



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

08-1277733

54. TITULO

SOLUCIÓN ANTISÉPTICA ACUOSA Y COLORANTE ANIÓNICO COMPATIBLE
PARA TEÑIR LA PIEL

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

ENTURIA, INC.

DOMICILIO

LEAWOOD, KS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

99

PETITORIO

AS: 109.162



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-127733- -00000-0000

Fecha: 2008-12-01 16:24:05 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **ENTURIA, INC.**

Dirección: 11400 Tomahawk Creek Parkway,
Suite 310, Leawood, KS 66211, Estados Unidos
de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de
América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B – Piso 4,
Bogotá, Colombia.

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 80.410.337 TP 57492

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **Angel G. MAGALLON, Kyle W. BOONE, James R. BARDWELL.**

Dirección: 1550 Northwestern Drive, El Paso, TX 79912, US; 1550 Northwestern Drive, El
Paso, TX 79912, US; 1550 Northwestern Drive, El Paso, TX 79912, US (Respectivamente).

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América (Respectivamente).

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/067938

Fecha 01-05-2007

Publicación Internacional No. WO 2007/130982 A3

Fecha 15-11-2007

6 Título (54): **SOLUCIÓN ANTISÉPTICA ACUOSA Y COLORANTE ANIÓNICO COMPATIBLE PARA
TEÑIR LA PIEL**

7 Clasificación Internacional (51): _____

8 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

01-05-2006

11/381,045

SI ☒

NO ☐

9 Comprobante de pago No. 08 - 83, 152

Fecha 01-12-2008

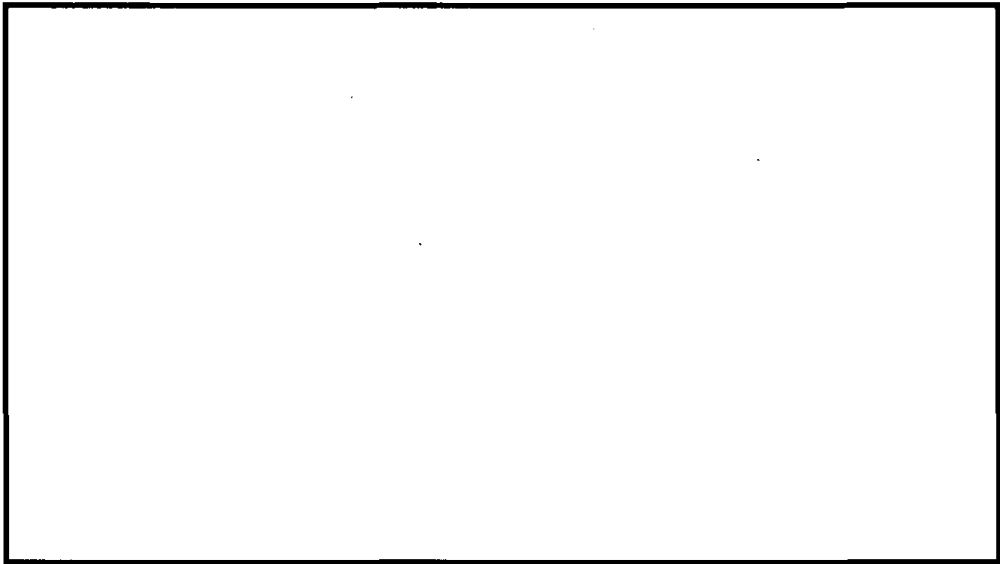
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 501.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso. **Fotocopia autenticada**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUANIPABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA:


C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

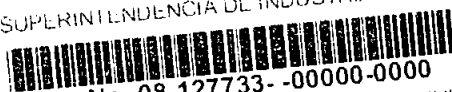
RESPONSABLE : _____

109 162
3

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-127733- -00000-0000

Fecha: 2008-12-01 18:24:05 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE Y II Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 83,152
FECHA : OCTUBRE 21 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	3247963	21/10/2008	21,687,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE ☒ PCT/US2007/067938 ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

SOLICITANTE/S. RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES ENTURIA, INC.

DOMICILIO LEAWOOD, KS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

APODERADO JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

TITULO SOLUCION ANTISEPTICA ACUOSA Y COLORANTE ANIONICO COMPATIBLE
PARA...

CLASIFICACION _____

EXPEDIENTE No. _____ FECHA DE SOLICITUD _____ ROLLO MICROFILM _____

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

PRORROGA _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTOR (ES) ANGEL G. MAGALLON, KYLE W. BOONE, JAMES R. BARDWELL.

OTROS _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 November 2007 (15.11.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/130982 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 8/02 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/067938

(22) International Filing Date: 1 May 2007 (01.05.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11/381,045 1 May 2006 (01.05.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): EN-
TURIA, INC. [US/US]; 11400 Tomahawk Creek
Parkway, Suite 310, Leawood, KS 66211 (US).

(72) Inventors: MAGALLON, Angel, G.; 1550 Northwestern
Drive, El Paso, TX 79912 (US). BOONE, Kyle, W.; 1550
Northwestern Drive, El Paso, TX 79912 (US). BARD-
WELL, James, R.; 1550 Northwestern Drive, El Paso, TX
79912 (US).

(74) Agents: LUJIN, Patrick, A. et al.; Shook, Hardy & Bacon
L.L.P., 2555 Grand Blvd., Kansas City, MO 64108-2613
(US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
3 April 2008

(54) Title: AQUEOUS ANTISEPTIC SOLUTION AND COMPATIBLE ANIONIC DYE FOR STAINING SKIN

(57) Abstract: Aqueous antiseptic solutions and compatible dyes and methods for making and using such solutions are provided. More specifically, in one embodiment, the present invention relates to an aqueous antiseptic solution comprising an aqueous solution of chlorhexidine or a salt thereof, an anionic dye in an amount sufficient to stain a patient's skin when the aqueous solution is applied thereon, and a cationic excipient.

WO 2007/130982 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US07/67938

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: A61K 8/02(2006.01)

USPC: 424/401

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 424/401

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2003/0078242 (RAAD et al) 24 April 2003 (24.04.2003), see entire document.	1-29
Y	US 2005/0063926 (BATHIMA et al) 24 March 2005 (24.03.2005), see entire document, especially at [0028].	1-29

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 November 2007 (30.11.2007)

Date of mailing of the international search report

28 DEC 2007

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

Jake M. Vu

Telephone No. (571) 272-1600

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 November 2007 (15.11.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/130982 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 31/655 (2006.01) A61K 31/155 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/067938

(22) International Filing Date: 1 May 2007 (01.05.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11/381,045 1 May 2006 (01.05.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): EN-
TURIA, INC. [US/US]; 11400 Tomahawk Creek
Parkway, Suite 310, Leawood, KS 66211 (US).

(72) Inventors: MAGALLON, Angel, G.; 1550 Northwestern
Drive, El Paso, TX 79912 (US). BOONE, Kyle, W.; 1550
Northwestern Drive, El Paso, TX 79912 (US). BARD-
WELL, James, R.; 1550 Northwestern Drive, El Paso, TX
79912 (US).

(74) Agents: LUJIN, Patrick, A. et al.; Shook, Hardy & Bacon
L.L.P., 2555 Grand Blvd., Kansas City, MO 64108-2613
(US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR/CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: AQUEOUS ANTISEPTIC SOLUTION AND COMPATIBLE ANIONIC DYE FOR STAINING SKIN

(57) Abstract: Aqueous antiseptic solutions and compatible dyes and methods for making and using such solutions are provided. More specifically, in one embodiment, the present invention relates to an aqueous antiseptic solution comprising an aqueous solution of chlorhexidine or a salt thereof, an anionic dye in an amount sufficient to stain a patient's skin when the aqueous solution is applied thereon, and a cationic excipient.



WO 2007/130982 A2

8

AQUEOUS ANTISEPTIC SOLUTION AND COMPATIBLE ANIONIC DYE FOR STAINING SKIN

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 Antisepsis is the destruction or inhibition of microorganisms that exist on living tissue. Antiseptics kill or prevent the growth of the microorganisms. Commonly used antiseptics include iodine, boric acid, and alcohol. Another type of antiseptic used is chlorhexidine including its salts, such as, for example, chlorhexidine gluconate (CHG). CHG is an especially effective antiseptic as it exhibits a strong affinity for binding to skin, a high
10 level of antibacterial activity, and prolonged residual effects. It has been found that CHG is a rapid acting, persistent and superior preoperative skin preparation and kills more bacteria than traditional iodophors or alcohol. Further, CHG exhibits rapid activity against both gram-positive and gram-negative bacteria.

An alcohol, such as isopropanol, is commonly used as a solvent for CHG
15 solutions. An example of an alcohol-based CHG solution is Chloraprep®, which is a 2% w/v CHG and 70% v/v isopropanol solution available from Medi-Flex, Inc. of Leawood, Kansas. Because of their flammable properties, however, such alcohol-based solutions may pose a hazard. As a result, some surgical suites and similar clinical settings may prohibit the use of such solutions. Accordingly, it may be desirable to use an aqueous CHG solution in such
20 settings. An aqueous solution is any solution in which water is the primary dissolving medium or solvent.

Because an aqueous CHG solution is a non-colored or clear liquid, it is difficult for the user to see where the liquid has been applied. However, it is important in many situations of using an antiseptic, such as an aqueous CHG solution, for an individual to
25 know where the antiseptic has been applied. For example, antiseptics are often applied to a patient's skin just prior to surgery. It is essential that an individual, such as a nurse or surgeon, be able to see where the preoperative liquid has been applied. In such cases, if the preoperative liquid were to be colored such that the liquid would stain a patient's skin when applied, it would be easier for an individual to discern not only that the antiseptic has been
30 applied but also where the liquid has been applied to the patient's body.

Although colorants have been added to CHG solutions in some applications, such as handwashes, none of these applications has suggested the addition of a dye in amount

9

sufficient to stain or color a patient's skin. In particular, coloring has been added to CHG solutions to provide only a weak color for aesthetic purposes. Numerous problems are encountered when increased levels of a colorant, such as a tint or dye, are added to aqueous CHG solutions. For example, higher concentrations of dyes are generally incompatible with aqueous CHG solutions. When a dye is added to CHG solutions, the shelf life of the solution may be shortened and/or the colored solution may become unstable. In other words, the addition of a dye may reduce the efficacy of the CHG solution. A further problem is colorant may settle out of the solution, causing a non-uniform distribution of the colored solution when applied.

SUMMARY OF THE INVENTION

This summary is provided to introduce a selection of concepts in a simplified form that are further described below in the Detailed Description. This summary is not intended to identify key features or essential features of the claimed subject matter, nor is it intended to be used as an aid in determining the scope of the claimed subject matter.

Embodiments of the present invention relate to aqueous antiseptic solutions comprising an aqueous solution of chlorhexidine or a salt thereof and a compatible dye in an amount sufficient to stain a patient's skin. A dye is compatible in accordance with embodiments of the present invention when an amount sufficient to dye a patient's skin may be dissolved in solution with little or no visible precipitant being formed. Accordingly, a compatible dye used herein will provide an ability to stain a patient's skin when the aqueous antiseptic solution is applied without reducing the efficacy of the chlorhexidine or salt thereof.

Accordingly, in one aspect, an embodiment of the present invention is directed to an aqueous antiseptic solution comprising an aqueous solution of chlorhexidine or a salt thereof, and a cationic dye in an amount sufficient to stain a patient's skin when applied.

Another embodiment of the present invention is directed to an aqueous antiseptic solution comprising an aqueous solution of from 2.0% w/v to 6.0% w/v of chlorhexidine or a salt thereof, and from 0.004% w/v to 0.25% w/v of a cationic dye.

