



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 294 199**

(51) Int. Cl.:

C11D 3/39 (2006.01)

A61L 2/20 (2006.01)

A61L 2/16 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02800919 .9**

(86) Fecha de presentación : **04.10.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1438379**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **21.07.2004**

(54) Título: **Descontaminación de superficies contaminadas con material infectado con priones con formulaciones basadas en agente oxidante.**

(30) Prioridad: **05.10.2001 US 327460 P**
14.03.2002 US 98767

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2008

(73) Titular/es: **STERIS Inc.**
43425 Business Park Drive
Temecula, California 92590, US

(72) Inventor/es: **McDonnell, Gerald, E.;**
Kaiser, Herbert, J.;
Antloga, Kathleen, M. y
Scocos, Jennifer, A.

(74) Agente: **Roeb Díaz-Álvarez, María**

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

DESCRIPCIÓN

Descontaminación de superficies contaminadas con material infectado con priones con formulaciones basadas en agente oxidante.

Antecedentes de la invención

La presente solicitud se refiere a la desactivación de priones. Encuentra aplicación particular en relación a la desactivación de materiales infectados con priones de instrumentos médicos y quirúrgicos y se describirá con particular referencia a los mismos. No obstante, debe apreciarse que la presente invención también encontrará aplicación en relación a la descontaminación de otras superficie contaminadas con material infectado con priones tal como instalaciones de preparación de productos farmacéuticos, instalaciones de procesamiento de alimentos, instalaciones de investigación de animales de laboratorio, incluyendo suelos, superficies de trabajo, equipos, jaulas, tanques de fermentación, líneas de fluido y similares.

Los priones son agentes infecciosos proteínicos que provocan enfermedades cerebrales letales similares, conocidas como encefalopatías espongiformes transmisibles (EET). Estas enfermedades incluyen la enfermedad de Creutzfeld-Jakob (CJD) en seres humanos, la encefalopatía espongiforme bovina (BSE) en ganado bovino, también conocida como la enfermedad de las "vacas locas" en seres humanos, tembladera de las ovejas en ganado ovino y enfermedad de Wasting en ciervos y ciervos canadienses. Estas enfermedades se caracterizan por tiempos iniciales de incubación prolongados. Una vez que se manifiestan síntomas neurológicos, tal como demencia o pérdida de coordinación, sigue una relativamente rápida degradación neurológica que conduce a la muerte. Se cree que los priones son una forma anómala de una proteína que se encuentra normalmente en el huésped. No obstante, a diferencia de la forma normal de la proteína, el huésped es incapaz de degradar la forma anómala. Las proteínas anómalas se acumulan, en particular en el tejido nervioso, provocando finalmente la muerte de las células nerviosas.

Aunque no se consideran altamente contagiosas, las enfermedades causadas por priones se pueden transmitir a través de ciertos tejidos de alto riesgo, incluyendo el cerebro, médula espinal, líquidos cefalorraquídeos y el ojo. Después de una intervención quirúrgica en un paciente infectado con priones puede quedar residuo que contiene priones sobre los instrumentos quirúrgicos, particularmente instrumentos neuroquirúrgicos y oftalmológicos. Durante el prolongado periodo de incubación, es extremadamente difícil determinar si un candidato quirúrgico es un portador de priones.

Los priones son muy resistentes a la desactivación. A diferencia de los microorganismos, los priones no tienen ADN o ARN que destruir o alterar. Debido a su naturaleza hidrófoba, los priones tienden a agregarse en grumos insolubles. En muchas condiciones que conducen a esterilización satisfactoria en microorganismos, los priones forman grumos más apretados que los protegen a sí mismos y a priones subyacentes del procedimiento de esterilización. El protocolo de la Organización Mundial de la Salud (1997) para la desactivación de priones requiere sumergir el instrumento en hidróxido o hipoclorito de sodio concentrado durante dos horas seguidas de una hora en autoclave. Este procedimiento es, lógicamente, dañino para muchos instrumentos médicos y destructivo para otros.

La presente solicitud proporciona una nueva y mejorada técnica de desactivación de priones que supera los problemas anteriormente mencionados y otros.

Una técnica anterior relevante se describe en

D1: XP 1092854 K. Antloga y col., "Prion Disease and Medical Devices".

ASAI O J., PP S69-S72 (2000);

D2: XP 2228686 J. C. Darbord, "Inactivation of Prions in Daily Medical Practice." Biomed. & Pharmacother Vol. 54, pp. 34-38 (1999).

D3: XP8012867 W.A. Rutala, y col. "Creutzfeld Jakob Diseases: Recommendations for Disinfection and Sterilization".

El documento D1 propone un procedimiento para tratar dispositivos médicos contaminados con priones mediante tratamiento con esterilizante STERIS 20 TM a 50-56°C como alternativa al tratamiento convencional de tratamiento en autoclave e inmersión en un hidróxido de sodio fuerte durante una hora o dos (p. 570, col. 2, párr. 1).

El documento D2 describe que sólo se han reconocido tres tipos de tratamiento como eficaces contra priones, concretamente: esterilización con vapor, lejía e hidróxido de sodio, opcionalmente con calor (página 36). Otros tratamientos, tales como detergentes, ácido peracético y esterilización con gas-plasma se reconocen como ineficaces.

El documento D3 enumera el ácido peracético entre aquellos productos químicos que se demuestra que son ineficaces en la inactivación de priones (tabla 4, página 1352). El documento D3 describe un procedimiento de limpieza para instrumentos quirúrgicos contaminados con tejidos de alto riesgo, tales como aquellos de pacientes con enfermedad de Creutzfeld Jakob conocida o sospechada (CJD).

Resumen de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento de desactivación de priones. El procedimiento incluye pretratar superficies que portan material infectado con priones con un limpiador alcalino que ataca los priones y tratar las superficies con un agente oxidante en una forma líquida y gaseosa, incluyendo el agente oxidante ácido peracético.

Según un aspecto más limitado de la presente invención, el agente oxidante está en forma líquida en solución con tensioactivos que abren las moléculas de priones y permiten que el agente oxidante degrade las proteínas de forma más eficaz.

Según otro aspecto aún más limitado de la presente invención, la solución líquida de agente oxidante se mantiene a aproximadamente 53-57°C.

Según otro aspecto aún más limitado de la presente invención, el agente oxidante está tamponado a un pH aproximadamente neutro.

Según otro aspecto más limitado de la presente invención, el instrumento se trata con el agente oxidante líquido durante menos de 12 minutos.

Una ventaja de la presente invención es que es respetuosa con los instrumentos.

Otra ventaja de la presente invención es que desactiva los priones de forma rápida y eficaz.

Otra ventaja de la presente invención es que es compatible con una amplia variedad de materiales y dispositivos.

Para aquellos expertos habituales en la materia serán evidentes otras ventajas adicionales de la presente invención al leer y comprender la siguiente descripción detallada de las formas de realización preferidas.

Breve descripción de los dibujos

La invención puede tomar forma en varios componentes y disposiciones de componentes y en varias etapas y disposiciones de etapas. Los dibujos son únicamente a fines de ilustrar una forma de realización preferida y no deben considerarse limitantes de la invención.

la fig. 1 ilustra la eliminación de material proteínico con varias composiciones limpiadoras;

la fig. 2 representa gráficamente material proteínico frente a alcalinidad;

la fig. 3 compara el efecto de la concentración de NaOH solo (curva superior) y de la alcalinidad total (curva inferior) en las formulaciones limpiadoras en eliminación de material proteínico;

la fig. 4 compara la eficacia de varias composiciones limpiadoras en la reducción de un modelo de prión (IFDO);

la fig. 5 compara el efecto de la concentración de ácido peracético en la reducción de un modelo de prión (IFDO) y

la fig. 6 compara el efecto de la temperatura de ácido peracético en la reducción de un modelo de prión (IFDO).

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

Se someten instrumentos u otros objetos que portan material que puede estar contaminado con priones a una operación de limpieza usando un limpiador alcalino. El limpiador se forma preferiblemente mediante dilución de un concentrado que incluye un agente limpiador alcalino, y opcionalmente incluye uno o más de los siguientes: un tensioactivo, un polímero catiónico, un agente quelante, un agente anti-redeposición, un polímero catiónico y un inhibidor de la corrosión.

