

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 785 999**

51 Int. Cl.:

A61K 31/085	(2006.01)	A61K 47/32	(2006.01)
A61K 31/327	(2006.01)	A61K 47/38	(2006.01)
A61K 33/18	(2006.01)		
A61K 47/08	(2006.01)		
A61K 47/22	(2006.01)		
A61K 9/06	(2006.01)		
A61P 31/04	(2006.01)		
A61K 47/10	(2007.01)		
A61K 47/20	(2006.01)		
A61K 47/14	(2007.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2006 PCT/AU2006/000553**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.11.2006 WO06122345**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2006 E 06721433 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 1887864**

54 Título: **Composición para su uso en la preparación de un paciente para cirugía**

30 Prioridad:

16.05.2005 AU 2005902493

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

08.10.2020

73 Titular/es:

**NOVAPHARM RESEARCH (AUSTRALIA) PTY.
LIMITED (100.0%)
3-11 PRIMROSE AVENUE
ROSEBERY, NSW 2018, AU**

72 Inventor/es:

KRITZLER, STEVEN

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

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

ES 2 785 999 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 para su uso en la preparación de un paciente para cirugía

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una composición adecuada para su uso en un procedimiento de preparación de un paciente para cirugía. Más particularmente, la presente invención se refiere a una composición adecuada para reducir el riesgo (en comparación con los procedimientos empleados en la actualidad) de que un paciente contraiga una infección como resultado de someterse a un procedimiento quirúrgico.

Aunque la composición se describirá en la presente memoria con referencia a la preparación de pacientes humanos para cirugía, se entenderá que la composición es igualmente aplicable a otros animales.

10 Antecedentes de la invención

15 Cuando se prepara a un paciente para cirugía, es habitual tratar un área que rodea el sitio previsto de una incisión mediante la aplicación de un biocida, tal como yodo o clorhexidina, a la superficie de la piel. Este se aplica generalmente inmediatamente antes de la operación. Después del tratamiento, el área se cubre con una sábana o una cortina estéril, dejando una abertura a través de la cual el cirujano puede realizar una incisión y realizar una operación. El propósito de este procedimiento es matar cualquier colonia de microorganismos que exista sobre la piel del paciente y que pueda acceder al sitio quirúrgico, originando la infección de la herida quirúrgica. Aunque este procedimiento es altamente eficaz para reducir la aparición de infecciones postoperatorias, una alta proporción de casos en los que se produce infección se atribuyen a una infección autóloga. Si se produce, dicha infección puede tener consecuencias graves o incluso fatales.

20 En algunos hospitales, como precaución adicional, es una práctica habitual pedir a los pacientes que se laven ellos mismos, o al menos las áreas destinadas a la cirugía, con un jabón antiséptico una vez al día durante uno o dos días antes de la cirugía. Este lavado se realiza generalmente bajo la ducha y se cree que reduce la carga bacteriana sobre la piel del paciente y que elimina los microorganismos de un área más amplia de la piel de lo que es práctico en el quirófano antes de una operación.

25 Los tratamientos anteriores tienen en común que solo son efectivos contra microorganismos "transitorios". Los microorganismos "transitorios" son aquellos que existen sobre la superficie de la piel. La eficacia de dichos tratamientos contra microorganismos transitorios es descrita por Paulson, D. S. (American Journal of Infection Control (1993), 21, 205-209) con respecto a las duchas con gluconato de clorhexidina al 4% y por Byrne, D. J. et al (J. Hospital Infection (1990), 15, 183-187) con respecto al detergente de clorhexidina al 4%. Garibaldi, R.A. (J. Hospital Infection (1988), 11, Sup. B 5-9) mostraron que el gluconato de clorhexidina al 4% era más efectivo que la povidona yodada o el jabón medicado con triclocarbán para el tratamiento de la colonización de la superficie de la piel. Sin embargo, la frecuencia de los cultivos en heridas intraoperatorias fue en el mejor de los casos del 4%, es decir se encontraron cultivos de superficie en 4 pacientes de 100 intraoperatoriamente.

30 Ninguna descripción de la técnica anterior a lo largo de la memoria descriptiva debería considerarse en modo alguno como una admisión de que dicha técnica anterior es ampliamente conocida o que forma parte del conocimiento general común en el campo.

35 El presente inventor ha observado que, aunque la piel de un paciente se trata preoperatoriamente con un biocida eficaz contra poblaciones de microorganismos "transitorios", los cirujanos están obligados a "lavarse" y este "lavado quirúrgico" implica un tratamiento de lavado intensivo con biocidas y tensioactivos que se prolonga varios minutos bajo agua corriente según protocolos complejos establecidos. Estos protocolos de lavado están destinados no solo a eliminar organismos "transitorios" de la superficie de las manos del cirujano, sino también a matar microorganismos "residentes" que pueden residir en el interior de los poros de la piel. La epidermis, que es la capa externa de la piel, consiste en cinco estratos, de los cuales el estrato córneo es el más externo. Algunos microorganismos pueden residir debajo del córneo, particularmente, pero no solo, en las glándulas sudoríparas, los folículos pilosos y las glándulas subcutáneas. Dichos microorganismos "residentes" son difíciles de matar incluso con el lavado y los estudios han demostrado que su eliminación solo se consigue parcialmente mediante el lavado quirúrgico. Sería poco práctico lavar a los pacientes con agua corriente en la misma medida antes de la cirugía, y hacerlo solo sería parcialmente efectivo.

