

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 638**

21 Número de solicitud: 201231963

51 Int. Cl.:

A61K 8/43

(2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

14.03.2012

30 Prioridad:

24.06.2011 US 61/500,969

17.08.2011 US 13/211,846

20.06.2011 ES 201131038

10.03.2012 EP 12158959

14.03.2011 EP 11382069

43 Fecha de publicación de la solicitud:

08.03.2013

62 Número y fecha presentación solicitud principal:

P 201230392 14.03.2012

71 Solicitantes:

COMBINO PHARM, S.L. (100.0%)

FRUCTUOS GELABERT, 6-8

08970 SANT JOAN DESPI (Barcelona) ES

72 Inventor/es:

PUIGVERT COLOMER, Marina y

LLORET PEREZ, Sergio

74 Agente/Representante:

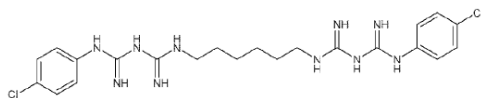
PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **SOLUCIONES ANTISÉPTICAS DE UN DERIVADO DE DI (4-CLORO-FENILDIGUANIDO) Y SUS PROCEDIMIENTOS**

57 Resumen:

Soluciones antisépticas de un derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) y sus procedimientos.

La presente invención trata de una solución antiséptica estable que comprende: al menos un derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



(I)

al menos un colorante aniónico y al menos un disolvente, donde el colorante aniónico o la cantidad total de colorantes aniónicos presentes en la solución antiséptica constituyen una cantidad suficiente como para teñir la piel del paciente o el área quirúrgica antes de la cirugía; donde la solución antiséptica está esencialmente libre de cualquier excipiente catiónico.

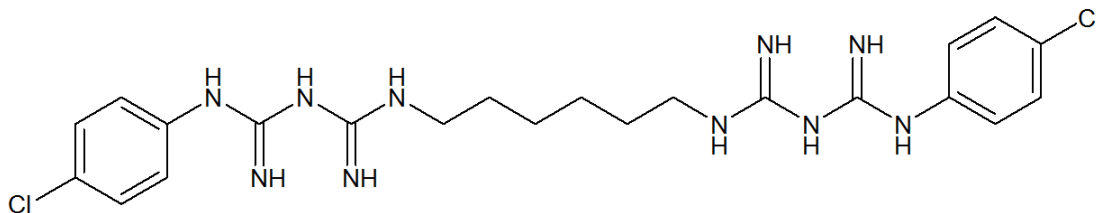
DESCRIPCIÓN

Soluciones antisépticas de un derivado de di (4-cloro-fenildiguanido) y sus procedimientos.

- 5 La presente invención se refiere a una solución antiséptica que comprende un derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) y procedimientos mejorados para su obtención.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 La clorhexidina es la denominación común internacional de la N,N''-bis(4-clorofenil)-3,12-diimino-2,4,11,13-tetraazatetradecandiimidamida [también conocida como 1,6-di(4'-clorofenildiguanido)hexano], cuya fórmula empírica es C₂₂H₃₀Cl₂N₁₀ y tiene un peso molecular de 505,45.



(I)

- 15 La clorhexidina es un antiséptico y desinfectante tópico muy conocido que lleva usándose más de 30 años. A menudo, los productos de clorhexidina se usan para varias aplicaciones como aplicación de higiene diaria, aplicaciones antisépticas orales, desinfección de manos y piel, desinfección general (equipos, superficies y textiles), etc. Se ha demostrado que la clorhexidina es muy bactericida y de amplio espectro con bajos niveles de toxicidad y fuertes propiedades de unión a la piel. La clorhexidina es principalmente bactericida contra bacterias grampositivas y gramnegativas, y su actividad se extiende a levaduras, incluyendo *Candida albicans*. La actividad bactericida de la clorhexidina se diferencia de la que se observa con la povidona yodada o el isopropanol al 70 %. Se ha demostrado que la clorhexidina tiene un efecto bactericida inmediato así como un efecto acumulativo que persiste durante horas e incluso días después de su aplicación y, a diferencia de los yodóforos, se ha demostrado que la actividad germicida de la clorhexidina tiene una eficacia estadísticamente significativa en la reducción de los recuentos bacterianos en presencia de sangre y otros biomateriales ricos en proteínas.

- La clorhexidina en solución es un líquido incoloro y transparente, y consecuentemente, al usuario le resulta muy difícil ver dónde se ha aplicado el líquido. Sin embargo, éste no es un tema menor, sino uno importante. En muchas situaciones es sumamente importante saber exactamente dónde se ha aplicado el antiséptico, como por ejemplo una solución de clorhexidina. Por ejemplo, la clorhexidina se aplica a menudo en catéteres para desinfectar materiales y superficies o la piel del paciente justo antes de la cirugía. Es fundamental que los profesionales de la sanidad (como por ejemplo, personal de enfermería y cirujanos) puedan ver dónde se ha aplicado el líquido preoperatorio. Por lo tanto, es conveniente utilizar una solución de clorhexidina coloreada para distinguir no solo que se ha aplicado el antiséptico sino dónde se ha aplicado.

- Sin embargo, surgen numerosos problemas cuando se aplica color (como por ejemplo un tinte o colorante) a una solución antiséptica de clorhexidina en una cantidad suficiente como para teñir la piel del paciente o el área quirúrgica antes de la cirugía. El tinte o colorante reaccionan fácilmente con la clorhexidina provocando – hasta cierto punto – su precipitación o inactivación. De este modo, por un lado, si el colorante se sedimenta, es posible que, cuando se aplique, haya una distribución no uniforme del líquido coloreado, y, por otro lado, cuando se inactiva, aumenta el perfil de impurezas afectando la estabilidad química del producto y acortando, por lo tanto, la vida útil del líquido.

- 45 A la vista del debate anterior, se ha demostrado que el desarrollo de soluciones coloreadas de clorhexidina con una vida útil suficiente es difícil. Además, se ha demostrado que es difícil el desarrollo de soluciones coloreadas de clorhexidina preparadas de modo ventajoso mediante procedimientos eficaces de formulación.

- En la US 2004/017989 se reconoce la problemática analizada anteriormente en relación con las soluciones de clorhexidina coloreadas. En la US 2004/017989 se describe que el problema se puede solucionar mediante el uso de un aplicador especializado específico para aplicar soluciones de clorhexidina a una superficie que comprende al menos una ampolla formada a partir de un material frangible y adaptada para contener líquido a aplicar, al menos un cuerpo hueco que define una cámara interna adaptada para recibir al menos una ampolla y al menos un elemento poroso que contiene colorante, donde el elemento poroso se coloca de tal forma que el líquido fluye a través del elemento poroso cuando al menos una ampolla se fractura y el colorante se transfiere al líquido que se aplicará.

Sin embargo, se debe indicar que el uso de aplicadores específicos para administrar una solución antiséptica o la reconstitución previa al uso en muchos casos puede resultar inconveniente o incluso inaplicable para algunas aplicaciones.

5 En la WO 2007/130981 se describe la solución de clorhexidina junto con un colorante catiónico en una cantidad suficiente para manchar la piel del paciente. Se cree que, como las sales de clorhexidina farmacéuticamente aceptables son compuestos catiónicos, son compatibles con otras sustancias catiónicas y no iónicas, pero por el contrario son incompatibles con compuestos aniónicos.

10 Sin embargo, se debe indicar que existen numerosas desventajas relacionadas con el uso de colorantes catiónicos en una formulación antiséptica, generalmente provenientes de efectos adversos cancerígenos y toxicológicos. Existen motivos de preocupación sobre la seguridad del uso de colorantes catiónicos en productos como las soluciones antisépticas asociados con los informes de hipersensibilidad y actividad hiperquinética, especialmente en niños. Por consiguiente, los colorantes catiónicos pueden suponer un riesgo para la salud y para los productos que
15 los contengan.

Además, la solicitud PCT WO 2007/130981 indica que se puede utilizar un colorante aniónico siempre que la solución antiséptica también esté compuesta por un excipiente catiónico. Esta solicitud indica que los colorantes aniónicos, incluyendo los colorantes FD&C, forman un precipitante con la clorhexidina, incluso en concentraciones
20 muy bajas. De tal modo, la adición de un colorante aniónico solo a una solución acuosa de clorhexidina quitaría una fracción significativa de clorhexidina de la solución, disminuyendo la eficacia de ésta. El precipitado estaría formado por una sal insoluble de un catión de clorhexidina y de al menos un anión del colorante.

En la WO 2007/130982 se intentan solucionar los problemas anteriormente mencionados a través del uso de
25 soluciones de clorhexidina junto con un colorante aniónico y un excipiente catiónico. En la WO 2007/130982 se describe que el uso de un excipiente catiónico junto con un excipiente aniónico es esencial y que, como un excipiente catiónico "oculta" la carga negativa de un colorante aniónico de la clorhexidina, la sal de clorhexidina no se forma inmediatamente.

30 Sin embargo, se debe indicar que el uso de excipientes adicionales en una solución antiséptica, especialmente excipientes catiónicos que, según se describe en la WO 2007/130982, incluyen principalmente: detergentes catiónicos, tensoactivos o excipientes que contienen nitrógeno cuaternario pueden provocar efectos adversos peligrosos relacionados con alergias, intolerancia y/o irritación.