In a further aspect of the invention, an embodiment is directed to a method for preparing an aqueous antiseptic solution having a compatible dye. The method includes

10

adding an amount of cationic dye sufficient to stain a patient's skin to an aqueous solution of chlorhexidine or a salt thereof.

Yet another embodiment of the present invention is directed to a method of providing an aqueous antiseptic solution and a compatible dye. The method includes providing an aqueous solution of chlorhexidine or a salt thereof. The method also includes providing a cationic dye, wherein the cationic dye is provided in an amount that when combined with the aqueous solution of chlorhexidine or the salt thereof an antiseptic solution is provided that is capable of staining a patient's skin when applied.

In another aspect of the present invention, an embodiment is directed to an aqueous antiseptic solution comprising an aqueous solution of chlorhexidine or a salt thereof, an anionic dye in an amount sufficient to stain a patient's skin when applied, and a cationic excipient.

A further embodiment of the present invention is directed to an aqueous antiseptic solution comprising an aqueous solution of from 2.0% w/v to 6.0% w/v of chlorhexidine or a salt thereof, from 0.07% w/v to 0.15% w/v of an anionic dye, and a cationic excipient, wherein the minimum molar ratio of the cationic excipient to the anionic dye is based on the charge ratio between the cationic excipient and the anionic dye.

In another embodiment, an aspect of the invention is direct to a method for preparing an aqueous antiseptic solution having a compatible dye. The method includes adding to an aqueous solution of chlorhexidine or a salt thereof: an amount of anionic dye sufficient to stain a patient's skin, and a cationic excipient.

Still further, an embodiment of the present invention is directed to a method of providing an aqueous antiseptic solution and a compatible dye. The method includes providing an aqueous solution of chlorhexidine or a salt thereof. The method also includes providing an anionic dye, wherein the anionic dye is provided in an amount that when combined with the aqueous solution of chlorhexidine or the salt thereof an antiseptic solution is provided that is capable of staining a patient's skin when applied. The method further includes providing a cationic excipient.

Additional aspects of the invention, together with the advantages and novel features appurtenant thereto, will be set forth in part in the description that follows, and in part will become apparent to those skilled in the art upon examination of the following, or may be learned from the practice of the invention. The objects and advantages of the

invention may be realized and attained by means, instrumentalities, and combinations particular pointed out in the appended claims.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Embodiments of the present invention are directed to aqueous antiseptic solutions having chlorhexidine or a salt thereof as the antiseptic and a compatible dye in an amount sufficient to visibly stain or otherwise color a patient's skin. Antiseptic solutions of the present invention exhibit excellent antimicrobial activity in an aqueous solution, thereby eliminating hazards associated with alcohol-based solutions. Additionally, the inclusion of a compatible dye provides substantial benefit by allowing users to readily identify where the antiseptic solutions have been applied to a patient.

As used herein the term "aqueous solution" is used to refer to a solution in which water is the primary dissolving medium or solvent. In other words, the term "aqueous solution" refers to a solution in which water is the solvent in the largest concentration by volume.

Antiseptics that may be employed to provide antimicrobial activity for compositions of the present invention include chlorhexidine and salts thereof. The chlorhexidine salt used in preferred embodiments is CHG. Although CHG is the chlorhexidine salt presented in the examples below, the present invention should not be limited to CHG as other types of chlorhexidine salts are suitable. Examples of such suitable chlorhexidine salts include gluconate, acetate, chloride, bromide, nitrate, sulphate, carbonate, and phosphanilate. The concentration of chlorhexidine or a chlorhexidine salt in the aqueous antiseptic solution may vary within various embodiments of the present invention. However, in preferred embodiments, the concentration of chlorhexidine or a chlorhexidine salt is about 2.0% w/v to about 6.0% w/v. Preferably, the aqueous antiseptic solution includes about 2.0% w/v CHG.

In some embodiments of the present invention, the aqueous antiseptic solution comprises an aqueous solution of chlorhexidine or a salt thereof, an anionic dye in an amount sufficient to visibly stain a patient's skin when applied, and a cationic excipient in an amount sufficient to prevent the anionic dye from forming a precipitant with the chlorhexidine or salt thereof. Anionic dyes, including FD&C dyes, form a precipitant with chlorhexidine, even at very low concentrations. As such, adding an anionic dye alone to an aqueous chlorhexidine

solution removes a significant fraction of the chlorhexidine from solution, decreasing the efficacy of the solution. The precipitant is believed to be the insoluble salt of a chlorhexidine cation and at least one dye anion. The solubility product of the chlorhexidine dye salt, assuming one anion, was measured to be less than 10^{-9} for all such anionic dyes. However, if the negative charge of an anionic dye is "hidden" from the chlorhexidine by a cationic excipient, the chlorhexidine-dye salt will not immediately form. The cationic excipient makes a reversible association with the anionic dye to protect its structure. The chlorhexidine-dye salt association, however, is an irreversible association when its solubility product is exceeded. While the excipient-dye association may be kinetically favored, the chlorhexidine-dye complex is thermodynamically favored because the reverse reaction rate is practically zero. However, in preferred embodiments, the addition of a cationic excipient will prevent a chlorhexidine-dye salt for the expected usage life of about 72 hours.

The interaction between anionic dyes and cationic excipients in aqueous antiseptic solutions of the present invention comprises a reversible association of the anionic dyes with cationic excipient micelles by ionic interactions. Micellation refers to a process in which submicroscopic molecules aggregate, as a droplet in a colloidal system. The driving force for aggregation is the gain in entropy, according to Boltzmann's principle, of the water molecules formerly associated with the hydrophobic molecules and now associated with other water molecules. Entropy is increased because water has more allowable states next to polarized molecules (hydrophilic) than next to non-polarized molecules (hydrophobic). The increase in ionic strength associated with dissolving an anionic dye packs micellular cationic excipient molecules even closer together, increasing the density of positive charge at the surface of the micelle.

Anionic dyes that may be employed within aqueous antiseptic solutions of the present invention include FD&C dyes, such as, for example, FD&C Blue No. 1 (Brilliant Blue FCF), FD&C Blue No. 2 (Indigo Carmine), FD&C Green No. 3 (Fast Green FCF), FD&C Red No. 3 (Erythrosine), FD&C Red No. 40 (Allura Red), FD&C Yellow No. 5 (Tartrazine), and FD&C Yellow No. 6 (Sunset Yellow FCF). In embodiments, the concentration of anionic dye sufficient to stain a patient's skin but otherwise compatible with chlorhexidine via the addition of a cationic excipient may range from about 0.07% w/v to about 0.15% w/v. In preferred embodiments, the concentration of anionic dye is about 0.13% w/v.

Certain types of cationic excipient may be employed with the scope of the present invention to provide a compatible chlorhexidine-anionic dye solution. In some embodiments, the cationic excipient comprises a cationic detergent. In some embodiments, a cationic excipient containing quaternary nitrogen may be used. Such cationic excipients may include, for example, cetylpyridinium chloride (CPC), hexadecyl trimethyl ammonium bromide, benzethonium chloride, and benzalkonium chloride. The concentration of cationic excipient is dependent upon the charge ratio between the dye and cationic excipient used to prepare the aqueous antiseptic solution. For example, a cationic excipient having a single positive charge and an anionic dye having two negative charges would result in a molar ratio of cationic excipient to anionic dye of about 2 to 1.

In other embodiments of the present invention, the aqueous antiseptic solution comprises an aqueous solution of chlorhexidine or a salt thereof and a cationic dye in an amount sufficient to visibly stain a patient's skin when applied. Non-limiting examples of such cationic dyes include crystal violet, acriflavine, bismarck brown, malachite green, methyl green, Victoria pure blue BO, and azure C. In contrast to anionic dyes, cationic dyes were found to be compatible with aqueous chlorhexidine solutions without the addition of a cationic excipient. However, some cationic dyes include a chloride ion or other ion that forms a precipitant with chlorhexidine as the concentration is increased. For example, the compatibility of cationic dyes having a chloride ion with aqueous chlorhexidine solutions decreases after the solubility product of chlorhexidine and chloride is exceeded at about 0.05% w/v dye. As such, in embodiments, the concentration of cationic dye sufficient to stain a patient's skin but otherwise compatible with chlorhexidine may range from about 0.004% w/v to about 0.25% w/v. In preferred embodiments, the concentration of cationic dye is about 0.05% w/v.

Aqueous antiseptic solutions in accordance with some embodiments of the present invention may employ additional components. For example, in some embodiments, the aqueous antiseptic solution may employ a surfactant. Examples of such suitable surfactants include polyvinyl pyrrolidone (PVP) (average molecular weight 10,000) and PVP (average molecular weight 1,300,000). In embodiments, the concentration of surfactant in an aqueous antiseptic solution may generally range from about 0.5% w/v to about 5% w/v. In a preferred embodiment, PVP (average molecular weight 10,000) is added as a surfactant in a concentration of about 1% w/v.

14

Additionally, in some embodiments, aqueous antiseptic solutions may employ a solubilization aid. Examples of such suitable solubilization aids include polyethylene glycol (PEG) (average molecular weight 200), PEG (average molecular weight 400), and glycerol. The concentration of a solubilization aid in an aqueous antiseptic solution of
5 embodiments of the present invention may generally range from about 1% v/v to about 49% v/v. In a preferred embodiment, PEG (average molecular weight 200) is added as a solubilization aid in a concentration of about 1% v/v to about 49% v/v.

Additional additives may also be employed within aqueous antiseptic solutions of further embodiments of the present invention, including, for example, small
10 concentrations of alcohol. Such additives would be employed in acceptable manners and amounts established in the art.

In some embodiments, an aqueous antiseptic solution and compatible dye may be provided in conjunction with a liquid applicator. For example, a liquid applicator may be provided that comprises a hollow body defining an internal chamber to receive at least one
15 ampoule formed of a frangible material. In some embodiments, the ampoule(s) contain an aqueous antiseptic solution having a dye therein as described hereinabove. The ampoule(s) may be fractured, and the colored aqueous antiseptic solution may be applied to the desired surface. In other embodiments, the ampoule(s) contain an untinted aqueous chlorhexidine solution, and the liquid applicator includes a porous element with a compatible dye therein.
20 The porous element is positioned such that upon fracturing the ampoule(s), the untinted aqueous antiseptic solution is passed through the porous element and dye is transferred to the solution, which may then be applied to the desired surface. Examples of such liquid applicators are further described in: U.S. Patent No. 6,729,786; U.S. Patent No. 6,991,393, and U.S. Patent Application Serial Number 11/254,318, filed October 20, 2005; each of
25 which is herein incorporated by reference in its entirety.

The ampoule(s) may be numerous different shapes and sizes depending on the amount of liquid needed to be applied. For example, a liquid applicator may include long cylindrical ampoule(s) or may contain vial-type ampoule(s). Furthermore, more than one ampoule may be received by the body. Preferably, the ampoule(s) are formed of glass,
30 although other materials are entirely within the scope of the present invention. The wall of the ampoules is of a thickness sufficient to contain the desired liquid during transport and storage, yet allow the ampoule to be fractured upon the application of localized pressure.

15

The body of the liquid applicator may take many forms. The body has an internal chamber that is adapted to receive at least one ampoule. The body may also be shaped to hold multiple ampoules. In one form, the body is shaped to generally conform to the ampoule(s) contained within the body.