40 Las composiciones preoperatorias usadas comúnmente resultan en una reducción de aproximadamente 2 log en microorganismos "transitorios" en áreas secas de la piel, una reducción de 3 log en áreas húmedas de la piel (cuando se mide in-vivo en manos y muñecas usando el "procedimiento de caldo de guante" y cuando se mide en la punta de los dedos usando el "procedimiento europeo"), y no tiene sustancialmente ningún efecto sobre la población de microorganismos "residentes" en la piel. La aparición de microorganismos "residentes" varía mucho de una persona a otra y pueden encontrarse variaciones de hasta diez veces en los recuentos de microorganismos residentes en una muestra representativa de una población. Debido a que el tratamiento preoperatorio normal es relativamente efectivo contra los microorganismos "transitorios", esto implica que los microorganismos "residentes" pueden desempeñar un papel en la infección autóloga.

55 Neilsen et al. (J. Clínica Pat., (1975), 28, 793-797) examinaron el efecto de la clorhexidina al 0,5% en alcohol etílico al 62%

- sobre la flora "transitoria" superficial y "residente". Llegaron a la conclusión de que un proceso de dos etapas que incluía un pretratamiento con un detergente era esencial para el tratamiento de la flora "residente". De los catorce voluntarios examinados, se encontraron microorganismos aerobios subcorneales en cada uno antes del tratamiento y permanecieron en al menos un caso posterior al tratamiento preferido, es decir, una tasa de fracaso del 7%. Los autores solo pudieron concluir que solo puede decirse que el tratamiento "elimina en un alto grado" la piel del paciente como una fuente de bacterias anaeróbicas y aeróbicas en heridas de operación. Lamentablemente, los 30 años transcurridos han demostrado que incluso esa conclusión es irrealmente optimista y que el problema persiste.
- El documento PCT/US98/06779 describe un procedimiento de preparación preoperatoria de la piel que implica yodo y alcohol etílico en un gel. Aunque la memoria descriptiva indica que los microorganismos pueden ser "transitorios" o "residentes", no contiene datos ni afirmaciones relativas a la eficacia con respecto a los microorganismos "residentes". Aunque principalmente dirigido a una composición basada en yodo, el procedimiento divulgado (página 26) implica la aplicación del gel al sitio quirúrgico inmediatamente antes de la operación con un lavado durante aproximadamente 30 segundos. Tanto la composición como el procedimiento difieren de los divulgados en la presente memoria.
- El documento WO 98/53036 A1 describe una composición de limpieza antiséptica que comprende un agente antimicrobiano, una cantidad eficaz de un tensioactivo alquilpolisacárido, al menos un alcohol alquílico y al menos un alcohol arílico.
- Sebben et al: "Surgical antiseptics", Journal of the American Academy of Dermatology, C.V. Mosby, vol. 9, N° 5, 1 de Noviembre de 1983, páginas 759-765 describe la clorhexidina como un antiséptico muy seguro y efectivo.
- El documento US 4.335.115 A se refiere a composiciones para aplicación tópica de eritromicina o compuestos de eritromicina. Las composiciones divulgadas en este documento son útiles para el tratamiento del acné.
- El documento US 4.975.271 A se refiere al uso de un sistema de penetración de mucosa para la administración de agentes quimioterapéuticos (es decir, fármacos o agentes bioactivos) a sitios localizados en la boca para el tratamiento de la enfermedad periodontal. El procedimiento de tratamiento implica la colocación de un agente quimioterapéutico en la bolsa periodontal junto con un potenciador de penetración en la piel que permite que el agente penetre en el tejido gingival infectado.
- Nielsen M.L. et al.: "Anaerobic and aerobic skin bacteria before and after skin disinfection with chlorhexidine: An experimental study in volunteers", Journal Of Clinical Pathology, vol. 28, 1975, páginas 793-797 describe un estudio con voluntarios relacionado con la cantidad, la composición y la localización de bacterias anaeróbicas y aeróbicas en la piel normal antes y después de la desinfección.
- El documento WO 98/44930 describe preparaciones antimicrobianas para la piel que pueden usarse para desinfectar un sitio quirúrgico para una cirugía. La fórmula para la preparación antimicrobiana para la piel incluye yodo, alcohol y gel.
- Paulson D.S.: "Efficacy of a 4% chlorhexidine gluconate as a full-body shower wash", American Journal Of Infection Control, vol. 21, 1993, páginas 205-209 describe el uso de gluconato de clorhexidina al 4% en una aplicación en baño o ducha para evaluar sus ventajas en la reducción de los microorganismos residentes en la piel.
- Ritter M.A. et al.: "The antimicrobial effectiveness of operative-site preoperative agents: a microbiological and clinical study", Journal Of Bone And Joint Surgery, vol. 62, N° 5, 1980, páginas 826-828 describe la evaluación de ocho agentes preparativos para heridas (un compuesto de triclosán, un compuesto de hexaclorofeno y seis yodóforos) bajo condiciones de quirófano reales para determinar la eficacia en la eliminación de germen en el sitio operatorio antes de la realización de artroplastias totales de cadera.
- El documento WO 01/41573 A1 describe composiciones antimicrobianas (por ejemplo, geles), que comprenden al menos el 30% de alcohol y/o triclosán en combinación con fenoxietanol, cloruro de benzalconio o bencetonio, cloruro de cocofosfatidil-dimonio y extractos de plantas para desinfectar la piel.
- El documento WO 00/15036 A1 describe una composición antimicrobiana tópica que contiene un complejo antimicrobiano que proporciona una acción desinfectante antimicrobiana sostenida en contacto con microorganismos durante períodos prolongados, sin la necesidad volver a aplicarla.
- El documento WO 03/034994 A2 describe composiciones antimicrobianas que tienen combinaciones sinérgicas de octoxiglicerina y al menos otro agente antimicrobiano en formulaciones.
- El documento WO 01/41567 A1 describe composiciones antimicrobianas compuestas por los componentes antimicrobianos a) un alcohol y b) un compuesto de amonio cuaternario catiónico, fenoxi etanol y opcionalmente un compuesto de biguanida y c) una combinación de tensioactivos que no incluyen tensioactivos aniónicos.
- S Pandey et al: "Development and evaluation of transdermal formulations containing metronidazole and norfloxacin for the treatment of burn wound", Indian Journal of Experimental Biology, 1 de Mayo de 1999, páginas 450-454 describe ungüentos tópicos que contienen metronidazol y norfloxacin en bases diferentes.