35 Además, según la ficha técnica de la solución cutánea Chloraprep® 2 % p/v / 70 % v/v, la clorhexidina es incompatible con los agentes aniónicos (<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22302/SPC/chloraprep/>).

Según lo indicado anteriormente, se sabe que la clorhexidina es inestable en una solución coloreada. Esta inestabilidad puede ser un problema para la preparación y almacenamiento de un líquido. Existe una necesidad, por
40 lo tanto, de soluciones antisépticas coloreadas que comprendan clorhexidina y las cuales sean fáciles de usar y que tengan propiedades mejoradas y una buena estabilidad química. Hay también una necesidad de soluciones coloreadas antiséptica de clorhexidina que puedan prepararse de modo ventajoso mediante procedimientos eficaces de formulación. Estas composiciones, incluyendo las soluciones coloreadas que comprenden clorhexidina y los procedimientos de formulación, se presentan sustancialmente por medio de la presente invención como se describe
45 en lo sucesivo con más detalles.

Otro tema clave en el desarrollo de composiciones farmacéuticas es la posible hipersensibilidad del paciente al que se le aplicará el antiséptico. La hipersensibilidad de un paciente a cualquiera de los excipientes conlleva que el fármaco no se puede utilizar con este paciente, aunque éste tolere completamente los principales ingredientes
50 activos del fármaco.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar una solución antiséptica que comprenda el derivado de
55 di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, y que tenga una excelente compatibilidad con colorantes aniónicos incluso en la ausencia de cualquier excipiente catiónico.

Una solución antiséptica según la presente invención puede ofrecer varias ventajas. Por ejemplo, la presente invención puede proporcionar una solución que comprenda el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable y un colorante aniónico en una cantidad suficiente como para teñir la piel del paciente o el área quirúrgica antes de la cirugía en ausencia de excipientes adicionales, que no sean el disolvente.

La solución antiséptica de la invención presenta un inicio rápido y una actividad prolongada frente a los potenciales patógenos. La solución antiséptica de la invención tiene una larga vida útil de al menos aproximadamente 3 meses, más preferentemente de al menos aproximadamente 6 meses, más preferentemente de al menos aproximadamente 12 meses y aún más preferentemente de al menos aproximadamente 18 meses.

La composición de la invención se puede utilizar para la desinfección de la piel o área quirúrgica antes de los procedimientos médicos invasivos.

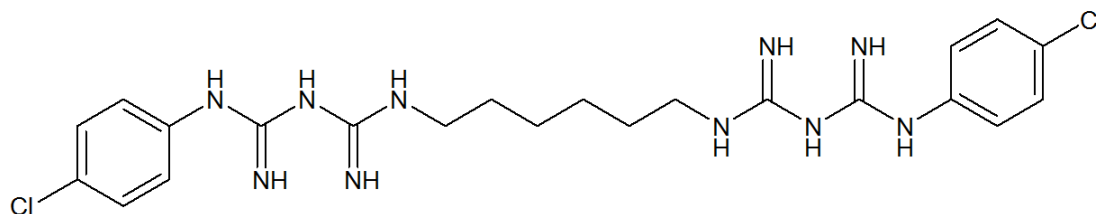
Otra ventaja de la invención está relacionada con el hecho que la solución antiséptica de la invención no está contraindicada para los casos en los que los pacientes han demostrado una hipersensibilidad previa a los excipientes o colorantes catiónicos.

La solución antiséptica de la invención presenta buenas propiedades farmacocinéticas. Por ejemplo, la ausencia de un colorante y/o excipiente catiónico reduce la absorción de isopropanol o de clorhexidina a través de la piel sana. Puesto que la absorción percutánea de la solución antiséptica de la invención es baja, esta está indicada, por ejemplo, para su uso en las zonas donde se va a realizar una inyección.

Sin estar atados a la teoría, la solución antiséptica de la invención ejerce su efecto letal en células bacterianas a través de la interacción no específica con los fosfolípidos ácidos de las membranas celulares. La solución antiséptica de la invención es un excelente antiséptico y desinfectante y es bactericida y bacteriostática frente a una amplia gama de bacterias gram positivas y gram negativas. Asimismo, algunas especies de *Pseudomonas* y *Proteus* presentan una susceptibilidad baja. Inhibe algunos virus y es activa frente a algunos hongos. Para aumentar su eficacia, se puede utilizar combinaciones en una solución alcohólica, preferentemente isopropanol y agua.

Sorprendentemente, se ha encontrado que es posible la presencia de una cantidad específica de un colorante aniónico en la solución antiséptica de la presente invención sin observarse la precipitación y asegurándose la estabilidad química y vida útil del producto. La solución antiséptica de la presente invención es estable en condiciones de temperaturas de frío o calor extremos.

Específicamente, la presente invención trata de una solución antiséptica estable que comprende: al menos un derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



(I)

al menos un colorante aniónico y al menos un disolvente, donde el colorante aniónico o la cantidad total de colorantes aniónicos presentes en la solución antiséptica constituyen una cantidad suficiente como para teñir la piel del paciente o el área quirúrgica antes de la cirugía; donde la solución antiséptica está esencialmente libre de cualquier excipiente catiónico.

En el contexto de la presente invención, el término “excipiente catiónico” se refiere al excipiente catiónico según lo descrito en la WO2007/130982, incluida aquí como referencia. Los colorantes catiónicos también se consideran excipientes catiónicos en el contexto de la presente invención.

En el contexto de la presente invención, el término “solución antiséptica” se refiere a cualquier producto líquido que comprende dicho derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde todos los componentes del producto están completamente disueltos y dicha solución está lista para su administración y no requiere preparación previa como reconstitución ni aplicadores especializados específicos. La solución antiséptica de la invención, según se utiliza en la presente, se refiere a la solución desinfectante antibacteriana para uso en la desinfección de la piel, lavado de manos, cuidado bucal, irrigación de lesiones

quirúrgicas, vesícula o vagina, tratamiento tópico de lesiones por quemaduras, para el tratamiento de la peritonitis en la diálisis peritoneal para todos los propósitos relacionados con sus propiedades desinfectantes y antisépticas.

El término “esencialmente libre” se refiere a una cantidad no sustancial, por ejemplo de excipiente catiónico. En una forma de realización preferente, sustancialmente o esencialmente libre se refiere a menos del 0,01 por ciento del peso, preferentemente menos de aproximadamente 0,001 por ciento del peso de excipiente catiónico. En la forma de realización más preferente, la solución antiséptica no comprende ningún excipiente catiónico o sólo en una cantidad por debajo de límite de detección. Preferentemente, la solución antiséptica está libre de cualquier excipiente catiónico.

Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el término “estable” se refiere a una solución que después de 24 horas, preferentemente después de 96 horas, más preferentemente después de 1 mes, aún más preferentemente después de 3 meses, es clara y no deja residuos sólidos visibles al ojo humano. Asimismo, la solución antiséptica estable de la invención preferiblemente no deja residuos sólidos visibles al ojo humano después de una prueba de estabilidad en las siguientes condiciones: $25 \pm 2^\circ\text{C}$ y $60\% \pm 5\%$ de humedad relativa durante 3 meses. Aún más preferiblemente, después de una prueba de estabilidad en las condiciones $25 \pm 2^\circ\text{C}$ y $60\% \pm 5\%$ de humedad relativa, durante al menos aproximadamente 3 meses, más preferentemente de al menos aproximadamente 6 meses, más preferentemente de al menos aproximadamente 12 meses y aún más preferentemente de al menos aproximadamente 18 meses es clara, no deja residuos sólidos visibles al ojo humano y es químicamente estable, es decir contiene una cantidad no sustancial de impurezas de p-cloroanilina.

Por una cantidad no sustancial de impurezas de p-cloroanilina, se entiende preferentemente menos del 0,25 % p/p después de someterse a la prueba de estabilidad mencionada anteriormente. Los estudios de estabilidad se pueden realizar según se define en el tema Q1A de la ICH “Pruebas de estabilidad para sustancias y productos medicamentosos nuevos” (CPMP/ICH/2736/99).

A pesar de que en el estado de la técnica se han añadido colorantes a soluciones del derivado de di(4-clorofenildiguanido) de fórmula (I), han surgido numerosos problemas al intentar de aumentar la cantidad de colorantes. Además el estado de la técnica no sugiere que la adición de un colorante aniónico en cantidad suficiente como para una tinción sin la necesidad de excipientes adicionales para obtener una solución la cual no precipite y sea químicamente estable durante su vida útil.

En la presente memoria descriptiva, colorante aniónico se refiere a cualquier sustancia coloreada por ejemplo una que contenga auxócromos y es capaz de teñir las sustancias a las que se aplica. Estos colorantes son por ejemplo los que se utilizan para la tinción y coloración, como reactivos de prueba y como agentes terapéuticos. Los colorantes aniónicos se caracterizan porque presentan una carga negativa e interaccionan con superficies catiónicas. Los colorantes aniónicos incluyen muchos compuestos de las clases más variadas de colorantes, que exhiben diferencias características en estructura (por ejemplo, colorantes azoicos, de antraquinona, del trifenilmetano y nitrados), pero poseen como característica común sustituyentes iónicos solubilizantes en agua.

