



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 343 208**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/785 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 31/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07007981 .9**

96 Fecha de presentación : **19.04.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **1982696**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.10.2008**

54 Título: **Gel para el tratamiento de heridas.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.07.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.07.2010

73 Titular/es:
**Dr. August Wolff GmbH & Co. KG. Arzneimittel
Sudbrackstrasse 56
33611 Bielefeld, DE**

72 Inventor/es: **Abels, Christoph;
Knie, Ulrich y
Von der Hoh, Annette**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Gel para el tratamiento de heridas.

5 La presente invención se refiere a un gel antiséptico a base de poloxámero 407 que contiene octenidina y/o polihexanida como principio activo y presenta una eficacia antibacteriana muy amplia. Por tanto, las composiciones según la invención ponen a disposición un gel ideal para el tratamiento de heridas que cumple además los más altos requisitos en lo referente a la preparación, el almacenamiento y la aplicación. Además, los geles según la invención son
10 adicionalmente especialmente ventajosos cuando presentan un aumento repentino de la viscosidad en un intervalo de temperatura entre 18°C y 25°C. Como “repentino” en el sentido de la presente invención se contempla preferiblemente un aumento de la viscosidad de al menos 20 Pa·s dentro de un intervalo de 2°C.

La importancia de agentes terapéuticos locales antisépticos en el vendaje quirúrgico es indiscutible. En el pasado se utilizaron frecuentemente antibióticos locales como clortetraciclina, frameticina, gentamicina, neomicina/bacitracina,
15 nitrofurazona y tirotricina. Hoy en día se renuncia en gran medida a este grupo de sustancias debido a lagunas en el espectro de eficacia, desarrollo de resistencia, inhibición de la curación de heridas, reacciones cutáneas locales y alergias de contacto. Otros antisépticos para heridas como sulfato de 8-quinolinol, cloramina-T, clorhexidina, lactato de etacridina, permanganato potásico y preparados de mercurio también se consideran anticuados ya que frecuentemente conducen a reacciones locales, coloraciones de heridas y ropas, así como parcialmente a la fuerte inhibición de la curación de heridas. Todavía son importantes preparados de PVP (povidona)-yodo cuyas desventajas esenciales radican
20 en las coloraciones difíciles de lavar, la falta de proteínas y contraindicaciones en el área del embarazo, lactancia y trastorno de la glándula tiroides.

A los agentes terapéuticos antisépticos de acción local actuales se les exigen los siguientes requisitos: que no
25 destiñan, aplicables sin dolor, acción no sistémica, acción más segura a corto plazo, inocuidad alergológica, amplio espectro de acción, ningún riesgo de resistencia.

La polihexanida pertenece al grupo de las biguanidas. La proporción de biguanidas catiónicas interacciona con estructuras parciales de fosfolípidos ácidos de la membrana celular bacteriana y aumenta su permeabilidad (Eifler-
30 Bollen y col., Hautarzt (2005) 56: 752). Con la pérdida de constituyentes del citoplasma celular, sobre todo iones potasio, se produce la desintegración celular. La polihexanida posee un gran espectro terapéutico debido a la acción selectiva en comparación con lípidos ácidos de membranas celulares bacterianas. El amplio espectro microbicida comprende *Staph. aureus*, *Strept. faecalis*, *Strept. lactis*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* y *Saccharomyces spp.* Además, se ha descrito la eficacia frente a *Chlamydia trachomatis*. La acción microbicida se produce en el plazo de 5-20 minutos en función de los patógenos y la concentración. En comparación con otros
35 antisépticos locales, la polihexanida no posee falta de proteínas y se valora muy favorablemente en lo referente al espectro terapéutico y la tolerancia de tejidos. La polihexanida se usa tanto para la profilaxis de heridas con peligro de infección como también para el tratamiento de heridas infectadas, agudas y crónicas.

40 El diclorhidrato de octenidina (aquí llamado octenidina) es un principio activo tensioactivo y pertenece a la clase de sustancias de los alcanos de bispiridinio catiónicos con acción sobre la membrana celular. Para el antiséptico se utiliza al 0,1% en combinación con 2% de fenoxietanol en forma de disoluciones. El espectro de acción comprende bacterias grampositivas y gramnegativas, hongos, así como una serie de especies de virus. En la aplicación sobre heridas no pudo detectarse hasta la fecha ninguna resorción de manera que según el estado actual del conocimiento
45 pueden excluirse riesgos tóxicos por resorción.

No sólo la acción antiséptica y la tolerancia local solas son decisivas de la aceptación de un producto por el médico, el personal sanitario y los pacientes. Idealmente, un antiséptico para heridas deberá adherirse bien sobre la herida para evitar que chorree al cambiar de posición el paciente. Deberá ser transparente para permitir una inspección de la herida
50 y mantener la herida húmeda. Además, deberá poder lavarse fácilmente para poder limpiar sin dolor la herida en un cambio de vendaje.

Una propiedad especialmente importante de un gel ideal para el tratamiento de heridas es que a temperaturas por debajo de la temperatura corporal presente suficientes propiedades de fluidez para que pueda aplicarse bien sobre he-
55 ridas. Debido a la baja viscosidad a bajas temperaturas, el gel también puede penetrar en huecos y llenarlos. Entonces, durante el calentamiento hasta la temperatura corporal la viscosidad del gel aumenta para cerrar permanentemente la herida.