El agente limpiador alcalino es preferiblemente un hidróxido de un metal alcalino o alcalinotérreo. Son agentes limpiadores ejemplares hidróxido de potasio e hidróxido de sodio. El hidróxido está presente preferiblemente desde 20-60% en peso del concentrado.

El agente quelante se proporciona para quelar sales de la dureza del agua, tales como sales de calcio y magnesio, que se depositan sobre el equipamiento que se va a limpiar. Los agentes quelantes adecuados incluyen, pero no están limitados a polímeros basados en ácido carboxílico, tales como poli(ácido acrílico) y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o sales de los mismos. El hexametáfosfato de sodio, discutido a continuación, también actúa como un agente quelante en cierta medida. El agente quelante está preferiblemente presente desde aproximadamente 1-15% en peso del concentrado. Una composición de concentrado preferida incluye 2-10% en peso de Na-EDTA y 0,1-30% en peso de poli(ácido acrílico).

El tensioactivo se selecciona del grupo constituido por tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos y de ión bipolar para potenciar el rendimiento de limpieza. Los ejemplos de dichos tensioactivos incluyen, pero no se limitan a sales solubles en agua o monosulfatos de monoglicéridos de ácido graso superior, tales como la sal de sódio del monoglicérido monosulfatado de ácidos grasos de aceite de coco hidrogenado, sulfatos de alquilo superior, tal como laurilsulfato de sodio, sulfonatos de alquilarilo, tales como dodecylbencenosulfonato de sodio, sulfoacetatos de alquilo superior, ésteres de ácido graso superior de 1,2-dihidroxiopropanosulfonatos y las acilamidas sustancialmente saturadas alifáticas superiores de compuestos de ácido aminocarboxílico alifáticos inferiores, tales como aquellos que tienen 12 a 16 átomos de carbono en los radicales ácido graso, alquilo o acilo, y similares. Son ejemplos de las amidas mencionadas en último lugar N-lauroilsarcosina y las sales de sodio, potasio y etanolamina de N-lauroil, N-miristoil o N-palmitoil sarcosina.

Son ejemplos adicionales los productos de condensación de óxido de etileno con varios compuestos que contienen hidrógeno reactivo, reactivos con el mismo, que tienen cadenas largas hidrófobas (por ejemplo, cadenas alifáticas de aproximadamente 12 a 20 átomos de carbono), conteniendo los productos de condensación ("etoxámeros") restos de polioxietileno hidrófilos, tales como productos de condensación de poli(óxido de etileno) con ácidos grasos, alcoholes grasos, amidas grasas, alcoholes polivalentes (por ejemplo, monoestearato de sorbitán) y óxidos de polipropileno (por ejemplo, materiales plurónicos).

Son tensioactivos anfóteros adecuados anfocarboxilatos de alquilo tales como tensioactivos de anfocarboxilato C-8 mixtos. Un concentrado preferido incluye anfocarboxilatos C-8 mixtos a una concentración de 0-5% en peso.

El agente anti-redeposición inhibe la redeposición de suciedad sobre el equipamiento. Los agentes anti-redeposición adecuados incluyen gluconatos, tales como gluconato de sodio y sales citrato. El poli(ácido acrílico) también actúa como un agente anti-redeposición. El agente anti-redeposición está preferiblemente a una concentración de 1-10% en peso de la composición de concentrado. Una composición particularmente preferida incluye poli(ácido acrílico) a una concentración de 0,1-3% en peso, más preferiblemente aproximadamente 0,3% en peso, y gluconato de sodio a una concentración de 1-10% en peso, más preferiblemente aproximadamente 1-5% en peso de la composición.

El polímero catiónico ayuda a mantener compuestos de magnesio, silicato y cinc en solución, mantiene a los inhibidores de la corrosión en solución y ayuda a prevenir la precipitación de la dureza del agua y la deposición sobre las superficies del equipamiento de limpieza cuando se usan las composiciones limpiadoras de esta invención en agua dura. Son ejemplares de tales polímeros catiónicos polímeros carboxilados que pueden categorizarse de forma genérica como polímeros de ácido carboxílico solubles en agua, tales como poli(ácidos acrílicos) o poli(ácidos metacrílicos) o polímeros de adición de vinilo. Son ejemplos de los polímeros de adición de vinilo contemplados copolímeros de anhídrido maleico como con acetato de vinilo, estireno, etileno, isobutileno, ácido acrílico y éteres de vinilo.

Son polímeros catiónicos ejemplares homopolímeros o copolímeros de sales de amonio de dialquildialilo (por ejemplo, haluro) tales como homopolímero de cloruro de dimetildialilamonio, copolímero de cloruro de dimetildialilamonio/acrilamida, copolímero de cloruro de dimetildialilamonio/ácido acrílico y copolímeros de vinilimidazolvinilpirrolidona. Otros polímeros catiónicos adecuados no celulósicos se describen en el diccionario de ingredientes cosméticos de la CTFA con la denominación "Polyquaternium" seguida de un número entero. Todos los polímeros descritos anteriormente son solubles en agua o al menos dispersables coloidalmente en agua. Tales polímeros carboxilados de bajo peso molecular, intervalo de peso molecular de aproximadamente 1.000 a menos de 100.000, actúan como agentes antinucleación para prevenir que el carbonato forme deposiciones indeseables en tanques de lavado. Es representativo el Polyquaternium 7, un copolímero de cloruro de dimetildialilamonio/acrilamida. El polímero catiónico está presente preferiblemente a 0-10% en peso del concentrado.

Son inhibidores de la corrosión de metales ejemplares sales de ácido silícico y sales de ácido fosfórico en una cantidad de aproximadamente 0-10% en peso del concentrado.

El concentrado limpiador incluye opcionalmente un nivel bajo de un agente antimicrobiano, tal como un fenol, compuesto de amonio cuaternario o agente oxidante, por ejemplo, hipoclorito de sodio, peróxido de hidrógeno o ácido peracético.

ES 2 294 199 T3

En la tabla 1 es un concentrado limpiador alcalino preferido.

TABLA 1

Ingrediente	Intervalo recomendado, % en peso del concentrado
hidróxido de potasio al 45%	45-90
sal tetrasódica de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) al 40%	1-20
gluconato de sodio	0-7
homopolímero de ácido 2-propenoico (poli(ácido acrílico)) al 30%	1-20
anfocarboxilatos C-8 mixtos	0-5
hexametafosfato de sodio	0-10
sal de sodio de ácido silícico al 40%	0-10
homopolímero de ácido acrílico al 48%	1-20
copolímero de cloruro de dimetildialilamonio y acrilamida (Polyquaternium 7)	0-10

En particular, en la tabla 2 se especifican las siguientes formulaciones

TABLA 2

Componente	Formulación A % en peso en el concentrado limpiador	Formulación B % en peso en el concentrado limpiador
hidróxido de potasio al 45%	69	46
sal tetrasódica de ácido etilendiaminotetraacético al 40%	20	10
gluconato de sodio	1	5
homopolímero de ácido 2-propenoico (poli(ácido acrílico)) al 30%	3	1
anfocarboxilatos C-8 mixtos	0	2
hexametafosfato de sodio	0	10
agua reblandecida	7	26

ES 2 294 199 T3

Para llevar a cabo la operación de limpieza, los productos se diluyen en agua a aproximadamente 8-16 cc/litro a 30 a 65°C durante 2 a 30 minutos. Un ciclo global típico en un lavador automático puede incluir un prelavado de dos minutos con agua a 30 a 65°C, un lavado de 2-3 minutos con el limpiador alcalino a 8-16 cc/litro, un aclarado de 15 minutos en agua, un aclarado térmico de un minuto a 30 a 65°C y finalmente una etapa de secado (si se requiere). Un ciclo adicional puede implicar simplemente un preaclarado, limpieza alcalina y aclarado posterior como se ha descrito anteriormente.

El concentrado limpiador incluye opcionalmente un nivel bajo de un agente antimicrobiano, tal como un fenol, compuesto de amonio cuaternario o agentes oxidantes, por ejemplo, hipoclorito de sodio, peróxido de hidrógeno, o ácido peracético.

