluminio, preferiblemente sulfato de aluminio tetradecahidratado, y un componente activo adicional, seleccionado de permanganato de potasio (KMnO_4) y cloramina T (N-cloro-4-toluensulfonamido de sodio), y un portador farmacéuticamente aceptable.

50 En un aspecto de la misma, una formulación de este tipo comprende, por una parte en peso de acetato de calcio monohidratado, 1,41 partes de sulfato de aluminio tetradecahidratado y desde 0,01 hasta 0,4 partes de

permanganato de potasio.

En otro aspecto del mismo, una formulación de este tipo comprende, por una parte en peso de acetato de calcio monohidratado, 1,41 partes de sulfato de aluminio tetradecahidratado y desde 0,025 hasta 0,75 partes de cloramina T.

- 5 La formulación según la invención está preferiblemente en forma de loción, emulsión, gel hidrófilo, crema, pulverizador, espuma y parche transdérmico. En el caso de una formulación en crema, los componentes activos anteriores están contenidos en la fase acuosa de la emulsión que constituye la crema.

La formulación según la invención también puede usarse como una disolución detergente y champú.

- 10 La formulación según la invención puede contener uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables, tales como colorantes, fragancias, emolientes, agentes humectantes, conservantes, coloides protectores, vitaminas, quelantes, espesantes, agentes gelificantes, antioxidantes, agentes formadores de película, agentes fotoestabilizantes, filtros solares, estabilizadores, tensioactivos, modificadores de la viscosidad, potenciadores de la permeabilidad de la piel, polímeros y copolímeros, reguladores del pH, pigmentos.

- 15 Los portadores farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las formulaciones tópicas según la presente invención incluyen, sin limitación, agua, glicerina, alcoholes C₂-C₅, alcoholes grasos, éteres de alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos, glicoles, aceites vegetales, aceites minerales, liposomas, aceites de silicona y combinaciones de los mismos.

El portador de la formulación según la presente invención puede estar en forma de fase acuosa, gel, emulsión de aceite en agua, emulsión de cera en agua, emulsión de silicona en agua.

- 20 Cuando el portador está en forma de una fase acuosa, puede contener sólo agua o una mezcla de agua y al menos un disolvente orgánico miscible con agua, tal como un alcohol que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, y en particular etanol o propanol, un poliol, por ejemplo propilenglicol, glicerol, diglicerol, pantenol, polietilenglicol y mezclas de los mismos.

- 25 Cuando la formulación según la invención está en forma de un gel hidrófilo, pueden usarse agentes gelificantes seleccionados del grupo que comprende carbómeros, en particular carbómero 940, poliacrilamida, isoparafina-lauril éter-7, goma xantana, carragenano, goma acacia, goma guar, gel de agar, alginatos, metilhidroxixelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, poliacrilatos, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, sílice coloidal.

- 30 Cuando la formulación según la invención está en forma de una emulsión, puede comprender un tensioactivo en una cantidad variable desde el 0,1% hasta el 30% en peso sobre el peso de la formulación.

- 35 Cuando la formulación según la invención está en forma de una crema o una emulsión en general, la fase lipófila relativa puede comprender uno o más componentes oleosos seleccionados del grupo que comprende aceites animales, triglicéridos de ácidos grasos que tienen desde 4 hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo triglicéridos de ácido heptanoico u octanoico, aceites vegetales tales como aceite de girasol, soja, maíz, pepita de uva, ricino, aceite de aguacate, triglicérido caprílico/cáprico, aceite de jojoba, parafinas líquidas, ésteres de alcoholes grasos tales como miristato de isopropilo, isoestearato de isoestearilo, ésteres de pentaeritritol, alcoholes grasos que contienen desde 12 hasta 26 átomos de carbono, aceites de silicona volátiles y no volátiles lineales o cíclicos, por ejemplo ciclometiconas y dimeticonas.