Otros problemas que pueden aparecer por el cambio de la viscosidad en función de la temperatura son, por ejemplo,
60 una separación de fases de los constituyentes individuales del gel o una deposición no deseada del principio activo. Los geles conocidos hasta la fecha presentan especialmente un contenido de agua más bajo que los geles según la invención y, por tanto, son menos líquidos por debajo de la temperatura ambiente.

En el comercio pueden obtenerse disoluciones y geles de polihexanida y octenidina. Por ejemplo, la empresa
65 PRONTOMED GmbH comercializa un gel a base de hidroxietilcelulosa con polihexanida como conservante (Prontosan®D). Sin embargo, estos geles no cumplen los requisitos de un gel ideal para el tratamiento de heridas. Estos geles no tienen especialmente ningún límite de fluidez y, por tanto, vuelven a fluir fuera de la herida.

Los geles a base de poloxámero que contienen el principio activo octenidina o polihexanida no pueden obtenerse hasta la fecha. Los poloxámeros son polímeros de bloques de una parte de moléculas lipófila y dos hidrófilas con propiedades tensioactivas que pueden formar geles tensioactivos transparentes (Nürnberg y col., (1989) 129: 2183). Los poloxámeros se obtienen mediante copolimerización de óxido de propileno y óxido de etileno. Lo especial en estos geles tensioactivos es su transición sol-gel termótropa. Licúan con el frío y a mayores temperaturas forman geles de fácil aplicación. La temperatura a la que tiene lugar esta transición sol-gel depende del tipo de poloxámero y los otros constituyentes como, por ejemplo, agua, propilenglicol y glicerol, así como sus proporciones en peso, y la temperatura de transición sol-gel está en el intervalo de 20 a 30°C.

Es especialmente ventajoso el uso de glicerol en lugar de propilenglicol ya que el glicerol produce un mayor aumento de la viscosidad. Por debajo de esta temperatura, la disolución líquida puede verse sobre la herida, luego gelifica por la transición sol-gel con el calentamiento por la temperatura corporal para dar un gel transparente. Así se llenan completamente cavidades de heridas profundas. Estos geles son de pH neutro y muy tolerantes con la piel y las membranas mucosas.

Los geles de poloxámero que contienen antibióticos y nitratos de plata son conocidos por la bibliografía (Faulkner y col., Amer. J. Emergency Med. (1997) 15: 20-24; Nalbandian y col., J. Biomed. Mater. Res. (1972) 6: 583; Nalbandian y col., J. Biomed. Mater. Res. (1987) 21: 1135).

Estos geles de poloxámero antisépticos no han encontrado hasta ahora aplicación comercial en especialidades farmacéuticas industrialmente preparadas. En parte, por ejemplo, en geles que contienen sulfadiazina de plata, esto se atribuye a la inestabilidad debida a principios activos suspendidos que a bajas temperaturas, cuando la preparación es líquida, sedimentan y a produciéndose entonces una disgregación del preparado. Sólo el uso según la invención de octenidina o polihexanida en combinación con la cantidad de poloxámero según la invención hizo posible la preparación de geles antisépticos adecuados.

El documento US 2006/0051385 da a conocer composiciones antimicrobianas que pueden contener una pluralidad de tensioactivos mencionándose también en esta lista el poloxámero (documento US 2006/0051385, página 2, [0013] y página 3 [0023]). Para estas composiciones se describen como adecuados una pluralidad de principios activos antisépticos catiónicos (documento US 2006/0051385, página 28, [0017]). Sin embargo, por ejemplo, no se menciona el uso ventajoso de un gel a base de poloxámero que presenta un aumento repentino de la viscosidad.

Otros geles para el tratamiento de heridas se dan a conocer en el documento WO 01/85845. Los geles usados en este documento para el tratamiento de heridas se basan en poloxámero. Según la exposición del documento WO 01/85845, la presencia de un poloxámero es ventajosa para mantener la viscosidad de los geles en contacto con icores (documento WO 01/85845, página 2, párrafo 3). Como principios activos adecuados para estos geles, el documento WO 01/85845 da a conocer el uso de metronidazol, lidocaína y aceite del árbol del té en los ejemplos. El uso de octenidina y polihexanida y los problemas específicos de estos principios activos no se tratan en este documento. Además, en la figura 1 del documento WO 01/85845 se representa la viscosidad del gel del ejemplo 1 (sin principio activo) en función de la temperatura. En la figura 1 del documento WO 01/85845 puede apreciarse un aumento de la viscosidad del gel entre 26°C y 31°C, no siendo líquida la composición por debajo de 25°C.

El documento EP 0 672 422 informa de geles para la piel antiinflamatorios y analgésicos que no presentan derivados de ácido propiónico esteroides como sustancias contenidas activas (documento EP 0 672 422, página 2, líneas 5/6). A este respecto se utilizan composiciones de geles a base de poloxámero. Sin embargo, estos geles no presentan un aumento repentino de la viscosidad.

Un objetivo de la invención consiste en desarrollar un antiséptico para heridas a base de un gel que cumple los requisitos anteriormente indicados de un gel ideal para el tratamiento de heridas y presenta una acción antiséptica muy alta.