5 The porous element of the present invention also may take many forms. The porous element may be a porous plug and/or a porous pad. In other words, a porous plug may be located within the body of the applicator between the ampoule and an open end of the body. Additionally or alternatively, a porous pad may be located at an open end of the body. In some embodiments, a compatible dye (e.g., a cationic dye or an anionic dye/cationic
10 excipient composition) may be provided in and/or on the porous element. The porous element is positioned such that when the ampoule(s) is fractured, the untinted aqueous antiseptic solution flows through the porous element and dye is transferred to the solution to be applied. The porous element may be made of any porous material that allows liquid to flow through the material. The porous element may be, but is not limited to, a fabric, foam or
15 a felt material. Dye may be saturated throughout the porous element or may be placed only on part of the element.

 The ampoule(s) contained within the body of the applicator may be broken by any method known to those skilled in the art. These include, but are not limited to, squeezing the walls of the body inwardly to break the ampoule(s), using a lever or other mechanism to
20 break the ampoule(s), or utilizing projecting wings with tappets.

EXAMPLES

Embodiments of the present invention will now be further illustrated by the following, non-limiting examples.

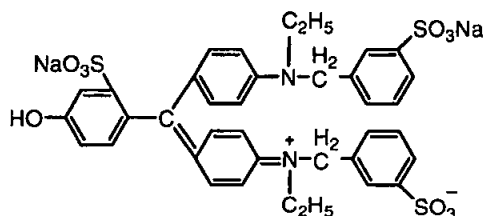
Example 1

25 The compatibility of an anionic dye alone with an aqueous CHG solution (i.e., without the addition of a cationic excipient) was tested. A 0.13% w/v anionic dye solution was prepared by dissolving 0.13 g FD&C Yellow 6 in 100 ml of distilled water. A 20% w/v aqueous CHG solution was then added drop wise to the dye solution. After two drops of the aqueous CHG solution were added to the dye solution, precipitant was formed, demonstrating
30 the incompatibility of the dye alone with the aqueous CHG solution.

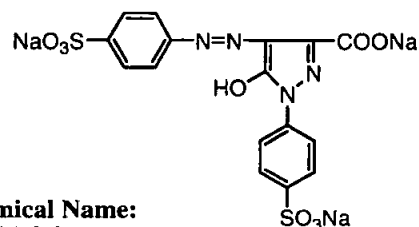
16

Example 2

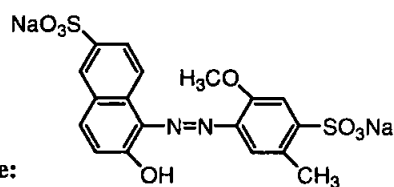
To test the compatibility of anionic dyes and cationic excipients, a number of solutions were prepared with different anionic dyes and cationic excipients. The cationic excipients tested included: CPC, hexadecyl trimethyl ammonium bromide, benzethonium chloride, and benzalkonium chloride. The anionic dyes tested included: FD&C Green No. 3 (Fast Green FCF), FD&C Yellow No. 5 (Tartrazine), FD&C Red No. 40 (Allura Red), FD&C Yellow No. 6 (Sunset Yellow FCF), FD&C Blue No. 1 (Brilliant Blue FCF), FD&C Blue No. 2 (Indigo Carmine), and FD&C Red No. 3 (Erythrosine). The chemical structure and chemical category of each of these dyes are presented below.



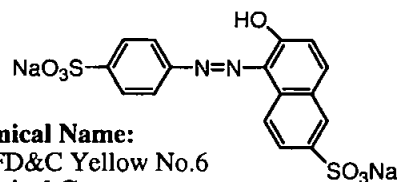
Chemical Name:
FD&C Green No.3
Chemical Category:
Triarylmethane



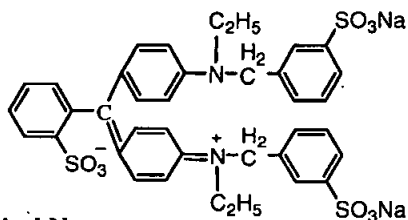
Chemical Name:
FD&C Yellow No.5
Chemical Category:
Azo



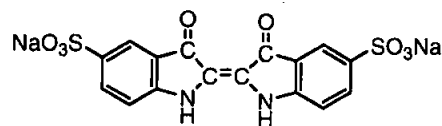
Chemical Name:
FD&C Red No.40
Chemical Category:
Azo



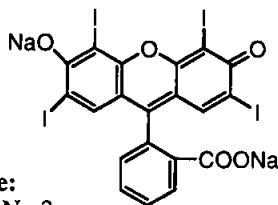
Chemical Name:
FD&C Yellow No.6
Chemical Category:
Azo



Chemical Name:
FD&C Blue No. 1
Chemical Category:
Triarylmethane



Chemical Name:
FD&C Blue No. 2
Chemical Category:
Indigoid



Chemical Name:
FD&C Red No.3
Chemical Category:
Fluorone

12

The compatibility of anionic dyes and cationic excipients were tested as follows. First, 0.1 grams of each anionic dye were placed in separate 40-ml beakers. 20 ml of 4 mM excipient solution were added to each 40-ml beaker. Each of the cationic excipients solubilized the anionic dyes.

5 Example 3

A titration experiment was designed to determine the appropriate cationic excipient to anionic dye molar ratio. The experiment was performed using CPC as the cationic excipient and FD&C Yellow No. 6 as the dye. The titration was done by placing a known volume of 4mM CPC solution in a beaker and titrating with a 2% w/v solution of
10 FD&C Yellow No. 6. The solution containing CPC and FD&C Yellow No. 6 was added drop wise to an aqueous 2.0% w/v CHG solution. Results indicated that the minimum molar ratio of CPC to FD&C Yellow No. 6 was approximately 2 to 1. This result represents the charge ratio between the two components.

Example 4

15 An aqueous 2.0% w/v CHG solution having an anionic dye was formulated using a Class A 100-ml volumetric flask. The procedure included dissolving 0.30 grams CPC and 0.13 grams FD&C Yellow No. 6 with 6.0 ml of 50/50% v/v of isopropanol and distilled water. Separately, 1.0 grams of PVP (average molecular weight 10,000) was completely dissolved in 30.0 ml of distilled water. Once dissolved, the PVP solution was incorporated
20 with the dye/excipient solution. Next, 5 ml of PEG (average molecular weight 200) was added. Additionally, 10.6 grams of 20% w/v CHG solution was added. Finally, distilled water was added to the flask until the 100-ml mark was reached.

Example 5

A tinted aqueous 6.0% w/v CHG solution using an anionic dye and cationic
25 excipient was prepared using a Class A 100-ml volumetric flask. First, 0.30 grams CPC and 0.13 grams FD&C Yellow No. 6 was dissolved in the flask using 6.0 ml of 50/50% v/v of isopropanol and distilled water. Next, 31.8 grams of 20% w/v CHG solution was added. Distilled water was then added to the flask until the 100-ml mark was reached.

Example 6

30 In this example, a liquid applicator was prepared having an untinted aqueous CHG solution in an ampoule and anionic dye/cationic excipient composition contained in a porous element. To prepare the aqueous CHG solution, 1 gram of PVP (average molecular weight 10,000) was dissolved in 30 ml of distilled water. Then, 5 ml of PEG (average

(8)

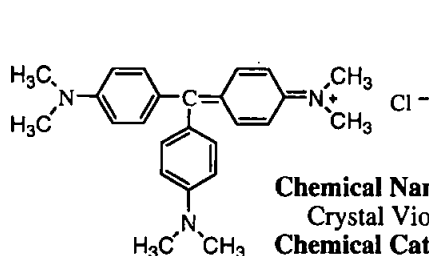
molecular weight 200) was added. Additionally, 10.6 grams of 20% w/v aqueous CHG solution was provided and dissolved water was added until the 100-ml mark was reached. The aqueous CHG solution was added to a glass ampoule, which was then sealed and placed inside the hollow body of the liquid applicator.

5 A porous element having an anionic dye/cationic excipient composition was prepared for the liquid applicator as follows. First, 100 ml of a dye solution was prepared by adding 2.0 grams of FD&C Yellow No. 6 and 4.6 grams of CPC in 100 ml of 50/50% v/v of isopropanol and distilled water. The porous element was dipped in the dye solution for 1 minute and then air-dried for 24 hours. The porous element was then secured to the end of
10 the applicator body.

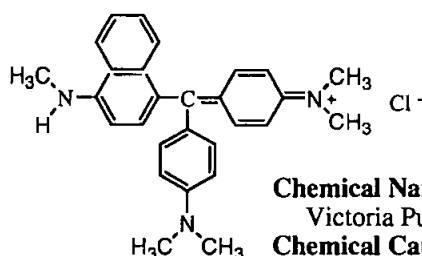
Upon fracturing of the ampoule, the untinted aqueous CHG solution flows through the porous element containing the anionic dye/cationic excipient composition. Dye and cationic excipient are thereby transferred to the aqueous CHG solution as it flows through the porous element. The resulting colored aqueous CHG solution may be applied to
15 a desired surface, such as a patient's skin, thereby both disinfecting and visibly staining the surface.

Example 7

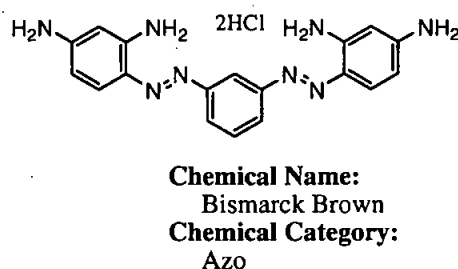
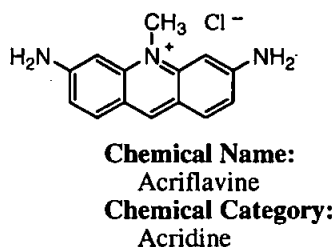
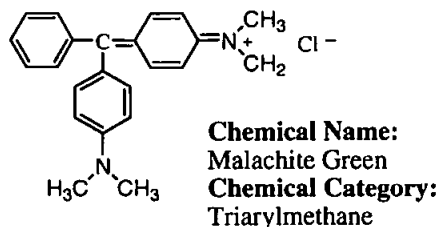
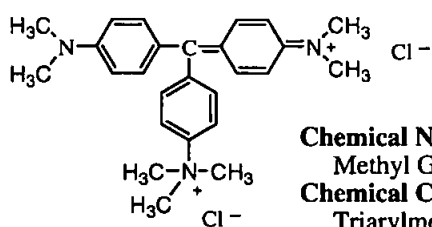
To prove that chlorhexidine will not precipitate with cationic ammonium-containing dyes, the following dyes were tested: crystal violet, Victoria pure blue BO, methyl
20 green, malachite green, acriflavine, and bismarck brown. The chemical structure and chemical category of each of these dyes are presented below. Crystal violet, malachite green, and Victoria pure blue BO all belong to the same chemical family, triarylmethane. Bismarck brown and acriflavine each belong to a different chemical family, azo and acridine, respectively.



Chemical Name:
Crystal Violet
Chemical Category:
Triarylmethane



Chemical Name:
Victoria Pure Blue BO
Chemical Category:
Triarylmethane



5 Aqueous solutions of 2.0% w/v CHG and 0.05 % w/v dye were prepared for each of the dyes indicated above to test the stability of the solutions. Each aqueous solution was prepared using a Class A 100 ml volumetric flask, in which 0.050 grams of dye were dissolved in 30.0 ml of distilled water. Additionally, 10.6 g of 20% w/v aqueous CHG solution was added to the flask. Distilled water was then added to the flask until the 100-ml

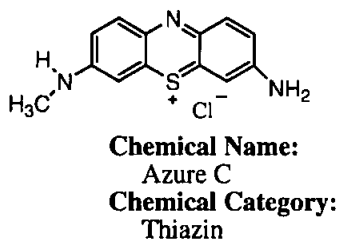
10 mark was reached. The solutions were stored for three months at room temperatures. No visible precipitant formed in any of the solutions, indicating that the solutions were stable and the dyes were compatible for at least three months at a concentration of 0.05% w/v.

