

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 948**

51 Int. Cl.:

A61L 2/00 (2006.01)

A61L 2/16 (2006.01)

A61L 2/23 (2006.01)

A01N 33/24 (2006.01)

C07C 291/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04002991 .0**

96 Fecha de presentación: **11.02.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1447100**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.08.2004**

54 Título: **COMBINACIONES DE PRINCIPIOS ACTIVOS MICROBICIDAS Y AGENTES DESINFECTANTES PREPARADOS A PARTIR DE LAS MISMAS.**

30 Prioridad:
17.02.2003 DE 10306450

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.02.2012

73 Titular/es:
**BODE CHEMIE GMBH
MELANCHTHONSTRASSE 27
22525 HAMBURG, DE**

72 Inventor/es:
**Ostermeyer, Christiane;
Pietsch, Hanns ;
Meyer, Brigitte y
Bloss, Richard**

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

ES 2 373 948 T3

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

DESCRIPCIÓN

Combinaciones de principios activos microbicidas y agentes desinfectantes preparados a partir de las mismas.

5 La presente invención se refiere al uso de combinaciones de principios activos a base de peróxidos y terc-alquilamin-N-óxidos en calidad de agentes desinfectantes.

10 Compuestos peroxo-inorgánicos y peroxi-orgánicos – abreviados en lo que sigue también bajo el término “peróxidos” – son principios activos de actividad antimicrobiana clásicos con un amplio espectro de acción antimicrobiana: actúan de forma bactericida, fungicida, virucida y esporicida. En el libro “Praxis der Sterilisation Desinfektion Konservierung Betriebs hygiene” de Karl Heinz Wallhäußer, editorial George Thieme, Stuttgart, Nueva York, se tratan peróxidos en la 4ª edición, en las páginas 603 a 607, y en la 5ª edición, en las páginas 643 a 646. Allí se mencionan peróxido de hidrógeno, peróxido de dibenzoilo y perborato sódico.

15 Otros peróxidos utilizados habitualmente en el sector de los agentes desinfectantes son ácido peracético (5ª edición, pág. 511), mono-persulfatos y peroxodisulfatos así como mono-perftalato de magnesio. Estos principios activos se utilizan para diferentes fines: particularmente, el mono-perftalato de magnesio, debido a su elevada actividad en unión con una extraordinaria compatibilidad con los materiales, compatibilidad con la piel o incluso compatibilidad con la mucosa y las heridas, es adecuado para todo tipo de desinfecciones: desinfección de superficies, desinfección de instrumentos, desinfección de las manos, piel, mucosas y heridas. Por lo tanto, mono-perftalato de magnesio es también superior al ácido peracético, el cual, ciertamente, es esencialmente más potente en relación con su actividad, pero con respecto a su corrosividad y su olor presenta claras desventajas.

20 En la memoria de patente europea EP 0 818 950 se reivindican concentrados de agentes desinfectantes con un contenido en perácidos orgánicos y/o sus sales para la desinfección de superficies y/o instrumentos.

25 En la memoria de publicación alemana DE 195 08 827 se reivindican agentes desinfectantes de heridas y de mucosas con un contenido en mono-perftalato de magnesio.

30 En el documento DOS 197 24 102 se reivindican agentes para la descontaminación rápida de la piel y las manos con mono-perftalato de magnesio.

35 En el documento DOS 198 08 962 se reivindican combinaciones de peróxidos con sales de alquiltiuronio y/o sales de α,ω -alquilenditiuronio. Estas combinaciones tienen el inconveniente de que las sales de tiuronio solamente son estables en un medio ácido o neutro y son difícilmente solubles en agua. Microemulsiones preparadas a partir de ellas dejan residuos difícilmente solubles en los instrumentos médicos.

40 En el documento EP 0 873 687 se reivindican preparados a base de perácido y terc-N-alquilaminóxidos. Inconvenientes esenciales del perácido son su desagradable olor y la gran corrosividad que solamente puede ser suprimida de forma incompleta mediante agentes anticorrosivos.

