

**COMPOSIÇÕES ANTIMICROBIANAS DE BAIXO TEOR ALCOÓLICO E
ESTERILIZÁVEIS E USO DAS MESMAS**

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

[0001] Os antimicrobianos tópicos são usados em uma variedade de aplicações para prevenir a infecção e a disseminação de bactérias e vírus. No entanto, o uso de compostos antibióticos convencionais nessas composições aumentou a prevalência de cepas de bactérias resistentes a antibióticos. Composições de álcool de alta concentração podem ser eficazes, mas são agressivas para a pele e normalmente são inflamáveis, tornando o armazenamento e o uso perigoso em alguns contextos.

[0002] As composições antimicrobianas também podem ficar contaminadas durante a fabricação, apesar de sua atividade antimicrobiana. No entanto, muitos produtos antimicrobianos têm componentes que se degradam sob condições de esterilização, como calor/pressão ou radiação gama. Embora o enchimento estéril possa ser usado em algumas situações, o processo adiciona despesas consideráveis à fabricação.

[0003] Assim, permanece a necessidade de novas composições antimicrobianas tópicas.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0004] É aqui fornecida uma composição antimicrobiana com baixo teor de álcool, que compreende cerca de 18% ou menos de um álcool e para-hidroxibenzoato de alquila (parabeno).

[0005] Em outro aspecto, é fornecida uma composição antimicrobiana estéril ou esterilizável compreendendo álcool e parabeno.

[0006] Também é aqui fornecido um método para desinfetar a pele ou uma ferida aberta de tecido mole, aplicando a composição antimicrobiana com baixo teor de álcool à pele ou ferida aberta de tecido mole a ser desinfetada, e um método de tratamento ou proteção de uma teta de mamífero aplicando a composição antimicrobiana com baixo teor de álcool na teta.

[0007] As composições e métodos relacionados também são fornecidos como é evidente a partir da descrição detalhada a seguir.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0008] São aqui fornecidas composições antimicrobianas que compreendem uma combinação de álcool e um ou mais parabenos que fornecem propriedades únicas e vantajosas, particularmente para uso como antimicrobianos tópicos, como composições para lavagem das mãos e composições de preparação cirúrgica do paciente (preparação cirúrgica). Essas formulações fornecem boa eficácia antimicrobiana sem exigir altos níveis de álcool (permitindo composições de baixa inflamabilidade) e sem exigir componentes que se decompõem sob autoclave esterilizante ou, particularmente, irradiação gama, permitindo composições estéreis ou esterilizáveis.

[0009] As composições compreendem álcool e um ou mais parabenos nas quantidades aqui estabelecidas e podem compreender outros componentes e excipientes, como aqui descrito. No entanto, em algumas modalidades, as composições são livres ou substancialmente livres de um ou mais (ou todos) desses outros componentes ou excipientes. A este respeito, substancialmente livre significa que esses

componentes ou excipientes estão presentes em uma quantidade que não fornece efeito observável ou detectável na composição em comparação com a mesma composição sem o componente ou excipiente. No caso de um componente biologicamente ativo, como outro componente antimicrobiano, substancialmente livre significa que a quantidade do componente é tão pequena que não possui efeito biológico observável ou detectável (por exemplo, nenhum efeito antimicrobiano). Completamente livre significa nenhuma quantidade ou quantidade detectável.

[00010] De acordo com um aspecto, a divulgação fornece uma composição antimicrobiana com baixo teor de álcool, que compreende cerca de 18% em peso ou menos de um álcool e um ou mais para-hidroxibenzoatos de alquila (ou seja, "parabenos"). A formulação com baixo teor de álcool permite uma composição de baixa inflamabilidade que, no entanto, retém boa eficácia antimicrobiana.

[00011] Qualquer álcool adequado para uso antimicrobiano na pele pode ser usado. Na maioria dos casos, o álcool será um álcool C1-C6, C1-C4 ou C1-C3 (por exemplo, metanol, etanol, n-propanol ou isopropanol). O álcool pode estar presente em qualquer quantidade menor que cerca de 18% com base no peso da composição total. Em algumas modalidades, a composição compreende cerca de 15% em peso ou menos de álcool (por exemplo, cerca de 14% em peso ou menos, cerca de 13% em peso ou menos, cerca de 12% em peso ou menos, ou cerca de 11% em peso ou menos) ou cerca de 10% em peso ou menos (por exemplo, cerca de 9% em peso ou menos, cerca de 8% em peso ou menos, cerca de 7% em peso ou menos ou cerca de 6% em peso ou menos). Em outras

modalidades, a composição compreende cerca de 5% em peso ou menos de álcool (por exemplo, cerca de 4% em peso ou menos, cerca de 3% em peso ou menos, cerca de 2% em peso ou menos, ou mesmo cerca de 1% em peso ou menos). Em conjunto com os limites superiores anteriores, a composição compreenderá tipicamente cerca de 0,1% em peso ou mais de álcool (por exemplo, cerca de 0,5% em peso ou mais, cerca de 1% em peso ou mais, cerca de 1,5% em peso ou mais, cerca de 2% em peso ou mais de álcool, ou mesmo cerca de 2,5% ou mais ou cerca de 3% ou mais de álcool). A composição pode compreender uma mistura de álcoois (por exemplo, uma mistura de álcoois C1-C6, álcoois C1-C4 ou álcoois C1-C3); nesse caso, os limites superior e inferior anteriores se aplicam à quantidade total de álcoois C1-C6 na composição. Conforme aqui utilizado, a frase "pelo menos" uma determinada quantidade "X" deve ser equivalente a (e intercambiável com) a frase quantidade "X" "ou mais".

[00012] Em algumas modalidades, as composições aqui fornecidas são formuladas para ter um ponto de inflamação relativamente alto, de modo que sejam substancialmente não inflamáveis e seguras para armazenamento e uso em uma variedade de contextos onde materiais inflamáveis não são seguros. Em uma modalidade, a composição tem um ponto de inflamação de cerca de 50 °C ou superior, tal como cerca de 60 °C ou superior, quando testado sob ASTM D3278.

[00013] Qualquer para-hidroxibenzoato de alquila (parabeno) adequado pode ser usado na composição. Para-hidroxibenzoatos de alquila adequados incluem metil, etil, propil e butil-para-hidroxibenzoato, e combinações dos mesmos. Não existe um limite específico para a quantidade

de parabeno usado e ele pode ser usado até o limite de solubilidade do parabeno específico usado. Em algumas modalidades, a composição compreende cerca de 10 mM ou mais para-hidroxibenzoato de alquila, como cerca de 12 mM ou mais, cerca de 15 mM ou mais, cerca de 20 mM ou mais, ou mesmo cerca de 25 mM ou mais ou 30 mM ou mais. Em alguns casos, a composição compreenderá não mais que cerca de 90 mM, não mais que cerca de 60 mM, ou não mais que cerca de 50 mM de para-hidroxibenzoato de alquila, ou mesmo cerca de 40 mM de para-hidroxibenzoato de alquila. Qualquer uma das quantidades anteriores também pode ser expressa como faixas (por exemplo, cerca de 10 a 90 mM, cerca de 10 a 60 mM, cerca de 10 a 50 mM, cerca de 10 a 40 mM; cerca de 12 a 90 mM, cerca de 12 a 60 mM, cerca de 12 a 50 mM, cerca de 12 a 40 mM, cerca de 15 a 90 mM, cerca de 15 a 60 mM, cerca de 15 a 50 mM, cerca de 15 a 40 mM, cerca de 20 a 90 mM, cerca de 20 a 60 mM, cerca de 20 a 60 mM, cerca de 20 a 50 mM, cerca de 20 a 40 mM, cerca de 25 a 90 mM, cerca de 25 a 60 mM, cerca de 25 a 50 mM, cerca de 25 a 40 mM, cerca de 30 a 90 mM, cerca de 30 a 60 mM, cerca de 30 a 60 mM, cerca de 30 a 50 mM, cerca de 30 a 40 mM. Expressa como porcentagens em peso, em algumas modalidades a composição pode compreender cerca de 0,1% em peso ou mais de parabenos, como cerca de 0,2% em peso ou mais, cerca de 0,3% em peso ou mais, cerca de 0,3% em peso ou mais, cerca de 0,4% em peso ou mais, ou cerca de 0,5% em peso ou mais. Em geral, o parabeno constituirá cerca de 2% em peso ou menos da composição, tal como cerca de 1,5% em peso ou menos, ou mesmo cerca de 1% em peso ou menos. Em algumas modalidades, a quantidade de metil parabeno, etil parabeno

ou combinação dos mesmos será de cerca de 0,8% em peso ou menos, como cerca de 0,4% em peso ou menos (por exemplo, cerca de 0,1% a cerca de 0,8% ou cerca de 0,1% a cerca de 0,4%). Em outras modalidades, a quantidade de butil parabeno, propil parabeno ou combinação dos mesmos será de cerca de 0,2% em peso ou menos ou mesmo 0,19% ou menos (por exemplo, cerca de 0,01 a cerca de 0,2% ou cerca de 0,01 a 0,19%). As quantidades anteriores também podem ser expressas como faixas (por exemplo, cerca de 0,1 a 2% em peso, cerca de 0,1 a 1,5% em peso, cerca de 0,1 a 0,8% em peso, cerca de 0,1 a 0,8% em peso, cerca de 0,1 a 0,4% em peso, cerca de 0,2 a 2% em peso, cerca de 0,2 a 1,5% em peso, cerca de 0,2 a 1% em peso, cerca de 0,2 a 0,8% em peso, cerca de 0,2 a 0,4% em peso, cerca de 0,3 a 2% em peso, cerca de 0,3 a 1,5% em peso, cerca de 0,3 a 1% em peso, cerca de 0,3 a 0,8% em peso, cerca de 0,3 a 0,4% em peso, cerca de 0,4 a 2% em peso, cerca de 0,4 a 1,5% em peso, cerca de 0,4 a 1% em peso, cerca de 0,4 a 1% em peso, cerca de 0,4 a 0,8% em peso, cerca de 0,5 a 2% em peso, cerca de 0,5 a 1,5% em peso, cerca de 0,5 a 1% em peso ou cerca de 0,5 a 0,8% em peso).

[00014] A composição pode compreender mais de um tipo de para-hidroxibenzoato de alquila. Por exemplo, a composição pode compreender metil- e propil-para-hidroxibenzoato. Quando é utilizado mais do que um tipo de para-hidroxibenzoato de alquila, a quantidade combinada está geralmente dentro dos limites aqui discutidos. Em uma modalidade, a composição compreende cerca de 0,05 a 0,5% em peso ou cerca de 0,05 a 0,4% em peso (por exemplo, 0,05 a 0,3% em peso ou 0,1 a 0,2% em peso) de propil-para-

hidroxibenzoato, e a porção restante do para-hidroxibenzoato de alquila é o para-hidroxibenzoato de metila (por exemplo, cerca de 0,2 a 0,6% em peso, cerca de 0,3 a 0,5% em peso ou cerca de 0,3 a 0,4% em peso). O para-hidroxibenzoato de alquila pode ser fornecido por qualquer fonte, por exemplo, um sal de um para-hidroxibenzoato de alquila ou um ácido para-hidroxibenzoico de alquila.

[00015] Em algumas modalidades, a composição também compreende um ácido orgânico ou sua base conjugada, como um ácido carboxílico ou sua base conjugada (por exemplo, um ácido carboxílico C1-C8 ou C2-C6). Exemplos de ácidos orgânicos com pelo menos um grupo funcional de ácido carboxílico incluem ácido carboxílico, ácido fórmico, ácido acético, ácido esteárico, ácido láctico, ácido maléico, ácido acrílico, ácido oleico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido ftálico, ácido malônico, ácido metacrílico, ácido oxálico, ácido isocítrico, ácido crotônico, ácido glicérico, ácido p-toluico, ácido propanoico, ácido heptanoico, ácido butanoico, ácido tartrônico, ácido nitroacético, ácido cianoacético, ácido metoxiacético, ácido flouoroacético, ácido cloroacético, ácido bromoacético, ácido dicloroacético, ácido glutárico, ácido tricloroacético, ácido málico, ácido hexanoico, ácido trimelítico, ácido trimésico, ácido aconítico, ácido tricarbalílico e ácido gálico. Em uma modalidade, o ácido orgânico é ácido acético, ácido láctico, ácido propriônico, ácido fumárico ou ácido cítrico. Em outra modalidade, o ácido orgânico inclui três grupos funcionais de ácido carboxílico. Exemplos de ácidos orgânicos com três grupos

de ácidos carboxílicos incluem ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido trimelítico, ácido trimésico, ácido tricarbálico, ácido aconítico e misturas dos mesmos. As bases conjugadas dos ácidos anteriores também estão incluídas. Em uma modalidade particular, o ácido orgânico ou base conjugada é ácido cítrico ou citrato.

[00016] A composição pode compreender qualquer quantidade adequada de ácido orgânico ou base conjugada, particularmente ácido cítrico ou citrato, até o limite de solubilidade. Por exemplo, a composição pode compreender cerca de 0,1 M ou mais, como cerca de 0,2 M ou mais, ou cerca de 0,3 M ou mais de um ácido orgânico ou base conjugada. Tipicamente, a composição compreenderá cerca de 3 M ou menos do ácido orgânico ou base conjugada, ou cerca de 2 M ou menos do ácido orgânico ou base conjugada, como cerca de 1 M ou menos, cerca de 0,8 M ou menos ou cerca de 0,5 M ou menos. As quantidades anteriores também podem ser expressas como faixas (por exemplo, cerca de 0,1 a 2 M, cerca de 0,1 a 1 M, cerca de 0,1 a 0,8 M, cerca de 0,2 a 2 M, cerca de 0,2 a 1 M, cerca de 0,2 a 0,8 M, cerca de 0,3 a 2 M, cerca de 0,3 a 1 M, cerca de 0,3 a 0,8 M, cerca de 0,3 a 0,5 M). Qualquer subfaixa também é contemplada.