- 40 Entre los antioxidantes que pueden incluirse en la formulación según la presente invención se menciona en particular ácido ascórbico y sus derivados, betacaroteno, catequinas, curcumina, ácido gálico y sus derivados, licopeno, ácido rosmarínico, ácido tánico, tocoferol y sus derivados, glutatión, ácido lipoico, ácido tioglicólico, bisulfitos y metabisulfitos, parabenos, butilhidroxianisol y butilhidroxitolueno.

Las formulaciones según la presente invención también pueden contener una fase particulada que comprende pigmentos u opacificantes, tales como dióxido de titanio, óxido de cinc, óxido de circonio, óxido de hierro.

- 45 Las formulaciones según la presente invención pueden comprender además al menos un principio activo adicional, seleccionado del grupo que comprende agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, antibióticos, antimicóticos y anestésicos locales.

- 50 Los agentes antiinflamatorios esteroideos contenidos en la formulación según la invención se seleccionan preferiblemente del grupo que comprende: cortisol, cortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, meprednisolona, triamcinolona, parametasona, fluprednisololona, betametasona y dexametasona.

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos usados en la formulación según la invención se seleccionan preferiblemente del grupo que comprende: ácido acetilsalicílico, diflunisal, ibufenaco, diclofenaco, indometacina, sulindaco, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, indoprofeno, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, metamizol, paracetamol, piroxicam, meloxicam, tenoxicam,

nimesulida, diflumidona, rofecoxib, celecoxib, suflamizol, tiflamizol, bromelaína, serratiopeptidasa, bencidamina.

- 5 Los antibióticos contenidos en la formulación según la invención se seleccionan preferiblemente del grupo que comprende: ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, azlocilina, apalcilina y otras penicilinas, cefazolina, cefalexina, cefalotina, cefapirina, cefuroxima, cefonicida, cefaclor, cefoxitina, cefotetán, cefotaxima, ceftriaxona, cefixima y otras cefalosporinas, imipenem, meropenem, ertapenem, bacitracina, ciprofloxacino, levofloxacino, trovafloxacino, eritromicina, claritromicina y azitromicina.

Los anestésicos locales contenidos en la formulación según la invención se seleccionan preferiblemente del grupo que comprende: alcohol 2,4-diclorobencílico, benzocaína, benzoato de bencilo, bupivacaína, lidocaína y mepivacaína.

- 10 Los antimicóticos contenidos en la formulación según la invención se seleccionan preferiblemente del grupo que comprende: miconazol, econazol, fluconazol, clotrimazol, itraconazol, nistatina, terbinafina, griseofulvina, ácido undecilénico y ácido úsnico.

Las formulaciones según la presente invención pueden prepararse mediante técnicas conocidas por el experto del campo, descritas por ejemplo en Remington's Pharmaceutical Sciences, Ed. XXII, Allen, Loyd V., Jr.

- 15 Las composiciones y formulaciones según la presente invención están dotadas de un efecto astringente y una acción antimicrobiana potenciada y son útiles para el tratamiento tópico de diferentes enfermedades, incluyendo tumefacción, urticaria, eccemas, eritemas, picaduras de insecto, hematomas, prurito, exudación vesicular o ampollosa, lesiones con costra, úlceras de la piel, dermatitis atópica, herpes zóster, herpes simple, intertrigo y quemadura solar en las que hay o puede estar presente un componente microbiano que influye en la evolución de las mismas.

- 20 En particular, se observó para las composiciones y formulaciones según la presente invención un efecto sinérgico en relación con su acción antimicrobiana. En particular, los componentes activos de la composición según la presente invención, tal como se demostrará en la siguiente descripción detallada, han demostrado que pueden ejercer, cuando se combinan según las enseñanzas de la presente invención, una acción antimicrobiana eficaz a concentraciones por debajo de sus concentraciones inhibitorias mínimas.

Descripción detallada

A continuación se expondrán algunas realizaciones de la presente invención, con fines de ilustración y no de limitación.