El documento ZA 9 907 202 A describe una composición para aplicación tópica, que incluye una sustancia activa en forma de microgotas de líquido insoluble en agua.

5 El documento WO 2004/082649 A1 describe una composición que comprende una cantidad efectiva de piritiona o una sal metálica polivalente de una piritiona y una cantidad efectiva de un material en capas que contiene zinc que proporciona un factor de aumento mayor que 1. El documento WO 2004/082649 A1 describe además un procedimiento para el tratamiento de infecciones microbianas, infecciones fúngicas o el tratamiento de la caspa que comprende el uso de la composición.

10 También es críticamente importante señalar que en los ejemplos citados los biocidas primarios son clorhexidina o yodo y con esos biocidas solo es posible una pequeña penetración subcutánea, si es que hay alguna, debido a las fuertes interacciones entre estos activos biocidas y todas las proteínas corporales. En el caso de la clorhexidina, estas interacciones causan que el biocida se adhiera (de manera importante) a la proteína y, en el caso del yodo, causan su desactivación por la proteína. Por lo tanto, cualquier acción subcutánea depende de su contenido de etanol.

Este etanol penetrante se disipa rápidamente en el interior del cuerpo y, por lo tanto, no hay actividad biocida residual sub corneum más allá de unos pocos minutos. La recolonización de estas áreas comienza inmediatamente después de la disipación del alcohol. La mayoría de los procedimientos quirúrgicos requieren entre 15 minutos y seis horas.

15 Debido al riesgo de infección postoperatoria (incluyendo infección autóloga) percibido en la actualidad, a día de hoy, los cirujanos prescriben antibióticos preoperatorios de manera rutinaria como medida profiláctica. Esta práctica corre el riesgo de aumentar la resistencia de los microorganismos a los antibióticos y es una preocupación médica y social importante.

20 Un objeto de la presente invención es superar o mejorar al menos una de las desventajas de la técnica anterior. Un objeto de las realizaciones preferentes de la invención es proporcionar composiciones mejoradas para su uso en procedimientos de preparación de un paciente para cirugía, composiciones que en realizaciones altamente preferentes son más efectivas en la reducción de infecciones postoperatorias que una o más composiciones de la técnica anterior.

Breve exposición de la invención

25 El presente inventor ha encontrado que una preparación que incluye uno o más biocidas y un vehículo transcutáneo eficaz para transportar el biocida como una solución a través de la barrera dérmica es eficaz para matar los microorganismos "residentes", especialmente cuando se aplica repetidamente varias veces al día durante varios días antes de una operación. Idealmente, la composición se aplica como un gel o crema y se extiende sobre un área relevante de la piel. La composición puede ser autoaplicada por el paciente siguiendo las instrucciones del cirujano y se dejará generalmente en su sitio hasta una aplicación posterior.

30 Según un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición para su aplicación en la piel, comprendiendo la composición:

- (a) fenoxietanol como un biocida;
- (b) al menos un biocida adicional seleccionado de entre el grupo que consiste en clorhexidina y sus sales, fenoles halogenados y sus sales, compuestos de amonio cuaternario, povidona yodada, piridintona de zinc, diclorhidrato de octenidina y alcoholes; y
- 35 (c) al menos un vehículo transcutáneo seleccionado de entre el grupo que consiste en alquil metil sulfóxidos, alquil pirrolidonas, éteres de glicol y ésteres de glicol.