También se contemplan otros limpiadores. Los limpiadores se dividen en varias categorías. Los limpiadores enzimáticos incluyen proteasas, lipasas y otras enzimas activas para ayudar en la degradación de tejido o suciedad sobre una superficie. Estos productos colaboran en la eliminación de priones y otros materiales proteínicos, pero generalmente carecen de eficacia frente a priones, es decir, los priones son resistentes a la proteasa. Los limpiadores no enzimáticos se pueden dividir en productos neutros, ácidos y basados en álcali. Estos limpiadores incluyen una variedad de excipientes que ayudan en la eliminación de suciedad de una superficie, tal como agentes humectantes y tensioactivos.

Se ensayaron agentes limpiadores con una gama de pH frente a un modelo de priones respecto a la eficacia de eliminación de priones. Más específicamente, se preparó una solución de BSA al 5% y se pipetearon 2 ml en cada uno de cupones de acero inoxidable. Estos cupones se secaron a 43°C en un horno durante una hora, se enfriaron a temperatura ambiente y se pesaron. En estas condiciones de secado, la albúmina de suero bovino adopta una conformación de gran lámina β que es similar a las proteínas priónicas infecciosas. Los cupones se lavaron en un lavador/desinfectante STERIS 444™ usando su ciclo de instrumento, pero con diferentes composiciones limpiadoras. El ciclo de instrumento incluye un prelavado de 2 minutos, un lavado de 2 minutos a 65°C, un aclarado, un aclarado térmico y un ciclo de secado. Después del ciclo, los cupones se retiraron del lavador, se secaron y se pesaron. La figura 1 muestra la cantidad de material eliminado en el ciclo de lavado, en la que las composiciones A, B, C y D son limpiadores alcalinos con alcalinidad decreciente de A a D, la composición E es un limpiador neutro (Renu-Klenz™, obtenible de STERIS Corp., Mentor OH), la composición F es un limpiador ácido (CIP-220™, obtenible de STERIS Corp.) y la composición G es un mero control de agua. La figura 2 es un gráfico del material eliminado frente a la alcalinidad total en partes por millón. Como se muestra en la figura 2, hay una fuerte correlación entre la cantidad de material eliminado y la alcalinidad, incrementándose la cantidad con la alcalinidad total de la composición limpiadora.

La composición limpiadora usada como se ha descrito elimina materia proteínica fijada incluyendo grumos de proteína. Cualquier sustancia proteínica restante está en forma de una fina película a la que penetra más fácilmente el agente de desactivación en una etapa de desactivación consiguiente. Además, el limpiador alcalino preferido da como resultado una destrucción de aproximadamente 50% de priones en la película residual que no se elimina durante la etapa de limpieza.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 294 199 T3

Se desarrollaron formulaciones limpiadoras alcalinas optimizadas basadas en la tabla 1 y se analizaron como se ha descrito anteriormente con los siguientes resultados:

TABLA 3

Formulación	Proteína media eliminada (mg/cm ²)	Desviación típica	Equivalentes [KOH], M, en agua
Control de agua	0,5	0,04	0
Alcalina 1	2,36	0,57	0,020
Alcalina 2 (A)	4,18	0,52	0,033
Alcalina 3	2,97	0,75	0,031
Alcalina 4	2,52	0,29	0,029
Alcalina 5	3,56	0,18	0,035
Alcalina 6	2,44	0,49	0,020
Alcalina 7	2,32	0,30	0,020
Alcalina 8	3,11	0,17	0,033
Alcalina 9	2,85	0,74	0,034
Alcalina 10	3,46	0,55	0,034
Alcalina 11	3,53	0,52	No determinado
Alcalina 12 (B)	4,06	0,40	No determinado
Alcalina 13	3,34	0,42	No determinado
Alcalina 14	3,49	0,20	No determinado
Alcalina 15	3,28	0,75	No determinado

Las composiciones de las formulaciones más eficaces (marcadas como A y B) se especifican anteriormente en la tabla 2.

La eficacia de eliminación de proteínas no es sólo una función de la alcalinidad en estas formulaciones optimizadas, sino de los otros componentes de la composición. Esto se muestra en la figura 3. Las formulaciones están compuestas principalmente de tres partes componentes: ingredientes de alcalinidad, ingredientes de control del agua y tensioactivos. Los ingredientes de alcalinidad también pueden actuar como agentes de control del agua. Por ejemplo, el EDTA contribuye tanto a las características de alcalinidad como de control del agua de las formulaciones. Los agentes de control del agua se incluyen preferiblemente porque la calidad del agua usada para limpiar superficies varía considerablemente y puede afectar de lo contrario a la eficacia de una formulación dada. Un ejemplo es la dureza del agua, que muestra solubilidad inversa, cuanto mayor es la temperatura, menos solubles son las sales de la dureza del agua. Las sales de la dureza del agua también son menos solubles a valores de pH mayores. Por lo tanto, el EDTA u otros agentes quelantes se emplean preferiblemente para mantener las sales de la dureza en solución. Las tres partes componentes anteriores se cree que funcionan de forma sinérgica para permitir que la formulación limpie superficies. Esto se demuestra en la figura 3, que compara los equivalentes de alcalinidad de nueve formulaciones comerciales a la del KOH solo como la fuente de alcalinidad.

ES 2 294 199 T3

Se evaluó el efecto de la alcalinidad sola añadiendo la proporción correspondiente de hidróxido de potasio (KOH) al lavador y ensayando como se ha descrito anteriormente. Aunque el efecto de la alcalinidad (expresada como la molaridad de KOH) era significativo (como se demuestra en la curva inferior), las formulaciones ensayadas (ejemplos 1 a 9 de la tabla 3) demostraron una eficacia potenciada de eliminación de proteínas.

Los autores de la presente invención han descubierto que la selección apropiada de la composición limpiadora no sólo elimina priones y otros materiales proteínicos, sino que desactivan al menos parcialmente los priones. En particular, los limpiadores alcalinos son más eficaces en la desactivación de priones que los limpiadores enzimáticos, neutros o ácidos.

Se ensayó una variedad de limpiadores frente a un modelo de priones en el que se cultivó un organismo dependiente de fluido ilíaco (IFDO, por sus siglas en inglés) en caldo de cultivo basado en Micoplasma modificado, se cuantificó mediante diluciones seriadas y se dispuso en placas en un agar similar. Las formulaciones se prepararon en agua y se suspendió una alícuota del IFDO en cada una de ellas. Las soluciones de ensayo se incubaron a 40°C durante 30 minutos, se muestrearon por alícuotas y se cuantificaron mediante dilución seriada y disponiéndose en placas en un agar de Micoplasma modificado. Después de incubar a 37°C durante 48 horas, las placas se contaron y se obtuvieron reducciones log en el IFDO presente. Estos resultados de ensayo se ilustran en la figura 4, en la que el limpiador A es un control simplemente de agua, el limpiador B es un limpiador alcalino (CIP150™), el limpiador C es un segundo limpiador ligeramente menos alcalino (CIP100™), los limpiadores D (Klenzyme™) y E (Enzycare 2™) son limpiadores enzimáticos, los limpiadores F (Renu-Klenz™) y G (NpH-Klentz™) son limpiadores neutros y el limpiador H (CIP 220™) es un limpiador ácido (cada uno de los limpiadores ensayados se obtuvo de STERIS Corp.).

Por lo tanto, los limpiadores alcalinos no sólo son más eficaces en la eliminación de material priónico, sino que también son significativamente más eficaces en desactivar el material priónico que pueda quedar, así como el material priónico eliminado aún en solución.

Después de la etapa de limpieza, los instrumentos u otros objetos son sometidos a una etapa de desactivación de priones. Durante la etapa de desactivación de priones, los objetos se ponen en contacto con un agente oxidante gaseoso o líquido. Preferiblemente los objetos se sumergen en un agente oxidante líquido que se hace circular sobre todas las superficies y a través de cualquier conducto o cavidad interno. Como alternativa, el agente oxidante líquido se pulveriza sobre todas las superficies del objeto que se va a someter a desactivación de priones. Como otra alternativa, el agente oxidante se suministra en forma gaseosa o de vapor. En una forma de realización preferida, el agente oxidante incluye un peróxido, tal como ácido peracético. No obstante, también se contemplan otros oxidantes fuertes tal como hipoclorito o peróxido de hidrógeno.