45 Con todo el despliegue de la actividad, los peróxidos muestran, sin embargo, una debilidad de acción en relación con el efecto contra hongos y levaduras. Ciertamente, existe una actividad, pero para una reducción de la misma intensidad de hongos y levaduras se requieren concentraciones esencialmente mayores que en el caso de bacterias. Con el fin de poder cubrir todo el espectro de gérmenes, incluidos los hongos y levaduras, los agentes desinfectantes sobre una base de peróxido deben contener, por lo tanto, elevadas concentraciones de principio activo que son suficientes para hongos y levaduras, pero que están sobredosificadas para los restantes gérmenes.

50 En el documento EP 0 873 687 se reivindican combinaciones de ácido peracético, ácido acético, peróxido de hidrógeno, aminóxido y tensioactivos. El aminóxido sirve como el denominado principio activo remanente que debe garantizar la actividad del preparado después de la evaporación del ácido peracético.

El documento DE 4331942 A1 da a conocer composiciones para la purificación y desinfección que contienen peróxido y alquildimetilaminóxidos.

55 Todos los ensayos para combinar mono-perftalato de magnesio con principios activos fungicidas - tales como, p. ej.,

sales de tiouronio o compuestos de amonio cuaternario - han fracasado hasta la fecha. Constantemente se formaban aductos insolubles. Ciertamente, éstos se podían dispersar en agua mediante tensioactivos adecuados, pero los preparados acuosos obtenidos de esta manera (“disoluciones de uso”) eran turbios y, por lo tanto, no eran aceptados por los usuarios. Además, las disoluciones de uso dejaban sobre las superficies residuos insolubles, y la actividad de estos preparados se había reducido con respecto a mono-perftalato de magnesio (y no se había incrementado como se esperaba).

Por lo tanto, misión de la presente invención era proporcionar una combinación mejorada de principios activos para el uso como agentes desinfectantes.

Fue sorprendente y no previsible para el experto en la materia que el uso de combinaciones de principios activos con las características de la reivindicación 1 eliminara los inconvenientes del estado conocido de la técnica.

Era particularmente sorprendente que los terc-alkilamióxidos de acuerdo con la invención no formaran aductos insolubles algunos con mono-perftalato de magnesio. Asimismo, era sorprendente que inmediatamente se manifestara una mejora de la actividad frente a hongos - tales como, p. ej., contra *Candida albicans* - y no sólo después de un cierto tiempo (p. ej. después de una descomposición del peróxido).

Terc-alkilaminóxidos preferidos de acuerdo con la invención son N,N-dimetillaurilamin-N-óxido, N,N-dimetilmiristilamin-N-óxido, N,N-dimetilpalmitilamin-N-óxido, N,N-dimetilestearilamin-N-óxido, N,N-dimetiloleilamin-N-óxido, 4-decilmorfolin-N-óxido, 4-dodecilmorfolin-N-óxido, 4-tetradecilmorfolin-N-óxido, 4-hexadecilmorfolin-N-óxido, 4-oleilmorfolin-N-óxido, así como los correspondientes compuestos de N,N-dietilo. Los aminóxidos pueden utilizarse individualmente o en forma de mezclas. Ventajosas en el sentido de la presente invención son particularmente también mezclas usuales en el comercio de diferentes longitudes de cadena.

La relación de terc-alkilaminóxido a peróxido puede elegirse, en principio, de forma arbitraria. Sin embargo, es ventajoso en el sentido de la presente invención que predomine la porción del peróxido. Ventajosamente, la relación de terc-alkilaminóxido a peróxido se elige tal como 0,5:99,5 a 15:85.

Para la preparación de agentes desinfectantes a base de las combinaciones de principios activos de acuerdo con la invención pueden utilizarse, como otros componentes ventajosos, ante todo tensioactivos y aglutinantes. Tensioactivos preferidos de acuerdo con la invención son las sales sódicas de sulfonatos orgánicos y ésteres del ácido sulfúrico - tales como, p. ej., alkilsulfato de sodio, alkilsulfonatos de sodio - derivados del ácido benceno-, tolueno-, cumeno-, xileno-sulfónico, isetionatos, naftalinsulfonatos, alkilarilsulfonatos, alkilétersulfatos, sulfosuccinato de dioctilo, monoéster sulfosuccinato-EO-decanol, -dodecanol, la sal disódica del nonilfenol etoxilado, semiésteres del ácido sulfosuccínico, sarcosinatos, tauratos o taurinatos.