Ejemplo 1

- 30 Sobres para la preparación de una disolución que contiene acetato de aluminio y permanganato de potasio

acetato de calcio monohidratado	0,991 g
sulfato de aluminio tetradecahidratado	1,403 g
permanganato de potasio	0,022 g
dextrina	0,300 g

Se preparan los sobres partiendo de 2,416 g de una mezcla en polvo obtenida mezclando de manera homogénea una parte en peso de acetato de calcio monohidratado con 1,41 partes en peso de sulfato de aluminio tetradecahidratado y 0,02 partes de permanganato de potasio. A estos 2,416 g de la mezcla en polvo, se le añaden 0,300 g de dextrina y el total se mezcla adicionalmente hasta homogeneidad.

- 35 Al diluir el contenido de un sobre en 0,5 l de agua, se obtienen una disolución opalescente que contiene el 0,16% de acetato de aluminio y el 0,0044% de permanganato de potasio.

Si se utilizan dos o tres sobres en 0,5 l de agua, se obtendrán respectivamente concentraciones de acetato de aluminio iguales al 0,32% y al 0,48% y concentraciones de permanganato de potasio iguales al 0,0088% y al 0,0132%.

- 40 Ejemplo 2

Sobres para la preparación de una disolución que contiene acetato de aluminio y cloramina T.

acetato de calcio monohidratado	0,991 g
sulfato de aluminio tetradecahidratado	1,403 g
cloramina T	0,026 g

Se preparan los sobres a partir de 2,420 g de una mezcla en polvo obtenida mezclando de manera homogénea una parte en peso de acetato de calcio monohidratado con 1,41 partes en peso de sulfato de aluminio tetradecahidratado y 0,025 partes de cloramina T.

Al diluir el contenido de un sobre en 0,5 l de agua, se obtiene una disolución opalescente que contiene el 0,16% de acetato de aluminio y el 0,0052% de cloramina T.

Si se utilizan dos o tres sobres en 0,5 litros de agua, se obtendrán respectivamente concentraciones de acetato de aluminio iguales al 0,32% y al 0,48% y concentraciones de cloramina T iguales al 0,0104% y al 0,0156%.

5 Ejemplo 3

Gel hidroalcohólico (% en peso sobre el peso total)

acetato de calcio monohidratado	1,00
sulfato de aluminio tetradecahidratado	1,41
cloramina T	0,19
carbómero	1,50
etanol 96°	31,56
aceites esenciales	c.s.
agua pur.	c.s. hasta 100 g

Ejemplo 4

Crema (% en peso sobre el peso total)

acetato de calcio monohidratado	1,00
sulfato de aluminio tetradecahidratado	1,41
cloramina T	0,09
monoestearato de glicerilo	8,00
cetoestearil éter de macrogol	2,5
parafina líquida	2,0
vaselina blanca	2,0
isoestearato de isoestearilo	4,0
alcohol miristílico	3,0
parabenos	0,3
agua pur.	c.s. hasta 100 g

Ejemplo 5

10 Crema (% en peso sobre el peso total)

acetato de calcio monohidratado	1,00
sulfato de aluminio tetradecahidratado	1,41
permanganato de potasio	0,02
propilenglicol	20,00
ácido oleico	5,00
estearato de macrogol	9,00
alcohol cetoestearílico	6,00
dimeticona	0,30
carbopol 980	0,30
trometamol	0,10
sulfito de sodio	0,10
butilhidroxianisol	0,02
agua pur.	c.s. hasta 100 g

Ejemplo 6

Gel (% en peso sobre el peso total)

monoetil éter de dietilenglicol	43,00
etanol 96°	29,00
aceite de ricino hidrogenado de polioxil 40	5,00
alcanfor	3,00
hidroxipropilcelulosa	2,00
acetato de calcio monohidratado	1,00
sulfato de aluminio tetradecahidratado	1,41
cloramina T	0,10
aceites esenciales	1,00
salicilato de metilo	0,80
agua pur.	c.s. hasta 100 g

Ejemplo 7

Champú anticaspa (% en peso sobre el peso total)

lauril éter sulfato de sodio al 70%	16,00
disol. acuosa de betaína de coco al 30%	6,00
acetato de calcio monohidratado	1,00
sulfato de aluminio tetradecahidratado	1,41
cloramina T	0,10
conservantes	c.s.
agua pur.	c.s. hasta 100 g

Ejemplo 8

5 Se evaluó el efecto sinérgico de la composición según la presente invención en relación con su actividad antimicrobiana con el método de la técnica en damero, tal como se describe en Hsieh MH *et al.*⁴.