En una forma de realización preferida, se hace circular una solución basada en agua de agentes anti-corrosivos que están exentos de metales pesados que tienden a degradar el ácido acético y otros oxidantes, agentes quelantes o secuestrantes, tensioactivos que son eficaces para desenrollar las hebras retorcidas de priones y un tampón de pH sobre todas las superficies de los objetos. Entonces se añade ácido peracético a la solución, bien en forma líquida o en forma de reactivos que reaccionan para formar ácido peracético. El ácido peracético se añade en cantidad suficiente para llevar su concentración en la solución hasta 1.000-3.000 ppm, más preferiblemente 2.000-2.500 ppm.

Con vistas más específicamente a la formulación específica, los inhibidores de la corrosión están exentos de metales pesados, tales como molibdeno, cromo, cobalto, vanadio y hierro, que son excelentes inhibidores de la corrosión pero tienden a degradar el ácido peracético. Los inhibidores de la corrosión preferidos incluyen sulfatos y boratos para proteger aluminio y acero, incluyendo acero inoxidable, frente a la corrosión. También son inhibidores de la corrosión de aluminio preferidos 8-hidroxiquinolina y orto-fenilfenol. Son inhibidores de la corrosión de cobre y latón preferidos inhibidores de la corrosión orgánicos tales como azoles, benzoatos, tolitriazole y mercaptobenzotiazol. Las zeolitas y fosfatos, que se discuten con mayor detalle a continuación junto con el sistema de tampón también inhiben la corrosión, particularmente en metales férricos.

Un sistema de tampón tampona el pH de la solución a un pH casi neutro, preferiblemente un pH de 6,5-8, más preferiblemente 6,5-6,6.

En la forma de realización preferida, el sistema de tampón incluye fosfatos, particularmente fosfato monosódico, fosfato disódico, hexametáfosfato sódico y los equivalentes potásicos de los mismos. De la forma más preferible, el sistema de tampón incluye una mezcla de dos o más fosfatos, tal como fosfato monosódico, que es relativamente ácido, y fosfato disódico, que tiene un pH mayor. La proporción se determina para alcanzar el pH seleccionado.

En otra forma de realización, el sistema de tampón incluye uno o más silicatos de sodio o zeolitas en lugar de uno o todos los fosfatos. Las zeolitas se usan de nuevo para tamponar la solución al pH seleccionado. Las zeolitas tienen la ventaja añadida de funcionar también como tensioactivos que reducen la tensión superficial de la solución descontaminante para aumentar la eliminación de suciedad y para ayudar a desenvolver las moléculas de priones. Las zeolitas tienen la ventaja adicional de que proporcionan inhibición de la corrosión a ataques alcalinos sobre superficies. Las zeolitas tienen la fórmula general $\text{Na}_2\text{O} \cdot (\text{SiO}_2)_x$, en la que x es la proporción de sílice a álcali y es el intervalo de 0,4:1 a 4,0:1, preferiblemente en el intervalo de 1,60:1 a 3,25:1. Las zeolitas adecuadas incluyen zeolitas comercializadas con los nombres comerciales AD40NX y METSO, disponibles de PQ Corporation de Valley Forge,

ES 2 294 199 T3

Pennsylvania. Las composiciones preferidas incluyen 10-90% en peso de zeolitas, más preferiblemente alrededor de 20-50%.

Otros tampones preferidos incluyen ácido cítrico o sales del mismo.

Cuando el agua de dilución es relativamente dura, contiene sales de calcio y magnesio que tienden a precipitar y dejar depósitos sobre los instrumentos y piezas del sistema. Con el fin de inhibir tal precipitación, se incluyen uno o más quelantes o agentes secuestrantes (denominados en el presente documento de forma general agentes quelantes) para formar complejos con los metales en estas sales. Los agentes quelantes adecuados incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sales del mismo, ácido nitrilotriacético y sales del mismo, poliacrilatos de sodio y combinaciones de los mismos. Los agentes quelantes, tales como hexametafosfato de sodio también se prefieren. Por supuesto, si la solución se forma con agua desionizada se pueden eliminar los agentes quelantes. Para adaptarse a varios sistemas de agua urbanos, la composición contiene preferiblemente un total de aproximadamente 1-30% en peso de agentes quelantes, más preferiblemente 10-15%.

El agente reductor de la tensión superficial, es decir, un agente humectante o tensioactivo, se añade a la composición para aumentar la penetración en hendiduras y para desenrollar y abrir los filamentos de priones. Se contemplan varios agentes reductores de la energía superficial, incluyendo tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos, anfóteros y/o de ión bipolar. Los agentes humectantes no iónicos preferidos incluyen tensioactivos tales como ésteres poliglicólicos de alcohol graso, nonilfenoxipoli(etileno) etanol y polioxipropileno etoxilado y otros tensioactivos no iónicos. Los ejemplos específicos incluyen Genapol, UD-50TM, IGEPALTM, FLUOWETTM, ANTAROXTM y PEGOLTM.

El tensioactivo está presente preferiblemente en una cantidad de 0,01% a aproximadamente 8% en peso.

Se mezclan 10-20 gramos por litro de la mezcla de inhibidor de la corrosión, tampón, agente quelante y tensioactivo descrita anteriormente con agua (preferiblemente desionizada o reblandecida) para formar una solución de preacondicionamiento que se calienta a 45-60°C, más preferiblemente 53-57°C y se hace circular sobre los instrumentos durante 1-2 minutos para preacondicionar las sustancias proteínicas sobre la superficie. Después de ello se añaden ácido peracético líquido o reactivos que reaccionan para formar ácido peracético a la solución. Por ejemplo, 5-8 gramos por litro de ácido peracético al 35% alcanzan unas 2.000-2.500 ppm apropiadas. Como alternativa, se pueden añadir ácido acetilsalicílico y perborato para que reaccionen en la solución para generar ácido peracético de esta concentración.

La solución de ácido peracético se hace circular sobre los instrumentos durante 8-20 minutos, preferiblemente 10-12 minutos.

Después del tratamiento con la solución de ácido peracético, se drena la solución de ácido peracético y se aclaran los instrumentos, preferiblemente con una agua de aclarado estéril o exenta de microbios. Después del aclarado se secan los instrumentos.

Un procedimiento de tratamiento preferido incluye por lo tanto: tratamiento de materiales o dispositivos contaminados con priones (o supuestamente contaminados con priones) con una solución limpiadora alcalina, seguido de un aclarado con agua. Los materiales o dispositivos se tratan después con una solución de pretratamiento que comprende uno o más de agentes quelantes, tensioactivos, un sistema de tampón y un inhibidor de la corrosión. Los materiales o dispositivos se tratan después con un agente oxidante líquido que se forma fácilmente añadiendo el agente oxidante, ácido peracético en la forma de realización preferida, a la solución de pretratamiento. Siguen una o más etapas de aclarado. La solución limpiadora, aclarados con agua, solución de pretratamiento y agente oxidante líquido se aplican preferiblemente sumergiendo los materiales o dispositivos contaminados en un flujo del líquido respectivo, pulverizando el líquido sobre las superficies de los dispositivos o materiales o una combinación de ambos.

Los instrumentos de acero inoxidable, tales como instrumentos quirúrgicos, pueden estar envueltos en una envoltura impenetrable a los microbios y ser sometidos a un procedimiento de esterilización térmica para matar cualquier microorganismo sobre la superficie. Los procesos de esterilización terminales adecuados para acero inoxidable incluyen tratamiento con vapor en autoclave y tratamiento con vapor de peróxido de hidrógeno. Los instrumentos que no son susceptibles de esterilización con vapor se pueden envolver y esterilizar finalmente usando vapor de peróxido de hidrógeno.

Sin pretender limitar el alcance de la invención, los siguientes ejemplos muestran los efectos de composiciones y condiciones sobre la desactivación y/o eliminación de priones.