Una solución antiséptica que comprende el derivado de di(4-clorofenildiguanido) de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable según la presente invención comprende un colorante aniónico en una cantidad suficiente como para teñir la piel del paciente o el área quirúrgica antes de la cirugía. Los colorantes aniónicos que se pueden emplear en la solución acuosa antiséptica de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los colorantes FD&C como por ejemplo: FD&C Azul No.1 (azul brillante FCF), FD&C Azul No.2 (índigo carmín), FD&C Verde No.3 (verde rápido FCF), FD&C Rojo No.3 (eritrosina), FD&C Rojo 40 (rojo allura), colorante alimentario Rojo 4 Carmoisina, FD&C Amarillo No.5 (tartrazina) y FD&C Amarillo No.6 (Puesta del sol FCF amarillo FCF). Preferentemente, la solución antiséptica de la presente invención comprende un colorante aniónico FD&C Rojo No.40 (rojo allura). En una forma de realización preferente, la solución antiséptica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en las que el colorante aniónico es FD&C Azul No.1, FD&C Azul No.2, FD&C Verde No.3, FD&C Rojo No.40, colorante alimentario Rojo 4 Carmoisina, FD&C Amarillo No.5 y FD&C Amarillo No.6. Preferentemente, la solución antiséptica de la presente invención comprende en colorante aniónico FD&C Rojo No.40 (rojo allura). Estos colorantes también son conocidos como:

FD&C Azul No.1: CAS 3844-45-9; azul FCF, azul ácido 9, azul alcán, atracid azul FG, erioglaucina, azul de Eriosky, azul patente AR, azul xileno VSG.

FD&C Azul No.2: CAS 860-22-0; índigo carmín, sal disódica del ácido 3,3'-dioxo-2,2'-bis-indoliden-5,5'-disulfónico, indigotina; sal sódica del ácido 5,5'-indigodisulfónico.

FD&C Verde No.3: CAS 2353-45-9; verde rápido FCF, Food green 3, verde 1724, verde sólido FCF, C.I. 42053, etil-[4-[4-etil-[(3-sulfofenil) metil] amino] fenil]-(4-hidroxi-2-sulfofenil) metilideno]-1-ciclohexano-2, 5-dienilideno]-[(3-sulfofenil) metil] azanio.

FD&C Rojo No.3: CAS 16423-68-0; eritrosina, 2-(6-hidroxi-2,4,5,7-tetrayodo-3-oxo-xanteno-9-yl)ácido benzoico.

FD&C Rojo No.40: CAS 25956-17-6, rojo allura, Food Red 17, C.I. 16035, E129, sal disódica del ácido 2-naftalenesulfónico, 6-hidroxi-5-((2-metoxi-5-metil-4-sulfofenil)azo)-2-naftalenesulfónico disódico.

- 5 Colorante alimentario Rojo 3: CAS 3567-69-9; azorrubina, carmoisina, 4-hidroxi-2-[(E)-(4-sulfonato-1-naftil)diazetil]naftalen-1-sulfonato disódico.

FD&C Amarillo No.5: CAS 1934-21-0; tartrazina, trisodio (4E)-5-oxo-1-(4-sulfonatofenil)-4-[(4-sulfonatofenil)hidrazono]-3-pirazolcarboxilato.

- 10 FD&C Amarillo No.6: CAS 2783-94-0; amarillo naranja S; C.I. 15985; E 110, 6-hidroxi-5-[(4-sulfofenil)azo]-2-naftalenesulfónico disódico.

15 En una forma de realización preferente, por lo tanto, la presente invención también proporciona la concentración específica de colorante aniónico suficiente para teñir la piel del paciente o el área quirúrgica antes de la cirugía, que es habitualmente menor al aproximadamente 5 % p/v, preferentemente menor al aproximadamente 1% p/v, preferentemente menor al aproximadamente 0,3% p/v de la solución antiséptica. Los rangos típicos pueden incluir también de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 1% p/v, o más preferentemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,60% p/v. En forma de realización preferente de la presente invención la concentración
20 específica de colorante aniónico es aproximadamente 0,2% p/v en la solución. En ciertas realizaciones particularmente preferidas de la invención, sin embargo, es más preferido que la concentración de colorante aniónico sea aún más baja, y por ejemplo se encuentra en el rango de aproximadamente 0,01% p/v a aproximadamente 0,1% p/v de la solución antiséptica, más preferentemente de aproximadamente 0,01% p/v a aproximadamente 0,04% p/v de la solución antiséptica y aún más preferentemente de aproximadamente 0,02% p/v a aproximadamente 0,03%
25 p/v. Lo más preferentemente en las realizaciones de la invención, es una concentración de colorante aniónico de aproximadamente 0,025% p/v con respecto a la solución antiséptica. Y más preferentemente, la solución antiséptica de la presente invención comprende solo un colorante aniónico.

30 Debido a la pobre solubilidad del derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I), en una forma de realización preferente de la presente invención, la solución antiséptica comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I). En una forma de realización preferente de la presente invención, la solución antiséptica comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) seleccionada del grupo de sales farmacéuticamente aceptables que consiste en gluconato, acetato, cloruro, bromuro, nitrato, sulfato, carbonato y fosfanilato. La sal más preferida para
35 las composiciones y para los procesos aquí descritos es gluconato del derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I).

La concentración del derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable en la solución antiséptica de la invención puede variar en las diferentes formas de realización de la presente invención.
40 Sin embargo, en una forma de realización preferente, la concentración del derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable es aproximadamente 0,1 % p/v a aproximadamente 10 % p/v. Preferentemente, la concentración de la solución antiséptica es aproximadamente de 0,5 % a aproximadamente 4 % p/v del derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, aún más preferentemente aproximadamente de 1% a aproximadamente 3% p/v y aún más preferentemente
45 aproximadamente de 1,5% a aproximadamente de 2,5% p/v. Lo más preferentemente, la solución antiséptica de la presente invención comprende aproximadamente 2 % p/v del derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El disolvente adecuado utilizado para formar la solución antiséptica de la invención es un fluido compatible con los
50 demás ingredientes de la composición y es no tóxico si se aplica en la piel de los seres humanos o animales. Disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, alcoholes, acetona, ésteres, hidrocarburos clorados, y clorofluorohidrocarburos. Preferentemente, el disolvente de la solución esta compuesto por un disolvente adecuado, que comprende una mezcla de al menos un alcohol inferior y agua, preferentemente agua desionizada. Formas de realización preferentes incluyen disolventes adecuados que son soluciones compuestas por agua y
55 aproximadamente de 20% a aproximadamente 95 % v/v de al menos un alcohol inferior, es decir un alcohol C1-C8, como el isopropanol, etanol y otros alcoholes. Preferentemente, las formas de realización incluyen disolventes adecuados que son soluciones formadas por agua y aproximadamente de 50% a aproximadamente 90 % v/v de al menos un alcohol inferior C1-C8. El alcohol inferior preferente es el isopropanol. En una forma de realización preferente, el disolvente adecuado de la solución antiséptica de la invención consiste esencialmente en agua desionizada y aproximadamente 70 % v/v de isopropanol. Preferentemente, la solución antiséptica de la invención
60 es la solución acuosa de alcohol inferior que consiste en agua desionizada y 70 % v/v de isopropanol.

Los términos "alcohol inferior" o "alcohol inferior" se refieren a la cadena lineal o residuos de alquiles ramificados con 1 a 8 átomos de carbono con al menos un grupo hidroxilo como por ejemplo metanol, etanol, propanol, n-propanol,
65 isopropanol, butanol, n-butanol, 1-butanol, 2-butanol, tert-butanol, pentanol y similares.

Los términos precipitación y/o contaminación de partículas en la presente memoria descriptiva significan la formación de sólidos en la solución antiséptica de la invención o la contaminación de partículas compuesta por partículas externas, móviles y no disueltas, presentes involuntariamente en la solución, que no sean burbujas de gas. La precipitación o la contaminación de partículas se puede medir por ejemplo con un procedimiento sencillo para la evaluación visual de la calidad de la solución antiséptica que comprende el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un colorante aniónico en cantidad suficiente como para teñir la piel del paciente o el área quirúrgica antes de la cirugía. Por ejemplo se puede medir la contaminación de partículas por precipitación de la solución antiséptica de la invención quitando, en primer lugar, las etiquetas adherentes del recipiente y lavando y secando el exterior si el recipiente es transparente. Si el recipiente no fuera transparente, la solución antiséptica se puede colocar en un recipiente transparente previamente lavado y secado. Luego, se debería girar o invertir el recipiente suavemente asegurándose de que no penetren burbujas de aire. No debe haber contaminación de partículas. No se deben excluir otros métodos validados. La estabilidad química durante la vida útil se refiere, en la presente memoria descriptiva preferentemente a un perfil de impurezas deseado de la solución antiséptica que se ilustra en la tabla 1, donde el requisito de niveles bajos de p-cloroanilina como impureza en almacenamiento tanto a temperatura ambiente como a 40°C permanece, según lo requerido, en un nivel estable durante al menos 3 meses. Un método útil para medir la impureza de la p-cloroanilina es el método HPLC, basado en los requisitos de las referencias de la USP y de las directrices de la ICH.

