



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 277 997**

(51) Int. Cl.:

A01N 59/00 (2006.01)

A01N 37/36 (2006.01)

A01N 25/30 (2006.01)

A61L 2/18 (2006.01)

A01N 59/16 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02380119 .4**

(86) Fecha de presentación : **11.06.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1266571**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **18.12.2002**

(54) Título: **Composición desinfectante y antiséptica.**

(30) Prioridad: **15.06.2001 ES 200101398**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2007

(73) Titular/es: **Oftrai, S.L.**
Mar Negro, 19
28760 Tres Cantos, Madrid, ES

(72) Inventor/es: **Herruzo Cabrera, Rafael**

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Composición desinfectante y antiséptica.

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a una composición desinfectante y antiséptica.

El componente desinfectante de esta composición de amplio espectro comprende agentes oxidantes como peróxido de hidrógeno, ácido láctico y sales de halógenos (Br, I) y/o de metales pesados, más agentes tensioactivos, es decir:

tensioactivos catiónicos, tal como un amonio cuaternario

Todos ellos con los excipientes adecuados (alcohol, agua, etc).

El componente antiséptico de la composición une amonios cuaternarios no clorados como propionato de didecil-metilpolioxi-etilamonio con yodo o sales yodadas y excipientes adecuados como pueden ser colorantes, emolientes y alcohol.

Esta composición desinfectante y antiséptica puede ser utilizada en el ámbito médico, veterinario o industrial.

Antecedentes de la invención

La desinfección del instrumental de uso hospitalario constituye un punto clave para el control de la infección hospitalaria. Existen diversos métodos y productos capaces de llevar a cabo dicha desinfección. Una revisión de los principales métodos y productos desinfectantes de uso hospitalario, junto con sus indicaciones y riesgos, los podemos encontrar en la décima edición del libro de Piédrola Gil, "Medicina Preventiva y Salud Pública", de Ed Masson (Barcelona), en su Capítulo 37, págs 413-424, escrito por Herruzo Cabrera y cols.

En este capítulo se ponen de manifiesto las ventajas y desventajas del glutaraldehído al 2%, el desinfectante que continúa siendo de referencia, y la necesidad de encontrar una alternativa adecuada a éste, ya que su toxicidad lo hace problemático para los usuarios e incluso para los enfermos, si no se aclara bien del material desinfectado. Una alternativa puede ser la unión del ácido láctico al peróxido de hidrógeno, ya que une la no toxicidad a una amplia capacidad microbicida. Esto ya fue objeto de la solicitud de patente EP 1027827A, en cuyas reivindicaciones se incluye peróxido de hidrógeno del 3-6%, ácido láctico 5-15% y unido a la mezcla anterior, un compuesto seleccionado entre clorhexidina 0,4-5% o bien laurilsulfato de metal alcalino, 0,1-3% y agua como balance, donde todos los porcentajes son respecto al total de la composición. Sin embargo, este compuesto resulta muy ácido por lo podría suponer un problema en su uso, y si se reducen sus componentes por dilución, se pierde su poder desinfectante, por lo que es necesario reforzar esta actividad y reducir su acidez.

La presente invención corrige estos problemas utilizando los productos que son similares en rangos diferentes de los reivindicados, y añade otros que son claves para potenciar enormemente su eficacia microbicida, además de dotar al producto de una estimable capacidad de dilución, lo que abaratará el mismo, e incluso permitirá su utilización como antiséptico, en unas formulaciones particulares, orientadas a ello.

45 Descripción detallada de la invención

Esta invención proporciona una composición desinfectante y antiséptica, que comprende agentes oxidantes como peróxido de hidrógeno, ácido láctico y sales de halógenos (y/o sales de metales pesados), junto con agentes tensioactivos, es decir, un amonio cuaternario. Adicionalmente, la composición de la invención puede contener agua y unos excipientes adecuados, como el alcohol.

Por otra parte, la composición es también antiséptica a base de amonios cuaternarios no clorados como el propionato de didecil-metil-polioxi-etil-amonio, con yodo (metálico o en sales) y excipientes adecuados, como emolientes y alcohol.