La presente especificación describe una composición para su aplicación a la piel que comprende al menos un biocida y al menos un vehículo transcutáneo eficaz para transportar el biocida a los microorganismos "residentes".

40 El vehículo transcutáneo se selecciona de entre el grupo que consiste en alquil metil sulfóxidos adecuados, alquil pirrolidonas, éteres de glicol y ésteres de glicol.

Los microorganismos "residentes" pueden ser sub-epidérmicos.

45 "Transcutáneo" con respecto al vehículo significa que el vehículo penetra al menos a la hipodermis y deseable a través de la hipodermis. La piel es el órgano humano más grande y consiste en tres capas funcionales: epidermis, dermis e hipodermis. La piel está diseñada para proteger al organismo contra la pérdida de agua y la penetración mecánica, química, microbiana y física, y está especialmente estructurada para conseguir estas tareas. Las personas expertas en la materia reconocerán que, aunque el etanol y alcoholes alquílicos similares tienen cierta capacidad de penetrar en el córneo, no son transcutáneos y no penetran a la hipodermis. Se han desarrollado vehículos transcutáneos para transportar fármacos sistémicos a través de la barrera cutánea, pero no se han usado previamente para transportar biocidas a la piel.

50 En la invención, se usan combinaciones de biocidas y una combinación especialmente preferida es triclosán con fenoxietanol. Debe tenerse cuidado de que en las concentraciones usadas los biocidas no tengan un efecto sistémico adverso.

La presente especificación describe también un procedimiento de preparación de un paciente para cirugía que comprende

la etapa de tratar un área de la piel del paciente en, y en las proximidades de, la zona de la incisión quirúrgica prevista con una composición efectiva para matar más del 93% de microorganismos tanto "transitorios" como "residentes". Las realizaciones preferentes emplean una composición según el primer aspecto y prácticamente no dejan microorganismos "residentes" o "transitorios" sobrevivientes.

5 La expresión "que comprende" se usa en la presente memoria en un sentido inclusivo, es decir en el sentido de "que incluye" o "que contiene". La expresión no pretende tener un sentido exclusivo ("que consiste en" o "compuesto de").

10 La composición contiene una combinación de biocidas y estos se formulan de manera que sean capaces de acceder a microorganismos "residentes" subcutáneos. El procedimiento descrito en la presente memoria se usa junto con los procedimientos de preparación de la técnica anterior que incluyen ducharse con jabón antibacteriano y preparación de la piel en la mesa de operaciones. No se pretende que el procedimiento se use como sustituto de la preparación de la piel.

La presente memoria descriptiva describe además un procedimiento, en el que dicha etapa de tratamiento de un área de la piel del paciente en el sitio, y en las proximidades, de una incisión quirúrgica prevista se repite al menos una vez, durante las 24 horas anteriores a una operación.

15 Preferentemente, la etapa de tratamiento de un área de la piel del paciente en el sitio, y en las proximidades, de una incisión quirúrgica prevista, se repite al menos una vez al día durante varios días antes de la operación.

Los biocidas adecuados para su uso en las composiciones según la invención incluyen, sin limitación, clorhexidina y sus sales; diclorofeno, otros derivados de clorofenol tales como p-cloro-m-xilenol, clorofeno y 2,4,4-tricloro-2-hidroxidifeniléter (triclosán); o cualquier otra sal de los mismos, compuestos de amonio cuaternario, povidona yodada, piridintiona de zinc, diclorhidrato de octenidina, o-fenilfenol y fenoxietanol.

20 Las sales de clorhexidina adecuadas incluyen gluconato, isetionato, formiato, acetato, glutamato, succinamato, monodiglicolato, dimetanosulfonato, lactato, diisobutirato o las sales de glucoheptonato.

Otros biocidas adecuados incluyen alcoholes seleccionados, tales como alcohol etílico, metílico, isopropílico y fenílico.

Preferentemente, el agente antimicrobiano tiene una solubilidad en agua de al menos el 0,001% p/v a temperatura ambiente.

25 Cuando el agente antimicrobiano es digluconato de clorhexidina, se usa en una cantidad que preferentemente no excede el 4,5% p/v. Cuando el agente antimicrobiano es 2,4,4-tricloro-2-hidroxidifeniléter (triclosán), se usa en una cantidad que preferentemente no excede el 3% p/v. Los biocidas tales como los compuestos de yodo y los compuestos de clorhexidina reaccionan con las proteínas y no son adecuados para la penetración dérmica, ya que serían desactivados por las proteínas de la piel, pero son eficaces contra los microorganismos "transitorios". Se ha encontrado que las combinaciones de triclosán con fenoxi etanol son inesperadamente efectivas para su uso en la invención y exhiben una sinergia deseable.

30 Las composiciones según la invención pueden formularse en un líquido, una loción, una crema, un gel u otro vehículo tópico, o pueden formularse como un aerosol. La composición puede ser acuosa o alcohólica, utilizando etanol, n-propanol o isopropanol.