Este objetivo se alcanzó utilizando los principios activos antisépticos octenidina y/o polihexanida en un gel de poloxámero con las cantidades según la invención de poloxámero 407.

La presente invención se refiere a un gel antiséptico a base de poloxámero 407 que comprende octenidina y/o polihexanida, además preferiblemente octenidina como principio activo, caracterizado porque el gel contiene entre el 16% en peso y menos del 20% en peso, preferiblemente entre el 16% en peso y el 19% en peso, más preferiblemente entre el 17% en peso y el 19% en peso, todavía más preferiblemente entre más del 17,5% en peso y el 19% en peso, más preferiblemente entre el 18% en peso y el 19% en peso de poloxámero 407, pero ningún poloxámero más del grupo constituido por poloxámero 108, poloxámero 182, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 331 y poloxámero 338. Los porcentajes en peso se refieren al producto preparado. Más preferiblemente, el gel antiséptico no contiene ningún poloxámero más, excepto el poloxámero 407.

En otra forma de realización preferida de la invención, el gel presenta adicionalmente en el intervalo de temperatura entre 18°C y 25°C, más preferiblemente entre 18°C y 24°C, más preferiblemente entre 19°C y 21°C, dentro de un intervalo de 2°C, todavía más preferiblemente dentro de 1,5°C y lo más preferido dentro de 1°C un aumento repentino de la viscosidad. Preferiblemente, la medición del aumento de la viscosidad se realiza con un reómetro de plato-como (cono: 50 mm de diámetro, ángulo de 1°) y una tasa de cizallamiento de 5 1/s a una tasa de calentamiento de 3°C por minuto durante el intervalo de 15°C a 30°C.

ES 2 343 208 T3

Una forma de realización especialmente preferida de la invención se refiere a un gel antiséptico en el que adicionalmente están contenidos agua y glicerina como constituyentes. En otra forma de realización preferida del gel sólo contiene octenidina y/o polihexanida, poloxámero 407, glicerina y agua. Más preferiblemente sólo se usa octenidina.

Otra forma de realización preferida se refiere a un gel antiséptico en el que el contenido de octenidina y/o polihexanida se encuentra entre el 0,01% en peso y el 2% en peso. En el uso de ambos principios activos, los datos de cantidades en % en peso se refieren a la cantidad total de principios activos. Preferiblemente sólo se usa octenidina como principio activo.

En otra forma de realización del gel antiséptico, el contenido de octenidina y/o polihexanida asciende a entre el 0,05% en peso y menos del 0,1% en peso. Más preferiblemente sólo se usa octenidina.

Otra forma de realización preferida de la invención se refiere a un gel antiséptico que contiene entre el 7% en peso y el 15% en peso, más preferiblemente entre el 9% en peso y el 12% en peso, y todavía más preferiblemente entre el 10% en peso y el 12% en peso de glicerina.

Todavía otra forma de realización preferida de la invención se refiere a un gel antiséptico que contiene al menos 68% en peso de agua, 17% en peso al 20% en peso de poloxámero, 7-10% en peso de glicerina y 0,01% en peso al 2% en peso de octenidina o polihexanida. Además, preferiblemente contiene entre el 0,05% en peso y menos del 0,01% en peso de polihexanida u octenidina. Preferiblemente está contenida octenidina en las cantidades especificadas.

Además, la presente invención se refiere a la preparación de los geles antisépticos anteriormente descritos.

El procedimiento para la preparación de un gel antiséptico se realiza preferiblemente en condiciones asépticas. Con especial preferencia no se realiza ninguna esterilización en autoclave o irradiación.

La presente invención se refiere además al uso de octenidina o polihexanida para la preparación de un gel antiséptico para el tratamiento de heridas. El tratamiento de heridas comprende a este respecto preferiblemente la aplicación tópica del gel antiséptico sobre heridas de pacientes.

La presente invención también se refiere al uso de una mezcla del 17% en peso al 25% en peso de poloxámero 407, 15 - 17% en peso de glicerina y más del 58% en peso de agua para producir un aumento repentino de la viscosidad de un gel en un intervalo de temperatura entre 18°C y 25°C, más preferiblemente entre 19°C y 21°C, realizándose el aumento repentino de la viscosidad dentro de un intervalo de 2°C y no estando contenido ningún poloxámero más, excepto el poloxámero 407.

La composición de gel según la invención con un aumento repentino de la viscosidad en el intervalo entre 18°C y 25°C ha resultado ser especialmente adecuada para un gel ideal para el tratamiento de heridas aunque este intervalo de temperatura se encuentre considerablemente por debajo de la temperatura corporal de 37°C. Un experto esperaría especialmente que la aplicación del gel sobre la piel se influyera negativamente por el aumento de la viscosidad a temperaturas relativamente bajas por una "solidificación" demasiado temprana. Sin embargo, se muestra que justamente el intervalo según la invención del aumento repentino de la viscosidad es ventajoso en comparación con, por ejemplo, un mayor intervalo de 26°C a 31°C, como se da a conocer en el documento WO 01/785845.