Example 8

The compatibility of cationic ammonium-containing dyes with aqueous CHG

15 solutions suggested that compatibility may not be limited to ammonium-containing dyes and that any cationic dye may be compatible. Accordingly, an aqueous CHG solution with a cationic dye that does not contain an ammonium group was prepared to test its compatibility. In particular, the dye tested was azure C, which is a cationic dye that belongs to the thiazin family. Its positive charge comes from a tertiary sulfur atom instead of a quaternary nitrogen atom.

20 atom. The chemical structure and chemical category of azure C is presented below.



An aqueous solution of 2.0% w/v CHG and 0.05% w/v azure C dye was prepared to test the stability of the solution. The solution was prepared similar to the preparation of the solutions in Example 7. First, 0.050 grams of azure C dye were dissolved in 30.0 ml of distilled water using a Class A 100 ml volumetric flask. Additionally, 10.6 g of 20% w/v aqueous CHG solution was added to the flask. Distilled water was then added to the flask until the 100-ml mark was reached. The solutions were stored for three months at room temperatures. The solution showed no visible precipitant, indicating that the solution was stable and the dye was compatible for at least three months at a concentration of 0.05% w/v.

10 **Example 9**

An aqueous 6.0% w/v CHG solution having a cationic dye was prepared using a Class A 100-ml volumetric flask. First, 0.050 grams of crystal violet was dissolved in 30.0 ml of distilled water. Next, 31.8 grams of 20% w/v CHG solution was added. Distilled water was then added to the flask until the 100-ml mark was reached.

15 **Example 10**

In this example, a liquid applicator was prepared having an untinted aqueous CHG solution in an ampoule and cationic dye contained in a porous element. To prepare the aqueous CHG solution, 10.6 grams of 20% w/v aqueous CHG solution was provided and dissolved water was added until the 100-ml mark was reached. The aqueous CHG solution was added to a glass ampoule, which was then sealed and placed inside the hollow body of the liquid applicator.

A porous element having a cationic dye was prepared for the liquid applicator as follows. First, 100 ml of a dye solution was prepared by adding 0.3 grams of crystal violet dye in 100 ml of 50/50% v/v of isopropanol and distilled water. The porous element was dipped in the dye solution for 1 minute and then air-dried for 24 hours. The porous element was then secured to the end of the applicator body.

Upon fracturing of the ampoule, the untinted aqueous CHG solution flows through the porous element containing the cationic dye. Dye is thereby transferred to the aqueous CHG solution as it flows through the porous element. The resulting colored aqueous CHG solution may be applied to a desired surface, such as a patient's skin, thereby both disinfecting and visibly staining the surface.

As can be understood, the present invention provides an aqueous antiseptic solution comprising an aqueous solution of chlorhexidine or a salt thereof and a compatible dye in an amount sufficient to stain a patient's skin.

5 The present invention has been described in relation to particular embodiments, which are intended in all respects to be illustrative rather than restrictive. Since many possible embodiments may be made of the invention without departing from the scope thereof, it is to be understood that all matter herein set forth or shown in the accompanying drawings is to be interpreted as illustrative and not in a limiting sense. Alternative embodiments will become apparent to those of ordinary skill in the art to which
10 the present invention pertains without departing from its scope. For example, although embodiments of the present invention have been described with respect to disinfecting and coloring a patient's skin, in further embodiments, the aqueous antiseptic solution may be used to disinfect and color other materials and surfaces, such as medical equipment, for example.

From the foregoing, it will be seen that this invention is one well adapted to
15 attain all the ends and objects set forth above, together with other advantages which are obvious and inherent to the system and method. It will be understood that certain features and subcombinations are of utility and may be employed without reference to other features and subcombinations. This is contemplated and within the scope of the claims.

22

CLAIMS

What is claimed is:

1. An aqueous antiseptic solution comprising an aqueous solution of chlorhexidine or a salt thereof, an anionic dye in an amount sufficient to stain a patient's skin
5 when applied, and a cationic excipient.
2. The aqueous antiseptic solution of claim 1, wherein the salt of chlorhexidine comprises at least one of gluconate, acetate, chloride, bromide, nitrate, sulphate, carbonate, and phosphanilate.
3. The aqueous antiseptic solution of claim 1, wherein the concentration
10 of the chlorhexidine or the salt thereof is from 2.0% w/v to 6.0% w/v.
4. The aqueous antiseptic solution of claim 1, wherein the concentration of the chlorhexidine or the salt thereof is 2.0% w/v.
5. The aqueous antiseptic solution of claim 1, wherein the anionic dye comprises at least one of Food, Drug, and Cosmetic (FD&C) Blue No. 1, FD&C Blue No. 2,
15 FD&C Green No. 3, FD&C Red No. 3, FD&C Blue No. 1, FD&C Red No. 40, FD&C Yellow No. 5, and FD&C Yellow No. 6.
6. The aqueous antiseptic solution of claim 1, wherein the concentration of the anionic dye is from 0.07% w/v to 0.15% w/v.
7. The aqueous antiseptic solution of claim 1, wherein the cationic
20 excipient comprises at least one of cetylpyridinium chloride, hexadecyl trimethyl ammonium bromide, benzethonium chloride, and benzalkonium chloride.
8. The aqueous antiseptic solution of claim 1, wherein the minimum molar ratio of the cationic excipient to the anionic dye is based on the charge ratio between the cationic excipient and the anionic dye.
- 25 9. The aqueous antiseptic solution of claim 1, wherein the aqueous antiseptic solution further comprises a surfactant.

10. The aqueous antiseptic solution of claim 9, wherein the surfactant is polyvinyl pyrrolidone.

11. The aqueous antiseptic solution of claim 9, wherein the concentration of the surfactant is from 0.5% w/v to 5.0% w/v.

5 12. The aqueous antiseptic solution of claim 1, wherein the aqueous antiseptic solution further comprises a solubilization aid.

13. The aqueous antiseptic solution of claim 12, wherein the solubilization aid comprises at least one of polyethylene glycol and glycerol.

10 14. The aqueous antiseptic solution of claim 12, wherein the concentration of the solubilization aid is from 1% v/v to 49% v/v.

15. A method of disinfecting a patient's skin comprising applying the aqueous antiseptic solution of claim 1 to the patient's skin.

15 16. An aqueous antiseptic solution comprising an aqueous solution of from 2.0% w/v to 6.0% w/v of chlorhexidine or a salt thereof, from 0.07% w/v to 0.15% w/v of an anionic dye, and a cationic excipient, wherein the minimum molar ratio of the cationic excipient to the anionic dye is based on the charge ratio between the cationic excipient and the anionic dye.

20 17. The aqueous antiseptic solution of claim 16, wherein the salt of chlorhexidine comprises at least one of gluconate, acetate, chloride, bromide, nitrate, sulphate, carbonate, and phosphanilate.

18. The aqueous antiseptic solution of claim 16, wherein the anionic dye comprises at least one of Food, Drug, and Cosmetic (FD&C) Blue No. 1, FD&C Blue No. 2, FD&C Green No. 3, FD&C Red No. 3, FD&C Blue No. 1, FD&C Red No. 40, FD&C Yellow No. 5, and FD&C Yellow No. 6.

25 19. The aqueous antiseptic solution of claim 16, wherein the cationic excipient comprises at least one of cetylpyridinium chloride, hexadecyl trimethyl ammonium bromide, benzethonium chloride, and benzalkonium chloride.

20. The aqueous antiseptic solution of claim 16, wherein the aqueous antiseptic solution further comprises a surfactant.

21. The aqueous antiseptic solution of claim 16, wherein the aqueous antiseptic solution further comprises an solubilization aid.

5 22. A method for preparing an aqueous antiseptic solution having a compatible dye, the method comprising adding to an aqueous solution of chlorhexidine or a salt thereof: an anionic dye and a cationic excipient, wherein the anionic dye is provided in an amount such that the aqueous antiseptic is capable of staining a patient's skin when applied.

10 23. The method of claim 22, wherein the concentration of the chlorhexidine or the salt thereof is from 2.0% w/v to 6.0% w/v.

24. The method of claim 22, wherein the concentration of the anionic dye is from 0.07% w/v to 0.15% w/v.

15 25. The method of claim 22, wherein the minimum molar ratio of the cationic excipient to the anionic dye is based on the charge ratio between the cationic excipient and the anionic dye.

20 26. A method of providing an aqueous antiseptic solution and a compatible dye, the method comprising: providing an aqueous solution of chlorhexidine or a salt thereof; providing an anionic dye, wherein the anionic dye is provided in an amount that when combined with the aqueous solution of chlorhexidine or the salt thereof an antiseptic solution is provided that is capable of staining a patient's skin when applied; and providing a cationic excipient.

27. The method of claim 26, wherein the concentration of the chlorhexidine or the salt thereof is from 2.0% w/v to 6.0% w/v.

25 28. The method of claim 26, wherein the minimum molar ratio of the cationic excipient to the anionic dye is based on the charge ratio between the cationic excipient and the anionic dye.

25

29. The method of claim 26, wherein the aqueous solution of chlorhexidine or a salt thereof is provided in at least one ampoule and the anionic dye and the cationic excipient are provided in at least one porous element of a liquid applicator, wherein the at least one porous element is positioned such that the aqueous solution of chlorhexidine or a salt thereof flows through the at least one porous element when the ampoule is fractured and anionic dye and cationic excipient are transferred to the aqueous solution.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
15 de Noviembre de 2007 (15.11.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/130982 A3

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
A61K 8/02 (2006.01)
- (21) No. Solicitud Internacional: PCT/US2007/067938
- (22) Fecha de Presentación Internacional:
1 de mayo de 2007 (01.05.2007)
- (25) Idioma de Presentación: Inglés
- (26) Idioma de Publicación: Inglés
- (30) Datos relativos a la Prioridad:
11/381,045 1 de mayo de 2006 (01.05.2006) US
- (71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de US): ENTURIA, INC. [US/US]; 11400 Tomahawk Creek Parkway, Suite 310, Leawood, KS 66211 (US)
- (72) Inventores: MAGALLON, Angel, G.; 1550 Northwestern Drive, El Paso, TX 79912 (US). BOONE, Kyle, W.; 1550 Northwestern Drive, El Paso, TX 79912 (US). BARDWELL, James, R.; 1550 Northwestern Drive, El Paso, TX 79912 (US).
- (74) Agentes: LUJIN, Patrick, A. et al.; Shook, Hardy & Bacon L.L.P., 2555 Grand Blvd., Kansas City, MO 64108-2613 (US).

- (81) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
— con informe internacional de búsqueda

(88) Fecha de publicación del informe de búsqueda internacional:
3 de abril de 2008

(54) Título: SOLUCIÓN ANTISÉPTICA ACUOSA Y COLORANTE ANIÓNICO COMPATIBLE PARA TEÑIR LA PIEL

(57) Extracto: Se proveen soluciones antisépticas acuosas y colorantes compatibles y métodos para elaborar y usar tales soluciones. Más específicamente, en una incorporación, la presente invención se refiere a una solución antiséptica acuosa que contiene una solución acuosa de clorhexidina, o una sal de la misma, un colorante aniónico en una cantidad suficiente para teñir la piel de un paciente, cuando la solución acuosa se aplica sobre aquella, y un excipiente catiónico.

