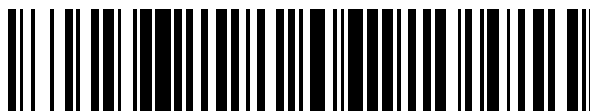


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 858**

51 Int. Cl.:

**A01N 33/12** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/10** (2007.01)  
**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61K 49/00** (2006.01)  
**A61K 31/14** (2006.01)  
**A61K 31/785** (2006.01)  
**A01N 47/44** (2006.01)  
**A61K 31/155** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.10.2014 PCT/IT2014/000268**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016 WO16059653**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2014 E 14812306 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 3206492**

54 Título: **Composición antimicrobiana de clorhexidina teñida de azul para la desinfección de la piel**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.11.2019**

73 Titular/es:  
**NEX MEDICAL ANTISEPTICS S.R.L. (100.0%)**  
**Via per Arluno, 37/39**  
**20010 Casorezzo (Milano), IT**

72 Inventor/es:  
**DANELUZZI, SILVIO y**  
**BIGNOZZI, CARLO**

74 Agente/Representante:  
**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 732 858 T3

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

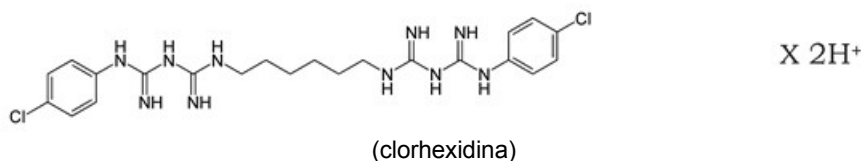
## DESCRIPCIÓN

Composición antimicrobiana de clorhexidina teñida de azul para la desinfección de la piel

- 5 La presente invención se refiere, en términos generales, a una composición antimicrobiana teñida de azul que comprende clorhexidina y a un colorante utilizable en el campo médico. En particular, la invención se refiere a dicha composición como solución hidroalcohólica y a su uso como agente desinfectante y/o antiséptico, por ejemplo, en los procedimientos prequirúrgicos.

10 **Estado de la técnica**

La clorhexidina es un desinfectante químico dotado de acción antiséptica, que tiene la siguiente fórmula:



- 15 La clorhexidina se caracteriza por tener un amplio espectro de acción, siendo activa frente a bacterias grampositivas y bacterias gramnegativas, así como a hongos. La clorhexidina tiene una actividad bactericida y actúa aumentando drásticamente la permeabilidad de la membrana de la célula bacteriana, alterando de este modo la estructura proteínica. Esto provoca la precipitación de varias macromoléculas citoplasmáticas y la muerte celular posterior, por lisis de la célula bacteriana o el hongo.

- 20 Las soluciones desinfectantes en el mercado son normalmente composiciones de digluconato de clorhexidina, donde la doble carga positiva, localizada en la clorhexidina protonada, se equilibra con las cargas negativas soportadas por dos aniones gluconato:  $(\text{HO})\text{CH}_2[\text{CH}_2(\text{OH})]_4\text{-COO}^-$ . Este hecho se relaciona con la alta solubilidad de la sal, que es mucho mayor que la de las formas correspondientes que contienen aniones tales como acetato o cloruro.

- 25 También hay presentes en el mercado diversas combinaciones de clorhexidina con otros principios activos, con el fin de potenciar la acción antimicrobiana, tales como: clorhexidina + cloruro de benzalconio; clorhexidina + cetrimida; clorhexidina + cloruro de didecildimetilamonio; clorhexidina + etanol; clorhexidina + hidroxiquinolina y clorhexidina + fluoruro de sodio.

- 30 Las preparaciones a base de clorhexidina se usan ampliamente en odontología, urología, dermatología, ginecología, medicina veterinaria y procedimientos quirúrgicos.

Las soluciones alcohólicas de clorhexidina al 2 % se usan, en particular, en la antisepsia de la piel y en la prevención de infecciones en el sitio quirúrgico.