[00017] O ácido orgânico ou sua base conjugada, particularmente ácido cítrico ou citrato, pode ser fornecido por qualquer fonte adequada. Por exemplo, o citrato pode ser fornecido por ácido cítrico, um sal de citrato ou uma combinação dos mesmos. Sais adequados incluem sais de sódio, potássio, magnésio ou citrato de cálcio. Além disso, o sal citrato pode ser um sal monvalente ou um sal multivalente, como um sal citrato

monobásico, dibásico ou tribásico (por exemplo, citrato mono-, di- ou tri-sódico ou citrato mono-, di- ou tri-potássio). Expressa como uma porcentagem em peso, a composição pode compreender, por exemplo, cerca de 1 a cerca de 50% ou cerca de 1 a cerca de 15% em peso (por exemplo, cerca de 2 a 7% em peso ou 3 a 5% em peso) de um produto orgânico ácido ou sal do mesmo (por exemplo, ácido cítrico e/ou sal citrato). Em uma modalidade, a composição compreende cerca de 2 a 7% em peso ou 3 a 5% em peso de ácido cítrico e cerca de 0,1 a 1% em peso ou 0,1 a 0,5% em peso de um sal citrato (por exemplo, sal citrato tribásico).

[00018] Em algumas modalidades, a composição está substancialmente ou completamente livre de qualquer um ou mais dos ácidos orgânicos, bases ou sais anteriores.

[00019] Em algumas modalidades, a composição compreende íons sódio, potássio, magnésio, cálcio ou uma combinação dos mesmos. Os íons podem estar presentes em uma concentração de cerca de 0,1 M ou mais, como 0,2 M ou mais, ou mesmo 0,3 M ou mais. Os íons sódio, potássio, magnésio ou cálcio podem ser fornecidos por qualquer fonte adequada, por exemplo, pelo uso de sais de sódio, potássio, magnésio ou citrato de cálcio como fonte do citrato. Em algumas modalidades, a composição é substancialmente ou completamente livre de um ou mais (ou todos) dos íons anteriores.

[00020] A composição pode ter qualquer pH adequado, dependendo da aplicação desejada. Em algumas modalidades, a composição tem um pH de cerca de 2 a 8 (por exemplo, cerca de 2 a 7, cerca de 2 a 6, cerca de 2 a 5, cerca de 3 a 8,

cerca de 3 a 7, cerca de 3 a 6, cerca de 3 a 5, cerca de 4 a 8, cerca de 4 a 7, cerca de 4 a 6, cerca de 4 a 5, cerca de 5 a 8, cerca de 5 a 7 ou cerca de 5 a 6). O pH da composição pode ser ajustado conforme necessário usando qualquer agente de ajuste de pH comum, tipicamente um ácido ou base forte (por exemplo, HCl ou NaOH).

[00021] A composição pode ainda compreender um emoliente. Os emolientes adequados incluem, por exemplo, glicerol, propilenoglicol, lanolina, glicerina, sorbitol, D-pantenol, polietilenoglicol (PEG) (por exemplo, mw 200 a 10.000) e ésteres dos mesmos, lactilatos de acila, compostos de poliquatérnio (poliquatérnio-7), cocoato/laurato de glicerol, cocoato de glicerol PEG-7, ácido esteárico, peptídeo de seda hidrolisado, proteína de seda, gel de aloe vera, cloreto de hidroxipropiltrimônio de guar, cloreto de alquil poliglicosídeo/laurato de glicerila, manteiga de karité e manteiga de coco. Em algumas modalidades, os emolientes estarão tipicamente presentes em uma quantidade de cerca de 5% em peso ou mais, como cerca de 10% em peso ou mais, ou mesmo cerca de 15% em peso ou mais. Em algumas modalidades, a composição geralmente não terá mais do que cerca de 50% em peso de emolientes, como cerca de 40% em peso ou menos, cerca de 30% em peso ou menos, ou cerca de 25% em peso ou menos. Em outras modalidades (por exemplo, formulações para clima frio), mais emoliente pode ser usado, como cerca de 20% em peso ou mais, cerca de 30% em peso ou mais, cerca de 40% em peso ou mais, cerca de 50% em peso ou mais, ou mesmo cerca de 60% em peso ou mais ou mesmo cerca de 75% em peso ou mais. Em uma modalidade, a composição compreende cerca de

10 a 30% de propilenoglicol (por exemplo, cerca de 15 a 25% em peso de propilenoglicol). Em algumas modalidades, a composição é substancial ou completamente livre de emolientes.

[00022] Em algumas modalidades, a composição pode ainda compreender um agente formador de barreira ou filme, ou um espessante. Os agentes formadores de barreira ou filme e espessantes adequados incluem, por exemplo, polivinilpirrolidona (PVP), álcool polivinílico (PVA ou PVOH), poliacrilato, poliacrilamida, látex, carbômero, glicerol, hemiceluloses (por exemplo, arabinosilanos e glucomananos); materiais de goma vegetal (por exemplo, goma guar, goma arábica e gomas joanistra); celulose e derivados da mesma (por exemplo, metilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, carboxietilcelulose; metil-hidroxipropilcelulose (HPMC) e etil-hidroxietilcelulose); amido e derivados de amido (por exemplo, amido hidroxietílico ou amido reticulado); polissacarídeos microbianos e de ervas daninhas do mar (por exemplo, goma xantana, alginato de sódio, carragenina, curdlan, pululano e dextrano), sulfato de dextrano, soro de leite, colágeno, pectina, gelatina, quitosana, derivados de quitosana e ácidos polissulfônicos e sais dos mesmos. Argilas e argilas modificadas (por exemplo, bentonita ou laponita), alumina coloidal ou sílica e ácidos graxos ou sais dos mesmos também podem ser usados como espessantes, co-espessantes ou agentes de estabilidade para espessantes. A quantidade usada dependerá do agente específico selecionado. Geralmente, quando usado, o agente formador de barreira ou

filme, ou espessante, estará presente em uma quantidade de cerca de 0,1% em peso ou mais, tal como cerca de 1% em peso ou mais, 2% em peso ou mais, 5% em peso ou mais, ou mesmo 10% em peso ou mais. Tipicamente, o agente formador de barreira ou filme, ou espessante, constitui não mais do que cerca de 40% em peso da composição, tal como cerca de 35% em peso ou menos, 30% em peso ou menos ou 25% em peso ou menos. Em uma modalidade, a composição compreende goma xantana em uma quantidade de cerca de 0,1 a 5% em peso (por exemplo, cerca de 0,5 a 3% em peso). Em algumas modalidades, a composição está substancialmente ou completamente livre de um agente formador de barreira ou filme e/ou espessante.

[00023] Em algumas modalidades, a composição compreende pelo menos um agente gelificante, que pode ser igual ou diferente do agente formador de barreira ou filme ou espessante. Os agentes gelificantes incluem qualquer um dos agentes descritos acima em relação aos agentes formadores de barreira ou filme e espessantes que podem produzir um gel. A título de exemplos não limitativos, o agente gelificante pode ser polivinilpirrolidona (PVP), álcool polivinílico (PVA ou PVOH), poliacrilato (por exemplo, polímeros de ácido poliacrílico reticulados, como os produtos CARBOPOL® da Lubrizol Corp., ou copolímero de acrilato Capigel 98™ da Seppic, Inc.), poliacrilamida, látex, carbômero, celulose ou derivados da mesma (por exemplo, metilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, carboxietilcelulose; metilhidroxipropilcelulose (HPMC) e

etilhidroxietilcelulose). A quantidade usada dependerá do agente específico selecionado. Geralmente, quando usado, o agente gelificante estará geralmente presente em uma quantidade de cerca de 0,1% em peso ou mais, como cerca de 1% em peso ou mais, cerca de 2% em peso ou mais, ou mesmo cerca de 5% em peso ou mais. Tipicamente, o agente gelificante não constituirá mais do que cerca de 50% em peso ou não mais do que cerca de 40% em peso da composição, tal como cerca de 35% em peso ou menos ou 30% em peso ou menos. A título ilustrativo, em algumas aplicações, a composição compreenderá cerca de 1 a 50% em peso, ou cerca de 1 a 20% em peso, como cerca de 2 a 10% em peso ou mesmo cerca de 2 a 5% em peso, do agente gelificante. Em outras aplicações, a composição pode compreender cerca de 10 a 30% em peso ou 20 a 30% em peso de agente gelificante. Em algumas modalidades, a composição é substancialmente ou completamente livre de agentes gelificantes.

[00024] Em algumas modalidades, a composição pode ainda compreender um tensoativo ou agente de formação de espuma em qualquer quantidade adequada (por exemplo, cerca de 0,1 a 40% em peso, como cerca de 1 a 20% em peso ou cerca de 1 a 5% em peso). Os tensoativos incluem tensoativos aniônicos, catiônicos, não iônicos, zwitteriônicos e anfotéricos, e podem ser tensoativos do tipo de alta formação de espuma, baixa formação de espuma, formação moderada de espuma ou não formação de espuma. Os tensoativos aniônicos incluem, por exemplo, ácido alquil benzeno sulfônico linear, alquil benzeno sulfonato linear, éster alquil sulfometil, sulfonato de α -olefina, sulfato de éter álcool, sulfato de alquila, alquilsulfo- e

dialquilsulfossuccinato e sais dos mesmos. Os tensoativos não iônicos incluem, por exemplo, alquilpoliglicosídeo, álcool alquiletoxilado, álcool alquilpropoxilado, álcool propoxilado etoxilado, etoxilatos de alquilfenol, sorbitano, éster de sorbitano, alcanolamida e copolímeros em bloco de polioxipropileno polioxietilados (poloxâmeros). Os tensoativos anfotéricos incluem, por exemplo, alquil betaínas e alquil anfocetatos (por exemplo, cocoamidopropil betaína, cocoametoacetato de sódio, lauroametoxiacetato de sódio e cocoamfodiacetato de sódio). Em outras modalidades, a composição é substancial ou completamente livre de tensoativos (por exemplo, nenhum efeito de espuma observável no caso de um agente de espuma). Em muitos casos, quantidades de cerca de 0,05% em peso ou cerca de 0,01% em peso ou menos de tensoativo serão consideradas substancialmente livres.

[00025] A composição pode ainda incluir um corante, como um corante de qualidade alimentar. Em outras modalidades, a composição está livre de corante.

[00026] O principal veículo para a composição tópica será tipicamente água. Geralmente, a composição compreenderá água em uma quantidade de cerca de 15% em peso ou mais, cerca de 30% em peso ou mais, ou cerca de 40% em peso ou mais, como cerca de 60% em peso ou mais, ou mesmo 70% em peso ou mais (por exemplo, 80% em peso ou mais).

[00027] A composição pode ainda compreender antibióticos ou agentes antimicrobianos adicionais, particularmente antibióticos ou agentes antimicrobianos tópicos, tais como antissépticos contendo iodo (por exemplo, iodo ou iodóforos); antissépticos à base de cloro

(por exemplo, hipocloritos (por exemplo, hipoclorito de sódio; anólito); óleos vegetais antissépticos; fenóis; compostos de amônio quaternário; tensoativos antissépticos; bisbiguanidas (por exemplo, clorexidina); terpenos; bicarbonato de sódio; sulfatos; sais de guanidina; compostos liberadores de formaldeído; ácido ascórbico; álcoois benzílicos; trihalocarbanilidas; compostos fenólicos; antibiótico macrocíclico ou antifúngico; e perácidos/peróxidos.

[00028] Embora as composições aqui descritas possam ser formuladas com componentes antibióticos ou antissépticos adicionais, uma das vantagens de pelo menos algumas composições aqui descritas é que tais agentes antibióticos ou antissépticos adicionais não são necessários. Assim, em modalidades adicionais, as composições descritas neste documento podem ser substancialmente livres (por exemplo, contêm menos que uma quantidade eficaz antimicrobiana) ou completamente livres de um ou mais antibióticos tópicos comuns ou agentes antissépticos, como os mencionados acima. Alternativamente, as composições podem ser substancialmente livres ou completamente livres de qualquer agente antisséptico ou antimicrobiano que não seja a combinação de para-hidroxibenzoato de alquila e álcool. Em algumas modalidades, a composição é substancial ou completamente livre de compostos redox, particularmente corantes indicadores redox, como o azul de metileno. Em muitos casos, quantidades abaixo de cerca de 0,01% em peso serão consideradas substancialmente livres, mas a determinação final pode depender do componente específico em questão.

[00029] Em algumas modalidades, a composição compreende um ingrediente ativo (antimicrobiano) que consiste em (a) álcool, (b) um parabeno e, opcionalmente (c) ácido cítrico ou citrato. Em algumas modalidades, a composição consiste essencialmente em, ou consiste em, álcool, para-hidroxibenzoato de alquila e, opcionalmente, ácido cítrico, emoliente, espessante, ureia e agente de ajuste de pH, como descrito acima. Uma composição que se acredita ser particularmente vantajosa compreende, consiste essencialmente em, ou consiste em (a) cerca de 2% em peso a cerca de 7% em peso ou cerca de 2% em peso a cerca de 5% em peso de um álcool C1-C3; (b) cerca de 0,4% em peso do limite de solubilidade, ou cerca de 0,4 a cerca de 1% em peso de para-hidroxibenzoato de alquila (por exemplo, cerca de 0,1 a 0,3% em peso de propilparabeno e cerca de 0,3 a 0,7% em peso de metilparabeno); e (d) cerca de 1 a 7% em peso de ácido cítrico (por exemplo, cerca de 3 a 6% em peso) e, opcionalmente, sal citrato (cerca de 0,2% em peso a cerca de 1,0% em peso). Em algumas modalidades, a composição pode opcionalmente compreender ainda um ou mais de propilenoglicol, glicerina, lanolina, ureia ou goma xantana (por exemplo, cerca de 10 a 30% em peso de propilenoglicol, glicerina, ureia ou combinação dos mesmos; cerca de 1 a 5% em peso de ureia; e/ou cerca de 0,2 a 5% em peso de goma xantana. A composição geralmente compreende um balanço de um solvente adequado (por exemplo, água) e um agente de ajuste de pH opcional conforme necessário para fornecer um pH adequado (por exemplo, um pH de cerca de 3 a 5).