En la Tabla 1 se muestran los requisitos respecto a la precipitación o la contaminación de partículas (Aspecto) y respecto a la estabilidad química definida por el contenido de p-cloroanilina.

Prueba	Requisito
Aspecto	Solución coloreada libre de partículas
p-cloroanilina (%)	No más de 0,25 %

Tabla 1. Requisitos en cuanto a la formación de partículas por precipitación y estabilidad química de la solución antiséptica que comprende el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un colorante aniónico en cantidad suficiente como para teñir la piel del paciente o el área quirúrgica antes de la cirugía.

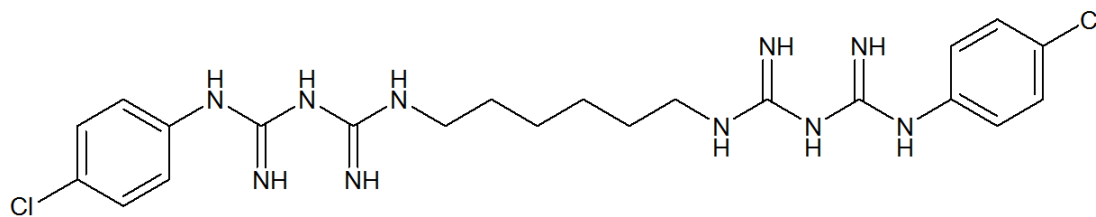
Buenos resultados en cuanto a estabilidad, se han obtenido cuando el principio activo, que es un derivado del di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, usado para formar la solución antiséptica de la invención tiene una concentración residual de p-cloroanilina de menos de aproximadamente 500 ppm, preferentemente menos de aproximadamente 300 ppm, más preferentemente menos de aproximadamente 100 ppm, aún más preferentemente menos de aproximadamente 50 ppm, e incluso aún más preferentemente igual o menos que aproximadamente 43 ppm, medidas por HPLC. Además, buenos resultados se han obtenido cuando el derivado del di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un contenido total de impurezas de menos de aproximadamente 0,1 %, y preferentemente menos de aproximadamente 0,05 %, medidos por HPLC.

Alternativamente, la presente invención puede proporcionar una solución antiséptica que consiste en una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) y un colorante aniónico en cantidad suficiente como para teñir la piel del paciente o el área quirúrgica antes de la cirugía, donde la solución es una solución de agua y un alcohol inferior.

Una solución antiséptica preferente consiste en el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, isopropanol, agua y un colorante aniónico en una cantidad suficiente como para teñir la piel del paciente o el área quirúrgica antes de la cirugía.

Una solución antiséptica particularmente aún más preferente consiste en el digluconato 2 % p/v del derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I), 70 % v/v de isopropanol, agua y un colorante aniónico en una cantidad suficiente como para teñir la piel del paciente o el área quirúrgica antes de la cirugía.

En una forma de realización preferente particular, la invención se refiere a una solución antiséptica estable que comprende: al menos un derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



(I)

y al menos un colorante aniónico, donde el colorante aniónico o la cantidad total de colorantes aniónicos presentes en la solución antiséptica constituyen una cantidad suficiente como para teñir la piel del paciente o el área quirúrgica antes de la cirugía; donde la solución antiséptica está esencialmente libre de cualquier excipiente catiónico; donde la concentración de colorante aniónico es menor al 5 %, la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) varía entre 0,1 y 10 % p/v, donde el disolvente de la solución se forma a partir de un disolvente adecuado, donde el disolvente adecuado comprende una mezcla de al menos un alcohol inferior y agua desionizada.

En una forma de realización particular aún más preferente, la invención se refiere a una solución antiséptica estable que comprende aproximadamente 30% v/v de agua, aproximadamente 70% v/v de isopropanol, aproximadamente 2% p/v un derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, preferentemente sal digluconato, y aproximadamente 0,025% p/v de un colorante aniónico.

Alternativamente en una forma de realización preferente la invención se refiere a una solución antiséptica estable que comprende aproximadamente 30% v/v de agua, aproximadamente 70% v/v de isopropanol, aproximadamente 2% p/v un derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, preferentemente sal digluconato, y aproximadamente 0,2% p/v de un colorante aniónico.

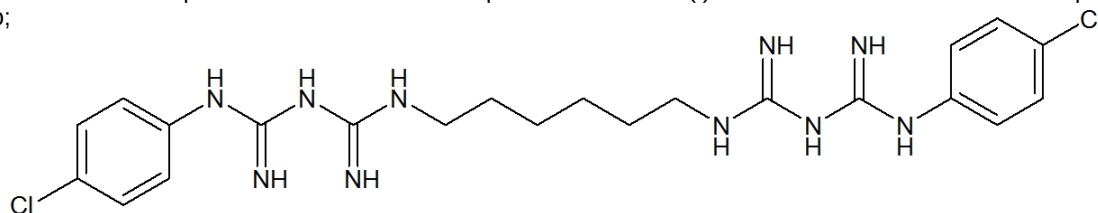
Aunque la solución de la invención preferiblemente comprende los excipientes mencionados en la presente memoria descriptiva, y más preferiblemente consisten en estos excipientes, cabe la posibilidad de adicionar excipientes que no afecten materialmente a las características de la invención. Por ejemplo se podrían adicionar excipientes no iónicos como p.ej. alcoholes, alcanolamidas (amidas derivadas de las alcanolaminas-cocamide MEA, cocamide DEA, oleamide DEA, dietanolamida de ácido graso de aceites vegetales, amidas etoxiladas- PEG-4-cocamide MEA), óxidos de aminas, ésteres (ácidos carboxílicos etoxilados- PEG-40-Castor oil, glicéridos etoxilados- PEG-24-gliceril estearato, ésteres de glicol y derivados, monoglicéridos, poligliceril ésteres, ésteres y éteres de polialcoholes, ésteres del sorbitan/sorbitol, triésteres del ácido fosfórico), éteres (alcoholes etoxilados- cetareth-12, cetareth-20, cetareth-30, laureth-2, laureth-3, laureth-4, oleth-5, oleth-10, derivados etoxilados de la lanolina, polisiloxanos etoxilados, éteres de PEG propoxilados-PPG-1-PEG-9-Lauril glicol éter

La presente invención presenta también procedimientos para la preparación de una solución antiséptica según la presente invención y según lo descrito anteriormente.

Un procedimiento general de preparación de una solución antiséptica de la presente invención comprende al menos las siguientes etapas: mezclar hasta completa disolución, en primer lugar un colorante aniónico con al menos un disolvente adecuado, luego añadir el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El colorante aniónico y/o el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden ser previamente disueltos en un disolvente adecuado. Preferentemente el colorante aniónico se disuelve en agua, o mezclas que comprenden agua, y el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en isopropanol, o en mezclas que comprenden isopropanol.

La solución antiséptica estable que comprende: al menos un derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



(I)

y al menos un colorante aniónico, donde el colorante aniónico o la cantidad total de colorantes aniónicos presentes en la solución antiséptica constituyen una cantidad suficiente como para teñir la piel del paciente o el área quirúrgica antes de la cirugía; donde la solución antiséptica está esencialmente libre de cualquier excipiente catiónico, son preparadas mediante un procedimiento que comprende al menos las siguientes etapas: mezclar hasta la disolución, en primer lugar al menos un colorante aniónico con una parte de la cantidad del disolvente; después de mezclar hasta la disolución de al menos un colorante aniónico con una parte de la cantidad del disolvente, adicionar el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y mezclar hasta la disolución; y, finalmente, adicionar el resto de la cantidad del disolvente específico a la solución formada después de disolver el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se halló que si la solución antiséptica de la presente invención se prepara añadiendo todos los componentes en orden específico, no hay precipitación en comparación con el procedimiento en el que no se siguió el orden específico. Sorprendentemente, la estabilidad de la solución final depende del orden en el que se mezclan los excipientes. Por lo tanto otra realización de la presente invención se refiere a las composiciones preparadas por los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva.

En el proceso de la presente invención la parte de la cantidad del disolvente añadida al colorante aniónico, normalmente es al menos aproximadamente 15 % v/v de la cantidad requerida de disolvente, preferentemente al menos aproximadamente 30 % v/v de la cantidad requerida de disolvente, más preferentemente aproximadamente 50 % v/v, aún más preferentemente entre aproximadamente 80 y aproximadamente 90 % v/v, e incluso aún más preferentemente aproximadamente 80 % v/v.

Generalmente, un procedimiento de preparación de una solución antiséptica de la presente invención comprende las siguientes etapas: mezclar hasta disolución completa, en primer lugar un colorante aniónico con una parte de la cantidad de disolvente adecuado, luego añadir el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, previamente disuelto en un disolvente adecuado y mezclar hasta la disolución completa y, finalmente, adición del resto de la cantidad del disolvente específico.

Los disolventes adecuados que se han mencionado anteriormente, pueden ser los mismos o pueden ser diferentes. Sin embargo, si el disolvente en la etapa donde se disuelve el colorante aniónico es solamente agua, el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se añade disuelto en un disolvente que no es solamente agua. Si el disolvente donde se disuelve el colorante aniónico es una mezcla de agua con isopropanol, el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se añade disuelto en un disolvente que es solamente isopropanol, o solamente agua o una mezcla de isopropanol con agua. También preferentemente el primer disolvente donde se disuelve el colorante aniónico no es nunca solamente isopropanol.