El peróxido de hidrógeno es un desinfectante oxidante, de mediana actividad frente a numerosos microorganismos. La composición desinfectante de la invención, en su formulación sin diluir, puede contener 0,16-2,9% bien 6,1-22,5% de peróxido de hidrógeno respecto del total de la composición.

El ácido láctico, que aumenta la eficacia del peróxido de hidrógeno, puede estar presente en una cantidad comprendida entre el 0,1% y 24% con respecto al total de la composición.

Los amonios cuaternarios son tensioactivos catiónicos que se han usado frecuentemente en desinfección y antisepsia, aunque se han descrito a veces problemas asociados a su uso por bacterias que se han hecho resistentes a ellos, pero pueden ser muy útiles en unión a otros productos, ya que ayudan a destruir la pared de las bacterias. En su formulación sin diluir, estos productos irán en una amplia proporción, desde el 0,2% al 50% con respecto al total de la composición.

Los halógenos, como Br e I, también se han empleado frecuentemente en antisepsia y desinfección, y suelen actuar generando subproductos oxidantes de los componentes microbianos. En la composición de esta invención se incorporan en proporción comprendida entre el 0,001% y el 5 de la fórmula sin diluir con respecto al total de la composición.

Las sales de metales pesados como la plata, el cerio, etc, son ampliamente usadas en desinfección y antisepsia, actuando por acumulación de éstas en el citoplasma bacteriano. En la composición de esta invención se incorporan en el orden del 0,00002% al 2% en sus fórmulas sin diluir con respecto al total de la composición.

La composición desinfectante y antiséptica de la invención también puede contener un balance de agua y excipientes, habitualmente utilizados en la formulación de composiciones desinfectantes, por ejemplo conservantes alimentarios, colorantes, enzimas y alcohol.

Las sales de amonio cuaternario son los compuestos tensioactivos que se unen a la base de peróxido de hidrógeno, ácido láctico y sales de metales pesados y/o de halógenos (Br, I). Asimismo, se puede añadir alcohol para mejorar la evaporación y la eficacia antimicrobiana. También se pueden unir a enzimas como tripsina, amilasa y lipasa, para obtener desinfectantes enzimáticos.

La composición desinfectante y antiséptica de la invención es muy útil como desinfectante de amplio espectro y está especialmente destinada a su empleo en cualquier ámbito, veterinario, industrial o de medicina humana, ya que es muy útil para desinfección de instrumental (por ejemplo, desinfección de alto nivel en ciertos instrumentos semicríticos como endoscopios flexibles), superficies o conducciones.

Para la desinfección se deberá aplicar una cantidad adecuada del producto de la invención, diluido según la indicación y rapidez que se requiera, sobre el material o superficie a desinfectar. Esta aplicación puede hacerse por cualquier técnica convencional tal como inmersión, pulverización, inyección, impregnación con ayuda de un aplicador apropiado de la composición desinfectante sobre las conducciones, superficie o instrumental a desinfectar, tanto en el ámbito de la medicina humana como en el ámbito veterinario o industrial.

Alguno de los componentes de la presente composición están separados originariamente, y se unen en el momento del uso o dilución en agua. En este momento se considera activada la mezcla y tiene un tiempo de caducidad variable, que en general sobrepasa las dos semanas (lo que puede aumentarse con conservantes adecuados), aunque si se están introduciendo objetos contaminados, etc, no conviene dejar envejecer la solución, por lo que se aconseja que las diluciones se eliminen al terminar la jornada.

Por otra parte, la composición objeto de invención también puede usarse como antiséptico, tanto en medicina humana como en veterinaria, pudiéndose depositar sobre la piel como otros antisépticos, por inmersión, aplicación o pulverización. La composición antiséptica está ya reconstituida (no hace falta mezclar "*in situ*" sus componentes) y tiene una caducidad mínima de dos años.