El método “en damero” abarca la evaluación del crecimiento microbiano en pocillos que contienen diferentes concentraciones de dos compuestos que se van a someter a prueba, que corresponden a las diferentes fracciones de la concentración inhibitoria mínima de cada uno de los dos compuestos.

10 Se prepararon las cepas microbianas en las que se ejecutó la prueba y se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) tal como describen White RL *et al.*⁵ (para *S. aureus*, *P. aeruginosa*), Chen Y-L *et al.*⁶ (para *C. Albicans*), Perrins N *et al.*⁷ (para *T. mentagrophytes*) y Sopirala MM *et al.*⁸ (para *A. baumannii*).

15 La prueba permitió el cálculo de un índice (índice FIC) derivado de la suma de la razón de las concentraciones inhibitorias de las diluciones de sustancias de prueba en combinación y las respectivas MIC, que se interpretaron de la siguiente manera: sinergia definida mediante un índice FIC $\leq 0,5$; indiferencia a partir de un índice $> 0,5$ y ≤ 4 ; antagonismo en el caso de un índice FIC > 4 (véase Hsieh MH *et al.*⁴).

Los resultados obtenidos se notifican en las siguientes tablas 1 y 2.

Tabla 1

Especies	Índice FIC de acetato de aluminio más			
	Permanganato de potasio	Cloramina T	Cloruro de benzalconio	Clorhexidina
<i>S. aureus</i>	0,5 (S)	0,5 (S)	1 (I)	2 (I)
<i>P. aeruginosa</i>	0,25 (S)	0,5 (S)	1 (I)	2 (I)
<i>C. albicans</i>	0,25 (S)	0,25 (S)	2 (I)	1 (I)
<i>A. baumannii</i>	0,25 (S)	0,25 (S)	1 (I)	1 (I)
<i>T. mentagrophytes</i>	0,25 (S)	0,5 (S)	2 (I)	1 (I)

(S) = sinergia, (I) = indiferencia

20 Se obtuvo el acetato de aluminio usado para la prueba mediante dilución apropiada de una disolución madre preparada disolviendo 0,991 g de acetato de calcio monohidratado y 1,403 g de sulfato de aluminio tetradecahidratado en 0,5 l de agua.

25 Tal como puede observarse a partir de la tabla 1, la combinación de acetato de aluminio y permanganato de potasio así como la combinación de acetato de aluminio y cloramina T han demostrado claramente una acción antimicrobiana sinérgica frente a los microorganismos sometidos a prueba, donde no se encontró acción sinérgica para las combinaciones de acetato de aluminio/cloruro de benzalconio y de acetato de aluminio/clorhexidina.

Tabla 2

Especies	Índice FIC de acetato de aluminio más		
	Cloramina T	Cloruro de benzalconio	Clorhexidina
<i>S. aureus</i>	0,25 (S)	2 (I)	1 (I)
<i>P. aeruginosa</i>	0,5 (S)	1 (I)	1 (I)
<i>C. albicans</i>	0,5 (S)	2 (I)	2 (I)
<i>A. baumannii</i>	0,25 (S)	1 (I)	1 (I)
<i>T. mentagrophytes</i>	0,5 (S)	1 (I)	1 (I)

30 También se ha demostrado en este caso una clara acción antimicrobiana sinérgica para la combinación de permanganato de potasio/cloramina T pero no para las combinaciones de permanganato de potasio/cloruro de benzalconio y permanganato de potasio/clorhexidina.