- 35 En los procedimientos preoperatorios, la clorhexidina a veces se asocia a colorantes, estos últimos se usan principalmente con el fin de detectar e indicar mejor el área desinfectada que después se someterá a un tratamiento quirúrgico. En algunas cirugías invasivas, tales como biopsias y similares, se requiere, de hecho, el uso de soluciones o composiciones colorantes que puedan identificar visualmente el área que se trata, aprovechando también una acción antibacteriana como lo requiere la propia operación quirúrgica.

- 40 Para este propósito, la clorhexidina puede usarse en soluciones que comprendan, por ejemplo, la sal de digluconato de clorhexidina y un colorante rojo, tal como la azorrubina (también denominada E 122) para visualizar e identificar inequívocamente el área desinfectada, que será el objeto de la cirugía.

- 45 El uso de colorantes azoicos sulfonados tales como la azorrubina tiene, sin embargo, la desventaja de provocar la precipitación de clorhexidina en soluciones hidroalcohólicas, reduciendo de este modo drásticamente su actividad antimicrobiana. Por este motivo, con frecuencia es necesario preparar la solución antiséptica colorante en el período de tiempo inmediatamente anterior al uso, de manera de evitar la rápida precipitación (y, por tanto, la desactivación) de los componentes. También se produce una desactivación similar cuando la clorhexidina está en contacto con jabones o dentífricos que contienen el anión lauril sulfato, lo que también provoca la precipitación del catión de clorhexidina.

- 50 Por otro lado, el uso de colorantes que contienen antocianinas, betalainas o porfirinas no permite alcanzar una intensidad de color adecuada para una aplicación en el campo médico. Además, estos colorantes no permiten un marcado apreciable de la piel en un grado para que sean utilizables en procedimientos quirúrgicos.

Por tanto, todavía existe la necesidad de obtener soluciones antimicrobianas (desinfectantes y antisépticos) estables

que comprendan el catión de clorhexidina y al menos un colorante que tenga una alta intensidad de color y una alta estabilidad a lo largo del tiempo, para usarse, en particular, en los procedimientos preoperatorios.

5 Los solicitantes han descubierto ahora sorprendentemente que mediante el uso de una composición que comprende clorhexidina y el colorante cloruro de 3,7-bis(dimetilamino)-fenotiazin-5-io de fórmula (I), también conocido como azul de metileno, es posible preparar soluciones acuosas o hidroalcohólicas coloreadas y estables, que mantienen sustancialmente inalterado el poder bactericida de la clorhexidina y que pueden usarse convenientemente para la desinfección y la identificación del área local del paciente, asociadas a los procedimientos prequirúrgicos.

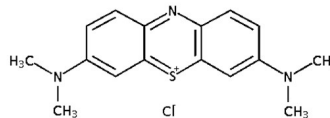
10 La composición de la invención es particularmente adecuada, por ejemplo, para la desinfección del punto de inserción de catéteres venosos o arteriales, para la antisepsia de áreas de la piel en la terapia por inyección y en la preparación de la piel antes de procedimientos invasivos, tales como biopsias, sondajes, punciones diagnósticas y cirugías.

### 15 Sumario de la invención

En un primer aspecto, la invención se refiere a una composición colorante antimicrobiana en forma de una solución hidroalcohólica, que comprende al menos:

20 un alcohol alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> inferior en una cantidad entre el 60 % y el 70 % p/p, clorhexidina o una de sal farmacéuticamente aceptable de la misma y el colorante cloruro de 3,7-bis(dimetilamino)-fenotiazin-5-io de fórmula (I), en cantidades entre el 0,04 % p/p y el 0,08 % p/p.

(I)



25

Cloruro de 3,7-bis(dimetilamino)-fenotiazin-5-io.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a dicha composición para su uso como un medicamento, en particular como agente colorante antimicrobiano en los procedimientos prequirúrgicos.

30

En un aspecto adicional, la invención se refiere a dicha composición para su uso en un método para la desinfección prequirúrgica y la identificación de un área que se ha de someter a cirugía, comprendiendo dicho método la aplicación cutánea prequirúrgica de la solución hidroalcohólica de la invención, correspondiente al área del cuerpo humano o animal que se ha de tratar. Esta aplicación puede tener lugar, por ejemplo, poniendo en contacto el área de la piel afectada con la solución de la invención.