La composición desinfectante de la invención ejerce un efecto sinérgico muy superior del que cabría esperarse de la simple adición de los productos presentes en la misma:

- En este sentido, ha sido sorprendente comprobar que la combinación de peróxido de hidrógeno con ácido láctico y tensioactivos catiónicos, más excipientes, tiene efecto sinérgico, como se puede comprobar en las figuras 1 y 2 (señalada esta sinergia por las flechas descendentes desde el mejor de los componentes elementales hasta la mezcla) así como en los ejemplos, que ponen de manifiesto que tales combinaciones aumentan su capacidad microbicida y disminuyen el efecto oxidante del peróxido de hidrógeno, que no altera el instrumental, siendo así adecuadas para desinfección de cualquier material, incluido el hospitalario, evitando los problemas descritos en desinfección con peróxido de hidrógeno en los equipos y personas que lo utilizaban para desinfección de endoscopios, hemodializadores, etc.

Los ensayos que se describen a continuación ponen de manifiesto que la composición desinfectante de la invención resulta muy útil para la desinfección de material de uso hospitalario o de uno no hospitalario, incluso si éste es complejo o con superficies rugosas, donde pueden fallar otros productos desinfectantes. Las variantes con acción antiséptica son inocuas para la piel, por lo que pueden constituir buenos productos antisépticos, que mejoran la eficacia y persistencia de acción del antiséptico de referencia, la povidona yodada al 10%.

La composición desinfectante y antiséptica de la invención se obtiene mediante la mezcla de sus componentes elementales, en cantidades adecuadas, agitando hasta homogenización total, aunque en ciertas fórmulas alguno de los componentes elementales solo se une al resto en el momento de la activación, que suele ser a la vez que su dilución en agua.

Los siguientes ejemplos constituyen realizaciones concretas e ilustrativas de la composición de esta invención y no deben ser consideradas como limitantes del alcance de la misma.

ES 2 277 997 T3

Composiciones desinfectantes y antisépticas

Ejemplo 1

5 Preparación de una composición desinfectante

Se preparó una composición desinfectante que contenía lo siguiente:

10	- peróxido de hidrógeno	11%
	- ácido láctico	16%
	- propionato de didecil-metil-polioxi-etil-amonio:	32%
	- haluros de plata	0,01%

15 La composición se obtuvo mezclando las cantidades apropiadas de cada componente y agitando hasta la homogenización completa.

La eficacia se puso de manifiesto mediante la realización de los siguientes ensayos:

20 Estudio del efecto bactericida de la composición sin diluir así como diluida al 1/2, 1/4, 1/6 y 1/8.

Determinación de la conservación de la actividad de la solución concentrada y diluida, durante 2 semanas.

25 Ensayo del deterioro del instrumental

Para la determinación de estos tres efectos se utilizaron las técnicas descritas por Herruzo *et al* en 1999 (Rev Stomatol Chir maxillofac 1999; 100: 299-305), que se pueden resumir de la siguiente forma:

30 a) Efecto bactericida sobre un instrumental complejo de desinfectar: las limas de endodoncia del nº 25.

Se contaminan estas limas en un microorganismo durante 30 minutos, y después de secar durante 15 minutos en posición oblicua, se introducen en el desinfectante durante 5, 10, 15, 20, etc. minutos. Tras ello, se extraen y se sumergen en un tubo con cuentas de vidrio y un inhibidor del desinfectante (caldo de cultivo mas Tween 80 al 6% mas bisulfito sódico al 0,5% y tiosulfato sódico al 0,5%). Después se agitan los tubos, durante 1 minuto, para desprender los microorganismos supervivientes y se siembran muestras sobre toda la superficie de placas de agar con el medio de crecimiento adecuado al microorganismo ensayado (Müller-Hinton o Saboureaud-dextrosa para levaduras o HIB para micobacterias, etc). El control es similar en todo al problema (desinfectante), excepto que la lima de endodoncia contaminada se introduce en agua destilada estéril y la siembra se realiza en diluciones progresivas para poder contar las ufc (unidades formadoras de colonias).