Se prefieren también tensioactivos no iónicos tales como los derivados de óxido de etileno u óxido de propileno de alcoholes o ácidos carboxílicos alifáticos o alifáticos/aromáticos mixtos.

Coadyuvantes adicionales ventajosos son aglutinantes tales como derivados de celulosa y similares.

En una forma de realización ventajosa, el agente desinfectante utilizado de acuerdo con la invención se compone en un 60 a 85% en peso de mono-perftalato de magnesio, en un 0,5 a 20% en peso de aminóxido y en un 0 a 20% en peso de demás componentes tales como, p. ej., tensioactivos o aglutinantes, refiriéndose los datos en porcentaje en cada caso al peso total del agente desinfectante.

Agentes desinfectantes ventajosos a base de las combinaciones de principios activos utilizadas de acuerdo con la invención son preparados anhidros (concentrados) en forma de granulado anhidro, nódulos o comprimidos los cuales, inmediatamente antes de ser utilizados, se disuelven en agua y, a continuación, se utilizan como disolución acuosa para el uso. La concentración de principio activo en las disoluciones acuosas para el uso se encuentra, de acuerdo con la invención, entre 0,05 y 5% en peso, preferiblemente entre 0,1 y 1,0% en peso de la combinación de principios activos, referida al peso total de la disolución de uso.

Los preparados anhidros se pueden conservar (almacenar) durante varios años a la temperatura ambiente y en un envase estanco al agua, las disoluciones acuosas para el uso conservan su actividad durante aproximadamente 8 a

24 horas.

Por "anhidro" se entiende, en el sentido de la presente invención, que a los preparados no se les agrega agua de ningún tipo, sino que el agua es arrastrada en los preparados únicamente como "impureza" a través de las materias primas utilizadas, de modo que aparte de agua cristalina, en los peróxidos no debería estar presente en los preparados agua de ningún tipo.

La gran ventaja del uso de acuerdo con la invención es el amplio espectro de acción y la extraordinaria compatibilidad, tanto con respecto a la piel humana como también con respecto a los materiales más diversos. Por lo tanto, agentes desinfectantes a base de la presente invención son muy ampliamente aplicables, en particular como agentes desinfectantes de las manos, piel, mucosas o heridas, como agentes desinfectantes de las lentes de contacto, como agentes desinfectantes de superficies y/o como agentes desinfectantes de instrumentos.

Los siguientes Ejemplos sirven para describir la invención, naturalmente sin que se prevea limitar la invención a estos Ejemplos. Todos los datos cuantitativos, porciones y proporciones porcentuales se refieren, en la medida en que no se indique de otro modo, al peso y la cantidad total o al peso total de los preparados.

Ejemplos:

Ejemplos 1-5

Se prepararon las siguientes combinaciones de principios activos mediante mezcla de disoluciones acuosas:

Ejemplo	Comparativo	1	2	3	4	5
MMPP	100%	90%	75%	50%	25%	5%
Barlox 12	-	10%	25%	50%	75%	95%

MMPP = monoperftalato de magnesio
Barlox 12 = N-dodecil-N,N-dimetil-N-óxido

De estas mezclas se prepararon disoluciones diluidas (con concentraciones de principio activo de 0,01% en peso, 0,025% en peso y 0,05% en peso, en cada caso referido al peso total de la disolución diluida, véase más abajo), y la actividad microbicida se examinó con ayuda del test de suspensión cuantitativo según los métodos convencionales de la DGHM (Sociedad Alemana para Higiene y Microbiología) para el examen de procedimientos químicos de desinfección del 1 de septiembre de 2001. Como gérmenes de ensayo se utilizaron:

- Staphylococcus aureus ATCC6538
- Escherichia coli K 12 ATCC 10538
- Enterococcus hirae ATCC 10451
- Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442 y
- Candida albicans ATCC 10231

Resultados

Staphylococcus aureus, factores de reducción, tiempo de actuación 30 / 60 minutos						
Conc./Ejemp.	Comparativo	1	2	3	4	5
0,01%	0,2 / 0,27	0,09 / 0,31	0,19 / 0,68	0,16 / 0,27	0,09 / 0,50	0,12 / 0,16
0,025%	0,29 / 0,72	0,24 / 0,44	0,26 / 0,34	0,89 / 4,03	1,14 / 2,75	1,09 / 1,97
0,05%	0,61 / 3,05	4,39 / 4,81	3,24 / 4,81	3,6 / 4,54	3,21 / 5,11	1,91 / 3,43

Los mismos valores se obtuvieron también para Escherichia coli, Enterococcus hirae y Pseudomonas aeruginosa.