Sorprendentemente se ha averiguado a este respecto que el aumento de la viscosidad de las composiciones según la invención con la proporción de poloxámero según la invención se encuentra en el intervalo entre 18°C y 25°C y es superior al aumento de la viscosidad de las composiciones conocidas. La Figura 1 muestra que el aumento de la viscosidad es inferior con contenido decreciente de poloxámero y, por tanto, no es ventajoso un contenido de poloxámero demasiado bajo. Además, con contenido decreciente de poloxámero no sólo es inferior el aumento de la viscosidad, sino que el aumento de la viscosidad también se realiza de forma no deseada a temperaturas mayores.

Además, también se averiguó correspondientemente que el uso del 18% en peso de poloxámero 407 (nombre comercial Pluronic F127®) junto con el 20% en peso de poloxámero 188 (nombre comercial Pluronic F68®) no es adecuado para producir el aumento repentino de la viscosidad deseado (véase la Figura 2). Un cambio de las relaciones de cantidad tampoco conduce a las propiedades deseadas. La Figura 3 muestra que la disminución de la cantidad de poloxámero 188 conduce a geles todavía más inadecuados.

Además, también se muestra sorprendentemente que el uso de poloxámero 188 o poloxámero 388 solo tampoco es adecuado para alcanzar el objetivo según la invención. La Figura 4 muestra a este respecto el uso del 30% en peso de poloxámero 188 o del 30% en peso de poloxámero 388 (nombre comercial Pluronic F108®). El poloxámero 188 solo no forma al 17% en peso, 18% en peso y 19% en peso ningún gel y al 50% en peso da una masa pastosa. Además, el poloxámero 388 solo al 18% en peso y al 20% en peso es líquido y no forma ningún gel. Por tanto, el objetivo según la invención sólo se alcanza mediante el uso de poloxámero 407.

Como se mencionó anteriormente, la viscosidad tiene una importancia especial en el intervalo de temperatura corporal ya que son de gran interés las propiedades después de la aplicación sobre la herida o la estabilidad del gel. A este respecto, los geles según la invención también han demostrado ser excelentemente adecuados. Los geles según

ES 2 343 208 T3

la invención presentan especialmente una alta viscosidad y resistencia y, por tanto, hacen posible una protección mecánica muy buena de la herida.

Los geles según la invención muestran además inesperadamente una eficacia antibacteriana muy amplia a baja concentración de principio activo. Por tanto, el gel según la invención ya cumple con un contenido de principio activo del 0,05% en peso de octenidina los requisitos de DIN EN 1276 (véase el ejemplo 3) sin que se use adicionalmente fenoxietanol. La octenidina mostró sorprendentemente una eficacia todavía mayor que la polihexanida.

Además, el uso según la invención de octenidina y polihexanida en un gel de poloxámero conduce a geles estables a la sedimentación y hace posible por primera vez la preparación de geles antisépticos a base de poloxámero. Una ventaja del aumento repentino de la viscosidad consiste en que el gel puede aplicarse fácil y cómodamente, pero luego solidifica rápidamente.

El objetivo según la invención se alcanza mediante los geles antisépticos descritos a continuación.

Los geles según la invención se basan en poloxámero 407, no estando constituidos por ningún otro poloxámero del grupo constituido por: poloxámero 108, poloxámero 182, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 331, poloxámero 338. Todavía se prefiere que no esté contenido ningún otro poloxámero, excepto el poloxámero 407. Todavía se prefiere que no esté contenido ningún otro tensioactivo adicional, excepto el poloxámero 407. Lo más preferido es que, excepto el poloxámero 407, no esté contenido ningún otro poloxámero ni ningún otro tensioactivo.

La expresión “poloxámero” tal como se usa aquí comprende polímeros de bloques de una parte de moléculas lipófilas (por ejemplo, polipropilenglicol) y dos hidrófilas (por ejemplo, polietilenglicol) que se obtienen por copolimerización de óxido de propileno y óxido de etileno. Los poloxámeros conocidos se designan la mayoría de las veces “poloxámero” junto con un número.

La expresión “tensioactivo” tal como se usa aquí comprende compuestos tensioactivos del grupo constituido por sulfonatos, sulfatos, fosfonatos, fosfatos, tensioactivos catiónicos o mezclas de los mismos.

El gel presenta preferiblemente un contenido de poloxámero 407 entre el 16% en peso y menos del 20% en peso, preferiblemente entre el 16% en peso y el 19% en peso, más preferiblemente entre el 17% en peso y el 19% en peso, todavía más preferiblemente entre más del 17% en peso y el 19% en peso, más preferiblemente entre el 18% en peso y el 19% en peso.

Adicionalmente se prefiere que la composición de gel según la invención contenga agua. Preferiblemente se usa un contenido de agua de al menos el 58%, más preferiblemente al menos el 68%.

Adicionalmente se prefiere que el gel según la invención contenga glicerina. Se utiliza con especial preferencia el 7-15% en peso, más preferiblemente el 9-12% en peso, todavía más preferiblemente el 10-12% en peso de glicerina.

El gel según la invención contiene los principios activos polihexanida y/u octenidina, preferiblemente octenidina y con especial preferencia se utiliza una mezcla de ambos principios activos. El contenido de los principios activos individuales asciende preferiblemente a entre el 0,01% en peso y el 2% en peso, más preferiblemente entre el 0,01% en peso y el 0,1% en peso y lo más preferido entre el 0,05% en peso y menos del 0,1% en peso. Se prefiere una mezcla de ambos principios activos, usándose los principios activos respectivamente en las cantidades previamente mencionadas.