Se prefiere que un procedimiento según la presente invención que comprenda las siguientes etapas: mezclar hasta disolución completa: un colorante aniónico en agua, preferentemente en agua desionizada hasta la disolución completa, luego añadir una parte de la cantidad de alcohol inferior C2-C8, preferentemente isopropanol, luego añadir el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo previamente disuelta en agua y mezclar hasta la disolución completa y, finalmente, adición del resto de la cantidad de alcohol inferior C2-C8, preferentemente isopropanol.

Sin estar atados a la teoría, parece darse un fenómeno de atracción y asociación de las moléculas de colorantes aniónicos y el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable por disolventes. Parece que, cuando el colorante aniónico se disuelve en primer disolvente adecuado, especialmente cuando este es agua o comprende agua, se esparce y rodea el segundo disolvente adecuado, especialmente cuando este es o comprende un alcohol inferior C2-C8, se forma un complejo formado por moléculas de disolventes. Luego, el derivado de di(4-clorofenildiguanido) de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, si se ha disuelto previamente en un disolvente adecuado, especialmente en agua y se añade al complejo del colorante aniónico, forma otro complejo, especialmente si hay un alcohol inferior C2-C8 en el medio, con el complejo anterior del colorante aniónico. La formación de complejos que se produce entre ambos sistemas debido a la diferencia de polaridad de los disolventes utilizados alcanza el estado de estabilidad que garantiza que la solución antiséptica de la presente invención sea físico-químicamente estable y sin precipitantes o partículas formadas.

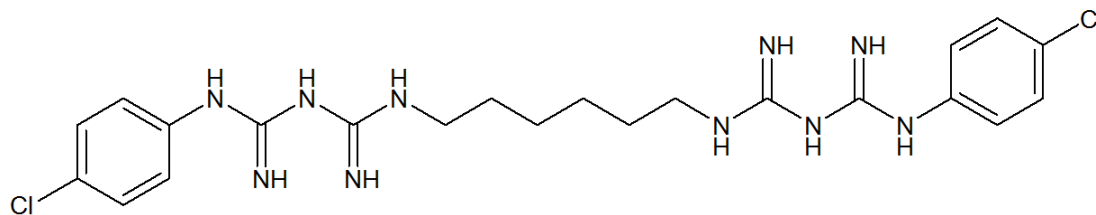
Es además ventajoso que los procedimientos de preparación de una solución antiséptica de la presente invención se puedan realizar en presencia de una atmósfera inerte para facilitar la provisión de una solución antiséptica de la presente invención que sea químicamente estable.

De acuerdo con una realización de la solución antiséptica de la presente invención la solución antiséptica es obtenible por un proceso que comprende al menos las siguientes etapas: mezclar hasta la disolución completa, en primer lugar por lo menos un colorante aniónico con al menos un disolvente adecuado; luego añadir el derivado de

di(4-cloro-fenildiguanido) derivado de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y mezclar hasta la disolución completa.

El colorante aniónico y/o el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser previamente disueltos en agua, preferentemente en agua desionizada.

En otro aspecto de la presente invención el procedimiento de preparación de una solución antiséptica estable como se describe en la presente memoria, es decir que comprende: al menos un derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



(I)

y al menos un colorante aniónico, donde el colorante aniónico o la cantidad total de colorantes aniónicos presentes en la solución antiséptica constituyen una cantidad suficiente como para teñir la piel del paciente o el área quirúrgica antes de la cirugía; donde la solución antiséptica está esencialmente libre de cualquier excipiente catiónico, comprende al menos las siguientes etapas:

i) obtener una disolución de un colorante aniónico con al menos un primer disolvente adecuado;
ii) añadir a la disolución obtenida en la etapa (i) el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además de las dos etapas mencionadas, el proceso también podría comprender etapas adicionales como la adición final de más disolvente.

En una realización preferida el primer disolvente adecuado es formado por uno o varios disolventes. Este primer disolvente adecuado puede comprender agua o una mezcla de agua con al menos un alcohol inferior. Los alcoholes inferiores preferidos son metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol y/o mezcla de ellos, preferiblemente es isopropanol.

La etapa (i) se puede dividir en dos subetapas. La disolución de un colorante aniónico con al menos un primer disolvente adecuado de la etapa (i) puede comprender al menos los siguientes dos subetapas:

i') mezclar hasta disolución completa, el colorante aniónico, o las mezclas de colorantes aniónicos, con agua;
ii') añadir a la disolución formada en la etapa (i') al menos un alcohol inferior, preferiblemente isopropanol.

Cuando se utiliza como primer disolvente adecuado mezclas de agua y al menos un alcohol inferior la proporción entre agua y al menos un alcohol inferior del primer disolvente adecuado, preferiblemente isopropanol, es de al menos 1:1 v/v, es decir la cantidad en volumen es igual o superior a la cantidad alcohol inferior en volumen, preferentemente al menos 2:1 v/v, más preferentemente al menos 4:1 v/v, aún más preferentemente al menos 8:1 v/v, e incluso aún más preferentemente al menos 10:1 v/v.

En una realización preferida el primer disolvente adecuado comprende más de un 50 % v/v de agua. Más preferentemente, donde el primer disolvente comprende más de un 80 % v/v de agua. Aún más preferentemente el primer disolvente es agua.

En otra realización preferida el primer disolvente es una mezcla de agua e isopropanol.

La adición del derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la etapa (ii) se puede hacer de diversas maneras. Por ejemplo, este se puede añadir en forma sólida, dispersado en un disolvente o disuelto en una solución de un segundo disolvente adecuado. Preferiblemente el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se añade disuelto en un segundo disolvente adecuado. Independiente en la forma que se añada el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es conveniente que durante la adición de la etapa (ii) se agita la solución de un colorante aniónico.

Al igual que el primer disolvente adecuado, este puede estar formado por uno o varios disolventes. El segundo disolvente adecuado puede comprender agua o al menos un alcohol inferior o una mezcla de agua con al menos un alcohol inferior. Los alcoholes inferiores preferibles para el segundo disolvente adecuado son metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol y/o mezcla de ellos. Preferiblemente, el segundo disolvente adecuado comprende isopropanol.

En otra realización preferida el segundo disolvente adecuado es agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol o cualquiera de sus mezclas, preferiblemente es agua, isopropanol o cualquier de agua e isopropanol.

Preferiblemente el alcohol inferior, o mezclas de alcohol inferiores se encuentran como disolvente mayoritario. Preferiblemente más de un 50 % v/v respecto al volumen total de segundo disolvente adecuado es o bien alcohol inferior o bien una mezcla de alcoholes inferiores. Más preferiblemente, el segundo disolvente comprende más de un 80 % v/v de un alcohol inferior o de una mezcla de alcoholes inferiores. En una realización aun más preferida el segundo disolvente es un alcohol inferior o una mezcla de alcoholes inferiores, preferiblemente es isopropanol.

Preferiblemente, el disolvente mayoritario en el primer disolvente adecuado es agua, y en segundo disolvente adecuado es un alcohol inferior o una mezcla de alcoholes inferiores. Más preferiblemente, el primer disolvente comprende más de un 50 % v/v de agua, y el segundo disolvente comprende más de un 50 % v/v de un alcohol inferior o una mezcla de alcoholes inferiores. Aún más preferiblemente, el primer disolvente comprende más de un 80 % v/v de agua y el segundo disolvente comprende más de un 80 % v/v de un alcohol inferior, o mezclas de alcoholes inferiores. Preferiblemente si el primer disolvente en la etapa (i) es solamente agua, en la etapa (ii) el segundo disolvente no es solamente agua, o si el primer disolvente en la etapa (i) es solamente isopropanol, en la etapa (ii) el segundo disolvente no es solamente isopropanol.

En una realización particular el primer disolvente es agua y el segundo disolvente es mezcla de isopropanol y agua.

En una realización particular el primer disolvente es agua y el segundo disolvente es isopropanol.

En una realización particular el primer disolvente es una mezcla de agua e isopropanol y el segundo disolvente es isopropanol.

En una realización particular el primer disolvente es una mezcla de agua e isopropanol y el segundo disolvente es otra mezcla de agua e isopropanol.

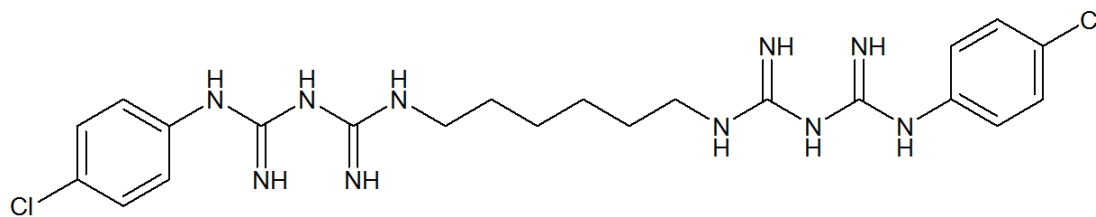
En una realización particular el primer disolvente es una mezcla de agua e isopropanol y el segundo disolvente es agua.