Ejemplo 9

Se estudiaron las composiciones según la presente invención *in vivo* para evaluar su efecto sobre el ritmo de reparación de heridas cutáneas. Para esta evaluación, se usó el modelo descrito en Dovi JV *et al*⁹ que abarca la evaluación del porcentaje de reepitelialización, en función del tiempo, tras el afeitado.

- 5 Además, se usaron para el tratamiento tal como describieron los autores, tras el afeitado, las siguientes formulaciones, por medio de 5 lavados al día durante un periodo duradero de 3 minutos:

AC = disolución de acetato de aluminio a la concentración inhibitoria mínima, obtenida mediante dilución de una disolución de 0,991 g de acetato de calcio monohidratado y 1,403 g de sulfato de aluminio tetradecahidratado en 0,5 l de agua.

- 10 PP = disolución de permanganato de potasio a la MIC, obtenida mediante dilución de una disolución de 0,040 g de permanganato de potasio en 0,5 l de agua.

CT = disolución de cloramina T a la MIC, obtenida mediante dilución de una disolución de 0,300 g de disolución de cloramina T en 0,5 l de agua.

- 15 E1 = disolución obtenida mezclando (partes en volumen) 1 parte de disolución AC con 1 parte de disolución PP y diluyendo el total en 3 partes de agua.

E2 = disolución obtenida mezclando (partes en volumen) 1 parte de disolución AC con 1 parte de disolución CT y diluyendo el total con 3 partes de agua.

E3 = disolución obtenida mezclando (partes en volumen) 1 parte de disolución PP con 1 parte de disolución CT y diluyendo el total con 3 partes de agua (no según la invención).

- 20 Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3

	Tiempo				
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
AC	10%	40%	60%	75%	100%
PP	12%	38%	58%	76%	100%
CT	9%	41%	63%	74%	100%
E1	20%	65%	100%	100%	100%
E2	18%	63%	100%	100%	100%
E3 (no según la invención)	20%	59%	100%	100%	100%

La aplicación de las disoluciones E1, E2 y E3 ha permitido una reepitelialización más rápida de la piel tras el afeitado con respecto a la aplicación de las disoluciones AC, PP y CT.

25 **Referencias bibliográficas:**

1. Thorp MA, Gardiner IB, Prescott CA. Burow's solution in the treatment of active mucosal chronic suppurative otitis media: determining an effective dilution. J Laryngol Otol. Junio de 2000; 114(6):432-6.

2. Thorp MA, Oliver SP, Kruger J, Prescott CA. Determination of the lowest dilution of aluminium acetate solution able to inhibit in vitro growth of organisms commonly found in chronic suppurative otitis media. J Laryngol Otol. 30 Noviembre de 2000; 114(11):830-1.

3. Food and Drug Administration, HHS. Astringent drug products that produce aluminum acetate; skin protectant drug products for over-the-counter human use; technical amendment. Final rule; technical amendment. Fed Regist. 6 de marzo de 2009; 74(43):9759-65.

4. Hsieh MH, Yu CM, Yu VL, Chow JW. Synergy assessed by checkerboard. A critical analysis. Diagn Microbiol Infect Dis. Mayo-junio de 1993; 16(4):343-9.

5. White RL, Burgess DS, Manduru M, Bosso JA. Comparison of three different in vitro methods of detecting synergy: time-kill, checkerboard, and E test. Antimicrob Agents Chemother. Agosto de 1996; 40(8):1914-8.

6. Chen YL, Lehman VN, Averette AF, Perfect JR, Heitman J. Posaconazole exhibits in vitro and in vivo synergistic antifungal activity with caspofungin or FK506 against *Candida albicans*.

- 40 7. Perrins N, Howell SA, Moore M, Bond R. Inhibition of the growth in vitro of *Trichophyton mentagrophytes*,

Trichophytonerineae and *Microsporum persicolor* by miconazole and chlorhexidine. *Vet Dermatol.* Octubre de 2005; 16(5):330-3.