[00030] Em outro aspecto, a divulgação fornece uma

composição antimicrobiana estéril ou esterilizável compreendendo álcool e parabeno, que é substancial ou completamente livre de qualquer componente que se degrada com a aplicação de uma dose esterilizante de radiação gama. Em outra modalidade, a composição é substancial ou completamente livre de componentes que se degradam após a aplicação de condições de autoclave esterilizantes.

[00031] Uma composição é considerada estéril se tiver sido submetida às condições mínimas de esterilização (por exemplo, uma dose de esterilização) suficientes para fornecer um nível de garantia de esterilidade (SAL) de pelo menos 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} ou 10^{-8} . Qualquer método de esterilização pode ser empregado.

[00032] Os métodos de autoclavagem de líquidos para atingir o SAL desejado são conhecidos na técnica, qualquer um dos quais pode ser empregado para fornecer a composição estéril.

[00033] Em modalidades particulares, a composição é esterilizada por radiação gama ou esterilizável por radiação gama (isto é, esterilizada por irradiação gama). A radiação gama pode ser aplicada por qualquer técnica conhecida na arte. A principal fonte industrial de raios gama são os elementos radionucleotídicos, como o cobalto 60, mas qualquer fonte pode ser usada. Uma dose esterilizante de radiação pode ser estabelecida para uma dada aplicação por métodos conhecidos. Estão disponíveis padrões para validação da esterilização gama (por exemplo, ANSI/AAMI ST67, AAMI TIR 33 e ANSI/AAMI/ISO 11137). Geralmente, a dose deve ser suficiente para fornecer um nível de garantia de esterilidade (SAL) de pelo menos 10^{-3} ,

10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} ou 10^{-8} . Em algumas modalidades, a dose de radiação esterilizante é de cerca de 15 kGy ou mais, cerca de 17,5 kGy ou mais, cerca de 20 kGy ou mais, cerca de 22,5 kGy ou mais, cerca de 25 kGy ou mais, cerca de 25 kGy ou mais, cerca de 27,5 kGy ou mais, cerca de 27 kGy ou mais, cerca de 32,5 kGy ou mais, ou cerca de 35 kGy ou mais (por exemplo, cerca de 40 kGy ou mais).

[00034] Qualquer álcool adequado para uso antimicrobiano na pele pode ser usado. Na maioria dos casos, o álcool será um álcool C1-C6 ou C1-C3 (por exemplo, metanol, etanol, n-propanol ou isopropanol). Em algumas modalidades, a formulação pode compreender quantidades relativamente baixas de álcool. Assim, por exemplo, o álcool pode estar presente com uma quantidade inferior a cerca de 18% com base no peso da composição total. Em algumas modalidades, a composição compreende cerca de 15% em peso ou menos de álcool (por exemplo, cerca de 14% em peso ou menos, cerca de 13% em peso ou menos, cerca de 12% em peso ou menos, ou cerca de 11% em peso ou menos, ou cerca de 11% em peso ou menos) ou cerca de 10% em peso ou menos (por exemplo, cerca de 9% em peso ou menos, cerca de 8% em peso ou menos, cerca de 7% em peso ou menos ou cerca de 6% em peso ou menos). Em outras modalidades, a composição compreende cerca de 5% em peso ou menos de álcool (por exemplo, cerca de 4% em peso ou menos, cerca de 3% em peso ou menos, cerca de 2% em peso ou menos, ou mesmo cerca de 1% em peso ou menos). Em algumas modalidades, as composições aqui fornecidas são formuladas para ter um ponto de inflamação relativamente alto, de modo que sejam substancialmente não inflamáveis e seguras para

armazenamento e uso em uma variedade de contextos onde os materiais inflamáveis não são seguros. Em uma modalidade, a composição tem um ponto de inflamação de cerca de 50 °C ou superior, tal como cerca de 60 °C ou superior, quando testado sob ASTM D3278.

[00035] No entanto, em outras modalidades da composição estéril ou esterilizável, podem ser utilizados níveis mais altos de álcool. Por exemplo, a composição pode compreender até cerca de 80% de álcool, como cerca de 75% ou menos de álcool, cerca de 70% ou menos de álcool, cerca de 65% ou menos de álcool, cerca de 60% ou menos de álcool ou cerca de 55% ou menos álcool (por exemplo, cerca de 50% ou menos, cerca de 45% ou menos, cerca de 40% ou menos, cerca de 35% ou menos, ou mesmo cerca de 30% ou menos de álcool).

[00036] Em conjunto com os limites superiores anteriores, a composição compreenderá tipicamente cerca de 0,1% em peso ou mais de álcool (por exemplo, cerca de 0,5% em peso ou mais, cerca de 1% em peso ou mais, cerca de 1,5% em peso ou mais, cerca de 2% em peso ou mais de álcool, ou mesmo cerca de 2,5% ou mais ou cerca de 3% ou mais de álcool). Em algumas modalidades, a composição compreende cerca de 5% ou mais de álcool, ou cerca de 10% ou mais de álcool, como cerca de 15% ou mais de álcool. Em composições com quantidades mais altas de álcool, a composição pode compreender cerca de 20% ou mais de álcool (por exemplo, cerca de 25% ou mais, cerca de 30% ou mais, ou cerca de 35% ou mais de álcool). A composição pode compreender um único tipo de álcool ou uma mistura de álcoois (por exemplo, uma mistura de álcoois C1-C6 ou álcoois C1-C4); nesse caso, os

limites superior e inferior anteriores se aplicam à quantidade total de álcoois C1-C6 na composição.

[00037] Qualquer para-hidroxibenzoato de alquila (parabeno) adequado pode ser usado na composição. Para-hidroxibenzoatos de alquila adequados incluem metil, etil, propil e butil-para-hidroxibenzoato, e combinações dos mesmos. Não existe um limite específico para a quantidade de parabeno usado e ele pode ser usado até o limite de solubilidade do parabeno específico usado. Em algumas modalidades, a composição compreende cerca de 10 mM ou mais de para-hidroxibenzoato de alquila, como cerca de 12 mM ou mais, cerca de 15 mM ou mais, cerca de 20 mM ou mais, ou mesmo cerca de 25 mM ou mais ou 30 mM ou mais. Em alguns casos, a composição compreenderá não mais que cerca de 90 mM, não mais que cerca de 60 mM, ou não mais que cerca de 50 mM de para-hidroxibenzoato de alquila, ou mesmo cerca de 40 mM de para-hidroxibenzoato de alquila. Qualquer uma das quantidades anteriores também pode ser expressa como faixas (por exemplo, cerca de 10 a 90 mM, cerca de 10 a 60 mM, cerca de 10 a 50 mM, cerca de 10 a 40 mM; cerca de 12 a 90 mM, cerca de 12 a 60 mM, cerca de 12 a 50 mM, cerca de 12 a 40 mM, cerca de 15 a 90 mM, cerca de 15 a 60 mM, cerca de 15 a 50 mM, cerca de 15 a 40 mM, cerca de 20 a 90 mM, cerca de 20 a 60 mM, cerca de 20 a 50 mM, cerca de 20 a 40 mM, cerca de 25 a 90 mM, cerca de 25 a 60 mM, cerca de 25 a 50 mM, cerca de 25 a 40 mM, cerca de 30 a 90 mM, cerca de 30 a 60 mM, cerca de 30 a 50 mM, cerca de 30 a 40 mM. Expressa como porcentagens em peso, em algumas modalidades a composição pode compreender cerca de 0,1% em peso ou mais parabenos, como cerca de 0,2% em peso ou mais,

cerca de 0,3% em peso ou mais, cerca de 0,3% em peso ou mais, cerca de 0,4% em peso ou mais, ou cerca de 0,5% em peso ou mais. Em geral, o parabeno constituirá cerca de 2% em peso ou menos da composição, tal como cerca de 1,5% em peso ou menos, ou mesmo cerca de 1% em peso ou menos. Em algumas modalidades, a quantidade de metil parabeno, etil parabeno ou combinação dos mesmos será de cerca de 0,8% em peso ou menos, como cerca de 0,4% em peso ou menos (por exemplo, cerca de 0,1% a cerca de 0,8% ou cerca de 0,1% a cerca de 0,4%). Em outras modalidades, a quantidade de butil parabeno, propil parabeno ou combinação dos mesmos será de cerca de 0,2% em peso ou menos ou mesmo 0,19% ou menos (por exemplo, cerca de 0,01 a cerca de 0,2% ou cerca de 0,01 a 0,19%). As quantidades anteriores também podem ser expressas como faixas (por exemplo, cerca de 0,1 a 2% em peso, cerca de 0,1 a 1,5% em peso, cerca de 0,1 a 0,8% em peso, cerca de 0,1 a 0,8% em peso, cerca de 0,1 a 0,4% em peso, cerca de 0,2 a 2% em peso, cerca de 0,2 a 1,5% em peso, cerca de 0,2 a 1% em peso, cerca de 0,2 a 0,8% em peso, cerca de 0,2 a 0,4% em peso, cerca de 0,3 a 2% em peso, cerca de 0,3 a 1,5% em peso, cerca de 0,3 a 1% em peso, cerca de 0,3 a 0,8% em peso, cerca de 0,3 a 0,4% em peso, cerca de 0,4 a 2% em peso, cerca de 0,4 a 1,5% em peso, cerca de 0,4 a 1% em peso, cerca de 0,4 a 0,8% em peso, cerca de 0,5 a 2% em peso, cerca de 0,5 a 1,5% em peso, cerca de 0,5 a 1% em peso, ou cerca de 0,5 a 0,8% em peso).

[00038] A composição pode compreender mais de um tipo de para-hidroxibenzoato de alquila. Por exemplo, a composição pode compreender metil- e propil-para-

hidroxibenzoato. Quando é utilizado mais do que um tipo de para-hidroxibenzoato de alquila, a quantidade combinada está geralmente dentro dos limites aqui discutidos. Em uma modalidade, a composição compreende cerca de 0,05 a 0,5% em peso ou cerca de 0,05 a 0,4% em peso (por exemplo, 0,05 a 0,3% em peso ou 0,1 a 0,2% em peso) de propil-para-hidroxibenzoato e a porção restante do para-hidroxibenzoato de alquila é metil-para-hidroxibenzoato (por exemplo, cerca de 0,2 a 0,6% em peso, cerca de 0,3 a 0,5% em peso ou cerca de 0,3 a 0,4% em peso). O para-hidroxibenzoato de alquila pode ser fornecido por qualquer fonte, por exemplo, um sal de um para-hidroxibenzoato de alquila ou um ácido para-hidroxibenzoico de alquila.

[00039] Em algumas modalidades, a composição também compreende um ácido orgânico ou sua base conjugada, como um ácido carboxílico ou sua base conjugada (por exemplo, um ácido carboxílico C1-C8 ou C2-C6). Exemplos de ácidos orgânicos com pelo menos um grupo funcional de ácido carboxílico incluem ácido carboxílico, ácido fórmico, ácido acético, ácido esteárico, ácido láctico, ácido maléico, ácido acrílico, ácido oleico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido ftálico, ácido malônico, ácido metacrílico, ácido oxálico, ácido isocítrico, ácido crotônico, ácido glicérico, ácido p-toluico, ácido propanoico, ácido heptanoico, ácido butanoico, ácido tartrônico, ácido nitroacético, ácido cianoacético, ácido metoxiacético, ácido fluoroacético, ácido cloroacético, ácido bromoacético, ácido dicloroacético, ácido glutárico, ácido tricloroacético, ácido málico, ácido hexanoico, ácido

trimelítico, ácido trimésico, ácido aconítico, ácido tricarbálico e ácido gálico. Em uma modalidade, o ácido orgânico é ácido acético, ácido láctico, propriônico, ácido fumárico ou ácido cítrico. Em outra modalidade, o ácido orgânico inclui três grupos funcionais de ácido carboxílico. Exemplos de ácidos orgânicos com três grupos de ácidos carboxílicos incluem ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido trimelítico, ácido trimésico, ácido tricarbálico, ácido aconítico e misturas dos mesmos. As bases conjugadas dos ácidos anteriores também estão incluídas. Em uma modalidade particular, o ácido orgânico ou base conjugada é ácido cítrico ou citrato.

[00040] A composição pode compreender qualquer quantidade adequada de ácido orgânico ou base conjugada, particularmente ácido cítrico ou citrato, até o limite de solubilidade. Por exemplo, a composição pode compreender cerca de 0,1 M ou mais, como cerca de 0,2 M ou mais, ou cerca de 0,3 M ou mais de um ácido orgânico ou base conjugada. Tipicamente, a composição compreenderá cerca de 3 M ou menos do ácido orgânico ou base conjugada, ou cerca de 2 M ou menos do ácido orgânico ou base conjugada, como cerca de 1 M ou menos, cerca de 0,8 M ou menos ou cerca de 0,5 M ou menos. As quantidades anteriores também podem ser expressas como faixas (por exemplo, cerca de 0,1 a 2 M, cerca de 0,1 a 1 M, cerca de 0,1 a 0,8 M, cerca de 0,2 a 2 M, cerca de 0,2 a 1 M, cerca de 0,2 a 0,8 M, cerca de 0,3 a 2 M, cerca de 0,3 a 1 M, cerca de 0,3 a 0,8 M, cerca de 0,3 a 0,5 M). Qualquer subfaixa também é contemplada.