35 Además de los biocidas, la formulación incluye al menos un vehículo en el que los biocidas son solubles y que es eficaz para transportar los biocidas por vía transdérmica. El vehículo se selecciona de entre el grupo que consiste en alquil metil sulfóxidos adecuados, alquil pirrolidonas, glicol éteres y ésteres adecuados. Los ejemplos de dichos vehículos incluyen, sin limitación, dimetil sulfóxido como un ejemplo de un alquil metil sulfóxido adecuado; N-metil-2-pirrolidona como un ejemplo de una alquilpirrolidona adecuada; miristato de isopropilo como un ejemplo de un éster adecuado y dietilén glicol monoetil éter como ejemplo de un glicol éter adecuado. El uso de sulfóxidos puede requerir prescripción médica en algunas jurisdicciones.

40 **Realizaciones preferentes de la invención**

A continuación, se describirán las realizaciones preferentes de la invención, solo a modo de ejemplo.

Ejemplo 1: Un gel adecuado para aplicación en la piel según la invención.

Etanol:	70,00% p/p
Agua	10,39%
Hidroxipropil celulosa	0,60%
Fenoxi etanol	2,00%
Triclosán	1,00%

Dimetilsulfóxido	10,00%
Propilenglicol	5,00%
Miristato de isopropilo	1,00%
Colorante	0,01%

5 En el ejemplo 1, el etanol sirve como biocida para organismos transitorios, como penetrante de la piel, disolvente y como adyuvante de secado. El agua actúa como disolvente y activador de etanol como biocida. La hidroxipropil celulosa actúa como agente gelificante. El fenoxi etanol actúa como conservante y como un biocida secundario para microorganismos transitorios y subcutáneos. El triclosán actúa como el biocida primario para matar microorganismos transitorios y subcutáneos. El dimetilsulfóxido es el vehículo transcutáneo. El propilenglicol actúa también como vehículo transcutáneo. El miristato de isopropilo actúa también como vehículo transcutáneo y emoliente de la piel. El colorante se añade como un indicador de que el área requerida de la piel ha sido tratada de manera apropiada.

10 Un ejemplo de un procedimiento adecuado implica que el cirujano del paciente proporcione instrucciones al paciente para extender el gel del Ejemplo 1 sobre un área de la piel que cubre al menos un margen de aproximadamente 5 cm alrededor del sitio de la incisión prevista en todas las direcciones a una tasa de aproximadamente 0,03 a 0,1 g/cm² de superficie de la piel. El gel debería frotarse en la piel dos veces al día a intervalos de 8 horas durante tres días antes de la fecha de la operación y una vez aplicado debería dejarse en su sitio e idealmente no debería lavarse.

15 **Ejemplo 2:** Una realización de una crema según la invención y adecuada para su uso en un procedimiento según se describe en la presente memoria tiene la siguiente composición. La función principal de cada componente se indica en la tabla.

Nombre comercial	Nombre químico	Contenido (% p/p)	Función
BPO	Peróxido de benzoilo	5,00%	Principios activos
Irgasan DP300	Triclosán	1,00%	Principios activos
Pharmasolv	N-metil pirrolidona	10,00%	Potenciador transdérmico
EDTA 2Na	Sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético	3,00%	Agente quelante, estabilizador
Glicerol	Glicerol	2,00%	Hidratante
Carbopol 940	Carbómero (copolímero acrílico)	0,90%	Modificador de viscosidad
Pentano - DB	Benzoato de bencilo	3,00%	Emoliente para la piel
DPG	Dipropilenglicol	3,00%	Hidratante
Crodasinic LS30	Lauroil sarcosinato de sodio (30%)	2,00%	Emulsionante
Promulgen - G	Alcohol estearílico (y) Polietilenglicol 1000 cetil/estearil éter	2,00%	Emoliente/emulsionante
PVP K-15	Polivinilpirrolidona	0,10%	Potenciador de sensación de la piel
Fenoxietanol	Fenoxietanol	2,00%	Principio activo - biocida secundario
TEA 99%	Trietanolamina	0,19%	Modificador de pH
Etanol 100%	Alcohol etílico	10,00%	Disolvente/adyuvante de formulación
Agua P	Agua	55,80%	Disolvente
	Colorante	0,01%	Marcador de tratamiento

Nombre comercial	Nombre químico	Contenido (% p/p)	Función
	TOTAL	100,00%	

5

Durante el uso, el cirujano del paciente proporciona instrucciones al paciente para que extienda la crema del Ejemplo 2 sobre un área de la piel que cubre al menos un margen de aproximadamente 5 cm alrededor del sitio de la incisión prevista en todas las direcciones a una tasa de aproximadamente 0,03 a 0,1 g/cm² de la superficie de la piel. La crema debería frotarse en la piel al menos dos veces al día (preferentemente a intervalos de 8 horas) durante los tres días anteriores a la fecha de la operación y, una vez aplicada, debería dejarse en su sitio.