40 b) La solución, después de preparada, se deja a temperatura ambiente Durante 7-14 días, y se repite la experiencia, tal y como se acaba de describir, pero sólo con microorganismos resistentes a la desinfección: *P aeruginosa* y *Mycobacterium fortuitum*.

45 c) El efecto sobre el material metálico se obtiene sumergiendo un bisturí, tras ser extraído de su envuelta en las distintas diluciones de la composición desinfectante. Se deja a la temperatura ambiente y se observa el ennegrecimiento o deterioro durante una semana (lo que equivaldría a mas de 2000 lavados de 10 minutos). Se anota si hubo o no deterioro y el tiempo al cual ocurrió. Esta prueba puede complicarse más si el primer paso consiste en sumergir el bisturí en sangre (procedente de banco de sangre), ya que alguno de los desinfectantes ayudan a desprender esta materia orgánica, mientras que otros la fijan y colabora al deterioro del bisturí.

Los estudios se realizaron en un tiempo de 5 minutos y se llegó hasta una dilución de 1/8.

55 Los resultados fueron los siguientes: 0 supervivientes en todos los casos, y además permanecía activa al menos dos semanas y no deterioraba el bisturí, con o sin sangre.

60 En este caso se empleó otra prueba más exigente, ya que se valoró el efecto esporicida. Es similar al efecto bactericida, pero se utilizó en lugar de un instrumental contaminado, un portagérmenes comercial, de celulosa, impregnado en esporas. Precisamente éste es el control biológico usado en esterilización por óxido de etileno: esporas de *B subtilis* a concentración garantizada por el fabricante (3M) y que superan el millón de esporas por portagérmenes. El resto fue similar a lo descrito en el método de las limas de endodoncia.

65 Los resultados fueron excelentes, ya que destruía al menos 5 logaritmos decimales en sólo 5 minutos en las soluciones 1/1 a 1/8. Cuando se utilizaron también (solo con este germen) diluciones menores, en concreto 1/20 y 1/50, en 10 minutos, el efecto fue menor, 2,6 log10 y 1,9 log10, de reducción, respectivamente, pero aún es suficientemente útil, ya que si lo comparamos con el desinfectante de referencia, el glutaraldehido 2%, en ese tiempo (10 minutos) solo redujo el inóculo en 1,5 log10.

ES 2 277 997 T3

En los ejemplos sucesivos, se redujo el número de microorganismos utilizados, ya que sólo se emplearon 3 cepas (aislados de enfermos de UVI) de las siguientes especies: *P aeruginosa*, *S aureus*, *E coli*, *E faecalis*, junto con las cepas de colección *M fortuitum* ATCC 609 y esporas de *B subtilis*.

5 Ejemplo 2

Se preparó una composición desinfectante que contenía:

10	- peróxido de hidrógeno	21%
	- ácido láctico	18%
	- propionato de didecil-metil-polioxi-etil-amonio:	6%
	- haluros de plata	0,001%

15 La composición se obtuvo mezclando las cantidades apropiadas de cada componente y agitando hasta la homogenización completa.

La eficacia se puso de manifiesto mediante la realización de los siguientes ensayos:

20 Estudio del efecto bactericida de la composición sin diluir así como diluida al 1/2, 1/4 y 1/6.

Determinación de la conservación de la actividad de la solución concentrada y diluida, durante 2 semanas.

25 Ensayo del deterioro del instrumental

La metodología y resultados son similares a los del anterior ejemplo, pero no se utilizó la dilución 1/8.

Ejemplo 3

30 Se constituyó una fórmula que contenía en solución concentrada:

	- peróxido de hidrógeno	6,1%
	- ácido láctico	4%
35	- cloruros de amonio	50%
	- haluros de plata	0,001%

40 Se utilizaron las diluciones 1/1, 1/2, 1/4 y 1/8, con *Mycobacterium fortuitum* 609 y esporas de *B subtilis* (con la metodología bactericida y esporicida descrita en el Ejemplo 1):

Las soluciones concentradas 1/1 y 1/2 destruyeron los inóculos (> 5 log10) en 5 minutos y las diluciones 1/4 y 1/8, lograron la misma eficacia en 10 minutos.