WO 2007/130982 A3

SOLUCIÓN ANTISÉPTICA ACUOSA Y COLORANTE ANIÓNICO COMPATIBLE PARA TEÑIR LA PIEL

ARTE PREVIO DE LA INVENCION

La antisepsis es la destrucción o inhibición de microorganismos que existen en el tejido vivo. Los antisépticos eliminan los microorganismos o evitan el crecimiento de los mismos. Los antisépticos comúnmente utilizados incluyen yodo, ácido bórico y alcohol. Otro tipo de antiséptico usado es clorhexidina incluidas sus sales, tales como, por ejemplo, gluconato de clorhexidina (CHG). El CHG es un antiséptico especialmente efectivo, ya que exhibe una fuerte afinidad para adherirse a la piel, un nivel elevado de actividad antibacteriana y efectos residuales prolongados. Se ha descubierto que el CHG es una preparación cutánea pre-operatoria de acción rápida, persistente y superior, y que elimina más bacterias que los yodóforos tradicionales o el alcohol. Además, el CHG exhibe una rápida actividad contra bacterias gram-positivas y gram-negativas.

Comúnmente se emplea un alcohol, tal como isopropanol, como disolvente para soluciones de CHG. Un ejemplo de una solución de CHG a base de alcohol es Chloraprep®, el cual es una solución de 2% p/v de CHG y 70% v/v de isopropanol, disponible de Medi-Flex, Inc., de Leawood, Kansas. No obstante, debido a sus propiedades inflamables, tales soluciones a base de alcohol pueden constituir un peligro. Como resultado, algunas áreas quirúrgicas y escenarios clínicos similares pueden prohibir el uso de soluciones de ese tipo. En consecuencia, en tales escenarios puede ser deseable utilizar una solución acuosa de CHG. Una solución acuosa es cualquier solución en la cual el agua es el principal medio disolvente o solvente.

Debido a que una solución acuosa de CHG es un líquido claro o incoloro, es difícil para el usuario ver dónde se ha aplicado el líquido. Sin

embargo, en muchas situaciones en que se utiliza un antiséptico, tal como una solución acuosa de CHG, es importante que un individuo sepa dónde se ha aplicado el antiséptico. Por ejemplo, a menudo los antisépticos se aplican a la piel de un paciente justo antes de la cirugía. Es esencial que un individuo, tal como una enfermera o un cirujano, pueda ver dónde se ha aplicado el líquido pre-operatorio. En tales casos, si el líquido pre-operatorio se coloreara de modo que el líquido tiñera la piel de un paciente al aplicarse, sería más fácil para un individuo discernir no sólo si el antiséptico se ha aplicado, sino también dónde se ha aplicado el líquido al cuerpo del paciente.

Aunque en algunas aplicaciones, tales como jabones para manos, se han agregado colorantes a soluciones de CHG, ninguna de estas aplicaciones ha sugerido la adición de un colorante en una cantidad suficiente para teñir o colorear la piel de un paciente. En particular, se ha añadido colorante a soluciones de CHG para producir tan sólo un color débil con fines estéticos. Se enfrentan múltiples problemas cuando niveles crecientes de un colorante, tales como un tinte o tintura, se agregan a soluciones acuosas de CHG. Por ejemplo, concentraciones mayores de colorantes son generalmente incompatibles con soluciones acuosas de CHG. Cuando se agrega un colorante a soluciones de CHG, la vida útil de la solución puede acortarse y/o la solución coloreada puede volverse inestable. En otras palabras, la adición de un colorante puede reducir la eficacia de la solución de CHG. Un problema adicional es que el colorante puede precipitarse de la solución, causando una distribución no uniforme de la solución coloreada, cuando se aplica.

SUMARIO DE LA INVENCION

Este sumario se establece para introducir una selección de conceptos en una forma simplificada, los cuales se describen a continuación con más pormenores en la Descripción Detallada. Este sumario no tiene como

propósito identificar características claves o características esenciales del asunto reivindicado, ni pretende ser utilizado como recurso en determinar el ámbito del asunto reivindicado.

Incorporaciones de la presente invención se refieren a soluciones antisépticas acuosas que contienen una solución acuosa de clorhexidina, o una sal de la misma, y un colorante compatible, en una cantidad suficiente para teñir la piel de un paciente. De acuerdo con incorporaciones de la presente invención un colorante es compatible cuando una cantidad suficiente para teñir la piel de un paciente puede disolverse en solución, con poca o sin ninguna formación de precipitado visible. En consecuencia, un colorante compatible, utilizado en esta solicitud, ofrecerá la posibilidad de teñir la piel de un paciente cuando se aplica la solución antiséptica acuosa, sin reducir la eficacia de la clorhexidina, o la sal de la misma.

En consecuencia, en un aspecto, una incorporación de la presente invención se dirige a una solución antiséptica acuosa, que contiene una solución acuosa de clorhexidina o una sal de la misma, y un colorante catiónico, en una cantidad suficiente para teñir la piel, cuando se aplica.

Otra incorporación de la presente invención se dirige a una solución antiséptica acuosa que contiene una solución acuosa de desde 2.0% p/v a 6.0% p/v de clorhexidina, o una sal de la misma, y desde 0.004% p/v a 0.25% p/v de un colorante catiónico.

En un aspecto adicional de la invención, una incorporación se dirige a un método para preparar una solución antiséptica acuosa que tiene un colorante compatible. El método incluye agregar una cantidad de colorante catiónico, suficiente para teñir la piel de un paciente, a una solución acuosa de clorhexidina o una sal de la misma.

Todavía otra incorporación de la presente invención se dirige a un

método de proveer una solución antiséptica acuosa y un colorante compatible. El método incluye proveer una solución acuosa de clorhexidina o una sal de la misma. El método incluye igualmente proveer un colorante catiónico, en donde el colorante catiónico se provee en una cantidad que, cuando se combina con la solución acuosa de clorhexidina o la sal de la misma, se produce una solución antiséptica, que tiene la capacidad de teñir la piel de un paciente cuando se aplica.

En otro aspecto de la presente invención, una incorporación se dirige a una solución antiséptica acuosa que contiene una solución acuosa de clorhexidina o una sal de la misma, un colorante aniónico, en una cantidad suficiente para teñir la piel de un paciente cuando se aplica, y un excipiente catiónico.

Una incorporación adicional de la presente invención se dirige a una solución antiséptica acuosa que contiene una solución acuosa de desde 2.0% p/v a 6.0% p/v de clorhexidina o una sal de la misma, desde 0.07% p/v a 0.15% p/v de un colorante aniónico, y un excipiente catiónico, en donde la relación molar mínima del excipiente catiónico al colorante aniónico se basa en la relación de carga entre el excipiente catiónico y el colorante aniónico.

En otra incorporación, un aspecto de la invención se dirige a un método para preparar una solución antiséptica acuosa, que tiene un colorante compatible. El método incluye agregar a una solución acuosa de clorhexidina, o una sal de la misma, una cantidad de colorante aniónico suficiente para teñir la piel de un paciente, y un excipiente catiónico.

Aún más, una incorporación de la presente invención se dirige a un método de proveer una solución antiséptica acuosa y un colorante compatible. El método incluye proveer una solución acuosa de clorhexidina o una sal de la misma. El método incluye igualmente proveer un colorante

31

aniónico, en donde el colorante aniónico se provee en una cantidad que, cuando se combina con la solución acuosa de clorhexidina o la sal de la misma, se produce una solución antiséptica que es capaz de teñir la piel de un paciente cuando se aplica. El método incluye además proveer un excipiente catiónico.

Aspectos adicionales de la invención, junto con las ventajas y características novedosas dependientes de ellos, se establecerán en parte en la descripción que sigue y, en parte, se harán evidentes a las personas expertas en el arte, luego de examinar los siguientes apartes, o pueden aprenderse de la práctica de la invención. Los objetos y ventajas de la invención pueden realizarse y obtenerse por medios, agentes y combinaciones puestas de relieve en particular en las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Incorporaciones de la presente invención se dirigen a soluciones antisépticas acuosas que contienen clorhexidina o una sal de la misma, como el antiséptico, y un colorante compatible, en una cantidad suficiente para teñir visiblemente o, de otro modo, colorear la piel de un paciente. Las soluciones antisépticas de la presente invención exhiben excelente actividad antimicrobiana en una solución acuosa, eliminando en esa forma riesgos asociados con soluciones a base de alcohol. Adicionalmente, la inclusión de un colorante compatible ofrece un beneficio sustancial permitiéndoles a los usuarios identificar fácilmente dónde se han aplicado soluciones antisépticas a un paciente.

Tal como se emplea en esta solicitud, el término "solución acuosa" se utiliza para referirse a una solución en la cual el agua es el principal medio disolvente o solvente. En otras palabras, el término "solución acuosa" se refiere a una solución en la cual el agua es el solvente en la

máxima concentración por volumen.

Los antisépticos que pueden emplearse para impartir actividad antimicrobiana a composiciones de la presente invención incluyen clorhexidina y sales de la misma. La sal de clorhexidina que se utiliza en incorporaciones preferidas es CHG. Aunque el CHG es la sal de clorhexidina presentada en los ejemplos más adelante, la presente invención no debe limitarse a CHG, ya que son apropiados otros tipos de sales de clorhexidina. Ejemplos de tales sales apropiadas de clorhexidina incluyen gluconato, acetato, cloruro, bromuro, nitrato, sulfato, carbonato y fosfanilato. La concentración de clorhexidina o una sal de clorhexidina en la solución antiséptica acuosa puede variar en diferentes incorporaciones de la presente invención. No obstante, en incorporaciones preferidas, la concentración de clorhexidina o una sal de clorhexidina es alrededor de 2.0% p/v a alrededor de 6.0% p/v. Preferiblemente, la solución antiséptica acuosa incluye alrededor de 2.0% p/v de CHG.

En algunas incorporaciones de la presente invención, la solución antiséptica acuosa contiene una solución acuosa de clorhexidina o una sal de la misma, un colorante aniónico, en una cantidad suficiente para teñir visiblemente la piel de un paciente cuando se aplica, y un excipiente catiónico, en una cantidad suficiente para impedir que el colorante aniónico forme un precipitado con la clorhexidina o una sal de la misma. Los colorantes aniónicos, incluidos los colorantes FD&C (colores permitidos para uso en alimentos, medicamentos y cosméticos - ***Food, Drugs and Cosmetics***), forman un precipitado con clorhexidina, aún con concentraciones muy bajas. Como tales, agregar un colorante aniónico solo a una solución de clorhexidina acuosa elimina una fracción significativa de la clorhexidina de la solución, disminuyendo la eficacia de la solución. Se cree que el precipitado es la sal insoluble de un catión de clorhexidina y por lo menos un anión del colorante. Se determinó que el producto de solubilidad de la sal clorhexidina-colorante, asumiendo un anión, era menor

de 10⁻⁹ para todos los colorantes aniónicos de este tipo. No obstante, si la carga negativa de un colorante aniónico se "oculta" de la clorhexidina por un excipiente catiónico, no se formará inmediatamente la sal clorhexidina-colorante. El excipiente catiónico establece una asociación reversible con el colorante aniónico para proteger su estructura. Sin embargo, la asociación clorhexidina-colorante es una asociación irreversible cuando se excede su producto de solubilidad. Aunque la asociación excipiente-colorante puede favorecerse cinéticamente, el complejo clorhexidina-colorante se favorece termodinámicamente porque la tasa de reacción inversa es prácticamente cero. Sin embargo, en incorporaciones preferidas, la adición de un excipiente catiónico impedirá [la formación] de una sal clorhexidina-colorante durante la vida útil esperada de alrededor de 72 horas.