Ejemplo 3: Una segunda realización de una crema según la invención y adecuada para su uso en un procedimiento según se describe en la presente memoria tiene la siguiente composición. Se indica la función principal de cada componente.

Nombre comercial	Nombre químico	Contenido (% p/p)	Función
BPO	Peróxido de benzoilo	5,00%	Principios activos
Irgasan DP300	Triclosán	1,00%	Principios activos
Trancutol P	Dietilenglicol monoetil éter	10,00%	Potenciador transdérmico
EDTA 2Na	Sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético	3,00%	Agente quelante, estabilizador
Glicerol	Glicerol	2,00%	Hidratante
Carbopol 940	Carbómero (copolímero acrílico)	0,90%	Modificador de viscosidad
Pentano - DB	Benzoato de bencilo	3,00%	Emoliente de la piel
DPG	Dipropilenglicol	3,00%	Hidratante
Crodasinic LS30	Lauroil sarcosinato de sodio (30%)	2,00%	Emulsionante
Promulgen - G	Alcohol estearílico (y) polietilenglicol 1000 cetil/estearil éter	2,00%	Emoliente/emulsionante
PVP K-15	Polivinilpirrolidona	0,10%	Potenciador de sensación de la piel
Fenoxietanol	Fenoxietanol	2,00%	Principio activo - biocida secundario
TEA 99%	Trietanolamina	0,19%	Modificador de pH
Etanol 100%	Alcohol etílico	10,00%	Disolvente/adyuvante de formulación
Agua P	Agua	55,80%	Disolvente
	Colorante	0,01%	Marcador de tratamiento
	TOTAL	100,00%	

10 La crema del Ejemplo 3 se aplica de manera similar a la descrita anteriormente con referencia al Ejemplo 1 o 2.

Ejemplo 4: Una tercera realización de una crema según la invención y adecuada para su uso en un procedimiento según se describe en la presente memoria tiene la siguiente composición. La función principal de cada componente se indica en la siguiente tabla.

Nombre comercial	Nombre químico	Contenido (% p/p)	Función
BPO	Peróxido de benzoilo	5,00%	Principios activos
Irgasan DP300	Triclosán	1,00%	Principios activos
Pharmasolv	N-metil pirrolidona	5,00%	Potenciador transdérmico
Trancutol P	Dietilenglicol monoetil éter	5,00%	Potenciador transdérmico
EDTA 2Na	Sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético	3,00%	Agente quelante, estabilizador
Glicerol	Glicerol	2,00%	Hidratante
Carbopol 940	Carbómero (copolímero acrílico)	0,90%	Modificador de viscosidad
Pentano - DB	Benzoato de bencilo	3,00%	Emoliente para la piel
DPG	Dipropilenglicol	3,00%	Hidratante
Crodasinic LS30	Lauroil sarcosinato de sodio (30%)	2,00%	Emulsionante
Promulgen - G	Alcohol estearílico (y) polietilenglicol 1000 cetil/estearil éter	2,00%	Emoliente/emulsionante
PVP K-15	Polivinilpirrolidona	0,10%	Potenciador de sensación de la piel
Fenoxietanol	Fenoxietanol	2,00%	Principio activo - biocida secundario
TEA 99%	Trietanol amina	0,19%	Modificador de pH
Etanol 100%	Alcohol etílico	10,00%	Disolvente/adyuvante de formulación
Agua P	Agua	55,80%	Solvente
	Colorante	0,01%	Marcador de tratamiento
	TOTAL	100,00%	

La crema del Ejemplo 4 se aplica de manera similar a la descrita anteriormente con referencia a los Ejemplos 1, 2 o 3.

En cada uno de los ejemplos anteriores, es preferible que el paciente, además de los tratamientos descritos, se bañe o realice un lavado de todo el cuerpo usando un jabón desinfectante el día de la operación y antes de la misma.

5 Ejemplo 5: Eficacia relativa

La penetración transcutánea y la liberación comparativa del ingrediente activo se compararon usando celdas de difusión de tipo Franz de vidrio horizontales tal como se describe en R. Danids, (Skin Care Forum, Número 37, Agosto de 2004, Cognis); S. Jung, (The University of California Irvine Undergraduate Research Journal, p. 25-26, Vol. V, 2002, University of California Irvine); Guideline for Industry Non-sterile Semisolid Dosage Forms (SUPAC-SS CMC7), Mayo de 1997, U.S. Department of Health and Human Services FDA CDER. Se usó una membrana de diálisis de celofán estándar con punto de corte de peso molecular de 6-8000 para los estudios de difusión. La solución receptora de la celda de Franz estaba compuesta de 50% v/v de metanol/agua. Las membranas de celofán se montaron horizontalmente en las celdas de Franz. Se usaron 0,5 g de muestra para cada ensayo. El receptor celular se agitó magnéticamente de manera continua y se mantuvo a 35 +/- 2°C. En el momento designado, se tomaron alícuotas de 150 microlitros desde el recipiente receptor de las celdas de Franz. Se inyectaron 20 microlitros en HPLC. El residuo se devolvió a la celda de Franz y las celdas se completaron con una solución receptora adicional.