En una forma de realización particular más preferente, el procedimiento es útil para obtención de una solución antiséptica estable que comprende aproximadamente 30% v/v de agua, aproximadamente 70% v/v de isopropanol, aproximadamente 2% p/v un derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, preferentemente sal digluconato (digluconato de N,N''-bis(4-clorofenil)-3,12-diimino-2,4,11,13-tetraazatetradecandiimidamida), y aproximadamente 0,025% p/v de un colorante aniónico.

En otra realización del procedimiento, éste es útil para la obtención de una composición de una solución antiséptica que comprende aproximadamente 30 % v/v de agua, aproximadamente 70 % v/v de isopropanol, aproximadamente 2 % p/v de una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I), preferiblemente gluconato, y aproximadamente 0,2 % p/v de un colorante aniónico.

Otra de las ventajas del procedimiento es que se puede llevar a cabo a temperatura muy suaves. Por ejemplo, la etapa (i) se lleva a cabo a una temperatura inferior a 60°C. Preferiblemente, la etapa (i) se lleva a cabo a una temperatura inferior a 40°C. La etapa (ii) también se puede llevar a temperaturas suaves. Por ejemplo, la etapa (ii) se puede llevar a cabo a una temperatura inferior a 60°C. Preferiblemente, la etapa (ii) se lleva a cabo a una temperatura inferior a 40°C.

La presente invención también proporciona una solución antiséptica estable que comprende: al menos un derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



(I)

y al menos un colorante aniónico, donde el colorante aniónico o la cantidad total de colorantes aniónicos presentes en la solución antiséptica constituyen una cantidad suficiente como para teñir la piel del paciente o el área quirúrgica antes de la cirugía; donde la solución antiséptica está esencialmente libre de cualquier excipiente catiónico, producibles mediante un procedimiento que comprende al menos las siguientes etapas: mezclar hasta la disolución, en primer lugar al menos un colorante aniónico con una parte de la cantidad del disolvente; después de mezclar hasta la disolución de al menos un colorante aniónico con una parte de la cantidad del disolvente, adicionar el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y mezclar hasta la disolución; y, finalmente, adicionar el resto de la cantidad del disolvente específico a la solución formada después de disolver el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización preferente, la solución antiséptica que comprende el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un colorante aniónico en cantidad suficiente como para teñir la piel del paciente o el área quirúrgica antes de la cirugía se obtiene a partir del procedimiento que comprende las siguientes etapas: mezclar hasta la disolución completa: en primer lugar, un colorante aniónico en agua hasta la disolución completa, luego adición de una parte de la cantidad de alcohol inferior C2-C8, preferentemente isopropanol, luego añadir el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y mezclar hasta la disolución completa y, finalmente, adición del resto de la cantidad de alcohol inferior C2-C8, preferentemente isopropanol.

En una forma de realización particularmente aún más preferente, la solución antiséptica que comprende el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I), digluconato del mismo y el colorante aniónico FD&C Rojo No. 40 (rojo allura) en cantidad suficiente como para teñir la piel del paciente o el área quirúrgica antes de la cirugía se obtiene a partir del procedimiento que comprende las siguientes etapas: mezclar hasta disolución completa: en primer lugar, el colorante aniónico FD&C Rojo No. 40 (rojo allura) en agua hasta su disolución completa, luego añadir el 80 % de la cantidad de isopropanol, posteriormente añadir el digluconato del derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) y mezclar hasta disolución completa y, finalmente, adición del resto de la cantidad de isopropanol.

En una realización particularmente preferida, la presente invención provee un procedimiento para la preparación de una solución antiséptica estable que comprende: al menos un derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un colorante aniónico, donde el colorante aniónico o la cantidad total de colorantes aniónicos presentes en la solución antiséptica está entre aproximadamente 0,05 % p/v y aproximadamente 1,0 % p/v; preferentemente entre aproximadamente 0,01% p/v y aproximadamente 0,1% p/v, donde la solución antiséptica no contiene excipientes catiónicos, y donde el procedimiento comprende al menos las siguientes etapas:

i) obtener una disolución del colorante aniónico, o de los colorantes aniónicos, en agua, isopropanol o cualquiera de sus mezclas;
ii) añadir a la disolución obtenida en la etapa (i) el gluconato del derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I), disuelto en agua, isopropanol o cualquiera de sus mezclas;

con la condición que si el primer disolvente en la etapa (i) es solamente agua, en la etapa (ii) el segundo disolvente no es solamente agua, o si el primer disolvente en la etapa (i) es una mezcla de agua e isopropanol, en la etapa (ii) el segundo disolvente es solamente isopropanol, o solamente agua o una mezcla de isopropanol con agua; o el primer disolvente en la etapa (i) no es solamente isopropanol.

El derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) se conoce también como clorhexidina.

Una solución antiséptica según la presente invención es adecuada en particular para su uso en la desinfección de la piel, lavado de manos, cuidado bucal, irrigación de lesiones quirúrgicas, vesícula o vagina, tratamiento tópico de lesiones por quemaduras, para el tratamiento de la peritonitis en la diálisis peritoneal para todos los propósitos relacionados con sus propiedades desinfectantes y antisépticas para prevenir infecciones como por ejemplo infecciones nosocomiales, en el área de la cirugía, relacionadas con el uso del catéter, de lesiones quirúrgicas y bucales.

El término “aproximadamente” cuando aparece en la presente invención precediendo un número y haciendo referencia a él se utiliza para designar cualquier valor que se encuentre dentro del intervalo definido por el número $\pm 10\%$ de su valor, preferentemente un intervalo definido por el número $\pm 5\%$, más preferentemente un intervalo definido por el número $\pm 2\%$, aún más preferentemente un intervalo definido por el número $\pm 1\%$. Por ejemplo, “aproximadamente 10” se debe interpretar como que indica un intervalo entre 9 y 11, preferentemente el intervalo entre 9,5 y 10,5, más preferentemente el intervalo entre 9,8 y 10,2 y aún más preferentemente el intervalo entre 9,9 y 10,1.

Todos los documentos referenciados anteriormente, incluyendo patentes, solicitudes de patentes, y publicaciones impresas, se incorporan por referencia en su totalidad a la presente invención tal y como ha sido descrita.

A no ser que se indique lo contrario, las proporciones y los porcentajes están presentados en peso.

EJEMPLOS

La presente invención se ilustrará a partir de ahora como referencia a los siguientes ejemplos, los cuales no limitan el alcance de la invención de modo alguno.

EJEMPLO 1

Este ejemplo demuestra soluciones antisépticas estables de la invención, los componentes de los cuales se enumeran en la Tabla 2 y Tabla 3. Ejemplos 1A-1D contenían clorhexidina digluconato añadida como un sólido y ejemplo 1E contenía clorhexidina digluconato añadido como una solución acuosa al 20%. Ejemplos 1A-1D contenían FD & C Rojo N ° 40 como el colorante aniónico y el ejemplo 1E contenía Colorante alimentario aniónico Rojo 3 Carmosina como el colorante aniónico. Las soluciones antisépticas contenían alcohol isopropílico (1A), (1B) y 1D, alcohol etílico al 99% (1C), o alcohol etílico al 70% (1E) como los alcoholes inferiores.

TABLA 2

	Ej. 1A	Ej. 1B	Ej. 1C	Ej. 1D
Componente	Cantidad (% p/v / v/v)			
Clorhexidina digluconato (p/v)	2	2	2	2
Colorante aniónico FD&C Rojo No.40 (rojo allura) (p/v)	0,2	0,45	0,2	0,025
Isopropanol (v/v)	70	70	--	70
Alcohol etílico, 99% (v/v)	--	--	70	-
Agua desionizada	qsp 100 mL	qsp 100 mL	qsp 100 mL	qsp 100 mL

TABLA 3

Componente	Ej. 1E cantidad
Clorhexidina digluconato 20 % p/v de solución acuosa	1 mL
Colorante alimentario aniónico Rojo 3 Carmosina	0,07% (p/v)
Alcohol etílico 70%	qsp 100 mL

qsp: completar hasta.

Procedimiento:

El colorante aniónico FD&C Rojo No.40 (rojo allura) se disolvió en agua desionizada (Ejemplos 1A-D) y el colorante alimentario aniónico Rojo 3 Carmosina se disolvió en etanol (Ejemplo 1E). La mezcla se colocó en un agitador magnético hasta su completa disolución a temperatura ambiente. Se añadió un 80 % de peso teórico de isopropanol (Ejemplos 1A, 1B y 1D) y etanol (Ejemplos 1C y 1E) a la solución anterior y se colocó en el agitador magnético durante 10 minutos a temperatura ambiente hasta su total homogeneidad. Se pesó una solución acuosa al 20 % v/p de digluconato del derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) y se añadió a la solución de los Ejemplos de 1A a 1E. La mezcla se colocó en un agitador magnético durante 10 minutos a temperatura ambiente hasta su homogeneidad total. Se añadió la parte restante del isopropanol (Ejemplos 1A, 1B y 1D) y etanol (Ejemplos 1C y 1E) y se colocó en el agitador magnético durante otros 10 minutos a temperatura ambiente. Se midieron el pH y la densidad de la solución resultante. La solución se colocó en un filtro clarificador de filtros de 100µm y en viales de plástico de PEAD (polietileno de alta densidad).