35

### Descripción detallada

La expresión "% en peso" (% p/p) indica el peso del componente con respecto al peso total.

40

La expresión "solución acuosa" incluye en su significado las soluciones obtenidas mediante la mezcla de la composición de la invención con agua y que tiene un aspecto sustancialmente sin precipitados o restos sólidos.

45

De manera similar, la expresión "solución hidroalcohólica" incluye en su significado las soluciones obtenidas mediante la mezcla de la composición de la invención en un sistema disolvente hidroalcohólico que comprende agua y al menos un alcohol alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> inferior, como se describe a continuación en detalle.

Estas soluciones hidroalcohólicas generalmente están sustancialmente libres de restos sólidos, típicos, por ejemplo, de una suspensión.

50

Por "sistema disolvente hidroalcohólico" se pretende indicar una mezcla líquida que comprende agua y al menos un alcohol alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> inferior, capaz de disolver la presente composición, sin dejar precipitados sustanciales o restos sólidos.

55

La expresión "alcohol alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> inferior" significa un compuesto de alcohol alquílico lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como, por ejemplo: etanol, propanol, isopropanol y similares.

Como se ha indicado anteriormente, la presente composición permite obtener un medicamento estable a lo largo del tiempo y ampliamente utilizable en el campo médico como agente colorante y antimicrobiano.

60

En particular, la composición de la invención puede ser útil en los procedimientos quirúrgicos para la detección y desinfección, preferentemente a nivel de la piel, de las áreas corporales que se han de someter a un tratamiento quirúrgico posterior.

5 La presente composición en forma de una solución hidroalcohólica se caracteriza por tener un alto porcentaje alcohólico (en el orden del 60-70 % p/p) y una alta concentración de clorhexidina (que puede ser de hasta el 4 % p/p), manteniendo su acción desinfectante y su color sustancialmente sin cambios a lo largo del tiempo.

10 En una forma de la invención, la clorhexidina está presente como una sal de la misma, incluso más preferentemente en cantidades entre aproximadamente el 0,1 % p/p y el 4 % p/p, preferentemente entre aproximadamente el 1 % p/p y el 4 % p/p, en comparación con el peso total.

15 Preferentemente, dicha sal se selecciona entre: gluconato, digluconato, acetato y clorhidrato, prefiriéndose en particular el digluconato (N.º de CAS: 18472-51-0).

El colorante utilizado en la presente invención, es decir, el cloruro de 3,7-bis(dimetilamino)-fenotiazin-5-io de fórmula (I) (N.º de CAS 61-73-4) también se conoce como azul de metileno.

20 En una realización, la solución hidroalcohólica comprende agua y al menos un alcohol alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> inferior seleccionado entre: alcohol etílico y alcohol isopropílico.

25 Se prefiere en particular una solución hidroalcohólica que comprende aproximadamente el 70 % p/p de alcohol etílico o isopropílico y aproximadamente el 4 % p/p de digluconato de clorhexidina. Sorprendentemente, los solicitantes han observado que incluso en presencia de estas altas concentraciones de principios activos, las soluciones finales son estables a lo largo del tiempo y también en línea con las regulaciones vigentes provistas por la ley (por ejemplo, los protocolos CIPAC 46 y CIPAC 39.3), como se muestra en la parte experimental a continuación. Las soluciones hidroalcohólicas pueden prepararse disolviendo la composición de la invención en un sistema disolvente adecuado que comprende agua y al menos un alcohol alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> inferior, como se ha indicado anteriormente. Preferentemente, el sistema disolvente de la invención comprende agua ionizada, destilada, para inyección o, incluso más preferentemente, osmótica. Debido a la alta solubilidad de los componentes, la solución hidroalcohólica de la invención puede obtenerse en un corto período de tiempo mediante la adición al sistema disolvente elegido de los componentes individuales (sal de clorhexidina y colorante (I)), por ejemplo, en forma de una mezcla homogénea o por separado. Se prefieren las soluciones hidroalcohólicas que incluyen alcohol isopropílico o alcohol etílico y agua.