Se compararon muestras de 0,5 g de composiciones según los Ejemplos 2, 3 y 4 durante períodos de 2, 4 y 7 horas con

una composición de la técnica anterior que comprende el 5% de clorhexidina en alcohol etílico al 62%. El ingrediente activo se incrementó del 0,5% al 5% para el propósito de comparación con los Ejemplos 2-4. Cada ensayo se realizó por duplicado. El análisis de HPLC se realizó usando una columna C18, fase móvil de metanol al 75%, caudal de 1,5 ml/min. detector UV 270 nm. El resultado medio de los ensayos duplicados se expone en una tabla a continuación. La columna A muestra el número de ejemplo de composición, la columna B muestra el tiempo en horas. Las columnas C, D y E proporcionan los resultados para los principios activos en las formulaciones respectivas, tanto en mg como un % de la cantidad de muestra ensayada.

5

A	B	C		D		E	
Nº de Ejemplo	Tiempo	Fenoxietanol		Triclosán		Clorhexidina	
	(horas)	mg	%	mg	%	mg	%
2	2	0,6865	13,73	0,0119	0,24		
	4	1,0745	21,49	0,0246	0,49		
	7	1,4970	29,94	0,038	0,76		
3	2	0,6495	12,99	0,0103	0,21		
	4	1,0150	20,3	0,0201	0,40		
	7	1,4080	28,16	0,0331	0,66		
4	2	0,3355	6,71	0,0131	0,26		
	4	0,9960	19,92	0,0241	0,48		
	7	1,3645	27,29	0,0388	0,78		
5	2					0,0026	0,052
	4					0,0027	0,054
	7					0,0039	0,078

10 Puede verse que el fenoxi etanol penetra a una velocidad mucho más rápida que cualquiera de los otros biocidas y en un grado mucho mayor. Después de 2 horas, ha penetrado más del 13% en comparación con el 0,24% de triclosán e incluso menos de clorhexidina. La diferencia es más sustancial después de 7 horas. La penetración de los biocidas fue mucho mayor que para la técnica anterior.

Ejemplo 6: Sinergia entre triclosán y fenoxi etanol

15 Se preparó una formulación acuosa de lavado de manos con tres principios activos diferentes. La Fórmula 1 contenía triclosán al 1% solo, la Fórmula 2 fenoxietanol al 2% solo, la Fórmula 3 triclosán al 1% en combinación con fenoxietanol al 2%. Las tres formulaciones se ensayaron contra un inóculo de Pseudomonas aeruginosa contra el que se conoce que el triclosán solo es relativamente ineficaz. Los resultados fueron los siguientes:

Formulación	Ingredientes activos	Conc. inicial ATTC 15442	Reducción a los 30 segundos de contacto	Reducción a los 60 segundos de contacto
Fórmula 1	Triclosán 1%	1,2 x log 7	9,2 x log 2	3,0 log 3
Fórmula 2	Fenoxietanol al 2%	6,8 x log 6	1,2 log 2	3,0 log 3
Fórmula 3	Triclosán al 1% y fenoxietanol al 2%		1,2 log 7 (muerte total)	1,2 log 7 (muerte total)

Estos datos demuestran una interacción sinérgica entre triclosán y fenoxi etanol. Esto es particularmente ventajoso en el presente caso, ya que los datos en el Ejemplo 5 muestran que el fenoxietanol penetra a aproximadamente 40 veces la velocidad a la que penetraría el triclosán solo o la clorhexidina sola. En vista de estos datos, es predecible que ningún microorganismo subdérmico sobreviva a un tratamiento durante 2 horas, aunque claramente serían preferibles un tratamiento repetitivo y un tratamiento durante períodos más largos.

5

Ejemplo 7: Crema que emplea CHG/fenoxietanol como principios activos

En este caso, el CHG es efectivo solo contra microorganismos transitorios y la crema dependen del fenoxietanol contra los microorganismos residentes.

Nombre comercial	Nombre químico	Contenido (% p/p)	Función
	CHG	1,00%	Principios activos
Pharmasolv	N-metil pirrolidona	10,00%	Potenciador transdérmico
EDTA 2Na	Sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético	3,00%	Agente quelante, estabilizador
Glicerol	Glicerol	2,00%	Hidratante
Carbopol 940	Carbómero (copolímero acrílico)	0,90%	Modificador de viscosidad
Pentano - DB	Benzoato de bencilo	3,00%	Emoliente para la piel
DPG	Dipropilenglicol	3,00%	Hidratante
Crodasinic LS30	Lauroil sarcosinato de sodio (30%)	2,00%	Emulsionante
Promulgen - G	Alcohol estearílico (y) oolietilenglicol 1000 cetil/estearil éter	2,00%	Emoliente/emulsionante
PVP K-15	Polivinilpirrolidona	0,10%	Potenciador de sensación de la piel
Fenoxietanol	Fenoxietanol	2,00%	Principio activo - biocida secundario
TEA 99%	Trietanol amina	0,19%	modificador de pH
Etol 100%	Alcohol etílico	10,00%	Disolvente/adyuvante de formulación
Agua P	Agua	55,80%	Disolvente
	Colorante	0,01%	Marcador de tratamiento
	TOTAL	100,00%	