La interacción entre colorantes aniónicos y excipientes catiónicos en soluciones antisépticas acuosas de la presente invención comprende una asociación reversible de los colorantes aniónicos con micelas de excipientes catiónicos por interacciones iónicas. La micelación se refiere a un proceso en el cual se agregan las moléculas sub-microscópicas, como una gotícula en un sistema coloidal. De acuerdo con el principio de Boltzmann, la fuerza impulsora de la agregación es la ganancia en entropía de las moléculas de agua anteriormente asociadas con las moléculas hidrófobas y ahora asociadas con otras moléculas de agua. La entropía se incrementa porque el agua tiene estados más permisibles cerca de las moléculas polarizadas (hidrófilas) que cerca a las moléculas no polarizadas (hidrófobas). El incremento en fuerza iónica, asociado con disolver un colorante aniónico, empaqueta moléculas de excipientes catiónicos micelulares aún más estrechamente entre sí, aumentando la densidad de la carga positiva en la superficie de la micela.

Colorantes aniónicos que pueden emplearse en soluciones antisépticas acuosas de la presente invención incluyen colorantes FD&C, tales como, por ejemplo, Azul FD&C No. 1 (Azul Brillante FCF), Azul

34

FD&C No. 2 (Carmín de Índigo), Verde FD&C No. 3 (Verde Rápido FCF), Rojo FD&C No. 3 (Eritrosina), Rojo FD&C No. 40 (Rojo Allura), Amarillo FD&C No. 5 (Tartrazina) y Amarillo FD&C No. 6 (Amarillo Atardecer FCF). En incorporaciones, la concentración de colorante aniónico suficiente para teñir la piel de un paciente, pero en otra forma compatible con la clorhexidina mediante la adición de un excipiente catiónico, puede variar desde alrededor de 0.07% p/v a alrededor de 0.15% p/v. En incorporaciones preferidas, la concentración de colorante aniónico es alrededor de 0.13% p/v.

Ciertos tipos de excipiente catiónico pueden emplearse con el ámbito de la presente invención para proveer una solución compatible de clorhexidina-colorante aniónico. En algunas incorporaciones, un excipiente catiónico contiene un detergente catiónico. En algunas incorporaciones, puede usarse un excipiente catiónico que contiene nitrógeno cuaternario. Tales excipientes catiónicos pueden incluir, por ejemplo, cloruro de cetilpiridinio (CPC), bromuro de hexadeciltrimetilamonio, cloruro de benzetonio y cloruro de benzalconio. La concentración de excipiente catiónico depende de la relación de carga entre el colorante y el excipiente catiónico usada para preparar la solución antiséptica acuosa. Por ejemplo, un excipiente catiónico con una carga positiva única y un colorante aniónico con dos cargas negativas resultaría en una relación molar de excipiente catiónico a colorante aniónico de alrededor de 2 a 1.

En otras incorporaciones de la presente invención, la solución antiséptica acuosa contiene una solución acuosa de clorhexidina, o una sal de la misma, y un colorante catiónico en una cantidad suficiente para teñir visiblemente la piel de un paciente cuando se aplica. Ejemplos no limitantes de tales colorantes catiónicos incluyen violeta de metilo, acriflavina, Bismarck pardo, verde malaquita, verde metilo, azul puro Victoria BO y azur C. En contraste con los colorantes aniónicos, se descubrió que los colorantes catiónicos eran compatibles con soluciones de clorhexidina acuosas sin la adición de un excipiente catiónico. No obstante, algunos

colorantes catiónicos incluyen un ión de cloruro u otro ión que forma un precipitado con clorhexidina a medida que aumenta la concentración. Por ejemplo, la compatibilidad de colorantes catiónicos que tienen un ión de cloruro con soluciones de clorhexidina acuosas disminuye luego que el producto de solubilidad de la clorhexidina y el cloruro se excede en alrededor de 0.05% p/v de colorante. Como tal, en algunas incorporaciones, la concentración de colorante catiónico suficiente para teñir la piel de un paciente, pero en otra forma compatible con clorhexidina, puede variar desde alrededor de 0.004% p/v a alrededor de 0.25% p/v. En incorporaciones preferidas, la concentración de colorante catiónico es alrededor de 0.05% p/v.

Las soluciones antisépticas acuosas de acuerdo con algunas incorporaciones de la presente invención pueden emplear componentes adicionales. Por ejemplo, en algunas incorporaciones, la solución antiséptica acuosa puede emplear un tensoactivo. Ejemplos de tales tensoactivos apropiados incluyen polivinilpirrolidona (PVP) (peso molecular promedio 10.000) y PVP (peso molecular promedio 1.300.000). En incorporaciones, la concentración de tensoactivo en una solución antiséptica acuosa puede variar generalmente desde alrededor de 0.5% p/v a alrededor de 5% p/v. En una incorporación preferida, se agrega PVP (peso molecular promedio 10.000) como tensoactivo en una concentración de alrededor de 1 % p/v.

Adicionalmente, en algunas incorporaciones, las soluciones antisépticas acuosas pueden emplear un auxiliar de solubilización. Ejemplos de tales auxiliares de solubilización apropiados incluyen polietilenglicol (PEG) (peso molecular promedio 200), PEG (peso molecular promedio 400) y glicerol. La concentración de un auxiliar de solubilización en una solución antiséptica acuosa de incorporaciones de la presente invención puede variar generalmente desde alrededor de 1% v/v a alrededor de 49% v/v. En una incorporación preferida, se agrega PEG (peso

molecular promedio 200) como un auxiliar de solubilización en una concentración de alrededor de 1% v/v a alrededor de 49% v/v.

Pueden emplearse igualmente aditivos adicionales en soluciones antisépticas acuosas de otras incorporaciones de la presente invención, incluidas pequeñas concentraciones de alcohol, por ejemplo. Tales aditivos se emplearían en maneras y cantidades aceptables, establecidas en el arte.

En algunas incorporaciones, una solución antiséptica acuosa y un colorante compatible pueden proveerse en conjunción con un aplicador de líquido. Por ejemplo, puede proveerse un aplicador de líquido que comprende un cuerpo hueco, el cual define una cámara interna para alojar por lo menos una ampolla formada de material quebradizo. En algunas incorporaciones, la ampolla(s) contiene(n) una solución antiséptica acuosa con un colorante incorporado, como se describe anteriormente. La(s) ampolla(s) puede(n) romperse, y la solución antiséptica acuosa coloreada puede aplicarse a la superficie deseada. En otras incorporaciones, la(s) ampolla(s) contiene(n) una solución de clorhexidina acuosa no tinturada, y el aplicador de líquido incluye un elemento poroso con un colorante compatible incorporado. El elemento poroso se posiciona de tal manera que, luego de romper la(s) ampolla(s), la solución antiséptica acuosa no tinturada pasa a través del elemento poroso y el colorante se transfiere a la solución, la cual puede entonces aplicarse a la superficie deseada. Ejemplos de tales aplicadores de líquido se describen también en: Patente de los Estados Unidos No. 6,729,786; Patente de los Estados Unidos No. 6,991,393, y Solicitud de Patente de los Estados Unidos Serial No. 11/254,318, presentada el 20 de octubre de 2005; cada una de las cuales se incorpora en esta solicitud por referencia en su totalidad.

La(s) ampolla(s) puede(n) tener diferentes formas y tamaños dependiendo de la cantidad de líquido necesario para la aplicación. Por ejemplo, un aplicador de líquido puede incluir una ampolla(s) cilíndrica(s)

37

larga(s) o puede contener una ampolla(s) tipo frasquito. Adicionalmente, el cuerpo puede alojar más de una ampolla. Preferiblemente, la(s) ampolla(s) se forma(n) de vidrio, aunque otros materiales están completamente dentro del ámbito de la presente invención. La pared de las ampollas es de un espesor suficiente para contener el líquido deseado durante el transporte y el almacenamiento, pero que permita romper la ampolla luego de la aplicación de presión localizada.

El cuerpo del aplicador de líquido puede adoptar varias formas. El cuerpo tiene una cámara interna que se adapta para alojar por lo menos una ampolla. El cuerpo puede configurarse asimismo para contener múltiples ampollas. En una de las formas, el cuerpo se configura para amoldarse generalmente a la(s) ampolla(s) contenida(s) en el cuerpo.

Igualmente, el elemento poroso de la presente invención puede adoptar múltiples formas. El elemento poroso puede tener un tapón poroso y/o una almohadilla porosa. En otras palabras, un tapón poroso puede localizarse dentro del cuerpo del aplicador entre la ampolla y un extremo abierto del cuerpo. Adicional o alternativamente, una almohadilla porosa puede localizarse en un extremo abierto del cuerpo. En algunas incorporaciones, un colorante compatible (por ejemplo, un colorante catiónico o una composición colorante aniónico/excipientes catiónicos) puede proveerse dentro y/o en la superficie del elemento poroso. El elemento poroso se posiciona de tal modo que cuando la(s) ampolla(s) se quiebra(n), la solución antiséptica acuosa no tinturada fluya a través del elemento poroso y el colorante se transfiera a la solución, que se va a aplicar. El elemento poroso puede fabricarse de cualquier material poroso que permita que un líquido fluya a través del material. El elemento poroso puede ser, pero no se limita a, una tela, espuma o material de fieltro. El colorante puede saturarse en todo el elemento poroso o puede ubicarse únicamente en parte del elemento.

32

La(s) ampolla(s) contenida(s) en el cuerpo del aplicador puede(n) romperse por cualquier método conocido por los expertos en el arte. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, presionar las paredes del cuerpo hacia adentro para romper la(s) ampolla(s), usando una palanca u otro mecanismo para romper la(s) ampolla(s), o utilizando alas salientes con lengüetas fracturadoras ("*tappets*").

EJEMPLOS

Incorporaciones de la presente invención se ilustrarán ahora por los siguientes ejemplos no limitantes.

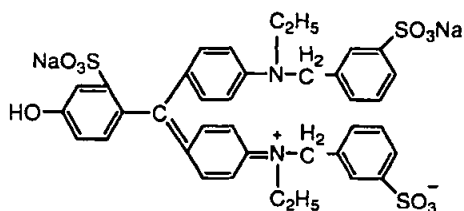
Ejemplo 1

Se analizó la compatibilidad de un colorante aniónico solo con una solución acuosa de CHG (es decir, sin la adición de un excipiente catiónico). Se preparó una solución de colorante aniónico 0.13% p/v disolviendo 0.13 gramos de Amarillo FD&C No. 6 en 100 ml de agua destilada. A continuación se agregó gota a gota una solución acuosa de CHG 20% p/v a la solución de colorante. Luego de agregar dos gotas de la solución acuosa de CHG a la solución de colorante, se formó un precipitado, demostrando la incompatibilidad del colorante solo con la solución acuosa de CHG.