Ejemplo 2:

Este ejemplo demuestra la estabilidad de las soluciones antisépticas de la invención. La estabilidad de las soluciones antisépticas del Ejemplo 1 se evaluó a los 0, 3 y 6 meses usando las siguientes condiciones: $25 \pm 2^\circ \text{C}$ y $60\% \pm 5\%$ de humedad relativa (Tabla 4), o $40 \pm 2^\circ \text{C}$ y $75\% \pm 5\%$ de humedad relativa (Tabla 5). En el aspecto de las soluciones se controló la presencia de partículas. La concentración de impureza p-cloroanilina se evaluó como se describe aquí.

Los resultados se demuestran en las Tablas 4 y 5

TABLA 4

Ejemplo	Aspecto [solución coloreada libre de partículas]			p-Cloroanilina [no mas de 0,25%]		
	0 meses	3 meses	6 meses	0 meses	3 meses	6 meses
Ej. 1A	Conforme	Conforme	Conforme	0,01%	0,02%	0,02%
Ej. 1B	Conforme	Conforme	Conforme	0,01%	0,01%	0,02%
Ej. 1C	Conforme	Conforme	Conforme	0,02%	0,04%	0,08%
Ej. 1D	Conforme	-	-	0,02%	-	-
Ej. 1E	Conforme	Conforme	Conforme	0,02%	-	0,06%

TABLA 5

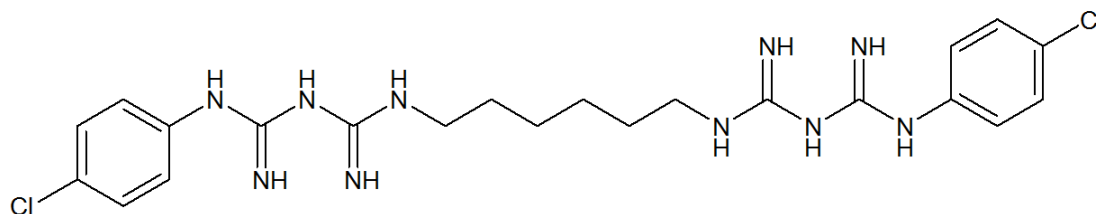
Ejemplo	Aspecto [solución coloreada libre de partículas]			p-Cloroanilina [no mas de 0,25%]		
	0 meses	3 meses	6 meses	0 meses	3 meses	6 meses
Ej. 1A	Conforme	Conforme	Conforme	0,01%	0,06%	0,14%
Ej. 1B	Conforme	Conforme	Conforme	0,01%	0,08%	0,12%

Como es evidente por los datos expuestos en la Tabla 4 y la Tabla 5, las soluciones antisépticas que contienen digluconato de clorhexidina, FD&C Rojo No.40 o colorante alimentario aniónico Rojo 3 Carmosina, un alcohol inferior, y agua de acuerdo con la invención tienen buena resistencia química y propiedades físicas de estabilidad.

Las realizaciones preferidas de esta invención se describen en este documento, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Las variaciones de las realizaciones preferidas pueden ser evidentes para los expertos en la técnica al leer la descripción anterior. Los inventores esperan expertos en la materia emplean tales variaciones, según proceda, y la invención pueda ser practicada de otra manera que la descrita específicamente en este documento. Por consiguiente, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia en las reivindicaciones adjuntas a este documento como permitido por la ley. Además, cualquier combinación de los elementos anteriormente descritos en todas las posibles variaciones de la misma son abarcados por la invención a menos que se indique lo contrario en este documento o de lo contrario contradice claramente por el contexto.

REIVINDICACIONES

1.- Una solución antiséptica estable que comprende: al menos un derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



(I)

al menos un colorante aniónico y al menos un disolvente, donde el colorante aniónico o la cantidad total de colorantes aniónicos presentes en la solución antiséptica constituyen una cantidad suficiente como para teñir la piel del paciente o el área quirúrgica antes de la cirugía; donde la solución antiséptica está esencialmente libre de cualquier excipiente catiónico.

2.- La solución antiséptica según la reivindicación 1, donde la solución antiséptica está libre de cualquier excipiente catiónico.

3.- La solución antiséptica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el colorante aniónico es FD&C Azul No.1, FD&C Azul No.2, FD&C Verde No.3, FD&C Rojo 40, colorante alimentario Rojo 4 Carmoisina, FD&C Amarillo No.5 o FD&C Amarillo No.6.

4.- La solución antiséptica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la concentración del colorante aniónico es menor a aproximadamente el 5 % p/v, preferentemente menor a aproximadamente el 1% p/v, preferentemente menor a aproximadamente el 0,3% p/v de la solución, preferentemente en el rango de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 1% p/v, preferentemente en el rango de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,60% p/v, preferentemente es aproximadamente de 0,2% p/v de la solución, aún más preferentemente en el rango de aproximadamente 0,01% p/v a aproximadamente 0,1% p/v, preferentemente en el rango de aproximadamente 0,01% p/v a aproximadamente 0,04% p/v, preferentemente en el rango de aproximadamente 0,02% p/v a aproximadamente 0,03% p/v, más preferentemente aún la concentración de colorante aniónico es de aproximadamente 0,025% p/v de la solución.

5.- La solución antiséptica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I).

6.- La solución antiséptica según la reivindicación anterior, que comprende al menos una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) seleccionada del grupo de sales farmacéuticamente aceptables que consiste en gluconato, acetato, cloruro, bromuro, nitrato, sulfato, carbonato y fosfanilato.

7.- La solución antiséptica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la concentración del derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se encuentran entre 0,1 y 10 % p/v, preferentemente de 0,5 a 4 % p/v, aún más preferentemente aproximadamente 2 % p/v.

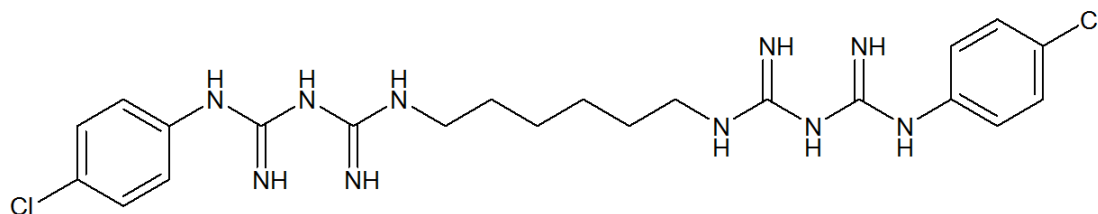
8.- La solución antiséptica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el disolvente de la solución esta compuesto por un disolvente adecuado, donde el disolvente adecuado comprende una mezcla de al menos un alcohol inferior y agua.

9.- La solución antiséptica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el disolvente de la solución esta compuesto por un disolvente adecuado, donde el disolvente adecuado comprende una mezcla de agua y de entre aproximadamente un 20% y aproximadamente un 95 % v/v de al menos un alcohol inferior con respecto al disolvente final, preferentemente compuesto por agua y de entre aproximadamente un 50% y aproximadamente un 90 % v/v de al menos un alcohol inferior, y más preferentemente compuesto por agua y de aproximadamente el 70 % v/v de al menos un alcohol inferior.

10.- La solución antiséptica según cualquiera de las dos reivindicaciones anteriores, donde el alcohol inferior es isopropanol.

11.- La solución antiséptica según cualquiera de las tres reivindicaciones anteriores, donde el disolvente adecuado está compuesto esencialmente por agua y aproximadamente 70 % v/v de isopropanol.

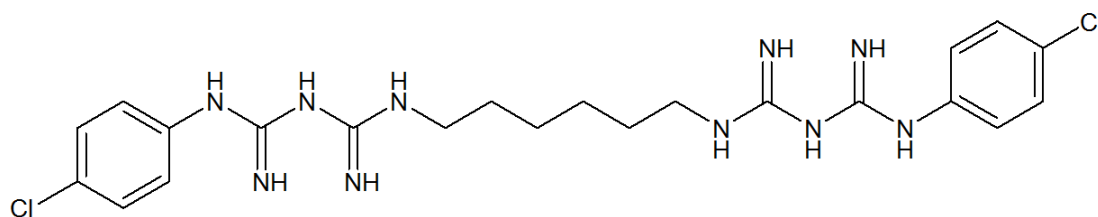
5 12.- La solución antiséptica estable que comprende aproximadamente 2% (p/v) de un derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la fórmula (I);



(I)

10 aproximadamente 30% (v/v) de agua, 70% (v/v) de isopropanol y aproximadamente 0,025% (p/v) de un colorante aniónico, donde la solución antiséptica está esencialmente libre de cualquier excipiente catiónico y preferentemente el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de la fórmula (I) es digluconato de N,N''-bis(4-clorofenil)-3,12-diimino-2,4,11,13-tetraazatetradecandiimidamida.