Ejemplo 1

Se prepararon cupones tratándolos con un modelo de prión (una proteína de BSA desnaturalizada). Los cupones se trataron después con una composición que contenía una concentración de 1,00 mg por litro de ácido peracético a temperaturas de 40-60°C. La composición también contenía un sistema tensioactivo, un sistema de tampón fosfato, un inhibidor de la corrosión orgánico y un agente quelante. La composición estaba exenta de metales pesados.

ES 2 294 199 T3

La tabla 4 resume las cantidades de BSA degradada durante una exposición de 12 minutos a la composición.

TABLA 4

Temperatura °C	Porcentaje de degradación de proteína a 1000 mg/l de ácido peracético
0	0
30	1
40	1
45	1
50	90
55	99
60	80

Los resultados indican que a 40°C y 45°C se produjeron poca o ninguna degradación de proteína. A 50°C y 55°C, las proteínas fueron degradadas de forma eficaz. A 60°C quedó algún residuo de proteína, lo que sugiere formación de grumos. Es decir, a temperaturas de aproximadamente 60°C y superiores, la proteína se agrega y se protege a sí misma con mayor resistencia al ataque por ácido peracético u otros oxidantes fuertes.

Se estudió asimismo el efecto de la concentración de ácido peracético sobre el mismo modelo de BSA. Se trataron cupones tratados con el modelo de BSA con varias concentraciones de ácido peracético a 50°C durante 12 minutos. Los resultados se resumen en la tabla 5.

TABLA 5

Concentración de ácido peracético	Porcentaje de degradación de proteína a 1000 mg/l de ácido peracético
0	0
500	0
1000	10
1500	50
2000	95
2500	99

Los resultados de la tabla 5 indican que aumentando la concentración de ácido peracético aumenta la degradación del modelo y se espera que tenga una correlación similar con la degradación de priones real. De acuerdo con ello, se sugiere que para la rápida degradación de priones, la concentración de ácido peracético se mantiene al menos a 2000 ppm.

Ejemplo 2

Se trataron cupones de un modelo de prión en forma de organismo dependiente de fluido ilíaco (IFDO) con formulaciones de ácido peracético como se describe en el ejemplo 1, teniendo concentraciones de ácido peracético de 0-2.000 mg por litro a 50°C y después se cultivaron en un caldo base de micoplasma modificado. Se añadió directamente una alícuota de la suspensión de IFDO a soluciones de ácido peracético a 1.000 mg por litro, 1.500 mg por litro, 2.000 mg por litro y 2.500 mg por litro a 50°C. Los modelos se incubaron entonces a 37°C durante 48 horas en el caldo de micoplasma modificado. La figura 5 ilustra el log del modelo de prión frente al tiempo para las soluciones de 0, 1.000, 1.500, 2.000 y 2.500 mg por litro. Dado que mayores niveles de material sobre instrumentos reales pueden degradar el ácido peracético, se prefiere una concentración inicial de 2.500 mg por litro de ácido peracético.

ES 2 294 199 T3

Ejemplo 3

Se trataron cupones de un modelo de prión en forma de organismos dependientes de fluido ilíaco (IGDO) con formulaciones de ácido peracético a 1.500 mg por litro a varias temperaturas, variando entre 25 y 60°C y luego se cultivaron en un agar base de micoplasma modificado como se describe en el ejemplo 2. La figura 6 ilustra el log de la reducción del modelo de prión frente al tiempo a 25, 30, 40, 45, 50, 55 y 60°C, respectivamente. Se considera que la formulación fue óptima a temperaturas mayores que 50°C. No obstante, debido a la posibilidad de coagulación de las proteínas a temperaturas mayores que aproximadamente 60°C (como se demuestra en la tabla 4), las temperaturas óptimas para la desnaturalización de priones serían 50-60°C, más específicamente 53-57°C.

Ejemplo 4

Para ensayar un procedimiento global de descontaminación se expusieron directamente cupones de un modelo de prión en forma de organismos dependientes de fluido ilíaco (IFDO) a 10^6 unidades por cupón a limpiadores alcalinos (formulación A y B) preparados en agua y se agitaron suavemente durante 30 minutos. Los cupones se extrajeron, se expusieron directamente a una formulación de ácido peracético (como se describe para el ejemplo 1) a 2.500 mg por litro de ácido peracético y 55°C, después se cultivaron en un agar base de micoplasma modificado, como se describe en el ejemplo 2.

Los resultados se resumen en la tabla 6.

TABLA 6

Tratamiento	Concentración media de IFDO sobre la superficie de los cupones ($\log_{10}$)
Control no tratado	6,5
Formulación limpiadora A	2,9
Formulación limpiadora B	3,2
Formulación limpiadora A seguida de formulación de ácido peracético	<1
Formulación limpiadora B seguida de formulación de ácido peracético	<1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de desactivación de priones **caracterizado** por
5 pretratar superficies que portan material infectado con priones con un limpiador alcalino que ataca priones, y tratar las superficies con un agente oxidante en una de forma líquida y gaseosa, incluyendo el agente oxidante ácido peracético.
- 10 2. El procedimiento de desactivación de priones según la reivindicación 1, **caracterizado** además porque el agente oxidante está en una solución líquida.
3. El procedimiento de desactivación de priones según la reivindicación 2, **caracterizado** además porque el ácido peracético está en una solución acuosa líquida a una concentración de 2.000-2.500 ppm.
- 15 4. El procedimiento de desactivación de priones según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 2-3, **caracterizado** además porque la solución líquida incluye además un tensioactivo y un tampón que tampona el pH de la solución a un pH aproximadamente neutro.
- 20 5. El procedimiento de desactivación de priones según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 3-4, **caracterizado** además porque la etapa de tratamiento con agente oxidante se lleva a cabo a una temperatura de 50-60°C.
- 25 6. El procedimiento de desactivación de priones según la reivindicación 4, **caracterizado** además por tratar la superficie con una solución basada en agua de tensioactivos, inhibidores de la corrosión y tampones que tamponan la solución a un pH aproximadamente neutro y añadir el agente oxidante a la solución para crear la solución líquida.
- 30 7. El procedimiento de desactivación de priones según la reivindicación 6, **caracterizado** además porque la solución de los tensioactivos, tampones e inhibidores de la corrosión se hace circular sobre la superficie durante al menos un minuto, después de lo cual se añade el agente oxidante a la solución y la solución se hace circular sobre la superficie durante al menos otros 6 minutos.
- 35 8. El procedimiento de desactivación de priones según una cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, **caracterizado** además porque los inhibidores de la corrosión están exentos de metales pesados que actúan como un catalizador para reducir la concentración del agente oxidante.
9. El procedimiento de desactivación de priones según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-8, **caracterizado** además porque las etapas de limpieza y tratamiento se llevan a cabo entre 50°C y 60°C.
- 40 10. El procedimiento de desactivación de priones según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-9, **caracterizado** además porque el agente oxidante incluye ácido peracético en solución y la etapa de tratamiento se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de 53-57°C.
- 45 11. El procedimiento de desactivación de priones según la reivindicación 10, **caracterizado** además porque los inhibidores de la corrosión y los tampones están exentos de metales pesados que degradan catalíticamente el ácido peracético.
12. El procedimiento de desactivación de priones según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 2-11, **caracterizado** además porque la solución líquida es de al menos 1.000 ppm de ácido peracético.
- 50 13. El procedimiento de desactivación de priones según la reivindicación 1, **caracterizado** además porque el limpiador alcalino se aclara de las superficies antes de la etapa de tratamiento con ácido peracético.
14. El procedimiento de desactivación de priones según la reivindicación 13, **caracterizado** además porque las etapas de limpieza y tratamiento con ácido peracético se llevan a cabo en un intervalo de temperatura entre 53°C y 57°C.
- 55 15. El procedimiento de desactivación de priones según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-14, **caracterizado** además por
60 desenrollar hebras de priones con tensioactivos para facilitar que el ácido peracético reaccione con las hebras de priones y desactive los priones.
16. El procedimiento de desactivación de priones según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-15, **caracterizado** además por
65 tamponar el ácido acético a un pH aproximadamente neutro y proteger la superficie de la corrosión por ácido peracético con inhibidores de la corrosión que están exentos de metales que degradan ácido peracético.

ES 2 294 199 T3

17. El procedimiento de desactivación de priones según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-16, **caracterizado** además por

aclarar la superficie después de la etapa de tratamiento con ácido peracético.