45 Por otra parte, cualquiera de las fórmulas anteriores se puede utilizar con enzimas para obtener productos enzimáticos, de los que se da un ejemplo:

Ejemplo 4

50 La solución concentrada contiene:

	- peróxido de hidrógeno	6,1%
	- ácido láctico	4,5%
55	- propionato de didecil-metil-polioxi-etil-amonio	20%

- enzimas: tripsina, lipasa, amilasa: 1-10 de cada una por ml de solución concentrada final.

60 Se diluye 100 veces, y se utiliza como lavado previo a la desinfección de instrumental, durante 15 minutos. Se comprueba su efecto con el mismo test de las limas de endodoncia anteriormente descrito, frente a *P aeruginosa*, *E cloacae*, *Mycobacterium fortuitum* 609 y esporas comerciales de *B subtilis*.

65 Los resultados son de una reducción de más de 2 log10 de todos estos microorganismos, mientras que otras soluciones enzimáticas comerciales, en las que se aconseja una dilución similar, sólo logran 0,1-0,9 log10.

REIVINDICACIONES

5 1. Una composición desinfectante y antiséptica que comprende de 6,1-22,5% de peróxido de hidrógeno, 0,1-24% de ácido láctico y 0,2-50% de una sal de amonio cuaternario, siendo todos los porcentajes en peso con respecto al total de la composición.

2. Una composición según la reivindicación 1, en la que la sal de amonio cuaternario es un cloruro de amonio cuaternario.

10 3. Una composición según la reivindicación 1, en la que la sal de amonio cuaternario es una sal de amonio cuaternario no clorada.

15 4. Una composición según la reivindicación 3, en la que la sal de amonio cuaternario no clorada es el propionato de didecil-metil-polioxi-etil-amonio.

5. Una composición según cualquier reivindicación precedente, que comprende además al menos una sal de halógeno y/o sal de metal pesado.

20 6. Una composición según la reivindicación 5, en la que la sal de halógeno se selecciona de bromuros y yoduros.

7. Una composición según las reivindicaciones 5 ó 6, en la que la sal de metal pesado se selecciona de plata o cerio.

8. Una composición según la reivindicación 7, en la que la sal de metal pesado es haluro de plata.

25 9. Una composición según las reivindicaciones 2 a 8, en la que la concentración de cloruro de amonio cuaternario es 0,2% a 50% con respecto al total de la composición.

30 10. Una composición según las reivindicaciones 3 a 8, en la que la concentración de sal de amonio cuaternario no clorada es 0,2% a 50% con respecto al total de la composición.

11. Una composición según las reivindicaciones 5 a 10, en la que la concentración de sal halógena es 0,001% a 5% con respecto al total de la composición.

35 12. Una composición según las reivindicaciones 5 a 11, en la que la concentración de sal de metal pesado es 0,00002% a 2% con respecto al total de la composición.

13. Una composición según cualquier reivindicación precedente, que comprende además enzimas como tripsina y/o amilasa y/o lipasa.

40 14. Una composición según la reivindicación 13, en la que la concentración de enzimas es 1-10 unidades/ml con respecto al total de la composición.

45 15. Una composición según cualquier reivindicación precedente, que comprende además al menos un excipiente tal como alcohol.

16. Una composición según la reivindicación 1, que comprende:

50	- peróxido de hidrógeno:	6,1-22,5%
	- ácido láctico:	0,1-24%
	- propionato de didecil-metil-polioxi-etil-amonio:	0,2-50%
	- sales de metales pesados seleccionadas de haluros de plata:	0,00001-0,1%
55	- agua y excipientes:	(resto hasta 100%)

en donde todos los porcentajes son en peso con respecto del total de la composición.

60 17. Una composición según la reivindicación 16, que comprende además enzimas seleccionadas de tripsina y/o amilasa y/o lipasa.