[00041] O ácido orgânico ou sua base conjugada, particularmente ácido cítrico ou citrato, pode ser

fornecido por qualquer fonte adequada. Por exemplo, o citrato pode ser fornecido por ácido cítrico, um sal de citrato ou uma combinação dos mesmos. Sais adequados incluem sais de sódio, potássio, magnésio ou citrato de cálcio. Além disso, o sal citrato pode ser um sal monvalente ou um sal multivalente, como um sal citrato monobásico, dibásico ou tribásico (por exemplo, citrato mono-, di- ou tri-sódico ou citrato mono-, di- ou tri-potássio). Expressa como uma porcentagem em peso, a composição pode compreender, por exemplo, cerca de 1 a cerca de 50% ou cerca de 1 a cerca de 15% em peso (por exemplo, cerca de 2 a 7% em peso ou 3 a 5% em peso) de um produto orgânico ácido ou seu sal (por exemplo, ácido cítrico e/ou sal citrato). Em uma modalidade, a composição compreende cerca de 2 a 7% em peso ou 3 a 5% em peso de ácido cítrico e cerca de 0,1 a 1% em peso ou 0,1 a 0,5% em peso de um sal citrato (por exemplo, sal de citrato tribásico).

[00042] Em algumas modalidades, a composição está substancialmente ou completamente livre de qualquer um ou mais dos ácidos orgânicos, bases ou sais anteriores.

[00043] Em algumas modalidades, a composição compreende íons sódio, potássio, magnésio, cálcio ou uma combinação dos mesmos. Os íons podem estar presentes em uma concentração de cerca de 0,1 M ou mais, como 0,2 M ou mais, ou mesmo 0,3 M ou mais. Os íons sódio, potássio, magnésio ou cálcio podem ser fornecidos por qualquer fonte adequada, por exemplo, pelo uso de sais de sódio, potássio, magnésio ou citrato de cálcio como fonte do citrato. Em algumas modalidades, a composição é substancialmente ou

completamente livre de um ou mais (ou todos) dos íons anteriores.

[00044] A composição pode ter qualquer pH adequado, dependendo da aplicação desejada. Em algumas modalidades, a composição tem um pH de cerca de 2 a 8 (por exemplo, cerca de 2 a 7, cerca de 2 a 6, cerca de 2 a 5, cerca de 3 a 8, cerca de 3 a 7, cerca de 3 a 6, cerca de 3 a 5, cerca de 4 a 8, cerca de 4 a 7, cerca de 4 a 6, cerca de 4 a 5, cerca de 5 a 8, cerca de 5 a 7 ou cerca de 5 a 6). O pH da composição pode ser ajustado conforme necessário usando qualquer agente de ajuste de pH comum, tipicamente um ácido ou base forte (por exemplo, HCl ou NaOH).

[00045] A composição pode ainda incluir um corante, tal como um corante de qualidade alimentar, que não se degrade sob a radiação gama de esterilização ou condições de autoclave (calor/pressão) esterilizantes. Em outras modalidades, a composição é livre de corante.

[00046] A composição estéril ou esterilizável pode ainda compreender outros componentes tipicamente contidos em uma composição antimicrobiana tópica, em particular uma composição para lavagem das mãos ou preparação cirúrgica do paciente, desde que os componentes não se degradem sob condições de radiação gama esterilizante ou autoclave esterilizante (calor/pressão). No entanto, uma vantagem da composição estéril ou esterilizável é que nenhum outro componente é necessário para fornecer uma composição útil com excelente efeito antimicrobiano além do álcool e do parabeno.

[00047] Assim, por exemplo, a composição pode ainda compreender um emoliente, um agente formador de barreira ou

de filme, um espessante, um agente gelificante, um tensoativo ou agente espumante ou agentes antibióticos ou antimicrobianos adicionais (exceto álcool e parabeno), conforme descrito em relação à composição com baixo teor de álcool fornecida neste documento, desde que esses componentes não se degradem sob radiação gama esterilizante ou em condições de autoclave (calor/pressão) esterilizantes. No entanto, em algumas modalidades, a composição estéril ou esterilizável é substancial ou completamente livre de um emoliente; substancial ou completamente livre de uma barreira ou agente formador de filme; substancial ou completamente livre de um espessante; substancial ou completamente livre de um agente gelificante; substancial ou completamente livre de um tensoativo ou agente espumante; e/ou substancial ou completamente livre de antibióticos ou agentes antimicrobianos adicionais.

[00048] Em algumas modalidades, a composição estéril ou esterilizável compreende um ingrediente ativo (antimicrobiano) que consiste em (a) álcool, (b) parabeno e, opcionalmente (c) ácido cítrico ou citrato; ou um ingrediente ativo que consiste em (a) álcool e (b) parabeno. Em outra modalidade, a composição estéril ou esterilizável consiste essencialmente em (a) álcool, (b) parabeno, (c) água, opcionalmente (d) citrato e opcionalmente (e) um corante de qualidade alimentar. Ainda em outra modalidade, a composição estéril ou esterilizável consiste essencialmente em (a) álcool, (b) parabeno, (c) água e opcionalmente (d) citrato; ou a composição estéril ou esterilizável consiste essencialmente em (a) álcool, (b)

parabeno, (c) água e, opcionalmente (d) um corante de qualidade alimentar; ou a composição estéril ou esterilizável consiste essencialmente em (a) álcool, (b) parabeno e (c) água. Em qualquer uma dessas modalidades, as quantidades dos componentes (por exemplo, álcool, parabeno, citrato ou ácido cítrico) podem ser as descritas anteriormente. Uma composição que se acredita ser particularmente vantajosa compreende, consiste essencialmente em, ou consiste em (a) cerca de 20 a cerca de 80% em peso ou cerca de 50 a cerca de 75% em peso de um álcool C1-C3; (b) cerca de 0,4% em peso até o limite de solubilidade, ou cerca de 0,4 a cerca de 1% em peso, de um para-hidroxibenzoato de alquila (por exemplo, cerca de 0,1 a cerca de 0,3% em peso de propil parabeno e cerca de 0,3 a cerca de 0,7% em peso metil parabeno); com ou sem (d) cerca de 1% em peso a cerca de 15% em peso ou cerca de 1% em peso a cerca de 7% em peso de ácido cítrico (por exemplo, cerca de 3 a 6% em peso de ácido cítrico) e, opcionalmente, sal citrato (cerca de 0,2% em peso a cerca de 1,0% em peso de sal citrato); e com ou sem um corante não redox (por exemplo, corante de qualidade alimentar).

[00049] Qualquer uma das composições antimicrobianas contendo parabeno e álcool (com baixo teor de álcool e/ou composições estéreis ou esterilizáveis) fornecidas aqui pode ser formulada como um líquido, espuma ou gel e aplicada topicamente de qualquer maneira, dependendo do uso final. Por exemplo, a composição pode ser aplicada mergulhando, limpando, escovando ou pulverizando a composição sobre a pele ou ferida a ser desinfetada ou sobre a pele de uma teta a ser tratada ou protegida. As

composições, especialmente composições líquidas, podem ter qualquer viscosidade adequada. Em alguns casos, pode ser desejável usar uma composição mais espessa para que a composição seja mantida na pele por um período mais longo sem pingar. Assim, a composição pode ser formulada de modo a ter uma viscosidade mais alta, como cerca de 50 cP ou mais, cerca de 100 cP ou mais, cerca de 200 cP ou mais, cerca de 200 cP ou mais, cerca de 500 cP ou mais, cerca de 1.000 cP ou mais, cerca de 2.500 cP ou mais, ou mesmo cerca de 5.000 cP ou mais. A viscosidade da composição será tipicamente menor que cerca de 10.000 cP. Em outras modalidades, nenhum agente de aumento de viscosidade é usado. Assim, por exemplo, a composição pode ter uma baixa viscosidade (por exemplo, cerca de 5 cP ou menos, cerca de 2 cP ou menos, ou cerca de 1 cP ou menos), ou uma viscosidade semelhante à da água ou do álcool usado na composição. Viscosidade se refere à viscosidade cinemática medida na temperatura e pressão padrão (25 °C e 1 atm).

[00050] As composições aqui descritas podem ser fornecidas em qualquer recipiente adequado, como um aplicador ou recipiente configurado para ser introduzido em um aplicador. Em uma modalidade, o aplicador pode compreender um material absorvente. Por exemplo, o aplicador compreende uma porção de alça compreendendo uma câmara para alojar a composição antimicrobiana (que pode estar em seu próprio alojamento ou recipiente separado) e uma parte de aplicador compreendendo um material absorvente em comunicação fluida com a parte de alça. Um recipiente ou alojamento de fluido configurado para ser introduzido em um aplicativo pode, por exemplo, ser um recipiente vedado que

compreende pelo menos uma extremidade que pode ser aberta ou quebrável após a inserção no aplicador (por exemplo, inserção na parte da alça do aplicador). Um exemplo de um aplicador e alojamento de fluido adequado é descrito na Patente US 9.844.654.

[00051] Em outra modalidade, o recipiente é um aplicador adequado para aplicar a composição à pele da teta de um animal leiteiro. Tal aplicador pode compreender, por exemplo, uma porção de copo de tamanho e forma que permitirá que a tetina seja inserida no copo e entre em contato com a composição tópica. Em ainda outra modalidade, a composição pode ser fornecida em um recipiente (por exemplo, garrafa ou bolsa rígida ou compressível) que pode ser usada para dispensar o produto diretamente ou para fornecer produto a um distribuidor. Por exemplo, o produto pode estar em uma garrafa ou bolsa compressível ou rígida que é inserida em um distribuidor (por exemplo, um distribuidor de parede ou distribuidor portátil) do tipo usado para composições de lavagem das mãos ou composições de preparação cirúrgica do paciente.

[00052] Ainda em outras modalidades, a composição pode ser absorvida em um pano ou pano de fibra. O pano ou pano de fibra pode ser feito de qualquer material adequado, como qualquer polímero natural ou sintético. Exemplos de materiais adequados incluem, por exemplo, poliéster, polipropileno, algodão, polpa de madeira ou fibras de rayon formadas em folhas tecidas ou não tecidas.

[00053] Em algumas modalidades, o recipiente ou pano ou pano de fibra não se degrada com a aplicação de uma dose esterilizante de radiação gama ou condições de autoclave

esterilizantes. Isto é particularmente vantajoso quando utilizado com a composição estéril ou esterilizável aqui fornecida, pois toda a composição e o recipiente podem ser esterilizados de uma só vez. O recipiente ou pano ou pano de fibra pode ser selado e embalado em uma embalagem de uso único, em que a embalagem desejavelmente não se degrada com a aplicação de uma dose esterilizante de radiação gama ou condições de autoclave de esterilização.

[00054] Em outro aspecto, a divulgação fornece um método para preparar uma composição antimicrobiana estéril, conforme descrito aqui, o método compreendendo (i) fornecer uma composição esterilizável compreendendo (a) álcool, (b) parabeno e (c) água e (ii) aplicar uma dose esterilizante de radiação gama (por exemplo, cerca de 15 kGy ou mais, cerca de 17,5 kGy ou mais, cerca de 20 kGy ou mais, cerca de 22,5 kGy ou mais, cerca de 25 kGy ou mais, cerca de 27,5 kGy ou mais, cerca de 30 kGy ou mais, cerca de 32,5 kGy ou mais, ou cerca de 35 kGy ou mais) à composição para fornecer uma composição antimicrobiana estéril. A composição usada na etapa (i) pode ser qualquer composição esterilizável aqui descrita. Assim, em algumas modalidades, a composição esterilizável compreende um ingrediente ativo (antimicrobiano) que consiste em (a) álcool, (b) parabeno e, opcionalmente (c) ácido cítrico ou citrato; ou um ingrediente ativo que consiste em (a) álcool e (b) parabeno. Em outra modalidade, a composição esterilizável consiste essencialmente em (a) álcool, (b) parabeno, (c) água, opcionalmente (d) citrato e opcionalmente (e) um corante de qualidade alimentar. Ainda em outra modalidade, a composição esterilizável consiste essencialmente em (ou)

álcool, (b) parabeno, (c) água e opcionalmente (d) citrato; ou a composição esterilizável consiste essencialmente em (ou) álcool, (b) parabeno, (c) água e opcionalmente (d) um corante de qualidade alimentar; ou a composição esterilizável consiste essencialmente em (a) álcool, (b) parabeno e (c) água. Em qualquer uma dessas modalidades, as quantidades dos componentes são como descritas anteriormente.

[00055] A dose de radiação esterilizante usada deve ser suficiente para fornecer o SAL desejado (por exemplo, pelo menos 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} ou 10^{-8}). Em algumas modalidades, a composição está em um recipiente ou é adsorvida em um pano ou pano de fibra, como descrito aqui, opcionalmente em embalagem como descrito aqui. Todos os outros aspectos do método são como descritos em relação às outras composições e métodos aqui descritos.

[00056] Em modalidades preferidas, as composições descritas neste documento fornecem um efeito antimicrobiano quando aplicado à pele de um mamífero (por exemplo, um humano ou mamífero produtor de alimentos). Sem desejar estar vinculado a qualquer teoria ou mecanismo de ação específico, acredita-se que esse efeito seja principalmente o resultado da ação combinada (por exemplo, sinérgica) do para-hidroxibenzoato de alquila e álcool.

[00057] Os métodos e composições aqui descritos são úteis em relação à pele a qualquer tipo de mamífero, particularmente humanos e mamíferos produtores de alimentos, como um animal leiteiro. Por exemplo, as composições podem ser usadas para limpeza de feridas ou preparação da pele no local cirúrgico pré-operatório. A

este respeito, é aqui fornecido um método para limpar uma ferida aberta de tecido mole ou para a preparação da pele no local cirúrgico pré-operatório, o método compreendendo aplicar a composição aqui descrita na ferida ou no local cirúrgico da pele do paciente. O método pode ainda compreender esfregar a ferida ou a pele com a composição por um tempo adequado, como por cerca de 30 segundos ou mais, cerca de 60 segundos ou mais, cerca de 2 minutos ou mais, ou cerca de 3 minutos ou mais.