18. El procedimiento de desactivación de priones según la reivindicación 17, **caracterizado** además por

secar la superficie después de aclarar la superficie

envolver la superficie en una barrera para los microbios y

someter la superficie envuelta a un procedimiento de esterilización térmica para matar microbios.

19. El procedimiento de desactivación de priones según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-18, **caracterizado** además porque el limpiador es un limpiador alcalino que incluye

20,0-41% en peso de hidróxido de potasio;

0,4-8% en peso de ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo;

0,0-7% en peso de sal de gluconato;

0,3-6% en peso de homopolímero de ácido propenoico;

0,0-5% en peso de anfocarboxilatos C8;

0,0-10% en peso de hexametáfosfato sódico;

0,0-4% en peso de sal de ácido silícico;

0,4-10% en peso de homopolímero de ácido acrílico; y

0,0-10% en peso de copolímero de cloruro de dimetildialilamonio y acrilamida.

20. El procedimiento de desactivación de priones según la reivindicación 19, **caracterizado** además porque el limpiador alcalino incluye:

20,0-32% en peso de hidróxido de potasio;

4,0-8% en peso de ácido etilendiaminotetraacético;

1,0-5% en peso de gluconato de sodio;

0,3-1% en peso de homopolímero de ácido 2-propenoico;

0,0-2% en peso de anfocarboxilatos C8 mixtos;

0,0-10% en peso de hexametáfosfato sódico; y agua

21. El procedimiento de desactivación de priones según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1-20, **caracterizado** además porque el limpiador tiene una alcalinidad de al menos 500 ppm.

22. El procedimiento de desactivación de priones según la reivindicación 1, en el que el agente oxidante incluye un peróxido a una concentración de al menos 1000 ppm.