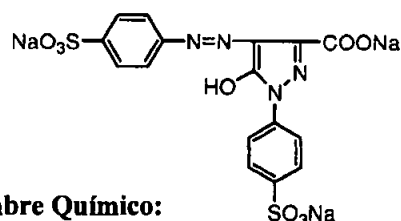
Ejemplo 2

Para analizar la compatibilidad de los colorantes aniónicos y los excipientes catiónicos, se preparó un número de soluciones con diferentes colorantes aniónicos y excipientes catiónicos. Los excipientes catiónicos analizados incluían: CPC, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, cloruro de benzetonio y cloruro de benzalconio. Los colorantes aniónicos analizados incluían: Verde FD&C No. 3 (Verde Rápido FCF), Amarillo FD&C No. 5 (Tartrazina), Rojo FD&C No. 40 (Rojo Allura), Amarillo FD&C No. 6 (Amarillo Atardecer FCF), Azul FD&C No. 1 (Azul Brillante FCF), Azul

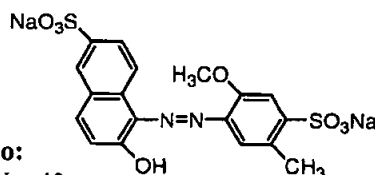
FD&C No. 2 (Carmín de Índigo) y Rojo FD&C No. 3 (Eritrosina). La estructura química y la categoría química de estos colorantes se presentan a continuación.



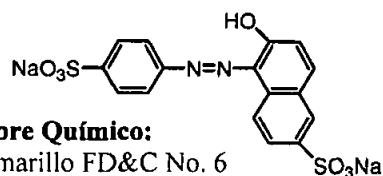
Nombre Químico:
Verde FD&C No. 3
Categoría Química:
Triarilmetano



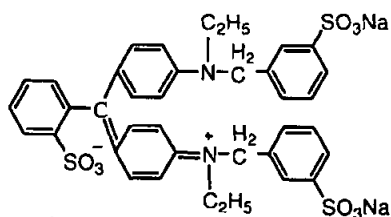
Nombre Químico:
Amarillo FD&C No. 5
Categoría Química:
Azo



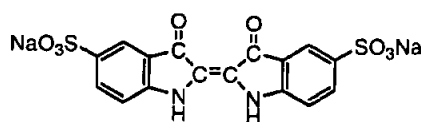
Nombre Químico:
Rojo FD&C No. 40
Categoría Química:
Azo



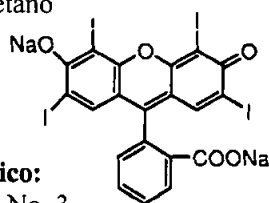
Nombre Químico:
Amarillo FD&C No. 6
Categoría Química:
Azo



Nombre Químico:
Azul FD&C No. 1
Categoría Química:
Triarilmetano



Nombre Químico:
Azul FD&C No. 2
Categoría Química:
Indigoide



Nombre Químico:
Rojo FD&C No. 3
Categoría Química:
Fluorona

Se analizó la compatibilidad de los colorantes aniónicos y los excipientes catiónicos en la siguiente forma. En primer lugar, 0.1 gramos de cada colorante aniónico se pusieron en vasos de pico separados de 40 ml. Se agregaron 20 ml de una solución 4 mM de excipiente a cada vaso de pico de 40 ml. Cada uno de los excipientes catiónicos solubilizó los colorantes aniónicos.

Ejemplo 3

Se diseñó un experimento de valoración química ("*titration*") para determinar la relación molar apropiada del excipiente catiónico al colorante aniónico. El experimento se realizó usando CPC como el excipiente catiónico y Amarillo FD&C No. 6 como el colorante. La valoración química se llevó a cabo poniendo un volumen conocido de una solución 4mM de CPC en un vaso de pico y valorando químicamente con una solución 2% p/v de Amarillo FD&C No. 6. La solución que contenía CPC y Amarillo FD&C No. 6 se agregó gota a gota a una solución acuosa de CHG 2.0% p/v. Los resultados indicaron que la relación molar mínima de CPC a Amarillo FD&C No. 6 era aproximadamente 2 a 1. Este resultado representa la relación de carga entre los dos componentes.

Ejemplo 4

Se formuló una solución acuosa de CHG 2.0% p/v, que contenía un colorante aniónico, usando un matraz volumétrico de 100 ml Clase A. El procedimiento incluía disolver 0.30 gramos de CPC y 0.13 gramos de Amarillo FD&C No. 6 con 6.0 ml de 50/50% v/v de isopropanol y agua destilada. Por separado se disolvió completamente 1.0 gramo de PVP (peso molecular promedio 10.000) en 30.0 ml de agua destilada. Una vez disuelta, la solución de PVP se incorporó con la solución de colorante/excipiente. A continuación, se agregaron 5 ml de PEG (peso molecular promedio 200). Adicionalmente, se agregaron 10.6 gramos de solución de CHG 20% p/v. Finalmente, se agregó agua destilada al matraz hasta alcanzar la marca de los 100 ml.

Ejemplo 5

Se preparó una solución acuosa tinturada de CHG 6.0% p/v usando un colorante aniónico y un excipiente catiónico, empleando un matraz volumétrico de 100 ml Clase A. En primer lugar, 0.30 gramos de CPC y 0.13 gramos de Amarillo FD&C No. 6 se disolvieron en el matraz usando 6.0 ml de 50/50% v/v de isopropanol y agua destilada. A continuación, se

agregaron 31.8 gramos de solución de CHG 20% p/v. Luego se agregó agua destilada al matraz hasta que se alcanzó la marca de los 100 ml.

Ejemplo 6

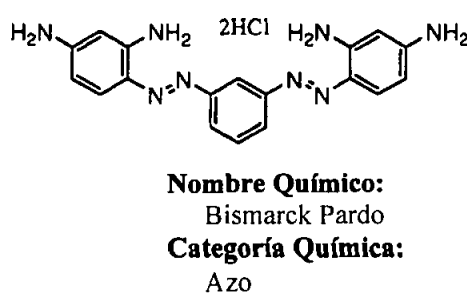
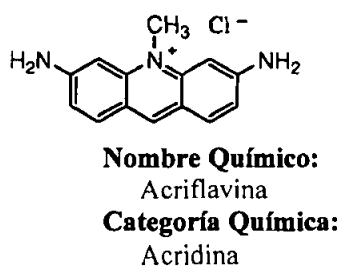
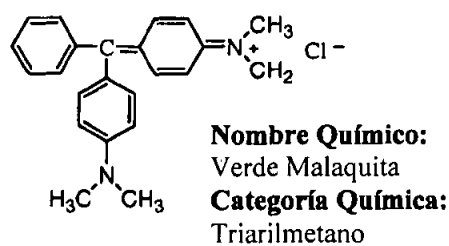
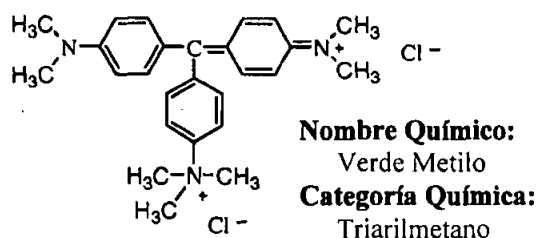
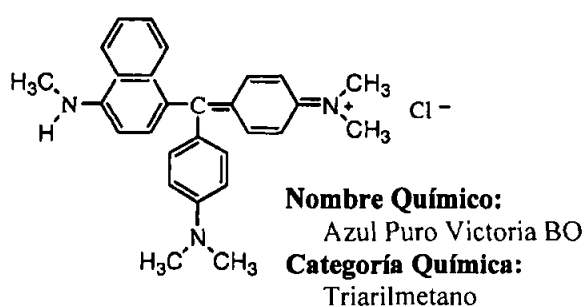
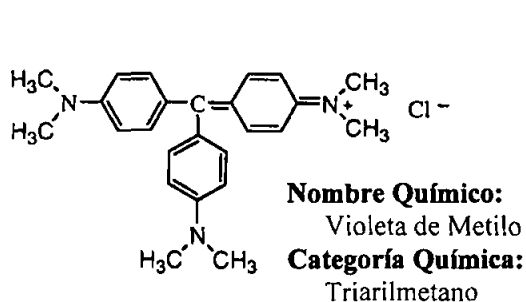
En este ejemplo, se preparó un aplicador de líquido, con una solución acuosa de CHG no tinturada en una ampolla y una composición de colorante aniónico/excipiente catiónico contenida en un elemento poroso. Para preparar la solución acuosa de CHG, se disolvió 1 gramo de PVP (peso molecular promedio 10.000) en 30 ml de agua destilada. A continuación, se agregaron 5 ml de PEG (peso molecular promedio 200). Adicionalmente, se proporcionaron 10.6 gramos de solución acuosa de CHG 20% p/v y se agregó agua destilada hasta que se alcanzó la marca de 100 ml. La solución acuosa de CHG se agregó a una ampolla de vidrio, la cual se selló luego y se puso dentro de un cuerpo hueco del aplicador de líquido.

Un elemento poroso que contenía una composición colorante aniónico/excipiente catiónico se preparó para el aplicador de líquido en la siguiente forma. En primer lugar, se prepararon 100 ml de una solución de colorante agregando 2.0 gramos de Amarillo FD&C No. 6 y 4.6 gramos de CPC en 100 ml de 50/50% v/v de isopropanol y agua destilada. El elemento poroso se sumergió en la solución de colorante durante 1 minuto y luego se secó con aire durante 24 horas. El elemento poroso se aseguró entonces al extremo del cuerpo del aplicador.

Al romper la ampolla, la solución acuosa no tinturada de CHG fluye a través de elemento poroso, que contiene la composición colorante aniónico/excipiente catiónico. El colorante y el excipiente catiónico se transfieren así a la solución acuosa de CHG a medida que fluye a través del elemento poroso. La solución acuosa coloreada de CHG resultante puede aplicarse a una superficie deseada, tal como la piel de un paciente, desinfectando en esa forma la superficie y tiñéndola visiblemente.

Ejemplo 7

Para demostrar que la clorhexidina no se precipitará con colorantes catiónicos con contenido de amonio, se analizaron los siguientes colorantes: violeta de metilo, azul puro Victoria BO, verde metilo, verde malaquita, acriflavina y Bismarck pardo. La estructura química y la categoría química de cada uno de estos colorantes se presentan a continuación. El violeta de metilo, el verde malaquita y el azul puro Victoria BO pertenecen todos a la misma familia química, triarilmetano. El Bismarck pardo y la acriflavina pertenecen cada uno a una familia química diferente, azo y acridina, respectivamente.

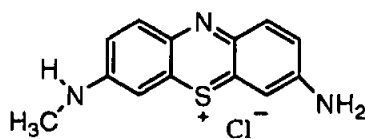


Soluciones acuosas 2.0% p/v CHG y 0.05 % p/v colorante se prepararon para cada uno de los colorantes indicados arriba para analizar la estabilidad de las soluciones. Cada solución acuosa se preparó utilizando un matraz volumétrico de 100 ml Clase A, en el cual se disolvieron 0.050

gramos de colorante en 30.0 ml de agua destilada. Adicionalmente, se agregaron al matraz 10.6 g de solución acuosa de CHG 20% p/v. Seguidamente se agregó agua destilada al matraz hasta que se alcanzó la marca de 100 ml. Las soluciones se almacenaron durante tres meses a temperaturas ambiente. No se formó un precipitado visible en ninguna de las soluciones, indicando que las soluciones eran estables y que los colorantes eran compatibles durante por lo menos tres meses con una concentración de 0.05% p/v.

Ejemplo 8

La compatibilidad de colorantes catiónicos, que contienen amonio, con soluciones de CHG acuosas sugirió que la compatibilidad no puede limitarse a colorantes, que contienen amonio, y que cualquier colorante catiónico puede ser compatible. En consecuencia, se preparó una solución acuosa de CHG con un colorante catiónico, que no contiene un grupo amonio, para analizar su compatibilidad. En particular, el colorante analizado fue azur C, el cual es un colorante catiónico que pertenece a la familia tiazina. Su carga positiva proviene de un átomo de azufre terciario en lugar de un átomo de nitrógeno cuaternario. La estructura química y la categoría química del azur C se presentan a continuación.