[00058] A composição também é útil como uma composição de lavagem das mãos. Por conseguinte, a invenção fornece um método para lavar as mãos, compreendendo aplicar a composição aqui descrita à pele das mãos, opcionalmente com a lavagem.

[00059] As composições aqui descritas também são úteis para tratar ou proteger as tetas de mamíferos produtores de alimentos suscetíveis a infecções por tetas, como mastite, e, portanto, podem ser particularmente úteis no tratamento ou proteção das tetas de vacas leiteiras. Um método de tratamento ou proteção de tetas de um mamífero produtor de alimentos compreende a aplicação da composição aqui descrita à pele da teta, tipicamente mergulhando a teta na composição. Por "tratar ou proteger", entende-se que a composição aplicada uma vez mantém ou melhora a saúde ou condição da teta, especificamente a saúde ou condição da pele da teta. Assim, por exemplo, a composição pode tratar ou proteger contra infecções, como mastite, ou tratar ou proteger contra a secagem ou rachaduras na pele da teta.

[00060] Os exemplos a seguir ilustram ainda mais a invenção, mas, é claro, não devem ser interpretados como

limitantes de seu escopo.

EXEMPLO 1

[00061] O exemplo a seguir ilustra que o álcool isopropílico, o ácido cítrico e os parabenos toleram a esterilização por radiação gama, mas o azul de metileno se degrada com a radiação gama.

[00062] Uma composição antimicrobiana compreendendo álcool isopropílico, ácido cítrico, metil parabeno, propil parabeno e azul de metileno em garrafas de HDPE foi exposta a radiação de 25 a 40 kGy, e a quantidade de cada componente detectado na solução antes e depois da radiação foi testada. O teste foi repetido após 5 meses de armazenamento. Os resultados são apresentados nas Tabelas 1 e 2, abaixo, em que "exposto" indica as amostras expostas à radiação gama e "não exposto" indica as amostras que não foram expostas à radiação gama.

[00063] Como mostrado nas tabelas, a mudança no IPA, ácido cítrico e parabenos foi insignificante, indicando que a radiação gama não degradou esses componentes. No entanto, a radiação gama degradou aproximadamente 50% do azul de metileno em solução, o que foi acompanhado por uma mudança de cor.

Tabela 1 - Mudança na % de concentração de garrafa de HDPE, T = 0 versus T = 5 meses

Amostra	% de ácido cítrico total LC		Mudança na % (não exposto versus exposto)
	Não exposto	Exposto	
HDPE	96,3	97,4	1,1
HDPE T = 5 meses	93,1	93,5	0,4
Mudança na %	-3,3	-4,0	

Amostra	IPA %		Mudança na % (não exposto versus exposto)
	Não exposto	Exposto	
HDPE	68,1	68,6	1,2
HDPE T = 5 meses	69,2	69,1	-0,1
Mudança na %	1,6	0,7	
Amostra	% de metilparabeno LC		Mudança na % (não exposto versus exposto)
	Não exposto	Exposto	
HDPE	74,8	74,5	-0,4
HDPE T = 5 meses	75,2	75,0	-0,3
Mudança na %	0,5	0,7	
Amostra	% de propilparabeno LC		Mudança na % (não exposto versus exposto)
	Não exposto	Exposto	
HDPE	74,9	74,9	0
HDPE T = 5 meses	75,3	75,2	-0,1
Mudança na %	0,5	0,4	

Tabela 2 - Mudança na % de impurezas totais de azul de metileno T = 0 versus T = 5 meses (650 nm)

Amostra	% de azul de metileno total		Mudança na % (não exposto versus exposto)
	Não exposto	Exposto	
HDPE	105,5	44,9	-57,4
HDPE T = 5 meses	93,4	47,3	-49,4

EXEMPLO 2

[00064] O exemplo a seguir demonstra um efeito antimicrobiano sinérgico entre álcool e parabenos em uma composição que é adequada para esterilização gama e tem

baixos níveis de álcool.

[00065] O efeito antimicrobiano de vários componentes da composição do Exemplo 1 foi testado individualmente e em conjunto em várias diluições. Os resultados são apresentados nas Figuras 1A a 1I, em que as caixas sombreadas não indicam resposta significativa (< 3 redução em log₁₀).

[00066] Como indicado na tabela, o IPA sozinho mostrou pouco ou nenhum efeito na solução de força de 25% v/v contra a maioria dos micro-organismos testados. Da mesma forma, parabenos, azul de metileno e citrato isoladamente mostraram pouco ou nenhum efeito em todas as concentrações testadas contra a maioria dos micro-organismos testados.

[00067] No entanto, quando combinados com apenas 15% de IPA, os parabenos com ou sem citrato mostraram efeito antimicrobiano notável contra a maioria dos micro-organismos testados (Figuras 1G a 1I).

EXEMPLO 3

[00068] O exemplo a seguir ilustra a preparação e o teste de uma composição antimicrobiana com baixo teor de álcool compreendendo álcool isopropílico, ácido cítrico e parabenos.

Solução de goma xantana

[00069] Adicionaram-se 3,5 g de goma xantana a 696,5 g de água deionizada quente (~ 60 a 75 °F (23 °C)). A composição foi misturada usando um misturador aéreo com uma lâmina do tipo capota em um eixo, a velocidade média, até que a solução homogênea foi alcançada (cerca de 20 minutos) para fornecer uma solução de goma xantana a 0,05% em peso.

Soluções de álcool e Parabeno com IPA de 3% e 4% (p/p)

[00070] Foi adicionado propilenoglicol ao metilparabeno e propilparabeno nas quantidades mostradas na Tabela 3, sem mistura. Em seguida, o ácido cítrico, a ureia e o citrato trissódico di-hidratado em quantidades necessárias para a mistura propilenoglicol/parabeno. A mistura foi agitada até se obter uma solução homogênea, isto é, sem precipitação. A quantidade indicada de IPA foi adicionada à solução enquanto se misturava continuamente. Enquanto ainda se misturava, foi adicionado à formulação o peso necessário da solução de 0,5% (p/p) de goma xantana/água DI (preparada acima). A mistura foi continuada até a solução ficar homogênea, cerca de 5 minutos. Todos os componentes sólidos foram completamente dissolvidos na solução. Enquanto se mistura continuamente, o pH da solução foi ajustado adicionando hidróxido de sódio 10 N gota a gota até o pH alvo (3,5 a 4,0) ser atingido.

Tabela 3

Componente	Alvo		Formulação (peso, g)	
	(p/p) %	(g)	4% p/p IPA	3% p/p IPA
Álcool isopropílico	4,0 ou 3,0%	20,0 ou 15,0	20,000	15,000
Ureia	2,0%	10,0	10,0035	10,0604
Propilenoglicol	20,0%	100,0	100,000	100,0228
Ácido cítrico anidro	4,35%	21,75	21,7782	21,7675
Citrato trissódico di- hidratado	0,40%	2,0	2,0606	2,0154
Metilparabeno	0,40%	2,0	2,0114	2,0162

Propilparabeno		0,17%	0,85	0,8522	0,8546
Solução de goma xantana (XG) ¹		0,50% (XG), 66,4% ou 67,4% (H ₂ O)	2,5 (XG), 332 ou 337 (H ₂ O)	335,56 ¹	340,1 ¹
10 N NaOH		~1,78	~8,9	8,96	9,0
Resultados	Peso total	100,0%	500,0	501,23	500,8
	pH	3,5 a 4,0		3,51	3,52
	Densidade (g/mL)	1,12 a 1,14		1,140	1,140

¹Foi utilizada nas formulações uma solução de goma de xantano (em água) a uma concentração final de 0,50%. As concentrações de goma xantana nas formulações finais foram < 0,50% p/p (4% p/p IPA = 0,33% p/p Goma Xantana (1,67 g); 3% p/p IPA = 0,34% p/p Goma Xantana (1,7 g)).

Resultados do teste do ponto de inflamação

[00071] Um testador de copo fechado Elcometer 6910/1 SETA flash 'Série 3' (Figura 1) com mecanismo automático de detecção de flash foi usado para medir o ponto de inflamação das soluções de acordo com o procedimento da ASTM D3278, que acompanha de perto o método de comissões de segurança de produtos de consumo 16 CFR 1500. O ASTM D3278 também é semelhante ao ASTM D93, destinado a amostras de maior volume. A solução de álcool a 4% teve um ponto de inflamação de 58 °C e a solução de álcool a 3% teve um ponto de inflamação de 64 °C.

[00072] Amostras adicionais das formulações de 4% em peso de IPA e 3% em peso de IPA foram preparadas com goma

xantana a uma concentração de 0,5% (p/p) na formulação final. Os pontos de inflamação destas formulações repetidas, utilizando o copo fechado SETA, foram de 60 °C para 4% em peso de IPA e 65 °C para 3% em peso de IPA.

Resultados do estudo exterminação MicroChem Kill

[00073] Os estudos de exterminação no tempo de suspensão foram realizados de acordo com a ASTM E2315, Avaliação da atividade antimicrobiana usando um procedimento de exterminação no tempo, que é um método de teste quantitativo projetado para avaliar alterações na população de organismos em uma suspensão líquida antimicrobiana. As formulações de 4% em peso de IPA e 3% em peso de IPA foram testadas contra *Candida h* usando tempos de contato de 1, 2 e 5 minutos. Os resultados são fornecidos na Tabela 4.

[00074] As formulações de 3% IPA e 4% IPA produziram > 3 reduções médias log10 da UFC/mL (em comparação com o controle no tempo zero) nos três momentos testados (1, 2 e 5 minutos).

Tabela 4: Resultados do estudo de exterminação por *C. albicans*

Micro-organismo de teste	Substância de teste	Tempo de contato	Repetição	CFU/ml	Media CFU/ml	Redução percentual comparada ao controle no tempo zero	Redução em Log10 comparada ao controle no tempo zero
<i>C. albicans</i>	Controle de números	Tempo zero	1	1,05E+07	1,07E+07	N/A	
			2	1,04E+07			

ATCC 10231			3	1,13E+07			
	TK-1 3% IPA	1 minuto	1	3,26E+03	3,94E+03	99,96%	3,43
			2	4,08E-03			
			3	3,75E-03			
		2 minutos	1	2,91E-03	2,89E+03	99,97%	3,57
			2	3,37E-03			
			3	2,40E-03			
		3 minutos	1	2,05E+03	2,12E+03	99,98%	3,70
			2	2,17E+03			
			3	2,14E+03			
	TK-1 4% IPA	1 minuto	1	5,20E+03	6,66E+03	99,94%	3,21
			2	6,95E+03			
			3	7,83E+03			
		2 minutos	1	4,81E-03	4,18E+03	99,96%	3,41
			2	3,89E-03			
			3	3,84E+03			
		5 minutos	1	2,87E-03	3,03E+03	99,97%	3,55
			2	3,06E-03			
3			3,17E-03				

[00075] Todas as referências, incluindo publicações, pedidos de patentes e patentes, citadas neste documento são aqui incorporadas por referência na mesma extensão como se cada referência fosse individual e especificamente indicada para ser incorporada por referência e fosse apresentada em sua totalidade neste documento.

[00076] O uso dos termos "um" e "uma" e "o/a" e semelhantes no contexto da descrição da invenção (especialmente no contexto das reivindicações a seguir) deve ser interpretado para cobrir tanto o singular quanto o plural, a menos que indicado de outra forma aqui ou

claramente contradito pelo contexto. Os termos "compreendendo", "tendo", "incluindo" e "contendo" devem ser interpretados como termos em aberto (ou seja, significando "incluindo, mas não se limitando a"), a menos que indicado de outra forma. A citação de faixas de valores neste documento visa apenas servir como um método abreviado de se referir individualmente a cada valor separado dentro do intervalo, a menos que indicado de outra forma aqui, e cada valor separado é incorporado ao relatório descritivo como se fosse aqui citado individualmente. Todos os métodos aqui descritos podem ser realizados em qualquer ordem adequada, a menos que indicado de outra forma aqui ou claramente contradito pelo contexto. O uso de todo e qualquer exemplo ou linguagem exemplar (por exemplo, "tal como") aqui fornecido, visa meramente iluminar melhor a invenção e não representa uma limitação no escopo da invenção, a menos que seja reivindicado de outra forma. Nenhuma linguagem no relatório descritivo deve ser interpretada como indicando qualquer elemento não reivindicado como essencial para a prática da invenção.

[00077] As modalidades preferidas desta invenção são descritas aqui, incluindo o melhor modo conhecido pelos inventores para realizar a invenção. Variações dessas modalidades preferidas podem se tornar aparentes para as pessoas versadas na técnica após a leitura da descrição anterior. Os inventores esperam que as pessoas especializadas empreguem essas variações conforme apropriado, e os inventores pretendem que a invenção seja praticada de outra forma que não especificamente aqui descrita. Por conseguinte, esta invenção inclui todas as

modificações e equivalentes da matéria citada nas reivindicações anexas, conforme permitido pela lei aplicável. Além disso, qualquer combinação dos elementos acima descritos em todas as variações possíveis é abrangida pela invenção, a menos que indicado de outra forma aqui ou claramente contradito pelo contexto.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição antimicrobiana caracterizada pelo fato de compreender (a) cerca de 18% ou menos de álcool e (b) um parabeno.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender adicionalmente um ácido orgânico ou sua base conjugada.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o ingrediente ativo consiste em (a) álcool, (b) um parabeno e, opcionalmente, (c) ácido cítrico ou citrato.

4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de compreender adicionalmente um agente espessante.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição consiste essencialmente em

(i) um ingrediente ativo que consiste em (a) cerca de 5% em peso ou menos de álcool, (b) um parabeno e, opcionalmente, (c) ácido cítrico ou citrato,

(ii) um ou mais espessantes, emolientes, tensoativos ou ureia, e

(iii) água.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição consiste em

(i) um ingrediente ativo que consiste em (a) cerca de 5% em peso ou menos de álcool, (b) um parabeno e, opcionalmente, (c) ácido cítrico ou citrato,

(ii) um ou mais espessantes, emolientes, tensoativo ou ureia, e

(iii) água.