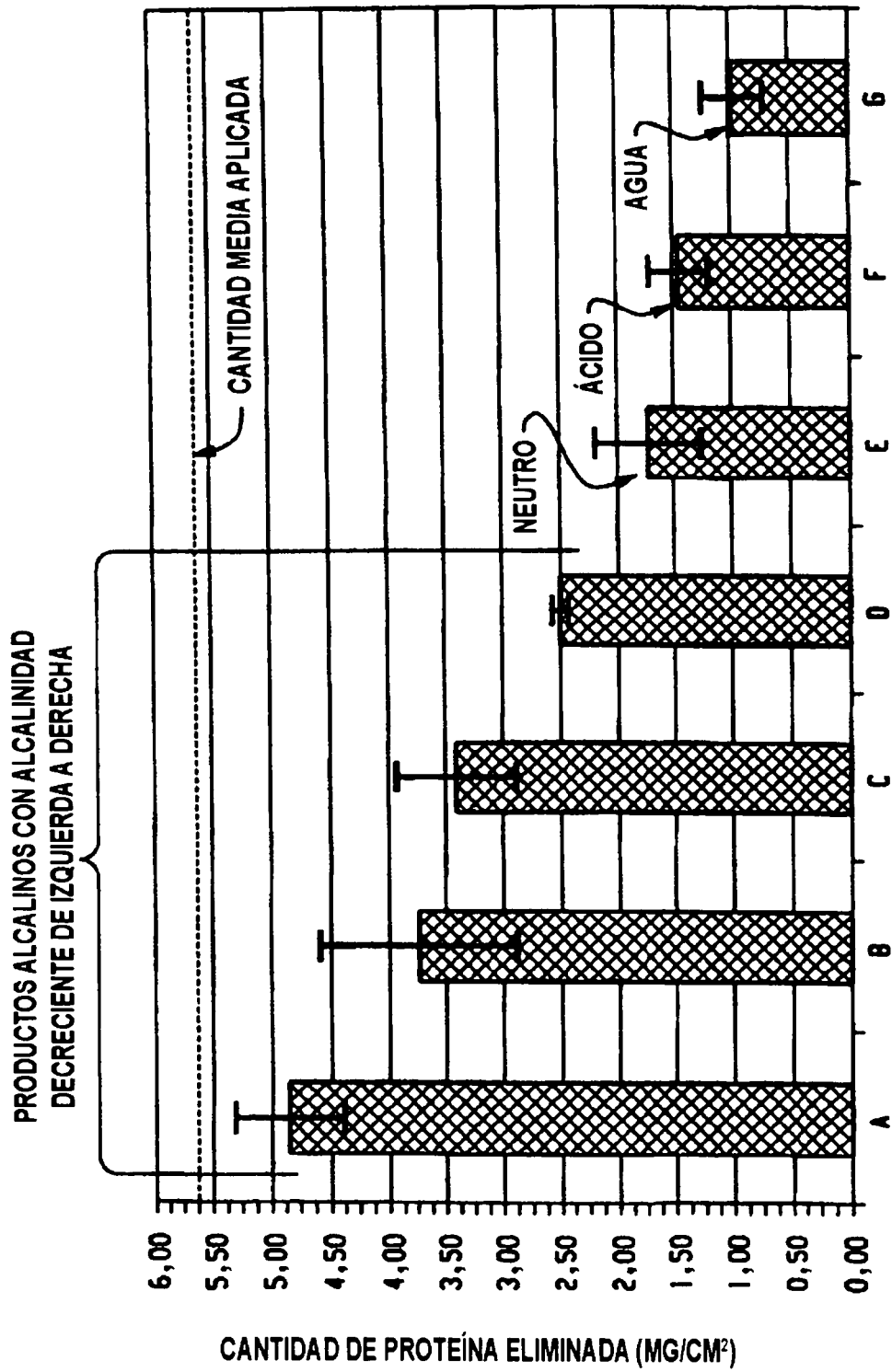


Fig. 1

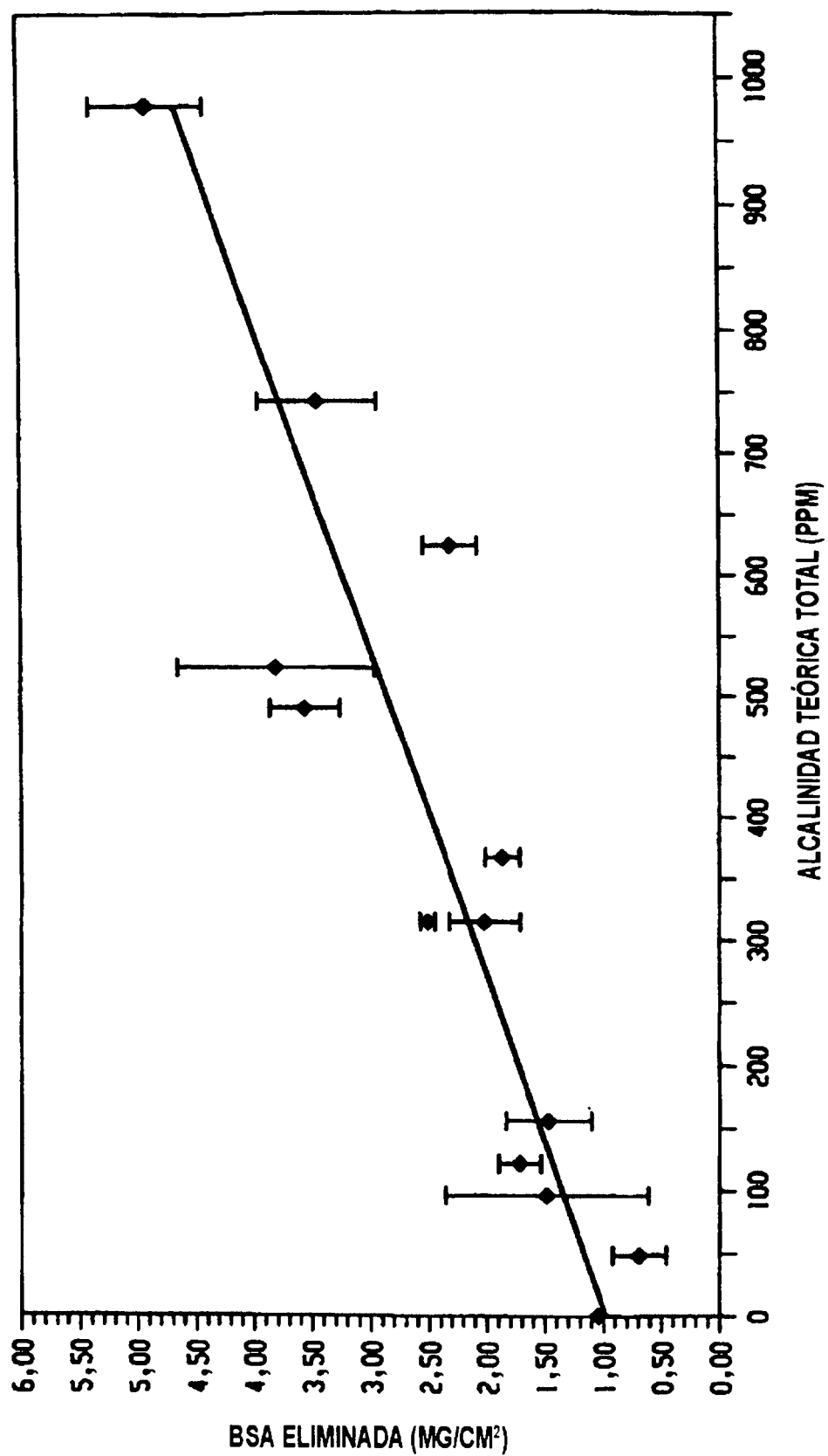


Fig. 2

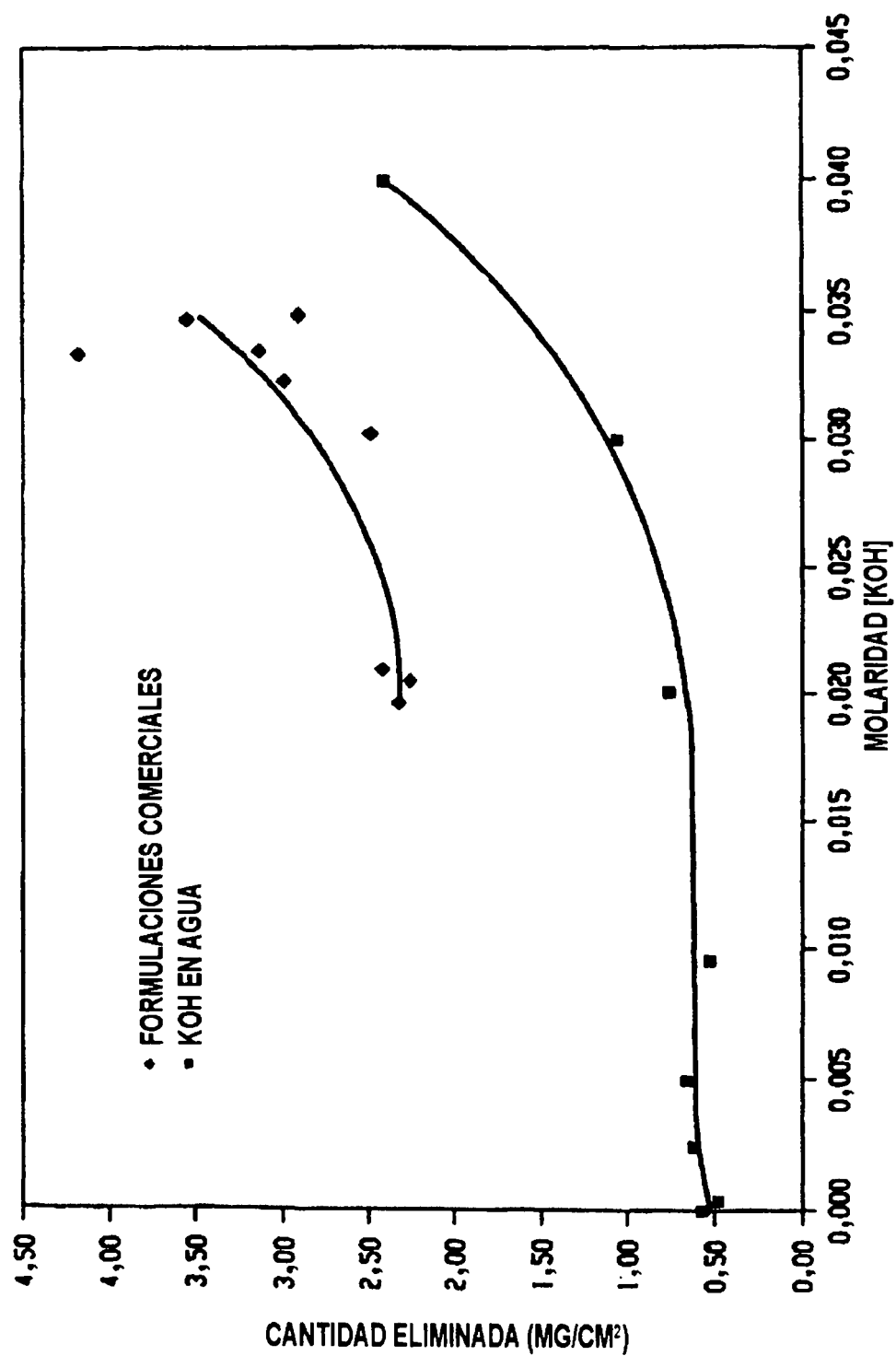


Fig. 3