Nombre Químico:

Azur C

Categoría Química:

Tiazina

Se preparó una solución acuosa de CHG 2.0% p/v y colorante azur C 0.05% p/v para analizar la estabilidad de la solución. La solución se preparó en forma similar a la preparación de las soluciones en Ejemplo 7. En primer lugar, se disolvieron 0.050 gramos de colorante azur C en 30.0 ml de agua destilada utilizando un matraz volumétrico de 100 ml Clase A. Adicionalmente, se agregaron al matraz 10.6 gramos de solución acuosa de

CHG 20% p/v. Seguidamente se agregó agua destilada al matraz hasta que se alcanzó la marca de 100 ml. Las soluciones se almacenaron durante tres meses a temperaturas ambiente. La solución no mostró un precipitado visible, indicando que la solución era estable y que el colorante era compatible durante por lo menos tres meses con una concentración de 0.05% p/v.

Ejemplo 9

Se preparó una solución acuosa de CHG 6.0% p/v, que contenía un colorante catiónico, utilizando un matraz volumétrico de 100 ml Clase A. En primer lugar, se disolvieron 0.050 gramos de violeta de metilo en 30.0 ml de agua destilada. Seguidamente, se agregaron 31.8 gramos de solución de CHG 20% p/v. Luego se agregó agua destilada al matraz hasta que se alcanzó la marca de 100 ml.

Ejemplo 10

En este ejemplo, se preparó un aplicador de líquido, que contenía una solución acuosa no tinturada de CHG en una ampolla, y un colorante catiónico, contenido en un elemento poroso. Para preparar la solución de acuosa de CHG, se proveyeron 10.6 gramos de una solución acuosa de CHG 20% p/v, y se agregó agua destilada hasta que la marca alcanzó 100 ml. La solución acuosa de CHG se agregó a una ampolla de vidrio, la cual se selló luego y se puso dentro del cuerpo hueco del aplicador de líquido.

Un elemento poroso, que contenía un colorante catiónico, se preparó para el aplicador de líquido en la siguiente forma. En primer lugar, se prepararon 100 ml de una solución de colorante agregando 0.3 gramos de colorante violeta de metilo en 100 ml de 50/50% v/v de isopropanol y agua destilada. El elemento poroso se sumergió en la solución de colorante durante 1 minuto y luego se secó con aire durante 24 horas. El elemento poroso se aseguró entonces al extremo del cuerpo del aplicador.

Al romper la ampolla, la solución acuosa no tinturada de CHG fluye a través de elemento poroso, que contiene el colorante catiónico. El colorante se transfiere así a la solución acuosa de CHG a medida que fluye a través del elemento poroso. La solución acuosa coloreada de CHG resultante puede aplicarse a una superficie deseada, tal como la piel de un paciente, desinfectando en esa forma la superficie y tiñéndola visiblemente.

Como puede entenderse, la presente invención provee una solución antiséptica acuosa, que contiene una solución acuosa de clorhexidina, o una sal de la misma, y un colorante compatible, en una cantidad suficiente para teñir la piel de un paciente.

La presente invención se ha descrito en relación con incorporaciones particulares las cuales, en todos los respectos, pretenden ser ilustrativas y no restrictivas. Puesto que pueden hacerse muchas posibles incorporaciones de la invención si apartarse del ámbito de la misma, hay que entender que todo el material expuesto en esta solicitud, o mostrado en los dibujos acompañantes, tiene que interpretarse como ilustrativo y no en un sentido limitante. Incorporaciones alternativas serán evidentes a las personas de habilidad ordinaria en el arte, al cual pertenece la presente invención, sin apartarse de su ámbito. Por ejemplo, aunque se han descrito incorporaciones de la presente invención con respecto a desinfectar y colorear la piel de un paciente, en incorporaciones adicionales, la solución antiséptica acuosa puede utilizarse para desinfectar y colorear otros materiales y superficies, tales como equipo médico, por ejemplo.

De lo anterior se observará que esta invención es una invención bien adaptada para alcanzar todos los fines y objetos ya expuestos, junto con otras ventajas, que son obvias e inherentes al sistema y al método. Se entenderá que ciertas características y sub-combinaciones son útiles y pueden emplearse sin referencia a otras características y sub-combinaciones. Esto se contempla y se encuentra dentro del ámbito de las

47

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Una solución antiséptica acuosa que contiene una solución acuosa de clorhexidina, o una sal de la misma, un colorante aniónico en una cantidad suficiente para teñir la piel de un paciente cuando se aplica, y un excipiente catiónico.
2. La solución antiséptica acuosa de la reivindicación 1, en donde la sal de clorhexidina contiene por lo menos uno de gluconato, acetato, cloruro, bromuro, nitrato, sulfato, carbonato y fosfanilato.
3. La solución antiséptica acuosa de la reivindicación 1, en donde la concentración de la clorhexidina, o la sal de la misma, es desde 2.0% p/v a 6.0% p/v.
4. La solución antiséptica acuosa de la reivindicación 1, en donde la concentración de la clorhexidina, o la sal de la misma, es 2.0% p/v.
5. La solución antiséptica acuosa de la reivindicación 1, en donde el colorante aniónico contiene por lo menos uno de Azul para Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FD&C) No. 1, Azul FD&C No. 2, Verde FD&C No. 3, Rojo FD&C No. 3, Azul FD&C No. 1, Rojo FD&C No. 40, Amarillo FD&C No. 5 y Amarillo FD&C No. 6.
6. La solución antiséptica acuosa de la reivindicación 1, en donde la concentración del colorante aniónico es desde 0.007% p/v a 0.15% p/v.
7. La solución antiséptica acuosa de la reivindicación 1, en donde el excipiente catiónico contiene por lo menos uno de cloruro de cetilpiridinio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, cloruro de benzetonio y

48

cloruro de benzalconio.

8. La solución antiséptica acuosa de la reivindicación 1, en donde la relación molar mínima del excipiente catiónico al colorante aniónico se basa en la relación de carga entre el excipiente catiónico y el colorante aniónico.

9. La solución antiséptica acuosa de la reivindicación 1, en donde la solución antiséptica acuosa contiene además un tensoactivo.

10. La solución antiséptica acuosa de la reivindicación 9, en donde el tensoactivo es polivinilpirrolidona.

11. La solución antiséptica acuosa de la reivindicación 9, en donde la concentración del tensoactivo es desde 0.5% p/v a 5.0% p/v.

12. La solución antiséptica acuosa de la reivindicación 1, en donde la solución antiséptica acuosa comprende además un auxiliar de solubilización.

13. La solución antiséptica acuosa de la reivindicación 12, en donde el auxiliar de solubilización contiene por lo menos uno de polietilenglicol y glicerol.

14. La solución antiséptica acuosa de la reivindicación 12, en donde la concentración del auxiliar de solubilización es desde 1% v/v a 49% v/v.

15. Un método de desinfectar la piel de un paciente que comprende aplicar la solución antiséptica acuosa de la reivindicación 1 a la piel del paciente.

16. Una solución antiséptica acuosa que contiene una solución acuosa de desde 2.0% p/v a 6.0% p/v de clorhexidina, o una sal de la misma, desde 0.07% p/v a 0.15% p/v de un colorante aniónico, y un excipiente catiónico, en donde la relación molar mínima del excipiente catiónico al colorante aniónico se basa en la relación de carga entre el excipiente catiónico y el colorante aniónico.

17. La solución antiséptica acuosa de la reivindicación 16, en donde la sal de clorhexidina comprende por lo menos uno de gluconato, acetato, cloruro, bromuro, nitrato, sulfato, carbonato y fosfanilato.

18. La solución antiséptica acuosa de la reivindicación 16, en donde el colorante aniónico contiene por lo menos uno de Azul para Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FD&C) No. 1, Azul FD&C No. 2, Verde FD&C No. 3, Rojo FD&C No. 3, Azul FD&C No. 1, Rojo FD&C No. 40, Amarillo FD&C No. 5 y Amarillo FD&C No. 6.

19. La solución antiséptica acuosa de la reivindicación 16, en donde el excipiente catiónico contiene por lo menos uno de cloruro de cetilpiridinio, bromuro de hexadeciltrimetilamonio, cloruro de benzetonio y cloruro de benzalconio.

20. La solución antiséptica acuosa de la reivindicación 16, en donde la solución antiséptica acuosa contiene además un tensoactivo.

21. La solución antiséptica acuosa de la reivindicación 16, en donde la solución antiséptica acuosa comprende además un auxiliar de solubilización.

22. Un método para preparar una solución antiséptica acuosa que contiene un colorante compatible, método que comprende agregar a una solución acuosa de clorhexidina, o una sal de la misma: un

colorante aniónico y un excipiente catiónico, en donde el colorante aniónico se provee en una cantidad tal que la solución antiséptica acuosa es capaz de teñir la piel de un paciente cuando se aplica.

23. El método de la reivindicación 22, en donde la concentración de la clorhexidina, o la sal de la misma, es desde 2.0% p/v a 6.0% p/v.

24. El método de la reivindicación 22, en donde la concentración del colorante aniónico es desde 0.07% p/v a 0.15% p/v.

25. El método de la reivindicación 22, en donde la relación molar mínima del excipiente catiónico al colorante aniónico se basa en la relación de carga entre el excipiente catiónico y el colorante aniónico.

26. Un método de proveer una solución antiséptica acuosa y un colorante compatible, método que comprende: proveer una solución acuosa de clorhexidina, o una sal de la misma; disponer un colorante aniónico, en donde el colorante aniónico se dispone en una cantidad que, cuando se combina con la solución acuosa de clorhexidina, o la sal de la misma, se produce una solución antiséptica, la cual es capaz de teñir la piel de un paciente cuando se aplica; y proveer un excipiente catiónico.

27. El método de la reivindicación 26, en donde la concentración de la clorhexidina, o la sal de la misma, es desde 2.0% p/v a 6.0% p/v.

28. El método de la reivindicación 26, en donde la relación molar mínima del excipiente catiónico al colorante aniónico se basa en la relación de carga entre el excipiente catiónico y el colorante aniónico.

29. El método de la reivindicación 26, en donde la solución

acuosa de clorhexidina, o una sal de la misma, se provee en por lo menos una ampolla y el colorante aniónico y el excipiente catiónico se proveen en por lo menos un elemento poroso de un aplicador de líquido, en donde el por lo menos un elemento poroso se posiciona de tal modo que la solución acuosa de clorhexidina, o una sal de la misma, fluya a través de por lo menos un elemento poroso, cuando se rompa la ampolla, y que el colorante aniónico y el excipiente catiónico se transfieran a la solución acuosa.



No. 08-127733-00000-0000

Fecha: 2008-12-01 16:24:05 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente. [✓]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. [✓]
- ◆ Descripción de la invención. [✓]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes. [✓]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas. [✓]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado. []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado. []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia Marlen Nivalcortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 6, 7 y 10
Teléfono: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO

REFERENCIA	Radicación No.	8 127733
	Solicitud internacional	PCT/US2007/067938
	Fecha inicio fase nacional	01/12/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	15787

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

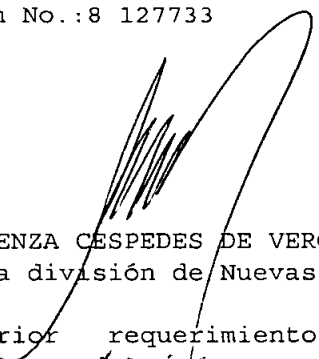
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 8 127733



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 12 DIC. 2008
adpall