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que a composição é um desinfetante para as mãos e compreende glicerina, glicol, acrilatos, polímeros cruzados de acrilato, aloe ou lanolina.

8. Composição antimicrobiana estéril ou esterilizável caracterizada pelo fato de compreender (a) álcool e (b) parabeno, e é substancial ou completamente livre de qualquer componente que se degrada com a aplicação de uma dose esterilizante de radiação gama.

9. Composição estéril ou esterilizável, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que a composição é substancial ou completamente livre de qualquer composto que se degrada com a aplicação de uma dose esterilizante de radiação gama, opcionalmente com a aplicação de pelo menos 25 KGy de radiação gama.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizada pelo fato de compreender um ácido orgânico ou sua base conjugada.

11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 10, caracterizada pelo fato de que o ingrediente ativo consiste em (a) álcool, (b) um parabeno e, opcionalmente, (c) ácido cítrico ou citrato.

12. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 11, caracterizada pelo fato de que a composição consiste essencialmente em (a) álcool, (b) parabeno, (c) água, opcionalmente, (d) citrato e, opcionalmente, (e) um corante de qualidade alimentar.

13. Composição, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 8 a 11, caracterizada pelo fato de que a composição consiste em (a) álcool, (b) parabeno, (c) água, opcionalmente, (d) citrato e, opcionalmente, (e) um corante de qualidade alimentar.

14. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 13, caracterizada pelo fato de que a composição compreende cerca de 75% ou menos de álcool, opcionalmente cerca de 30% em peso ou menos de álcool, ou opcionalmente cerca de 20% ou menos de álcool.

15. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 14, caracterizada pelo fato de que a composição compreende cerca de 5% ou mais de álcool, opcionalmente cerca de 10% ou mais de álcool.

16. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizada pelo fato de que a composição compreende pelo menos cerca de 1% de álcool.

17. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizada pelo fato de que a composição compreende cerca de 2 a 4% de álcool.

18. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizada pelo fato de que o álcool é um álcool C₁-C₆.

19. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizada pelo fato de que o álcool é etanol, álcool isopropílico, n-propanol ou uma mistura dos mesmos.

20. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizada pelo fato de que a composição tem um ponto de inflamação de 50 °C ou superior quando testada sob a norma ASTM D3278.

21. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizada pelo fato de que a composição tem um ponto de inflamação de 60 °C ou superior quando testada sob a norma ASTM D3278.

22. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizada pelo fato de que a composição produz uma eliminação logarítmica de *Candida albicans* de 3 ou superior após contato por 1 minuto usando ASTM E2315.

23. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, caracterizada pelo fato de que a composição compreende cerca de 0,1% em peso ou mais de parabeno.

24. Composição, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que a composição compreende até o limite de solubilidade do parabeno, opcionalmente 0,1 a 3% em peso de parabeno.

25. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizada pelo fato de que a composição compreende metil parabeno, etil parabeno ou uma mistura dos mesmos, a uma concentração de cerca de 0,1% a cerca de 1% em peso, opcionalmente cerca de 0,1% em peso a cerca de 0,8% em peso ou cerca de 0,1% em peso a cerca de 0,4% em peso; e butil parabeno, propil parabeno, ou uma combinação dos mesmos, a uma concentração de cerca de 0,01% a cerca de 2% em peso, opcionalmente cerca de 0,01% a cerca de 0,2% ou cerca de 0,01 a 0,19%.

26. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizada pelo fato de que a composição compreende cerca de 1% a cerca de 10% em peso de

ácido cítrico.

27. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizada pelo fato de que a composição compreende cerca de 0,2% a cerca de 1% em peso de citrato de sódio.

28. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizada pelo fato de que a composição tem um pH de cerca de 2 a cerca de 8.

29. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, caracterizada pelo fato de que a composição é substancialmente livre de azul de metileno, clorexidina ou iodo.

30. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, caracterizada pelo fato de que a composição está contida dentro de um aplicador que compreende um material absorvente.

31. Composição, de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo fato de que o aplicador compreende uma porção de alça compreendendo uma câmara para alojar a composição antimicrobiana e uma porção de aplicador compreendendo um material absorvente em comunicação fluida com a porção de alça.

32. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, caracterizada pelo fato de que a composição é absorvida em um pano ou toalhete de fibra.

33. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, caracterizada pelo fato de que a composição está em um recipiente de uso único selado que não se degrada com a aplicação de radiação gama de 25 Kgy.

34. Pano ou toalhete de fibra caracterizado pelo fato

de compreender a composição, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 29, selada em uma embalagem de uso único, em que a embalagem e o pano ou toalhete são esterilizados ou esterilizáveis.

35. Método para desinfetar uma superfície da pele, caracterizado pelo fato de compreender aplicar a composição, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 33, ou pano ou toalhete de fibra conforme definido na reivindicação 34, à superfície da pele.

36. Método, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que a superfície da pele é uma ferida aberta de tecido mole.

37. Método, de acordo com a reivindicação 35 ou 36, caracterizado pelo fato de que a superfície da pele é um local cirúrgico ou a pele das mãos de uma pessoa.

38. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 37, caracterizado pelo fato de que a aplicação compreende esfregar a superfície da pele com a composição antimicrobiana por 30 segundos ou mais.

39. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 38, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente aquecer a composição antimicrobiana antes de aplicar a composição à superfície da pele.

40. Método para preparar uma composição antimicrobiana estéril, caracterizado pelo fato de compreender

- (i) fornecer uma composição compreendendo (a) álcool, (b) parabeno e (c) água, e
- (ii) aplicar cerca de 15 kGy ou mais de radiação gama,

opcionalmente cerca de 25 KGy ou mais de radiação gama, à composição para fornecer uma composição antimicrobiana estéril.

41. Método, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que a composição fornecida na etapa (i) é substancial ou completamente livre de qualquer composto que se degrada com a aplicação de 15 kGy de radiação gama, opcionalmente 25 kGy de radiação gama.

42. Método, de acordo com a reivindicação 40 ou 41, caracterizado pelo fato de que a composição fornecida na etapa (i) é uma composição esterilizável conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 29.

43. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 40 a 42, caracterizado pelo fato de que a composição está em um recipiente fechado e a radiação gama é aplicada ao recipiente e à composição.

FIGURA 1A

Espécie de micro-organismo (ATCC #)	ZuraPrep™					70 % IPA					Ion citrato (46,1 mg/mL de ácido cítrico)						
	99% v/v Redução em Log10	75% v/v Redução em Log10	50% v/v Redução em Log10	25% v/v Redução em Log10	99% v/v Redução em Log10	75% v/v Redução em Log10	50% v/v Redução em Log10	25% v/v Redução em Log10	99% v/v Redução em Log10	75% v/v Redução em Log10	50% v/v Redução em Log10	25% v/v Redução em Log10	99% v/v Redução em Log10	75% v/v Redução em Log10	50% v/v Redução em Log10	25% v/v Redução em Log10	
<i>Burkholderia cepacia</i> (ATCC #25416)	30 segundos	5.4523	5.3274	5.4523	5.4523	5.8195	5.8195	5.8195	5.8195	0.5109	0.4884	0.6011	0.5339	0.4898	0.7078	0.7394	
	60 segundos	5.4523	5.0544	5.4523	5.4523	5.8195	5.8195	5.8195	5.8195	0.4898	0.4673	0.7078	0.7394	0.4898	0.7078	0.7394	
	120 segundos	5.4523	5.4523	5.4523	5.4523	5.8195	5.8195	5.8195	5.8195	0.7168	0.9891	1.2159	1.2973	0.7168	0.9891	1.2159	
	5 minutos	5.4523	5.4523	5.4523	5.4523	5.8195	5.8195	5.8195	5.8195	1.4964	5.1631	7.4268	7.8141	1.4964	5.1631	7.4268	7.8141
<i>Candida albicans</i> (ATCC #10231)	30 segundos	5.1866	5.1866	5.1866	0.3117	5.2014	5.2014	5.2014	5.2014	0.0449	0.1139	0.1136	0.0532	0.0449	0.1139	0.1136	0.0532
	60 segundos	5.1866	5.1866	5.1866	0.1676	5.2014	5.2014	5.2014	5.2014	0.0470	0.1271	0.1483	0.0765	0.0470	0.1271	0.1483	0.0765
	120 segundos	5.1866	5.1866	5.1866	0.3605	5.2014	5.2014	5.2014	5.2014	0.0786	0.1032	0.0999	0.0689	0.0786	0.1032	0.0999	0.0689
	5 minutos	5.1866	5.1866	5.1866	0.7297	5.2014	5.2014	5.2014	5.2014	0.0930	0.0434	0.1222	0.0844	0.0930	0.0434	0.1222	0.0844
<i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC #29212)	30 segundos	5.7877	5.7877	5.7877	5.7877	5.8472	5.8472	5.8472	5.8472	0.5441	0.6813	0.7037	0.2454	0.5441	0.6813	0.7037	0.2454
	60 segundos	5.7877	5.7877	5.7877	5.7877	5.8472	5.8472	5.8472	5.8472	0.1815	0.1425	0.7005	0.1876	0.1815	0.1425	0.7005	0.1876
	120 segundos	5.7877	5.7877	5.7877	5.7877	5.8472	5.8472	5.8472	5.8472	0.2171	0.2790	0.3503	0.1121	0.2171	0.2790	0.3503	0.1121
	5 minutos	5.7877	5.7877	5.7877	5.7877	5.8472	5.8472	5.8472	5.8472	0.4004	1.0299	0.6056	0.3670	0.4004	1.0299	0.6056	0.3670
<i>Enterococcus faecalis</i> VRE (ATCC #51299)	30 segundos	6.8492	6.8492	6.8492	6.8492	6.7404	6.7404	6.7404	6.7404	0.3273	0.7628	0.1776	0.2398	0.3273	0.7628	0.1776	0.2398
	60 segundos	6.8492	6.8492	6.8492	6.8492	6.7404	6.7404	6.7404	6.7404	0.5305	0.5405	0.2043	0.2511	0.5305	0.5405	0.2043	0.2511
	120 segundos	6.8492	6.8492	6.8492	6.8492	6.7404	6.7404	6.7404	6.7404	0.2686	0.2758	0.2876	0.4387	0.2686	0.2758	0.2876	0.4387
	5 minutos	6.8492	6.8492	6.8492	6.8492	6.7404	6.7404	6.7404	6.7404	0.1086	0.2647	0.1475	0.4496	0.1086	0.2647	0.1475	0.4496
<i>Enterococcus faecium</i> MDR, VRE (ATCC #51559)	30 segundos	6.3698	6.3698	6.3698	0.9330	6.3010	6.3010	6.3010	6.3010	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	60 segundos	6.3698	6.3698	6.3698	3.2084	6.3010	6.3010	6.3010	6.3010	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	120 segundos	6.3698	6.3698	6.3698	6.3698	6.3010	6.3010	6.3010	6.3010	0.0853	0.0051	0.0651	0.0139	0.0853	0.0051	0.0651	0.0139
	5 minutos	6.3698	6.3698	6.3698	6.3698	6.3010	6.3010	6.3010	6.3010	0.0000	0.0271	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
<i>Escherichia coli</i> (ATCC #25922)	30 segundos	6.1751	6.1751	6.1751	6.1751	5.7830	5.7830	5.7830	5.7830	0.0000	0.0346	0.0000	0.0000	0.0000	0.0346	0.0000	0.0000
	60 segundos	6.1751	6.1751	6.1751	6.1751	5.7830	5.7830	5.7830	5.7830	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
	120 segundos	6.1751	6.1751	6.1751	6.1751	5.7830	5.7830	5.7830	5.7830	0.0146	0.0000	0.0000	0.0000	0.0146	0.0000	0.0000	0.0000
	5 minutos	6.1751	6.1751	6.1751	6.1751	5.7830	5.7830	5.7830	5.7830	0.1467	0.1309	0.1309	0.1758	0.1467	0.1309	0.1309	0.1758