Adicionalmente se prefiere que los geles según la invención presenten un aumento repentino de la viscosidad en el intervalo de temperatura entre 18°C y 25°C, realizándose el aumento repentino de la viscosidad dentro de un intervalo de 2°C. La expresión “dentro de un intervalo de 2°C” significa a este respecto que el aumento repentino de la viscosidad se realiza dentro de un intervalo de 2°C. Se prefieren especialmente geles antisépticos que presentan un aumento repentino de la viscosidad entre 19°C y 21°C.

Además, se prefiere adicionalmente que el gel contenga compuestos que refuercen o aceleren la acción antibacteriana de octenidina y/o polihexanida. Los compuestos adecuados para esto pueden elegirse, por ejemplo, del grupo constituido por: alfa-hidroxiácidos, beta-hidroxiácidos u otros ácidos carboxílicos, ácidos alquil (C₁-C₄)-carboxílicos, ácidos aril (C₆-C₁₂)-carboxílicos, ácidos aralquil (C₆-C₁₂)-carboxílicos, ácidos alcaril (C₆-C₁₂)-carboxílicos, compuestos gelificantes, compuestos fenólicos (como determinados antioxidantes y parabenos), alcoholes monohidroxílicos (C₁-C₁₀) o glicoléteres o mezclas de los mismos. Los alfa-hidroxiácidos o beta-hidroxiácidos y los otros ácidos carboxílicos se presentan a este respecto preferiblemente en su forma protonada en el gel. Los compuestos de este tipo pueden usarse, por ejemplo, en una cantidad del 0,01% en peso al 2% en peso.

Para que resulte una composición con en total el 100% en peso, el contenido de agua puede reducirse de manera correspondiente mediante el uso de constituyentes adicionales (excepto glicerina, poloxámero 407 y principios activos).

ES 2 343 208 T3

La preparación de geles según la invención puede realizarse con procedimientos que son conocidos para el experto. Por ejemplo, la preparación del gel puede realizarse mediante disolución del poloxámero 407 a temperaturas por encima de 70°C o bien a aproximadamente 5 - 10°C.

La preparación del gel se realiza preferiblemente a bajas temperaturas ya que de esta manera no puede producirse una descomposición del principio activo. La preparación de un gel antiséptico según la invención también se describe en el Ejemplo 1.

La determinación de la viscosidad en función de la temperatura también puede realizarse con procedimientos de medición conocidos para el experto. El término "aumento repentino de la viscosidad" se refiere preferiblemente a un aumento de la viscosidad dentro de un intervalo de 2°C, más preferiblemente dentro de 1,5°C y más preferiblemente dentro de 1°C de al menos 20 Pa·s, más preferiblemente de al menos 25 Pa·s, todavía más preferiblemente 27 Pa·s, más preferiblemente de al menos 30 Pa·s, más preferiblemente de al menos 35 Pa·s, más preferiblemente de al menos 40 Pa·s, todavía más preferiblemente de al menos 45 Pa·s y lo más preferido de al menos 50 Pa·s. El aumento de la viscosidad se refiere a este respecto a la mayor diferencia de los valores para la viscosidad en el intervalo respectivo, debiendo aparecer el mayor valor para la viscosidad a una temperatura mayor que el valor más bajo para la viscosidad. Como se miden valores de diferencias, es adecuado cualquier procedimiento de medición absoluto conocido para la medición de la viscosidad. No son adecuados sistemas de medición relativos como, por ejemplo, un viscosímetro de Brookfield. Se prefiere especialmente el uso de un reómetro en forma de un aparato de plato-cono (50 mm de diámetro, ángulo de 1°) y una tasa de cizallamiento de 5 1/s a una tasa de calentamiento de 3°C por minuto durante el intervalo de 15°C a 30°C.

Descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el aumento de la viscosidad de distintos geles con diferentes contenidos de poloxámero (16% en peso al 20% en peso). Los geles especificados en la siguiente Tabla 1 se representan en la Figura 1 mediante diferentes símbolos.

La Figura 2 muestra el aumento de la viscosidad de un gel con 18% en peso de poloxámero 407 y 20% en peso de poloxámero 188. La siguiente Tabla 2 especifica la composición de este gel.

La Figura 3 muestra el aumento de la viscosidad de distintos geles con poloxámero 407 y diferentes contenidos de poloxámero 188. Los geles especificados en la siguiente Tabla 3 se representan en la Figura 3 mediante diferentes símbolos.

La Figura 4 muestra el aumento de la viscosidad de dos geles distintos con poloxámero 188 o poloxámero 388. Los geles especificados en la siguiente Tabla 4 se representan en la Figura 4 mediante diferentes símbolos.

TABLA 1

Sustancias contenidas	Gel nº 1	Gel nº 2	Gel nº 3	Gel nº 4	Gel nº 5
Polihexanida del 20 %	1,50 g	1,50 g	1,50 g	1,50 g	1,50 g
Glicerol al 85 %	10,0 g	10,0 g	10,00 g	10,0 g	10,0 g
Agua, depurada	72,5 g	71,5 g	70,50 g	69,5 g	68,5 g
Poloxámero 407	16,0 g	17,0 g	18,00 g	19,0 g	20,0 g
Cantidad total	100,0 g	100,0 g	100,0 g	100,0 g	100,0 g
Símbolo en la Fig. 1	Δ	*	○	□	◇

Sólo los geles (números 2, 3, 4 y 5) con un contenido de poloxámero de al menos el 17% presentan un aumento repentino de la viscosidad en un intervalo de temperatura entre 18°C y 25°C.