Figura 1: Valoración de la sinergia de “Ejemplo a” 1/6 respecto de sus componentes elementales (a la misma dilución), mediante determinación del efecto esporicida sobre portagermenes comercial de *B subtilis*.

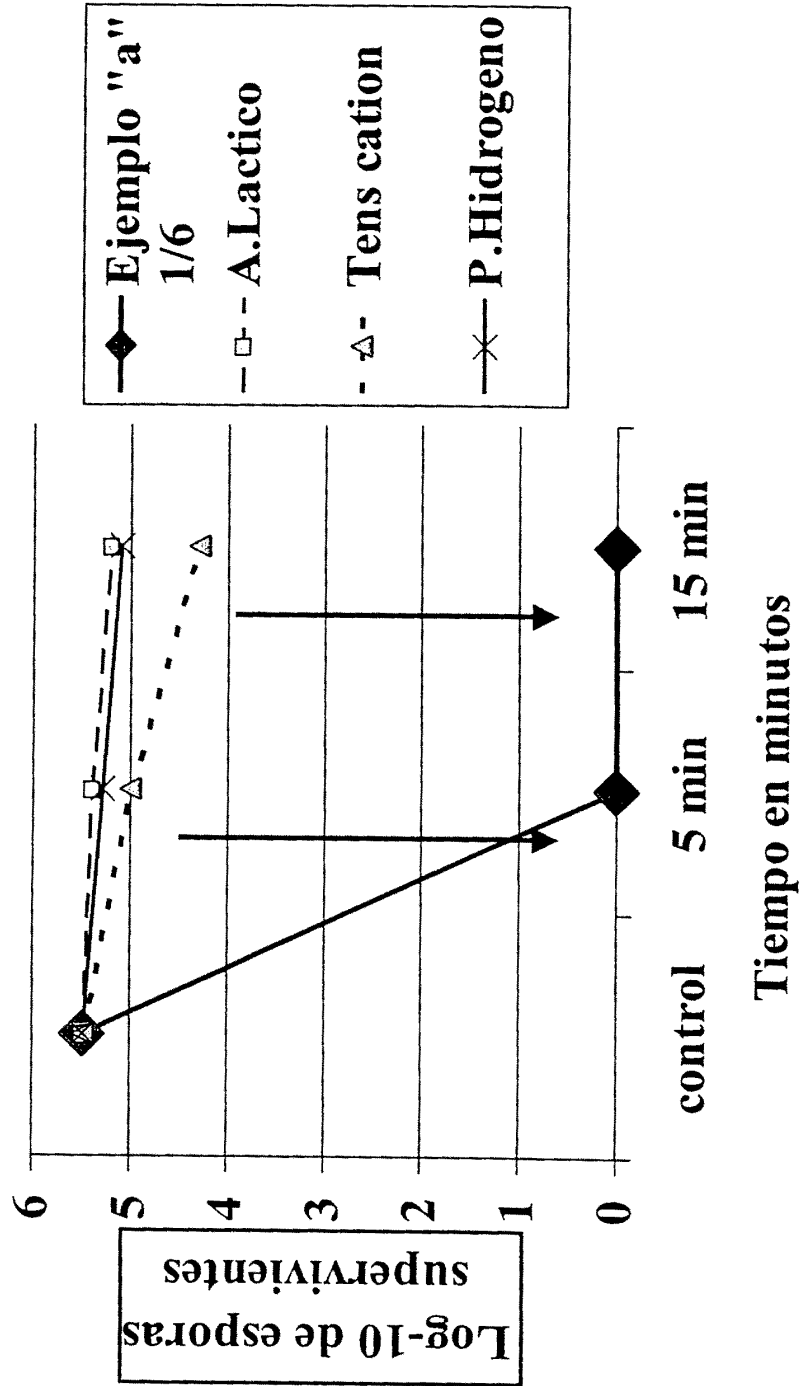


Figura 2: Valoración de la sinergia de “ejemplo b” diluido 1/4 respecto de sus componentes elementales (a la misma dilución), mediante determinación del efecto esporicida sobre portagermenes comercial de *B subtilis*.