FIGURA 1B

Espécie de micro-organismo (ATCC #)	ZuraPrep™										70 % IPA					Ión citrato (46,1 mg/mL de ácido cítrico)				
	Tempo de exposição	99% V/V Redução em Log10	75% V/V Redução em Log10	50% V/V Redução em Log10	25% V/V Redução em Log10	99% V/V Redução em Log10	75% V/V Redução em Log10	50% V/V Redução em Log10	25% V/V Redução em Log10	99% V/V Redução em Log10	75% V/V Redução em Log10	50% V/V Redução em Log10	25% V/V Redução em Log10	99% V/V Redução em Log10	75% V/V Redução em Log10	50% V/V Redução em Log10	25% V/V Redução em Log10			
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>ozaenae</i> (ATCC #11296)	30 segundos	6.0731	6.0731	6.0731	6.0731	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000			
	60 segundos	6.0731	6.0731	6.0731	6.0731	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000			
	120 segundos	6.0731	6.0731	6.0731	6.0731	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC #15442)	5 minutos	6.0731	6.0731	6.0731	6.0731	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	2.5019	5.7181	4.5798	5.8430			
	30 segundos	5.5229	5.5229	5.5229	5.5229	5.2262	5.2262	5.2262	5.2262	5.2262	5.2262	5.2262	5.2262	5.5229	5.5229	5.5229	5.5229			
	60 segundos	5.5229	5.5229	5.5229	5.5229	5.2262	5.2262	5.2262	5.2262	5.2262	5.2262	5.2262	5.2262	5.5229	5.5229	5.5229	5.5229			
	120 segundos	5.5229	5.5229	5.5229	5.5229	5.2262	5.2262	5.2262	5.2262	5.2262	5.2262	5.2262	5.2262	5.5229	5.5229	5.5229	5.5229			
<i>Serratia marcescens</i> (ATCC #14756)	5 minutos	5.5229	5.5229	5.5229	5.5229	5.2262	5.2262	5.2262	5.2262	5.2262	5.2262	5.2262	5.2262	5.5229	5.5229	5.5229	5.5229			
	30 segundos	5.1722	5.1722	5.1722	5.1722	5.1533	5.1533	5.1533	5.1533	5.1533	5.1533	5.1533	5.1533	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000			
	60 segundos	5.1722	5.1722	5.1722	5.1722	5.1533	5.1533	5.1533	5.1533	5.1533	5.1533	5.1533	5.1533	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000			
	120 segundos	5.1722	5.1722	5.1722	5.1722	5.1533	5.1533	5.1533	5.1533	5.1533	5.1533	5.1533	5.1533	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000			
<i>Staphylococcus aureus aureus</i> (ATCC #6538)	5 minutos	5.1722	5.1722	5.1722	5.1722	5.7019	5.7019	5.7019	5.7019	5.7019	5.7019	5.7019	5.7019	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000			
	30 segundos	6.7456	6.7456	6.7456	6.7456	5.7019	5.7019	5.7019	5.7019	5.7019	5.7019	5.7019	5.7019	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000			
	60 segundos	6.7456	6.7456	6.7456	6.7456	5.7019	5.7019	5.7019	5.7019	5.7019	5.7019	5.7019	5.7019	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000			
	120 segundos	6.7456	6.7456	6.7456	6.7456	5.7019	5.7019	5.7019	5.7019	5.7019	5.7019	5.7019	5.7019	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000			
<i>Staphylococcus aureus aureus</i> MRSA (ATCC #33592)	5 minutos	6.4065	6.4065	6.4065	6.4065	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000			
	30 segundos	6.4065	6.4065	6.4065	6.4065	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000			
	60 segundos	6.4065	6.4065	6.4065	6.4065	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000			
	120 segundos	6.4065	6.4065	6.4065	6.4065	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000			
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (ATCC #12228)	5 minutos	6.4065	6.4065	6.4065	6.4065	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	5.8430	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000			
	30 segundos	5.8921	5.8921	5.8921	5.8921	5.1838	5.1838	5.1838	5.1838	5.1838	5.1838	5.1838	5.1838	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000			
	60 segundos	5.8921	5.8921	5.8921	5.8921	5.1838	5.1838	5.1838	5.1838	5.1838	5.1838	5.1838	5.1838	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000			
	120 segundos	5.8921	5.8921	5.8921	5.8921	5.1838	5.1838	5.1838	5.1838	5.1838	5.1838	5.1838	5.1838	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000			
5 minutos	5.8921	5.8921	5.8921	5.8921	5.1838	5.1838	5.1838	5.1838	5.1838	5.1838	5.1838	5.1838	5.1838	4.3058	5.4819	4.3058	5.4819			

FIGURA 1C

Espécie de micro-organismo (ATCC #)	ZuraPrep™										70 % IPA					Ion citrato (46, 1 mg/mL de ácido cítrico)				
	Tempo de exposição	99% v/v Redução em Log10	75% v/v Redução em Log10	50% v/v Redução em Log10	25% v/v Redução em Log10	99% v/v Redução em Log10	75% v/v Redução em Log10	50% v/v Redução em Log10	25% v/v Redução em Log10	99% v/v Redução em Log10	75% v/v Redução em Log10	50% v/v Redução em Log10	25% v/v Redução em Log10	99% v/v Redução em Log10	75% v/v Redução em Log10	50% v/v Redução em Log10	25% v/v Redução em Log10			
<i>Staphylococcus epidermidis</i> MRSE (ATCC #51625)	30 segundos	5.9379	5.9379	5.9379	5.9379	5.9379	5.6984	5.6984	5.6984	5.6984	5.6984	5.6984	5.6984	0.4854	0.4854	0.4854	0.4854			
	60 segundos	5.9379	5.9379	5.9379	5.9379	5.9379	5.6984	5.6984	5.6984	5.6984	5.6984	5.6984	5.6984	0.7116	0.7116	0.8351	0.8351			
	120 segundos	5.9379	5.9379	5.9379	5.9379	5.9379	5.6984	5.6984	5.6984	5.6984	5.6984	5.6984	5.6984	1.7268	1.7268	3.5252	3.5252			
	5 minutos	5.9379	5.9379	5.9379	5.9379	5.9379	5.6984	5.6984	5.6984	5.6984	5.6984	5.6984	5.6984	3.1036	3.9375	5.6984	4.6842			
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (ATCC #49619)	30 segundos	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	0.7385	0.7385	0.7385	0.7385			
	60 segundos	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	0.7668	2.5020	2.5869	0.8584			
	120 segundos	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	2.7034	4.8173	4.8173	2.4349			
	5 minutos	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	4.8173	3.8173	4.8173	4.8173	4.8173			
<i>Streptococcus pyogenes</i> (ATCC #19615)	30 segundos	5.7456	5.7456	5.7456	5.7456	5.7456	6.2219	6.2219	6.2219	6.2219	6.2219	6.2219	6.2219	0.4849	1.5952	0.7361	0.4180			
	60 segundos	5.7456	5.7456	5.7456	5.7456	5.7456	6.2219	6.2219	6.2219	6.2219	6.2219	6.2219	6.2219	0.1331	2.4763	1.5958	1.0725			
	120 segundos	5.7456	5.7456	5.7456	5.7456	5.7456	6.2219	6.2219	6.2219	6.2219	6.2219	6.2219	6.2219	0.1158	3.8710	3.0905	2.8606			
	5 minutos	5.7456	5.7456	5.7456	5.7456	5.7456	6.2219	6.2219	6.2219	6.2219	6.2219	6.2219	6.2219	0.1366	6.2219	5.5529	4.7799			

MDR = Resistente a múltiplos fármacos

VRE = *Enterococcus* Resistente à vancomicinaMRSA = *Staphylococcus aureus* Resistente à meticilinaMRSE = *Staphylococcus epidermidis* Resistente à meticilina

FIGURA 1D

Espécie de micro-organismo (ATCC #)	Tempo de exposição	Azul de metileno (0,5 mg/mL)					Metilparabeno (2,0 mg/mL)					Propilparabeno (0,5 mg/mL)				
		99% v/v Redução em Log10	75% v/v Redução em Log10	50% v/v Redução em Log10	25% v/v Redução em Log10	0% v/v Redução em Log10	99% v/v Redução em Log10	73% v/v Redução em Log10	50% v/v Redução em Log10	25% v/v Redução em Log10	0% v/v Redução em Log10	99% v/v Redução em Log10	75% v/v Redução em Log10	50% v/v Redução em Log10	25% v/v Redução em Log10	0% v/v Redução em Log10
<i>Burkholderia cepacia</i> (ATCC #25416)	30 segundos	0,1178	0,0788	0,1099	0,0900	0,0811	0,1586	0,1586	0,1451	0,0806	0,1891	0,2043	0,1571	0,1322	0,1322	0,1322
	60 segundos	0,1294	0,0950	0,0881	0,0800	0,4426	0,2255	0,2195	0,1556	0,2278	0,1938	0,1477	0,0881	0,0881	0,0881	0,0881
	120 segundos	0,1178	0,1092	0,1220	0,0575	0,0573	0,1620	0,2261	0,1205	0,1898	0,2068	0,2348	0,0631	0,0631	0,0631	0,0631
	5 minutos	0,1844	0,1828	0,1891	0,0649	0,1229	0,3339	0,2191	0,2035	0,4044	0,3062	0,2527	0,1615	0,1615	0,1615	0,1615
	30 segundos	0,0862	0,0350	0,0874	0,0488	0,0863	0,0183	0,0584	0,0727	0,1510	0,0716	0,0738	0,1225	0,1225	0,1225	0,1225
<i>Candida albicans</i> (ATCC #10231)	60 segundos	0,0862	0,0405	0,0828	0,0608	0,0273	0,0617	0,0409	0,0606	0,1184	0,0606	0,0505	0,1196	0,1196	0,1196	0,1196
	120 segundos	0,0862	0,0463	0,0752	0,0303	0,0302	0,0584	0,0627	0,0405	0,0874	0,0405	0,0771	0,0874	0,0874	0,0874	0,0874
	5 minutos	0,0920	0,1086	0,0932	0,0493	0,0627	0,0749	0,0409	0,0353	0,0862	0,062	0,0649	0,1099	0,1099	0,1099	0,1099
	30 segundos	0,1377	0,1377	0,0801	0,1174	0,0665	0,1820	0,1785	0,1442	0,1187	0,1075	0,1075	0,1075	0,1075	0,1075	0,1075
	60 segundos	0,1095	0,0916	0,0773	0,1377	0,1475	0,1318	0,1542	0,1749	0,1065	0,2076	0,1820	0,1442	0,1442	0,1442	0,1442
<i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC #29212)	120 segundos	0,0500	0,0395	0,0833	0,2433	0,0745	0,1895	0,1734	0,1509	0,1576	0,1475	0,1095	0,1218	0,1218	0,1218	0,1218
	5 minutos	0,0858	0,1645	0,0662	0,3754	0,1410	0,8143	0,1718	0,2094	0,8919	0,1929	0,1005	0,1929	0,1929	0,1929	0,1929
	30 segundos	0,1682	0,3329	0,3481	0,2937	0,2332	0,1814	0,1725	0,1266	0,1636	0,1575	0,2157	0,1883	0,1883	0,1883	0,1883
	60 segundos	0,3868	0,3678	0,3721	0,3388	0,2926	0,1743	0,2061	0,1976	0,1864	0,1839	0,1695	0,1680	0,1680	0,1680	0,1680
	120 segundos	0,4057	0,3690	0,3726	0,3398	0,2729	0,1808	0,2468	0,2287	0,2857	0,2308	0,1617	0,2178	0,2178	0,2178	0,2178
<i>Enterococcus faecium</i> MDR, VRE (ATCC #51299)	5 minutos	0,4026	0,4398	0,4316	0,4148	0,3735	0,2873	0,2325	0,3687	0,2615	0,2634	0,2338	0,2338	0,2338	0,2338	0,2338
	30 segundos	0,0600	0,0600	0,0274	0,0600	0,0355	0,0261	0,0739	0,0421	0,0405	0,0820	0,0695	0,0405	0,0405	0,0405	0,0405
	60 segundos	0,0209	0,0815	0,0600	0,0144	0,0112	0,0280	0,0709	0,0333	0,0401	0,0402	0,0340	0,0400	0,0400	0,0400	0,0400
	120 segundos	0,0315	0,0387	0,0687	0,0105	0,0151	0,0320	0,0631	0,0360	0,0125	0,0111	0,0090	0,0421	0,0421	0,0421	0,0421
	5 minutos	0,0249	0,0112	0,0609	0,0109	0,4472	0,1813	0,0739	0,0144	0,2740	0,2740	0,0630	0,0709	0,0709	0,0709	0,0709
<i>Escherichia coli</i> (ATCC #25922)	30 segundos	0,1823	0,2973	0,0609	0,3383	0,1868	0,2129	0,0800	0,0800	0,0800	0,0800	0,1208	0,1484	0,1484	0,1484	0,1484
	60 segundos	0,1809	0,2817	0,3078	0,3381	0,2129	0,1868	0,0800	0,0800	0,2790	0,2097	0,1839	0,1631	0,1631	0,1631	0,1631
	120 segundos	0,2613	0,3644	0,3469	0,2163	0,3644	0,3491	0,0800	0,0800	0,7847	0,2491	0,1637	0,2020	0,2020	0,2020	0,2020
	5 minutos	0,5123	0,9134	0,7363	0,2825	1,0068	0,4562	0,0739	0,0523	2,0864	0,3898	0,1765	0,2043	0,2043	0,2043	0,2043