35 Las soluciones obtenidas de este modo presentan un alto grado de estabilidad, pudiendo conservar sustancialmente inalterada la actividad antimicrobiana (antiséptica y desinfectante) de la clorhexidina, pudiendo también desempeñar la función colorante sobre la piel, debido a la presencia del colorante de fórmula (I).

40 Ventajosamente, por tanto, la presente invención permite la preparación y el almacenamiento durante varios meses (o incluso años) de dichas soluciones, evitando de este modo la preparación inmediatamente antes de la intervención quirúrgica, como ocurre en la técnica anterior en el caso de composiciones desinfectantes y colorantes similares.

45 En una realización adicional, la presente composición en forma de solución hidroalcohólica también puede incluir principios activos adicionales que tengan actividad antimicrobiana, preferentemente el cloruro de didicildimetilamonio y/o cloruro de benzalconio o polihexametilenguanida.

50 En cualquier caso, ya sea si la composición de la invención solo contiene el principio activo clorhexidina, o en el caso de que la clorhexidina esté mezclada con otro agente antimicrobiano, es posible obtener soluciones finales que sean estables en el tiempo y que, ventajosamente, permitan una acción antibacteriana y/o antiséptica eficaz, incluso potenciada adicionalmente por la combinación de dos o más principios activos. Gracias a la posibilidad de una administración cutánea, la presente composición no solo permite indicar visualmente el sitio del cuerpo humano o animal que debe someterse a cirugía (gracias a la presencia del colorante de fórmula (I)), sino que también hace posible aprovechar una actividad antimicrobiana de amplio espectro, especialmente útil en el caso de intervenciones transcutáneas invasivas tales como inyecciones, biopsias o similares.

60 Por tanto, en un aspecto adicional, la invención se refiere a la presente composición en forma de una solución hidroalcohólica, para su uso como un medicamento con acción colorante y antimicrobiana. En una realización, la invención se refiere a la composición descrita anteriormente para su uso como un agente antimicrobiano colorante para la administración cutánea.

65 Esta administración puede realizarse en un animal o sobre el cuerpo humano, por lo general por frotamiento, goteo o procedimientos similares.

La presente invención se describirá ahora con la siguiente parte experimental sin limitar, sin embargo, el alcance.

**PARTE EXPERIMENTAL**

Los siguientes geles de soluciones hidroalcohólicas se prepararon y se sometieron a ensayo con respecto a su estabilidad.

5 **Ejemplo 1: preparación de una solución hidroalcohólica que comprende: clorhexidina al 2 %, colorante azul de fórmula (I) y etanol.**

10 Composición: digluconato de clorhexidina al 2 % p/p, alcohol etílico (95 %) al 70 % p/p, cloruro de 3,7-bis(dimetilamino)-fenotiazin-5-io (azul de metileno) al 0,08 % p/p.

15 Procedimiento general: se añadieron 100 gramos de digluconato de clorhexidina (20 %) con agitación a 200 gramos de agua destilada. Después se añadieron a los mismos 700 g de alcohol etílico (95 %) y 0,8 g de azul de metileno. Mezcla durante 10 min y envasado.

20 **Ejemplo 2: preparación de una solución hidroalcohólica que comprende: clorhexidina al 2 %, colorante azul de fórmula (I) e isopropanol.**

20 Composición: digluconato de clorhexidina al 2 %, alcohol isopropílico (99 %) al 70 % p/p, cloruro de 3,7-bis(dimetilamino)-fenotiazin-5-io (azul de metileno) al 0,08 % p/p.

25 Procedimiento general: se añadieron 100 gramos de digluconato de clorhexidina (20 %) con agitación a 200 gramos de agua destilada. Después se añadieron a los mismos 700 g de alcohol isopropílico (95 %) y 0,8 g de azul de metileno. Mezcla durante 10 min y envasado.