10

Ejemplo 8: Crema que emplea povidona yodada/fenoxietanol como principios activos

Nombre comercial	Nombre químico	Contenido (% p/p)	Función
	Povidona yodada	6,00%	Principios activos
Pharmasolv	N - metil pirrolidona	10,00%	Potenciador transdérmico
EDTA 2Na	Sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético	3,00%	Agente quelante, estabilizador
Glicerol	Glicerol	2,00%	Hidratante

Nombre comercial	Nombre químico	Contenido (% p/p)	Función
Carbopol 940	Carbómero (copolímero acrílico)	0,90%	Modificador de viscosidad
Pentano - DB	Benzoato de bencilo	3,00%	Emoliente para la piel
DPG	Dipropilenglicol	3,00%	Hidratante
Crodasinic LS30	Lauroil Sarcosinato de Sodio (30%)	2,00%	Emulsionante
Promulgen - G	Alcohol estearílico (y) Polietilenglicol 1000 cetil/estearil éter	2,00%	Emoliente/emulsionante
PVP K-15	Polivinilpirrolidona	0,10%	Potenciador de sensación de la piel
Fenoxietanol	Fenoxietanol	2,00%	Principio activo - biocida secundario
TEA 99%	Trietanol amina	0,19%	Modificador de pH
Etanol 100%	Alcohol etílico	10,00%	Disolvente/adyuvante de formulación
Agua P	Agua	50,81%	Solvente
	TOTAL	100,00%	

5 En este caso, la povidona yodada es efectiva solo contra microorganismos transitorios y la crema depende del fenoxietanol contra los microorganismos residentes. La combinación de triclosán con fenoxietanol es preferente porque el triclosán es persistentemente efectivo contra los microorganismos transitorios (alta actividad residual) y es también persistente cuando se transporta por vía subcutánea donde actúa sinérgicamente con el fenoxietanol contra los microorganismos residentes.

10 Por supuesto, la cantidad de gel aplicada variará según la formulación y el área total a tratar. De manera similar, la frecuencia de aplicación y el número de días antes de la operación en los que debe aplicarse, así como el área exacta de aplicación, variarán con la formulación, el tipo de piel, etc. y deberán determinarse para cada formulación según la invención por el cirujano según directrices de "mejores prácticas". La determinación de dichos protocolos es una cuestión de ensayo rutinario en grandes muestras de pacientes.

Aunque desarrolladas para la preparación de pacientes para cirugía con la intención de prevenir o reducir la incidencia de una infección postoperatoria, será evidente para los expertos en la técnica a partir de las enseñanzas de la presente memoria que las composiciones según la invención tienen aplicación para el tratamiento del acné y otras Infecciones subcutáneas o subdérmicas.

15 Aunque el procedimiento se describe en la presente memoria con referencia a la preparación de pacientes humanos para cirugía, se entenderá que el procedimiento es igualmente aplicable a otros animales. Será también evidente para las personas expertas en la técnica, a partir de la enseñanza de la misma, que la invención puede realizarse de otras maneras y usando formulaciones diferentes sin apartarse del concepto inventivo divulgado en la presente memoria.

REIVINDICACIONES

1. Composición para su aplicación en la piel, comprendiendo la composición:
- (a) fenoxietanol como biocida;
 - 5 (b) al menos un biocida adicional seleccionado de entre el grupo que consiste en clorhexidina y sus sales, fenoles halogenados y sus sales, compuestos de amonio cuaternario, povidona yodada, piridintona de zinc, diclorhidrato de octenidina y alcoholes; y
 - (c) al menos un vehículo transcutáneo seleccionado de entre el grupo que consiste en alquil metil sulfóxidos, alquil pirrolidonas, éteres de glicol y ésteres de glicol.
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, en la que el fenol halogenado se selecciona de entre el grupo que consiste en diclorofeno, p-cloro-m-xilenol, clorofeno, 2,4,4-tricloro-2-hidroxifeniléter (triclosán) y una sal de cualquiera de los anteriores
3. Composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el al menos un biocida adicional comprende o-fenilfenol.
4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el al menos un biocida adicional incluye triclosán.
- 15 5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el al menos un biocida adicional incluye clorhexidina y sales de clorhexidina seleccionadas de entre el grupo que consiste en sales de gluconato, isetionato, formiato, acetato, glutamato, succinamato, monodiglicolato, dimetansulfonato, lactato, diisobutirato y glucoheptonato.
6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el al menos un vehículo transcutáneo incluye dimetilsulfóxido.
- 20 7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el al menos un biocida adicional incluye triclosán y en la que el vehículo transcutáneo se selecciona de entre el grupo que consiste en alquil pirrolidonas y alquil metil sulfóxidos.
- 25 8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que incluye además uno o más componentes que sirven como potenciador transdérmico, agente quelante, estabilizador, emoliente para la piel, humectante o potenciador de sensación o similares.