Candida albicans, factores de reducción, tiempo de actuación 30 / 60 minutos						
Conc./Ejemp	Comparativo	1	2	3	4	5
0,1%	0,66 / 0,57	3,96 />4,95	>5,04 />4,95	>5,04 />4,95	>5,04 />4,95	>5,04 />4,95
0,25%	0,74 / 0,68	>5,04 />4,95	>5,04 />4,95	>5,04 />4,95	>5,04 />4,95	>5,04 />4,95
0,5%	1,59 / 4,65	>5,04 />4,95	>5,04 />4,95	>5,04 />4,95	>5,04 />4,95	>5,04 />4,95
0,75%	>5,04 />4,95	>5,04 />4,95	>5,04 />4,95	>5,04 />4,95	>5,04 />4,95	>5,04 />4,95

Ejemplo 6

Se prepararon granulados con las siguientes composiciones:

	Ejemplo	Comparativo
5	Mono-perftalato de magnesio	80
	Barlox 12	1,5
	Marlipal 0 13/90	1,5
10	Marlon ARL	7,0
	Cumolsulfonato de sodio	8,84
	Wallocel MW 6000 GB	1,16

De estos granulados se prepararon disoluciones acuosas (con concentraciones de principio activo de 0,1% en peso, 0,25% en peso y 0,5% en peso, en cada caso referido al peso total de la disolución acuosa, véase más abajo) y, como precedentemente, se examinó la actividad frente a Staphylococcus aureus y Candida albicans.

Resultados

Factores de reducción de Staphylococcus aureus, 5 min / 30 min / 60 min		
Concentración	Ejemplo 6	Comparativo
0,5%	1,54 / >5,73 / >5,21	1,76 / >5,73 / >5,21
0,1%	>5,63 / >5,73 / >5,21	>5,63 / >5,73 / >5,21
0,25%	>5,63 / >5,73 / >5,21	>5,63 / >5,73 / >5,21

Factores de reducción de Candida albicans, 5 min / 30 min / 60 min		
Concentración/Ejemplo	Ejemplo 6	Comparativo
0,25%	0,04 / 1,71 / 4,43	0,04 / 1,10 / 1,65
0,5%	0,06 / >4,41 / >4,41	0,01 / 0,08 / 0,21

Para verificar la estabilidad, los granulados se almacenaron durante 6 meses a la temperatura ambiente y acto seguido se determinó el contenido en peróxido.

Resultado: el contenido en peróxido se mantuvo constante.

REIVINDICACIONES

- 1.- Uso de composiciones de principios activos a base de
(a) terc-alkilaminóxidos de la fórmula general $(R^1)(R^2)(R^3)N-O$,
en donde
5 R^1 es una cadena de alquilo con 8 a 18 átomos de carbono, que puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada, y
 R^2 y R^3 son grupos metilo o etilo, y
(b) peróxidos en calidad de agente desinfectante,
10 caracterizado porque como peróxido se elige mono-perftalato de magnesio.
- 2.- Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque la relación ponderal de peróxido a terc-alkilamin-N-óxido se elige en el intervalo de 99,5 a 0,5 hasta 0,5 a 99,5, preferiblemente entre 99,5 a 0,5 y 85 a 15.
- 3.- Uso según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el agente desinfectante se proporciona como preparado anhidro en forma de granulado, nódulos o comprimidos y se disuelve en agua inmediatamente antes del uso y, a continuación, se utiliza como disolución acuosa para el uso.
- 15 4.- Uso según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R^1 representa una cadena de alquilo con 10 a 18 átomos de carbono, lineal o ramificada, saturada o insaturada.
- 20 5.- Uso según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el agente desinfectante se compone en un 60 a 85% en peso de mono-perftalato de magnesio, en un 0,5 a 20% en peso de aminóxido y en un 0 a 20% en peso de demás componentes tales como, p. ej., tensioactivos o aglutinantes.
- 25