30 **Ejemplo 3: preparación de una solución hidroalcohólica que comprende: clorhexidina al 4 %, colorante azul de fórmula (I) y etanol.**

30 Composición: digluconato de clorhexidina al 4 % p/p, alcohol etílico (95 %) al 70 % p/p, cloruro de 3,7-bis(dimetilamino)-fenotiazin-5-io (azul de metileno) al 0,08 % p/p.

35 Procedimiento general: se añadieron 200 gramos de digluconato de clorhexidina (20 %) con agitación a 100 gramos de agua destilada. Después se añadieron a los mismos 700 g de alcohol etílico (95 %) y 0,8 g de azul de metileno. Mezcla durante 10 min y envasado.

**Ensayo de estabilidad de las composiciones obtenidas en los Ejemplos 1-3.**

40 En todos los casos de los ejemplos 1-6 anteriores, la estabilidad acelerada se evaluó de acuerdo con protocolos convencionales que abarcan el mantenimiento de las soluciones de los Ejemplos 1-3 a una temperatura de aproximadamente  $54 \pm 2$  °C, durante un período de tiempo igual a 14 días (protocolo de estudio CIPAC 46) y el mantenimiento de las mismas a  $0 \pm 2$  °C durante un período de 7 días (protocolo de estudio CIPAC 39.3).

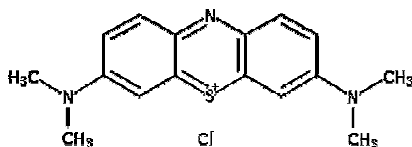
45 El análisis de la muestra incluye tanto el control inicial como el final de las concentraciones de los diversos componentes y la observación de la presencia de estratificación/precipitados.

Todas las muestras de los Ejemplos 1-3 dieron resultados positivos a los protocolos de estabilidad acelerada.

50 Cabe señalar que los resultados obtenidos de los protocolos de ensayo acelerados proporcionados por el CIPAC 46 y el CIPAC 39.3, son indicativos de una estabilidad de las composiciones correspondiente a un período de tiempo de 2 años.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición colorante antiséptica, en forma de una solución hidroalcohólica que comprende al menos un alcohol alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> inferior en una cantidad entre el 60 % p/p y el 70 % p/p, al menos clorhexidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el colorante cloruro de 3,7-bis(dimetilamino)-fenotiazin-5-ilo de fórmula (I), en cantidades entre el 0,04 p/p y el 0,08 % p/p.



I

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una sal de clorhexidina seleccionada entre: gluconato, digluconato, acetato y clorhidrato.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicha sal de clorhexidina es el digluconato.
4. La composición de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, que comprende clorhexidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en cantidades entre el 0,1 % p/p y el 4 % p/p.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende clorhexidina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en cantidades entre el 1 % p/p y el 4 % p/p.
6. La composición de la reivindicación 5, en la que dicho al menos un alcohol alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> inferior, se selecciona entre: etanol e isopropanol.
7. La composición de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, que comprende un alcohol alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> inferior al 70 % p/p y digluconato de clorhexidina al 4 % p/p.
8. La composición de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente al menos un compuesto con actividad antimicrobiana, preferentemente seleccionado entre: cloruro de didecildimetilamonio, cloruro de benzalconio, polihexametilenbiguanida y mezclas de los mismos.
9. La composición de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, que comprende el alcohol alquílico C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> inferior y agua en una relación que oscila entre 60/40 y 70/30.
10. La composición de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, para su uso como un medicamento.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso como un agente antimicrobiano colorante.
12. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 10-11 para su uso como agente antimicrobiano colorante para la administración cutánea.
13. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 10-12 para su uso para la desinfección y la identificación del área local del paciente, asociadas a procedimientos quirúrgicos.
14. La composición en forma de una solución hidroalcohólica de acuerdo con la reivindicación 1-9 para su uso en un método para la desinfección y la identificación quirúrgicas de un área que se ha de someter a cirugía, comprendiendo dicho método la aplicación cutánea quirúrgica de dicha solución hidroalcohólica, correspondiente al área del cuerpo humano o animal que se ha de tratar.