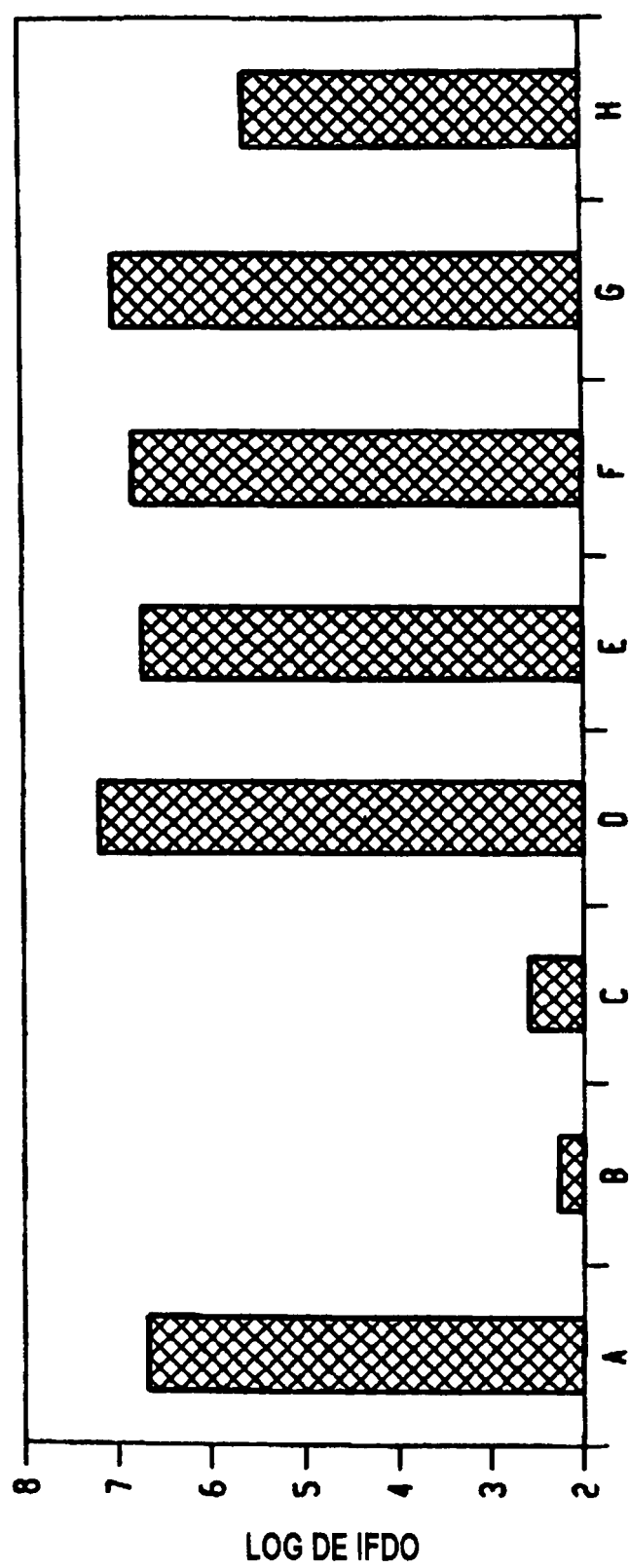


Fig. 4

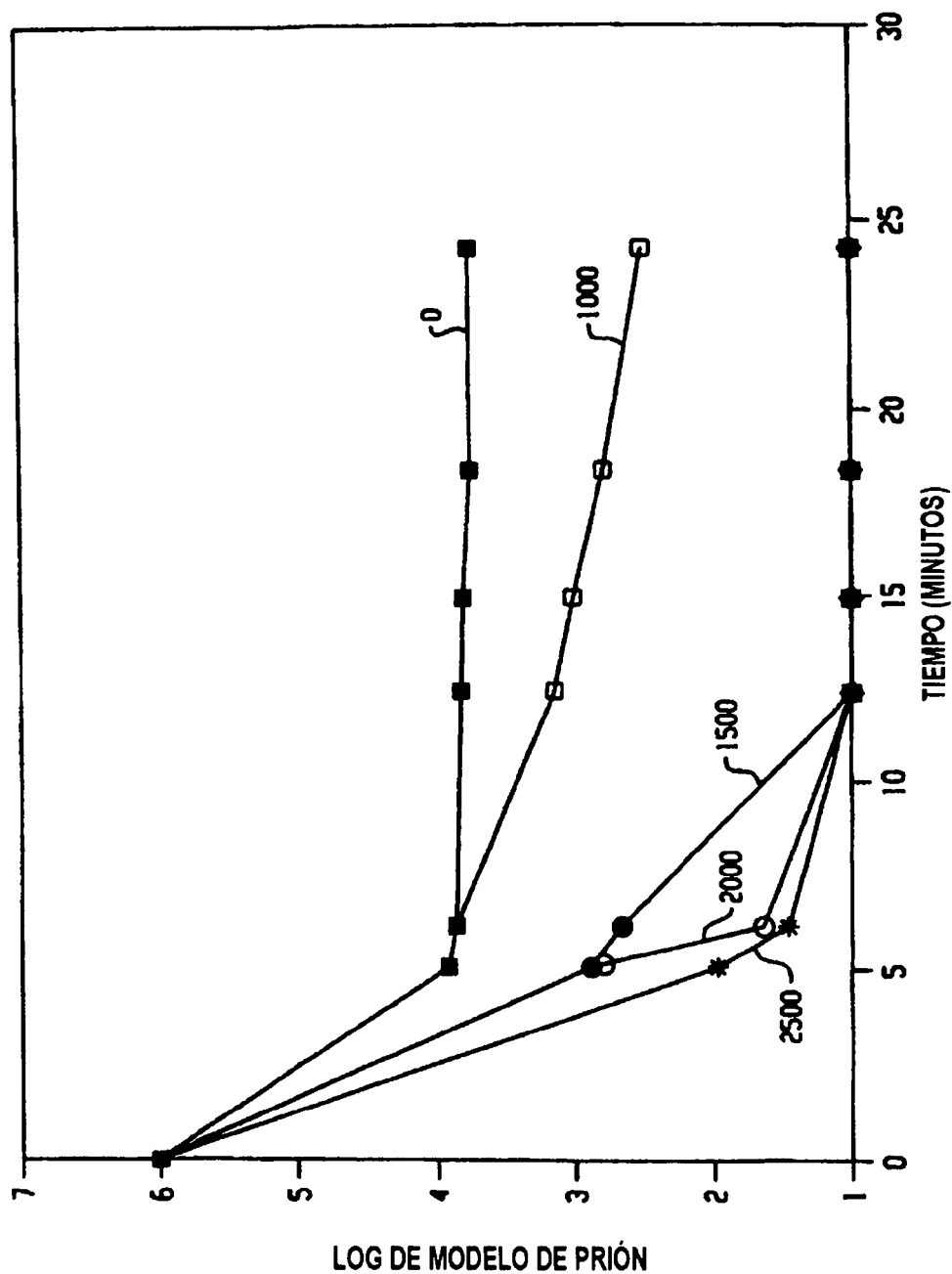


Fig. 5

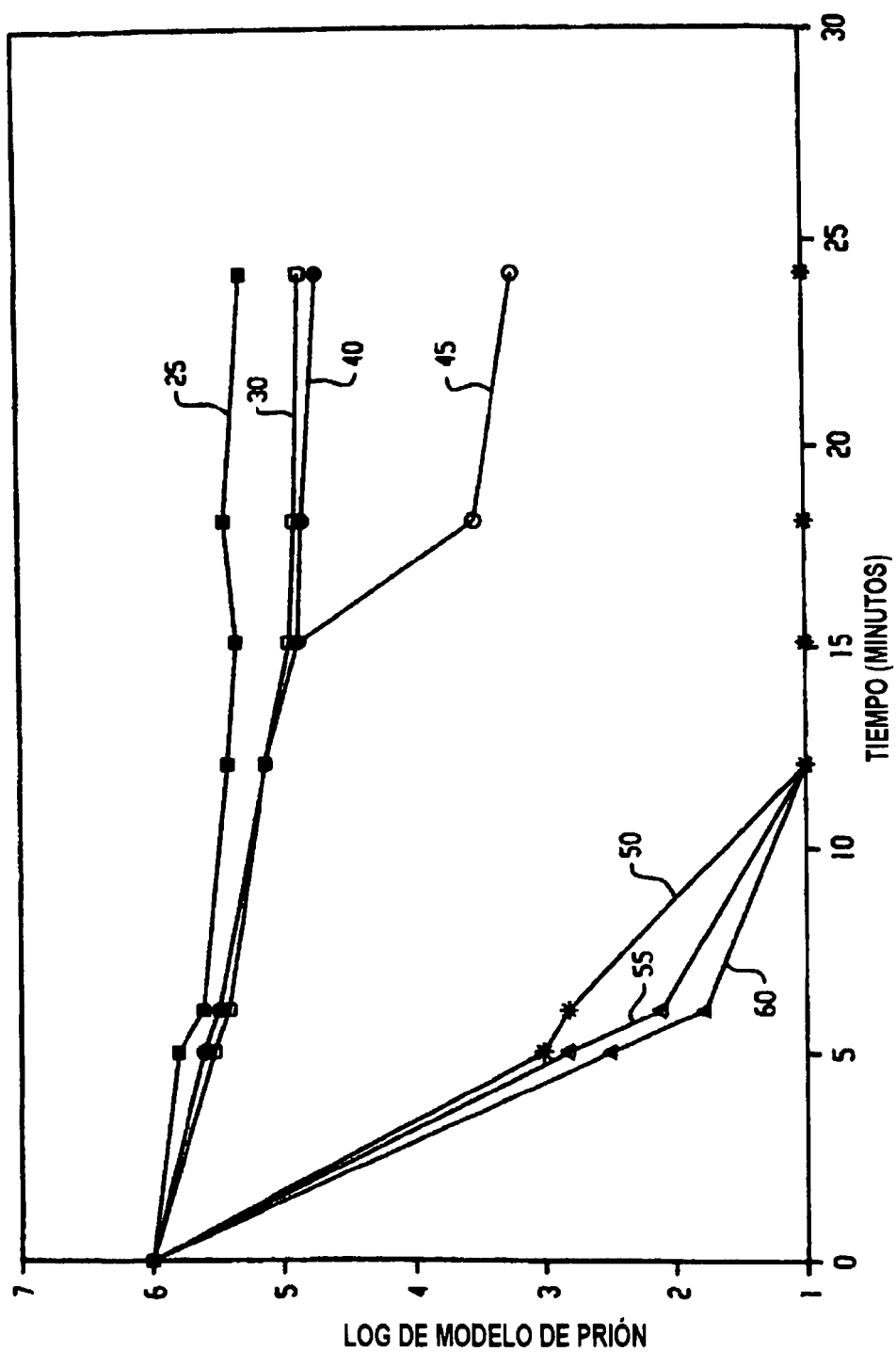


Fig. 6