15 13.- Un procedimiento para la preparación de una solución antiséptica estable que comprende: al menos un derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



(I)

20 y al menos un colorante aniónico, donde el colorante aniónico o la cantidad total de colorantes aniónicos presentes en la solución antiséptica constituyen una cantidad suficiente como para teñir la piel del paciente o el área quirúrgica antes de la cirugía; donde la solución antiséptica está esencialmente libre de cualquier excipiente catiónico; donde el procedimiento comprende al menos las siguientes etapas:

25 i) obtener una solución de un colorante aniónico con al menos un primer disolvente adecuado,
ii) añadir a la disolución obtenida en la etapa (i) el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 14.- El procedimiento según la reivindicación anterior, donde el primer disolvente adecuado está formado por uno o varios disolventes.

35 15.- El procedimiento según la cualquiera de las dos reivindicaciones anteriores, donde el primer disolvente adecuado comprende agua o una mezcla de agua con al menos un alcohol inferior.

40 16.- El procedimiento según la reivindicación anterior, donde el alcohol inferior es metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol o mezcla de ellos, preferiblemente es isopropanol.

45 17.- El procedimiento según cualquiera de las cuatro reivindicaciones anteriores, donde la disolución de un colorante aniónico con al menos un primer disolvente adecuado de la etapa (i) comprende al menos las siguientes etapas:

i') mezclar hasta disolución completa, el colorante aniónico, o las mezclas de colorantes aniónicos, con agua;
ii') añadir a la disolución formada en la etapa (i') al menos un alcohol inferior, preferiblemente isopropanol.

18.- El procedimiento según la cualquiera de las cinco reivindicaciones anteriores, donde el primer disolvente comprende más de un 50 % v/v de agua.

- 19.- El procedimiento según la cualquiera de las seis reivindicaciones anteriores, donde el primer disolvente comprende más de un 80 % v/v de agua.
- 5 20.- El procedimiento según la cualquiera de las siete reivindicaciones anteriores, donde el primer disolvente es agua.
- 21.- El procedimiento según la cualquiera de reivindicaciones 13 a 19, donde el primer disolvente es una mezcla de agua e isopropanol.
- 10 22.- El procedimiento según la cualquiera de las nueve reivindicaciones anteriores donde el derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se añade disuelto en un segundo disolvente adecuado.
- 15 23.- El procedimiento según la reivindicación anterior, donde el segundo disolvente adecuado está formado por uno o varios disolventes.
- 24.- El procedimiento según cualquiera de las dos reivindicaciones anteriores, donde el segundo disolvente adecuado comprende agua o al menos un alcohol inferior o una mezcla de agua con al menos un alcohol inferior.
- 20 25.- El procedimiento según cualquiera de la reivindicación anterior, donde el alcohol inferior del segundo disolvente es metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol o mezcla de ellos.
- 25 26.- El procedimiento según cualquiera de las cuatro reivindicaciones anteriores, donde el segundo disolvente es agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, pentanol o cualquiera de sus mezclas, preferiblemente es agua, isopropanol o cualquiera de sus mezclas.
- 27.- El procedimiento según cualquiera de las cinco reivindicaciones anteriores, donde el segundo disolvente adecuado comprende más de un 50 % v/v de un alcohol inferior o una mezcla de alcoholes inferiores.
- 30 28.- El procedimiento según cualquiera de las seis reivindicaciones anteriores, donde el segundo disolvente comprende más de un 80 % v/v de un alcohol inferior o una mezcla de alcoholes inferiores.
- 29.- El procedimiento según cualquiera de las siete reivindicaciones anteriores, donde el segundo disolvente es un alcohol inferior o una mezcla de alcoholes inferiores.
- 35 30.- El procedimiento según cualquiera de las ocho reivindicaciones anteriores donde el primer disolvente comprende más de un 50 % v/v de agua, y el segundo disolvente comprende más de un 50 % v/v de un alcohol inferior o una mezcla de alcoholes inferiores.
- 40 31.- El procedimiento según la reivindicación anterior donde el primer disolvente comprende más de un 80 % v/v de agua y el segundo disolvente comprende más de un 80 % v/v de un alcohol inferior, o mezclas de alcoholes inferiores.
- 45 32.- El procedimiento según cualquiera de las diez reivindicaciones anteriores, donde el primer disolvente es agua y el segundo disolvente es mezcla de isopropanol y agua.
- 33.- El procedimiento según la cualquiera de las reivindicaciones 22 a 30, donde el primer disolvente es agua y el segundo disolvente es isopropanol.
- 50 34.- El procedimiento según la cualquiera de las reivindicaciones 22 a 30, donde el primer disolvente es una mezcla de agua e isopropanol y el segundo disolvente es isopropanol.
- 35.- El procedimiento según la cualquiera de las reivindicaciones 22 a 30, donde el primer disolvente es una mezcla de agua e isopropanol y el segundo disolvente es otra mezcla de agua e isopropanol.
- 55 36.- El procedimiento según la cualquiera de las reivindicaciones 22 a 30, donde el primer disolvente es una mezcla de agua e isopropanol y el segundo disolvente es agua.
- 60 37.- El procedimiento según la cualquiera de las veinticuatro reivindicaciones anteriores donde la solución antiséptica comprende aproximadamente 30 % v/v de agua, aproximadamente 70 % v/v de isopropanol, aproximadamente 2 % p/v de una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I), preferiblemente gluconato, y aproximadamente 0,025 % p/v de un colorante aniónico.
- 65 38.- El procedimiento según la cualquiera de las veinticinco reivindicaciones anteriores donde la solución antiséptica comprende aproximadamente 30 % v/v de agua, aproximadamente 70 % v/v de isopropanol, aproximadamente 2 %

p/v de una sal farmacéuticamente aceptable del derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I), preferiblemente gluconato, y aproximadamente 0,2 % p/v de un colorante aniónico.

39.- El procedimiento según cualquiera de las veintiseis reivindicaciones anteriores, donde la etapa (i) se lleva a cabo a una temperatura inferior a 60°C.

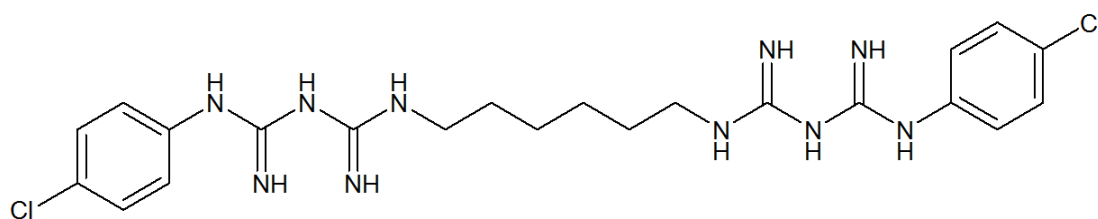
40.- El procedimiento según la reivindicación anterior, la etapa (i) se lleva a cabo a una temperatura inferior a 40°C.

41.- El procedimiento según cualquiera de las veintiocho reivindicaciones anteriores, donde la etapa (ii) se lleva a cabo a una temperatura inferior a 60°C.

42.- El procedimiento según la reivindicación anterior, la etapa (ii) se lleva a cabo a una temperatura inferior a 40°C.

43.- El procedimiento según cualquiera treinta reivindicaciones anteriores, donde durante la adición de la etapa (ii) se agita la solución de un colorante aniónico.

44.- Un procedimiento para la preparación de una solución antiséptica estable que comprende digluconato de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I);



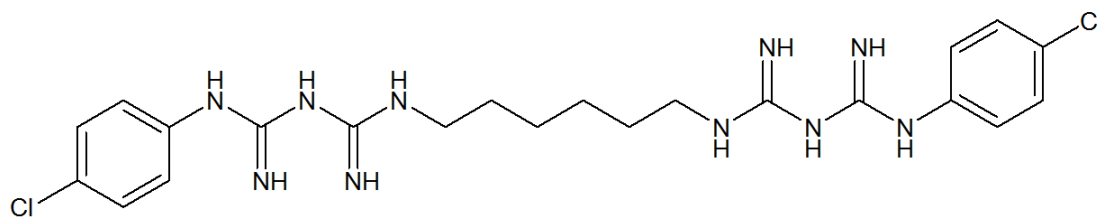
(I)

que comprende al menos las siguientes etapas:

- i) obtener una solución de un colorante aniónico con al menos un primer disolvente adecuado, y donde el primer disolvente es agua o mezcla de alcohol inferior y agua,
- ii) añadir al menos un alcohol inferior a la solución de colorante aniónico
- iii) disolver digluconato de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I) en al menos un segundo disolvente, preferentemente agua para proporcionar una solución de digluconato de di(4-cloro-fenildiguanido) de fórmula (I)
- iv) mezclar la solución de colorante aniónico con la solución de etapa (iii), y
- v) añadir al menos un alcohol inferior a la solución de etapa (iv),

y donde preferentemente alcohol inferior está elegido de grupo que consiste en etanol e isopropanol.

45.- Una solución antiséptica estable que comprende: al menos un derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicho derivado de di(4-cloro-fenildiguanido) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;



y al menos un colorante aniónico, donde el colorante aniónico o la cantidad total de colorantes aniónicos presentes en la solución antiséptica constituyen una cantidad suficiente como para teñir la piel del paciente o el área quirúrgica antes de la cirugía; donde la solución antiséptica está esencialmente libre de cualquier excipiente catiónico, obtenible por cualquiera de los procesos de las veintinueve reivindicaciones anteriores.