ES 2 343 208 T3

TABLA 2

Sustancias contenidas	Gel
Polihexanida del 20 %	1,50 g
Glicerol al 85 %	10,0 g
Agua, depurada	50,5 g
Poloxámero 407	18,0 g
Poloxámero 188	20,0 g
Cantidad total	100,0 g
Símbolo en la Fig. 2	○

TABLA 3

Sustancias contenidas	Gel nº 1	Gel nº 2
Polihexanida del 20 %	1,50 g	1,50 g
Glicerol al 85 %	10,0 g	10,0 g
Agua, depurada	65,5 g	50,5 g
Poloxámero 407	18,0 g	18,0 g
Poloxámero 188	5,0 g	10,0 g
Cantidad total	100,0 g	100,0 g
Símbolo en la Fig. 3	Δ	*

TABLA 4

Sustancias contenidas	Gel nº 1	Gel nº 2
Polihexanida del 20 %	1,50 g	1,50 g
Glicerol al 85 %	10,0 g	10,0 g
Agua, depurada	58,5 g	50,5 g
Poloxámero 188	30,0 g	
Poloxámero 388		30,0 g
Cantidad total	100,0 g	100,0 g
Símbolo en la Fig. 4	□	∇

ES 2 343 208 T3

Ejemplo 1

Los geles de la Figura 1 se prepararon del siguiente modo: se pesan juntos en un recipiente que puede cerrarse solución de polihexanida (del 30%), glicerina, agua y poloxámero y se conservan durante la noche a 4 - 8°C. Después de completarse la disolución, la mezcla se mezcla homogéneamente mediante agitación y se guarda a temperatura ambiente. Pero los geles también pueden prepararse de otra forma, por ejemplo, a alta temperatura.

Ejemplo 2

Un gel de poloxámero con un contenido del 0,3% en peso de polihexanida, 10% en peso de glicerol, 18% en peso de poloxámero 407 y 71,8% en peso de agua presenta un aumento repentino de la viscosidad en el intervalo de temperatura de 18°C a 19°C.

Ejemplo 3

Un gel de poloxámero con un contenido de 0,05% en peso de diclorhidrato de octenidina, 10% en peso de glicerol, 18% en peso de poloxámero 407 y 71,95% en peso de agua presenta un aumento repentino de la viscosidad en el intervalo de temperatura de 19°C a 21°C.

Este gel de poloxámero con 0,05% en peso de diclorhidrato de octenidina cumplió los requisitos de DIN EN 1276 después de 1 hora y 24 horas de tiempo de acción. A una concentración de ensayo del 80% y una carga con 0,3% de albúmina bovina, las reducciones en todos los gérmenes de prueba se encontraron por encima de los rangos de 5 log exigidos.

TABLA 5

	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Ec. hirae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
1 h	>5,27 log	>5,29 log	>5,31 log	>5,27 log
24 h	>5,27 log	>5,29 log	>5,31 log	>5,27 log

REIVINDICACIONES

- 5 1. Gel antiséptico a base de poloxámero 407 que comprende octenidina y/o polihexanida como principios activos, **caracterizado** porque el gel contiene entre el 16% en peso y menos del 20% en peso de poloxámero 407, pero ningún poloxámero más del grupo constituido por poloxámero 108, poloxámero 182, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 331 y poloxámero 338, presentado el gel en el intervalo de temperatura entre 18°C y 25°C y dentro de un intervalo de 2°C un aumento de la viscosidad de al menos 20 Pa·s.
- 10 2. Gel antiséptico según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque adicionalmente contiene agua y glicerina como constituyentes.
- 15 3. Gel antiséptico según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque el contenido de octenidina y/o polihexanida se encuentra entre el 0,01% en peso y el 2% en peso.
- 20 4. Gel antiséptico según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque el contenido de octenidina y/o polihexanida se encuentra entre el 0,05% en peso y menos del 0,1% en peso.
- 25 5. Gel antiséptico según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque contiene entre el 7% en peso y el 15% en peso de glicerina.
- 30 6. Gel antiséptico según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque contiene al menos el 58% en peso de agua.
- 35 7. Gel antiséptico según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque no contiene ningún otro poloxámero, excepto el poloxámero 407.
- 40 8. Gel antiséptico según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque está constituido por poloxámero 407, octenidina y/o polihexanida, glicerina y agua.
- 45 9. Procedimiento para la preparación de un gel antiséptico según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque la preparación se realiza en condiciones asépticas.
- 50 10. Uso de octenidina o polihexanida para la preparación de un gel antiséptico a base de poloxámero para el tratamiento de heridas, en el que el gel contiene entre el 16% en peso y menos del 20% en peso de poloxámero 407, pero ningún poloxámero más del grupo constituido por poloxámero 108, poloxámero 182, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 331 y poloxámero 338, y el gel presenta en el intervalo de temperatura entre 18°C y 25°C y dentro de un intervalo de 2°C un aumento de la viscosidad de al menos 20 Pa·s.
- 55 11. Uso de una mezcla del 16% en peso al 20% en peso de poloxámero 407, del 7 - 15% en peso de glicerina y más del 58% en peso de agua para producir un aumento repentino de la viscosidad de un gel en un intervalo de temperatura entre 18°C y 25°C, realizándose el aumento repentino de la viscosidad dentro de un intervalo de 2°C y no estando contenido ningún otro poloxámero, excepto el poloxámero 407.
- 60
- 65