- 5 8. Sopirala MM, Mangino JE, Gebreyes WA, Biller B, Bannerman T, Balada-Llasat JM, Pancholi P. Synergy testing by Etest, microdilution checkerboard, and time-kill methods for pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* Noviembre de 2010; 54(11):4678-83.

9. Dovi JV, He LK, DiPietro LA. Accelerated wound closure in neutrophil-depleted mice. *J Leukoc Biol.* Abril de 2003; 73(4):448-55.

REIVINDICACIONES

1. Composición en polvo que comprende acetato de calcio, preferiblemente acetato de calcio monohidratado, sulfato de aluminio, preferiblemente sulfato de aluminio tetradecahidratado, y un tercer componente seleccionado de permanganato de potasio (KMnO_4) y cloramina T (N-cloro-4-toluensulfonamido de sodio) y opcionalmente al menos un excipiente farmacéutica o cosméticamente aceptable.
2. Composición según la reivindicación 1, que comprende, en partes en peso, una parte de acetato de calcio monohidratado, 1,41 partes de sulfato de aluminio tetradecahidratado y desde 0,01 hasta 0,4 partes de permanganato de potasio.
3. Composición según la reivindicación 1, que comprende, en partes en peso, una parte de acetato de calcio monohidratado, 1,41 partes de sulfato de aluminio tetradecahidratado y desde 0,025 hasta 0,75 partes de cloramina T.
4. Composición según la reivindicación 1 ó 2, que consiste en acetato de calcio monohidratado, sulfato de aluminio tetradecahidratado y un tercer componente seleccionado de permanganato de potasio y cloramina T.
5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en la preparación de una dispersión acuosa que contiene al menos el 0,065% p/p de acetato de aluminio, útil para el tratamiento tópico de estados cutáneos seleccionados del grupo que comprende tumefacción, urticaria, eccemas, eritemas, picaduras de insecto, hematomas, prurito, exudación vesicular o ampollosa, lesiones con costra, úlceras de la piel, dermatitis atópica, herpes zóster, herpes simple, intertrigo y quemadura solar.
6. Formulación farmacéutica para aplicación tópica que comprende, como componentes activos, acetato de calcio, preferiblemente monohidratado, sulfato de aluminio, preferiblemente tetradecahidratado, y un componente activo seleccionado de permanganato de potasio (KMnO_4) y cloramina T (sodio N-cloro-4-toluensulfonamido), y un portador farmacéuticamente aceptable.
7. Formulación según la reivindicación 6 que comprende, por una parte en peso de acetato de calcio monohidratado, 1,41 partes de sulfato de aluminio tetradecahidratado y desde 0,01 hasta 0,4 partes de permanganato de potasio.
8. Formulación según la reivindicación 6 que comprende, por una parte en peso de acetato de calcio monohidratado, 1,41 partes de sulfato de aluminio tetradecahidratado y desde 0,025 hasta 0,75 partes de cloramina T.
9. Formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, caracterizada porque está en forma de loción, emulsión, gel hidrófilo, crema, pulverizador, espuma, parche transdérmico, disolución detergente o champú, y preferiblemente que comprende uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables, seleccionados del grupo que comprende colorantes, fragancias, emolientes, agentes humectantes, conservantes, coloides protectores, vitaminas, agentes quelantes, espesantes, agentes gelificantes, antioxidantes, agentes formadores de película, agentes fotoestabilizantes, filtros solares, estabilizadores, tensioactivos, modificadores de la viscosidad, potenciadores de la permeabilidad de la piel, polímeros y copolímeros, reguladores del pH y pigmentos, y opcionalmente al menos un componente activo adicional, seleccionado del grupo que comprende agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, antibióticos, antimicrobianos y anestésicos locales.
10. Formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 6-9, para su uso en el tratamiento tópico de estados cutáneos seleccionados del grupo que comprende tumefacción, urticaria, eccemas, eritemas, picaduras de insecto, hematomas, prurito, exudación vesicular o ampollosa, lesiones con costra, úlceras de la piel, dermatitis atópica, herpes zóster, herpes simple, intertrigo y quemadura solar.