FIGURA 1E

Espécies de micro-organismo (ATCC #)	Tempo de exposição	Azul de metileno (0,5 mg/mL)					Metilparabeno (2,0 mg/mL)					Propilparabeno (0,5 mg/mL)					
		99% V/V Redução em Log10	75% V/V Redução em Log10	50% V/V Redução em Log10	25% V/V Redução em Log10	25% V/V Redução em Log10	75% V/V Redução em Log10	50% V/V Redução em Log10	25% V/V Redução em Log10	99% V/V Redução em Log10	75% V/V Redução em Log10	50% V/V Redução em Log10	25% V/V Redução em Log10	99% V/V Redução em Log10	75% V/V Redução em Log10	50% V/V Redução em Log10	25% V/V Redução em Log10
<i>Klebsiella pneumoniae ozaenae</i> (ATCC #11296)	30 segundos	0,0200	0,0137	0,0062	0,0491	0,1205	0,1141	0,0300	0,0012	0,2038	0,0405	0,0000	0,0000	0,2038	0,0405	0,0000	0,0000
	60 segundos	0,0370	0,0317	0,0515	0,0824	0,1611	0,0478	0,0340	0,0005	0,2280	0,0605	0,0000	0,0000	0,2280	0,0605	0,0000	0,0000
	120 segundos	0,0491	0,0437	0,0596	0,0715	0,1364	0,0760	0,0460	0,0005	0,2549	0,0717	0,0000	0,0000	0,2549	0,0717	0,0000	0,0000
	5 minutos	0,1639	0,1015	0,0407	0,0878	0,4747	0,2364	0,0200	0,0178	0,0010	0,3275	0,0278	0,0000	0,0000	0,3275	0,0278	0,0000
	30 segundos	2,4058	1,5403	1,4214	1,0894	4,0506	1,4842	0,6144	0,7852	1,0178	1,0867	1,8729	1,0178	1,0867	1,8729	1,0178	1,0178
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC #15442)	60 segundos	2,4483	1,8377	1,0038	1,2441	4,2076	1,6537	0,5300	0,7606	1,2014	1,1494	2,2050	1,0302	1,1494	2,2050	1,0302	1,0302
	120 segundos	2,7034	1,9862	1,0075	1,2824	4,8861	1,7172	0,6100	0,8477	1,3952	1,4079	3,2597	0,9830	1,4079	3,2597	0,9830	0,9830
	5 minutos	3,1196	2,3805	1,0747	1,5658	5,2229	1,9457	0,7358	0,7630	3,1979	1,8298	5,3980	1,1355	3,1979	1,8298	5,3980	1,1355
	30 segundos	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
	60 segundos	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
<i>Serratia marcescens</i> (ATCC #14756)	120 segundos	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
	5 minutos	0,0010	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0282	0,0000	0,0138	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
	30 segundos	0,1782	0,1762	0,1835	0,2441	0,1778	0,1713	0,1720	0,1897	0,1727	0,1118	0,1651	0,1545	0,1727	0,1118	0,1651	0,1545
	60 segundos	0,1833	0,1716	0,2623	0,2485	0,2340	0,0763	0,1399	0,0794	0,2003	0,1389	0,1628	0,1664	0,2003	0,1389	0,1628	0,1664
	120 segundos	0,1866	0,1730	0,1999	0,2061	0,1798	0,1767	0,1854	0,1364	0,1605	0,1545	0,1301	0,1445	0,1605	0,1545	0,1301	0,1445
<i>Staphylococcus aureus aureus</i> (ATCC #6538)	5 minutos	0,1833	0,2496	0,2402	0,3016	0,1148	0,1132	0,1186	0,1344	0,1214	0,2186	0,2036	0,1403	0,1214	0,2186	0,2036	0,1403
	30 segundos	0,4478	0,3995	0,3166	0,3651	0,3073	0,3825	0,3322	0,3483	0,3358	0,3664	0,3383	0,3322	0,3358	0,3664	0,3383	0,3322
	60 segundos	0,3951	0,3360	0,3355	0,3178	0,3180	0,2438	0,0950	0,3881	0,3261	0,3133	0,3310	0,3334	0,3261	0,3133	0,3310	0,3334
	120 segundos	0,4212	0,4109	0,3833	0,4022	0,3788	0,3524	0,3072	0,3408	0,3664	0,3391	0,3664	0,3298	0,3664	0,3391	0,3664	0,3298
	5 minutos	0,3664	0,4212	0,3678	0,3313	0,3833	0,3768	0,3522	0,3446	0,3908	0,3495	0,3509	0,3628	0,3908	0,3495	0,3509	0,3628
<i>Staphylococcus aureus aureus</i> MRSA (ATCC #33592)	30 segundos	0,2262	0,3048	0,3829	0,3010	0,8849	0,2967	0,2553	0,1874	0,5278	0,2583	0,2325	0,2780	0,5278	0,2583	0,2325	0,2780
	60 segundos	0,2589	0,3561	0,3829	0,4501	1,0285	0,3003	0,1874	0,3318	0,4942	0,1845	0,1706	1,2293	0,4942	0,1845	0,1706	1,2293
	120 segundos	0,3010	0,2353	0,2337	0,2689	1,2109	0,2037	0,1491	0,1129	0,5954	0,2200	0,1048	0,1990	0,5954	0,2200	0,1048	0,1990
	5 minutos	0,3870	0,3825	0,3756	0,4854	1,6962	0,5072	0,3200	0,1601	1,0814	0,2139	0,2309	0,2654	1,0814	0,2139	0,2309	0,2654
	30 segundos	0,3870	0,3825	0,3756	0,4854	1,6962	0,5072	0,3200	0,1601	1,0814	0,2139	0,2309	0,2654	1,0814	0,2139	0,2309	0,2654

FIGURA 1F

Espécies de micro-organismo (ATCC #)	Tempo de exposição	Azul de metileno (0,5 mg/mL)					Metilparabeno (2,0 mg/mL)					Propilparabeno (0,5 mg/mL)						
		99% v/v Redução em Log10	75% v/v Redução em Log10	50% v/v Redução em Log10	25% v/v Redução em Log10	75% v/v Redução em Log10	99% v/v Redução em Log10	75% v/v Redução em Log10	50% v/v Redução em Log10	25% v/v Redução em Log10	99% v/v Redução em Log10	75% v/v Redução em Log10	50% v/v Redução em Log10	25% v/v Redução em Log10	99% v/v Redução em Log10	75% v/v Redução em Log10	50% v/v Redução em Log10	25% v/v Redução em Log10
<i>Staphylococcus epidermidis</i> MRSE (ATCC #51625)	30 segundos	0,1795	0,2448	0,2703	0,3358	0,3289	0,2409	0,2944	0,2389	0,2389	0,5475	0,2689	0,2305	0,2751	0,5475	0,2689	0,2305	0,2751
	60 segundos	0,2597	0,2815	0,3358	0,3431	0,5912	0,2785	0,2389	0,2082	0,5877	0,3011	0,2191	0,3181	0,5877	0,3011	0,2191	0,3181	
	120 segundos	0,2847	0,3847	0,5012	0,5392	0,6974	0,3147	0,2783	0,2783	0,6333	0,2627	0,1871	0,3251	0,6333	0,2627	0,1871	0,3251	
	5 minutos	0,2902	0,3816	0,4465	0,6501	1,0805	0,4776	0,3987	0,3776	0,7374	0,3697	0,3147	0,3044	0,7374	0,3697	0,3147	0,3044	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (ATCC #49619)	30 segundos	0,1239	0,0699	0,0340	0,0800	0,3113	0,0537	0,1577	0,0201	1,3110	0,5110	0,0520	0,0375	1,3110	0,5110	0,0520	0,0375	
	60 segundos	0,2030	0,0945	0,0905	0,0650	0,8520	0,1945	0,5175	0,0727	3,3718	1,1217	0,1844	0,0009	3,3718	1,1217	0,1844	0,0009	
	120 segundos	0,2788	0,0825	0,0153	0,0900	2,0394	0,1819	1,1577	0,0000	4,8229	3,8567	0,2914	0,0000	4,8229	3,8567	0,2914	0,0000	
	5 minutos	0,6074	0,1394	0,1777	0,0905	4,3835	0,8555	4,7259	0,0558	4,9478	4,9478	0,8591	0,0594	4,9478	4,9478	0,8591	0,0594	
<i>Streptococcus pyogenes</i> (ATCC #19615)	30 segundos	0,1774	0,2450	0,0892	0,2564	1,2271	0,6228	0,1189	0,1813	0,5891	0,3677	0,3807	0,1155	0,5891	0,3677	0,3807	0,1155	
	60 segundos	0,0989	0,2099	0,2237	0,3374	0,1099	1,9372	0,6774	0,1696	0,9536	0,2366	0,5705	0,3418	0,9536	0,2366	0,5705	0,3418	
	120 segundos	0,3321	0,4098	0,3191	0,3196	4,3477	3,7771	1,9974	0,3618	5,7456	5,7456	1,9372	0,8647	5,7456	5,7456	1,9372	0,8647	
	5 minutos	1,3098	1,7850	0,8389	0,3137	5,7456	5,7456	4,2271	1,5177	5,7456	5,7456	0,8274	3,1121	5,7456	5,7456	0,8274	3,1121	

MDR = Resistente a múltiplos fármacos

VRE = *Enterococcus* Resistente à VancomicinaMRSA = *Staphylococcus aureus* Resistente à meticilinaMRSE = *Staphylococcus epidermidis* Resistente à meticilina

FIGURA 1G

Espécie de micro-organismo (ATCC #)	Tempo de exposição	Controle No. 1, irrigação de NaCl 0,9%, USP	Controle No. 2 água purificada	Propilparabeno (1,0mg/ml) em IPA 15%	Parabenos de citratos em IPA 15%
		99% v/v Redução em Log10	99% v/v Redução em Log10	99% v/v Redução em Log10	99% v/v Redução em Log10
<i>Burkholderia cepacia</i> (ATCC #25416)	30 segundos	0,1305	0,1320	6,2488	6,2488
	60 segundos	0,0000	0,1054	6,2488	6,2488
	120 segundos	0,0000	0,2048	6,2488	6,2488
	5 minutos	0,0000	0,2564	6,2488	6,2488
<i>Candida albicans</i> (ATCC #10231)	30 segundos	0,0007	0,1050	0,7238	1,5740
	60 segundos	0,0008	0,1050	0,1347	5,1506
	120 segundos	0,1727	0,0743	0,5007	2,8750
	5 minutos	0,0774	0,0649	0,7031	3,8791
<i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC #29212)	30 segundos	0,3104	0,0000	5,8653	5,8653
	60 segundos	0,0000	0,0000	5,8653	5,8653
	120 segundos	0,2008	0,0000	5,8653	5,8653
	5 minutos	0,2037	0,0000	5,8653	5,8653
<i>Enterococcus faecalis</i> VRE (ATCC #51299)	30 segundos	0,3778	0,1849	2,5480	6,5006
	60 segundos	0,2084	0,1041	5,7473	6,5006
	120 segundos	0,2632	0,1780	6,5006	6,5006
	5 minutos	0,2490	0,1719	6,5006	6,5006
<i>Enterococcus faecium</i> MDR, VRE (ATCC #51559)	30 segundos	0,0000	0,0076	2,4443	5,8613
	60 segundos	0,0005	0,0000	3,6719	6,5603
	120 segundos	0,0006	0,0042	5,0929	6,5603
	5 minutos	0,0007	0,0047	6,5603	6,5603
<i>Escherichia coli</i> (ATCC #25922)	30 segundos	0,0000	0,1360	5,2184	5,2184
	60 segundos	0,0000	0,0000	5,2184	5,2184
	120 segundos	0,1705	0,2484	5,2184	5,2184
5 minutos	0,1885	0,2174	5,2184	5,2184	

FIGURA 1H

Espécie de micro-organismo (ATCC #)	Tempo de exposição	Controle No. 1, irrigação de NaCl 0,9%, USP	Controle No. 2, água purificada	Propilparabeno (1,0 mg/ml) em IPA 15%	Parabenos de citrato em IPA 15%
		99% v/v Redução em Log10	99% v/v Redução em Log10	99% v/v Redução em Log10	99% v/v Redução em Log10
<i>Klebsiella pneumoniae ozaenae</i> (ATCC #11296)	30 segundos	0,0000	0,0175	6,8016	6,8016
	60 segundos	0,0000	0,0000	6,8016	6,8016
	120 segundos	0,0000	0,0137	6,8016	6,8016
	5 minutos	0,0000	0,0024	6,8016	6,8016
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC #15442)	30 segundos	0,7306	1,8011	5,3061	5,3061
	60 segundos	0,7731	3,1868	5,3061	5,3061
	120 segundos	0,7565	3,1227	5,3061	5,3061
	5 minutos	0,0172	3,2366	5,3061	5,3061
<i>Serratia marcescens</i> (ATCC #14756)	30 segundos	0,0044	0,0000	5,9685	5,9685
	60 segundos	0,0137	0,0000	5,9685	5,9685
	120 segundos	0,0693	0,0000	5,9685	5,9685
	5 minutos	0,0000	0,0109	5,9685	5,9685
<i>Staphylococcus aureus aureus</i> (ATCC #6538)	30 segundos	0,0000	0,0000	4,9885	6,3979
	60 segundos	0,0000	0,0000	6,3979	6,3979
	120 segundos	0,0000	0,0000	6,3979	6,3979
	5 minutos	0,0000	0,0000	6,3979	6,3979
<i>Staphylococcus aureus aureus</i> MRSA (ATCC #33592)	30 segundos	0,3061	0,3554	2,3008	6,0543
	60 segundos	0,3408	0,3867	3,9562	6,0543
	120 segundos	0,4212	0,3965	6,0543	6,0543
	5 minutos	0,2583	0,4020	6,0543	6,0543
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (ATCC #12228)	30 segundos	0,0059	0,3883	5,5643	5,5643
	60 segundos	0,0721	0,5072	5,5643	5,5643
	120 segundos	0,0000	0,4177	5,5643	5,5643
	5 minutos	0,0051	0,5042	5,5643	5,5643

FIGURA 1I

Espécie de micro-organismo (ATCC #)	Tempo de exposição	Controle No. 1	Controle No. 2	Propilparabeno	Parabenos de citrato
		irrigação de NaCl 0,9%, USP	água purificada	(1,0 mg/mL) em IPA 15%	em IPA 15%
		99% v/v	99% v/v	99% v/v	99% v/v
		Redução em Log10	Redução em Log10	Redução em Log10	Redução em Log10
<i>Staphylococcus epidermidis</i> MRSE (ATCC #51625)	30 segundos	0,3486	0,3487	6.0100	6.0100
	60 segundos	0,3816	0,3992	6.0100	6.0100
	120 segundos	0,4022	0,3485	6.0100	6.0100
	5 minutos	0,3856	0,3697	6.0100	6.0100
	30 segundos	0,3337	0,3353	5.3375	5.4624
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (ATCC #49619)	60 segundos	0,0901	0,1048	5.4624	5.4624
	120 segundos	0,0114	0,1819	5.4624	5.4624
	5 minutos	0,0100	0,1485	5.4624	5.4624
	30 segundos	0,2073	0,0000	7.5984	7.5984
	60 segundos	0,1640	0,0000	7.5984	6.5984
<i>Streptococcus pyogenes</i> (ATCC #19615)	120 segundos	0,1858	0,5984	7.5984	7.5984
	5 minutos	0,2661	1,0653	7.5984	7.5984

MDR = Resistente a múltiplos fármacos

VRE = *Enterococcus* Resistente à vancomicinaMRSA = *Staphylococcus aureus* Resistente à meticilinaMRSE = *Staphylococcus epidermidis* Resistente à meticilina

RESUMO

**COMPOSIÇÕES ANTIMICROBIANAS DE BAIXO TEOR ALCOÓLICO E
ESTERILIZÁVEIS E USO DAS MESMAS**

Composições antimicrobianas de baixo teor alcoólico e composições antimicrobianas gama-esterilizadas ou gama-esterilizáveis compreendendo álcool e parabenos, e uso das mesmas como um agente antimicrobiano tópico.