Figura 1:

Curvas de temperatura del gel de recubrimiento

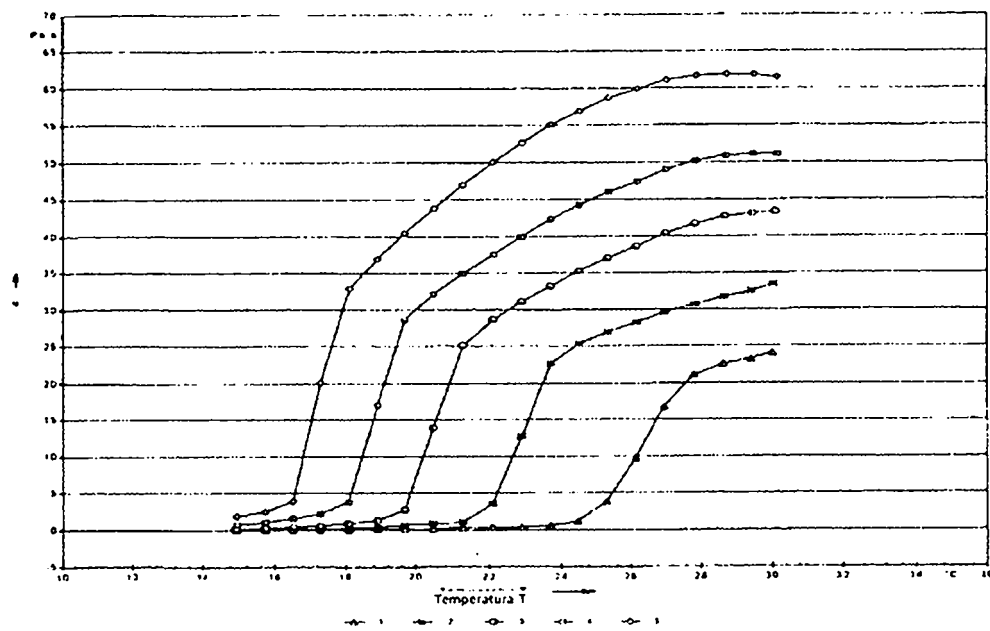


Figura 2:

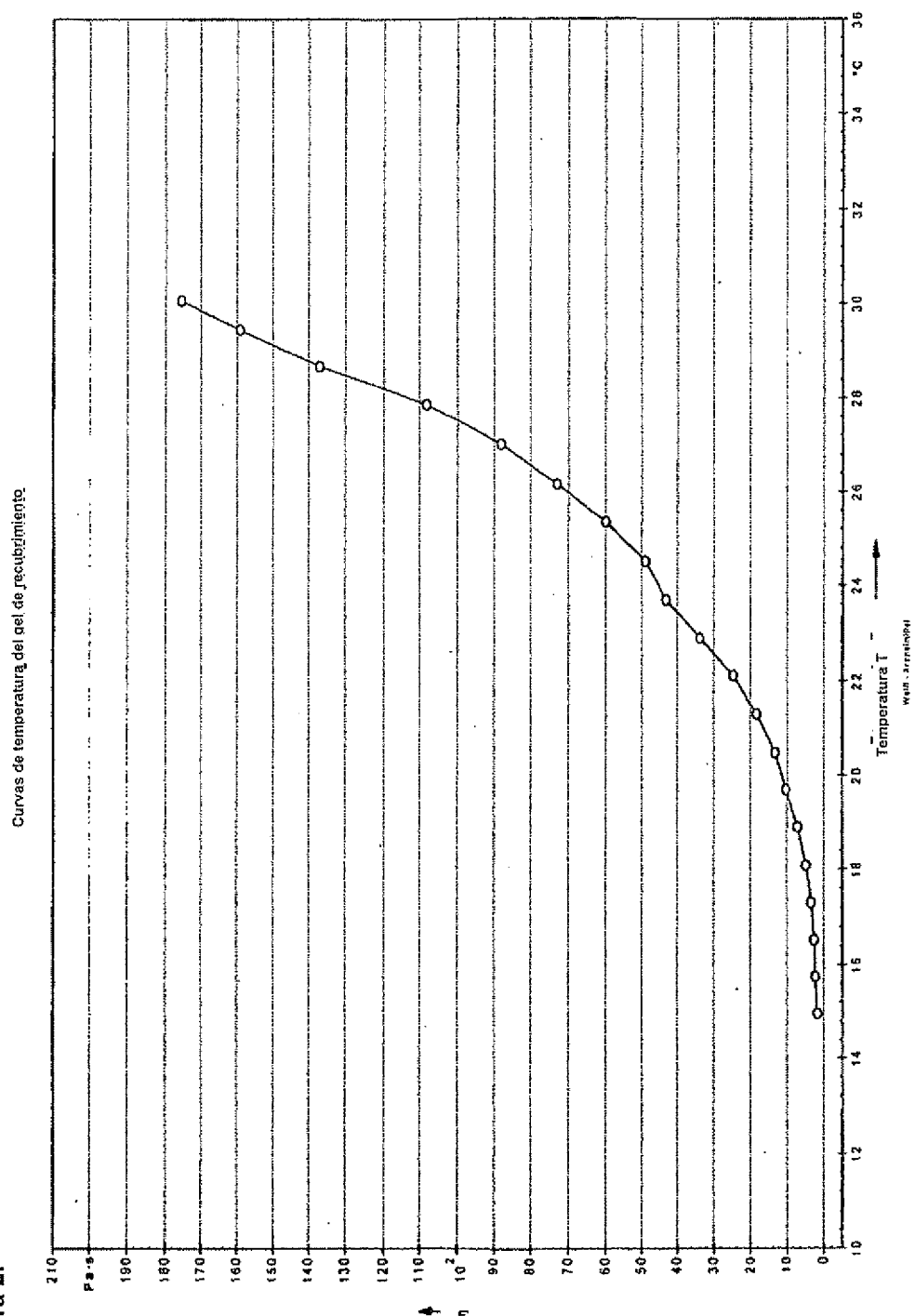


Figura 3:

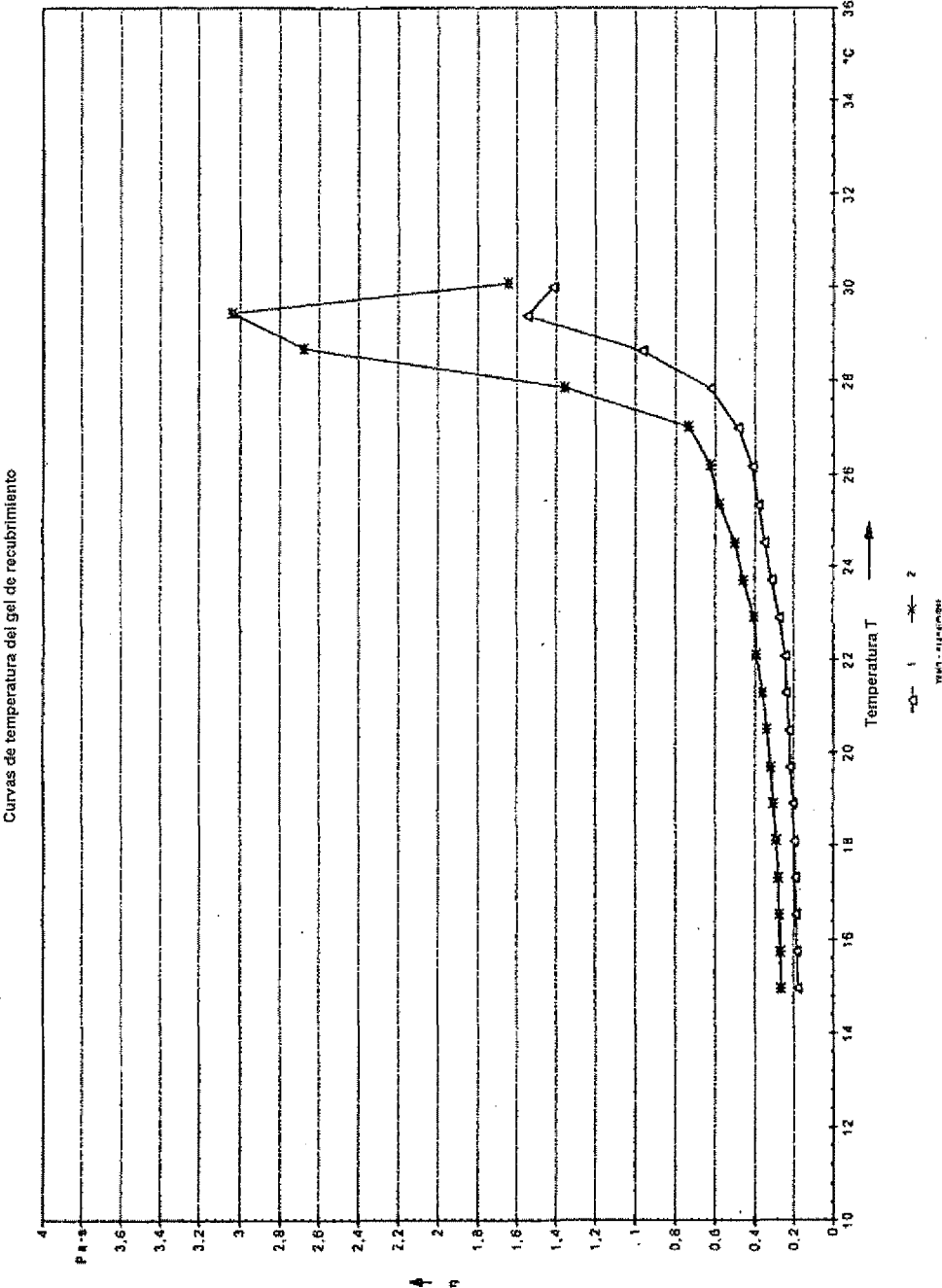


Figura 4:

