

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 440**

51 Int. Cl.:
A01N 31/02 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/41 (2006.01)
A61K 8/43 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04700579 .8**
96 Fecha de presentación: **07.01.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1581052**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.10.2005**

54 Título: **Una formulación emoliente de alcohol para desinfectar la piel**

30 Prioridad:
08.01.2003 US 338457

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.10.2012

73 Titular/es:
BECTON DICKINSON AND COMPANY (100.0%)
ONE BECTON DRIVE
FRANKLIN LAKES, NEW JERSEY 07417-1880, US

72 Inventor/es:
HOANG, MINH QUANG y
HUNT, DONALD EDWARD

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 389 440 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

Una formulación emoliente de alcohol para desinfectar la piel.

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una composición antimicrobiana para uso como un desinfectante emoliente de la piel a base de alcohol que no irritará o secará la piel. Las formulaciones desinfectantes de la piel de la presente invención son particularmente útiles en la profesión del campo de la salud como una preparación para el cuidado de manos o como cepillado quirúrgico que no requiere una aplicación emoliente secundaria.

Descripción de la técnica relevante

- 10 El lavado de manos de los profesionales del campo de la salud es un componente esencial de las actividades para el control de las infecciones. Los profesionales del campo de la salud que se ocupan del cuidado de pacientes se lavan las manos para controlar la propagación de la infección de paciente a paciente y los procedimientos quirúrgicos transcurren de manera rutinaria con cepillado de manos quirúrgico y preparación de la piel en el preoperatorio del paciente.

- 15 Los procedimientos para el lavado de manos se llevan a cabo de diferentes formas. Muchos procedimientos incluyen un jabón en pastilla antimicrobiano común, un agente de preparación al preoperatorio a base de alcohol para desinfectar la piel, o alcohol de 90°. El uso repetido de estos procedimientos provoca que las manos se vuelvan ásperas, secas y agrietadas.

- 20 La mayoría de los limpiadores para cepillado disponibles comercialmente incluyen detergentes y un agente antimicrobiano o un preservativo. Ejemplos de los agentes antimicrobianos o preservativos incluyen formulaciones yodadas, yodóforos, compuestos fenólicos tal como paraclorometaxilenol y hexaclorofeno y bis-biguanidas tal como gluconato de clorhexidina (CHG).

- 25 El documento WO-A-01/41567 describe una composición antimicrobiana que comprende un alcohol, una cantidad eficaz de un compuesto de amonio cuaternario catiónico, fenoxietanol, y opcionalmente un compuesto de biguanida y una cantidad eficaz de un sistema tensioactivo, comprendiendo el sistema un tensioactivo distinto de tensioactivos aniónicos.

- 30 El documento US-A-6 110 908 describe una formulación antiséptica para aplicación tópica sobre la piel de un animal, que comprende un alcohol antimicrobiano elegido entre el grupo que consiste en etanol, isopropanol, n-propanol y sus mezclas, un lípido antimicrobiano elegido entre el grupo que consiste en ácidos grasos libres que tienen de seis a diez y ocho carbonos, monolaurato de glicerol y sus mezclas y piritiona de cinc.

- El documento EP-A-0689767 describe una formulación para desinfectar la piel para uso como un agente para lavar la piel, que comprende un alcohol, un copolímero en bloque, un tensioactivo espumante, un emulsionante, un agente limpiador, un polialquilenglicol, un emoliente y agua que se describe por proporcionar una eficacia antimicrobiana sobre la piel.

- 35 Aunque en general el alcohol es reconocido por sus eficaces propiedades desinfectantes, no se usa directamente sobre la piel o en formulaciones para cepillado ya que es un agente desengrasante. Cuando se aplica alcohol sobre la piel humana, la vuelve seca, a menudo desarrollando una piel agrietada y rajada. Además, es difícil formular una solución detergente con alcohol que haga espuma como los jabones y detergentes comunes cuando se usan con agua. Sin embargo, debido a las propiedades desinfectantes del alcohol, es deseable producir una formulación para desinfectar la piel con alcohol que sea suave y delicada con la piel, y eficaz en el control de las poblaciones de microorganismos de la piel.

Sumario de la invención

- 45 La presente invención es una formulación para desinfectar la piel que proporciona una eficacia antimicrobiana y es suave y delicada con la piel humana. La formulación para desinfectar la piel comprende deseablemente un alcohol, un agente espesante, un preservativo, un emulsionante, un humectante y/o emoliente y agua.

Preferentemente, la formulación para desinfectar la piel puede comprender además un colorante o una fragancia.

En particular, la presente invención proporciona lo siguiente:

1. Una composición antimicrobiana que comprende:

- 50 a) un alcohol elegido entre el grupo que consiste en alcohol etílico, alcohol isopropílico y alcohol *n*-propílico y sus mezclas en una cantidad de 60 a 95 por ciento en peso de la composición total;

- b) un preservativo en una cantidad de 0,001 a 5,0 por ciento en peso de la composición total, en la que el preservativo es uno de los compuestos elegidos entre el grupo que consiste en paraclorometaxilenol, fenoxietanol, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, gluconato de clorohexidina, diacetato de clorohexidina, hexetidina, triclosán;
- 5 c) un agente espesante en una cantidad de 0,01 a 3 por ciento en peso de la composición total en la que dicho agente espesante es hidroxipropilmetil-celulosa;
- d) un humectante y/o emoliente en una cantidad de 0,005 a 5,0 por ciento en peso de la composición total, en la que dicho humectante y/o emoliente es uno o más de los compuestos elegidos entre el grupo que consiste en aceite mineral, dimeticona, glicerina, palmitato de isopropilo, propilenglicol, vaselina, y escualeno;
- 10 e) un emulsionante catiónico en una cantidad de 0,01 a 3 por ciento en peso de la composición total en la que el emulsionante catiónico se elige entre
- (i) una solución activa al 25% de behenil-trimonio-metosulfato en alcohol de cetearilo,
- (ii) un concentrado que consiste en alcohol de cetearilo, aceite de castor PEG-40, cloruro de estearalconio, y
- 15 (iii) una combinación de (i) e (ii);
- f) agua en una cantidad de 6 a 30 por ciento en peso.
2. La composición del ítem 1, en la que el preservativo es una mezcla de cloruro de bencetonio de 0,02 a 1,0 por ciento en peso y cloruro de benzalconio de 0,02 a 1,0 por ciento en peso y gluconato de clorohexidina de 0,01 a 2,0 por ciento en peso.
- 20 3. La composición del ítem 1, que contiene adicionalmente una cantidad eficaz de urea de diazolidinilo y 3-yodo-propinilbutil-carbamato.
4. La composición del ítem 3, en la que la cantidad total de urea de diazolidinilo y 3-yodo-propinilbutil-carbamato es de 0,05 a 0,5 por ciento en peso.
- 25 5. La composición del ítem 3, que contiene adicionalmente una cantidad eficaz; metil-parabeno, propil-parabeno, y propilenglicol.
6. La composición del ítem 5, en la que la cantidad total de urea de diazolidinilo, metil-parabeno, propil-parabeno y propilenglicol es de 0,05 a 2,0 por ciento en peso.
- 30 7. Un método para desinfectar un sustrato que comprende la etapa de aplicar al sustrato una cantidad eficaz de la composición antimicrobiana de cualquiera de los ítems 1 a 6.
8. El método del ítem 7, en el que el sustrato es la mano.

Las formulaciones para desinfectar la piel de la presente invención son útiles para proporcionar una eficacia antimicrobiana sustancial y sorprendentemente, no proporciona ningún efecto irritante sustancial en la piel a la vista del componente alcohol de las formulaciones.

35 Otro atributo de la formulación para desinfectar la piel es su habilidad para no secar la piel.

Otra ventaja de la formulación para desinfectar la piel es la compatibilidad con otros productos de gluconato de clorohexidina, que mejora la actividad antimicrobiana de ambas formulaciones al reducir además la flora microbiana del sustrato.

40 Otra ventaja de las formulaciones para desinfectar la piel de la presente invención es el potencial para proporcionar una actividad residual a largo plazo sobre la piel del solicitante para evitar que el crecimiento bacteriano vuelva a niveles iniciales de población normal de la flora de la piel.

45 Las formulaciones para desinfectar la piel de la presente invención desinfectarán la piel mientras también proporcionan emolencia a la piel. Además, las formulaciones para desinfectar la piel de la presente invención pueden emplearse también como un lavado de manos con propósito general para descontaminar las manos de los profesionales del campo de la salud antes de examinar cualquier paciente.

50 Los profesionales del campo de la salud llevan a cabo un procedimiento de cepillado de las manos rutinario varias veces al día. Las soluciones para el cepillado usados típicamente y/o comúnmente contienen compuestos químicos tal como yodo, gluconato de clorohexidina (CHG), PCMX y hexaclorofeno. Todos estos compuesto químicos desinfectan la piel a la vez que se unen a la piel, proporcionando de este modo una actividad persistente. Los profesionales del campo de la salud pueden usar también la formulación para desinfectar la piel de la presente

invencción durante todo el día. Puesto que los profesionales del campo de la salud se cepillan y se lavan las manos varias veces al día, los compuestos químicos pueden acumularse sobre su piel y acumularse durante todo el día. El uso pretendido de la presente invencción incluye el enjuagado de las manos y antebrazos con agua para retirar cualquier acumulación química residual. Además la formulación para desinfectar la piel de la presente invencción sería ideal para ambos usos rutinarios durante todo el día y como un lavado final antes de abandonar el lugar del trabajo.

Sorprendentemente, las formulaciones de la presente invencción proporcionan unas propiedades para desinfectar la piel sustancialmente eficaces con el uso de alcohol en las formulaciones al igual que ser suaves y delicadas para la piel, y sustancialmente eficaces contra los microorganismos. Las formulaciones antimicrobianas de la presente invencción son empaquetadas típicamente en un envase. Típicamente, se usa una bomba de pie para crear una presión mayor dentro del envase cerrado. La diferencia de presión positiva por las paredes del envase da como resultado que la solución sea forzada por una pajita para la administración de la solución. Tal fórmula debe satisfacer además ciertos requerimientos físicos, que incluyen: viscosidad dentro del intervalo 0,1-2,5 Pa.s (100-2500 cps); alcohol como un ingrediente activo dentro del intervalo de 60-95% p/p; y agentes antimicrobianos en un intervalo preservativo de 0,001-5,0% p/p. Además, la formulación debe ser eficaz y no irritante cuando se usa. Con estos parámetros en mente la presente invencción proporciona un cepillado con alcohol con más de 60% de alcohol que es eficaz contra los microorganismos y causa una reducción bacteriana rápida.

Descripción detallada

La formulación para desinfectar la piel de la presente invencción comprende un alcohol, un agente espesante, un emulsionante, un preservativo, un humectante y/o emoliente y agua. Las formulaciones para desinfectar la piel pueden comprender además una fragancia y/o un colorante.

Un alcohol se usa preferentemente en las formulaciones para desinfectar la piel debido a las propiedades bactericidas inherentes. Generalmente, una concentración de alcohol del 60% es un agente germicida eficaz. Mata bacterias gram-positivas, gram-negativas, hongos, moho y una variedad de virus. La potente actividad del alcohol contra los microorganismos se debe a su desnaturalización de proteínas y enzimas y deshidratación celular. Típicamente, cuanto más concentrada es la solución del alcohol más potente es el efecto antimicrobiano. Sin embargo, el aumento de la concentración de alcohol tiene el efecto nocivo de incrementar el nivel del efecto irritante sobre la piel de los trabajadores del campo de la salud alud que usan la solución. Sorprendentemente, la presente invencción describe una formulación con una concentración de alcohol de 70% sin un aumento en la irritación de la piel.

Un alcohol para usar en la formulación para desinfectar la piel incluye, pero no se limita a, alcohol isopropílico, etanol y alcohol *n*-propílico.

El alcohol preferido para usar en las formulaciones para desinfectar la piel es isopropanol y etanol. Preferentemente, el alcohol etílico puede estar presente en la formulación para desinfectar la piel en una cantidad de 60 a 95 por ciento en peso, y más preferentemente del 70 por ciento en peso.

Los agentes espesantes se usan en las formulaciones para desinfectar la piel para ajustar la viscosidad y estabilidad de las formulaciones. Generalmente, debido al uso de alcohol como disolvente, el agente espesante típico de la presente invencción permanece soluble en concentraciones de alcohol hasta al menos 70%. Los agentes espesantes usados en la presente invencción son polímeros catiónicos. Los agentes espesantes catiónicos típicos incluyen materiales celulósicos tal como almidón, methocel (éteres de metil-celulosa) e hidroxixelulosa.

Se cree que los espesantes hidrófobos proporcionan composiciones de celulosa que mejoran la actividad biocida de la composición debido a la cantidad mínima de agua absorbida de la composición durante el procedimiento de espesamiento. Los espesantes que son menos hidrófobos pueden causar que las formulaciones para desinfectar la piel se enturbien o se vuelvan lechosas porque las formulaciones para desinfectar la piel pueden precipitar si no hay suficiente agua en la composición.

Un agente espesante adecuado, para formulaciones para desinfectar la piel es hidroxipropilmetil-celulosa, METHOCEL® (una marca de Dow Chemical Company, Midland, Mich.) vendido por Dow Chemical Company. El espesante METHOCEL® es hidroxipropilmetil-celulosa al 91% que se disuelve en solución acuosa de alcohol, es no iónico, y es un agente de retención en agua altamente eficaz.

Preferentemente, el agente espesante puede estar presente en las formulaciones para desinfectar la piel en una cantidad de 3 por ciento en peso y más preferentemente al 1 por ciento en peso.

Se usa típicamente un emulsionante en las formulaciones para desinfectar la piel para dispersar emolientes oleosos en solución acuosa. De manera más importante, un emulsionante es un solubilizante.

Un emulsionante catiónico adecuado para la formulación para desinfectar la piel es Incroquat Behenyl® (marca de Croda, Inc., Parsippany, NJ) vendido por Croda, Inc. Incroquat Behenyl® es un compuesto de una solución activa al 25% de behenil-trimonio-metosulfato en alcohol cetearílico y está disponible en forma de escamas/pastel. El

polímero catiónico es un agente acondicionante muy activo y se une a la piel a través de la carga negativa nativa de la piel.

5 Un segundo emulsionante adecuado disponible en Croda, Inc., es Incroquat CR Concentrate, que consiste en alcohol cetearílico, aceite de castor PEG-40, y cloruro de estearalconio. El Incroquat CR Concentrate es una parte ayudante de la formulación y una parte acondicionante y autoemulsionante. Incroquat CR Concentrate producirá una sensación cremosa, mientras se enjuaga y acondiciona eficientemente.

Una combinación de estos dos emulsionantes catiónicos es preferida. La combinación proporciona una sensación de suavidad y neutraliza la carga estática de la piel especialmente cuando se usa junto con palmitato de isopropilo, o Incroquat B 65C® o Incroquat CT30®, todos disponibles en Croda, Inc.

10 El alcohol es un excelente agente antimicrobiano y preservará muy bien la formulación para desinfectar la piel. Sin embargo, cuando la formulación se aplica sobre la piel, el alcohol se evaporará después de un periodo de tiempo. Así, se debe añadir una pequeña cantidad de agente antimicrobiano orgánico no volátil a la formulación para desinfectar la piel para preservar el efecto antimicrobiano de la formulación durante un periodo largo de tiempo.

15 El preservativo se elige de modo que no afecte las propiedades físicas y químicas deseables de la piel humana. Un preservativo elegido apropiadamente mantiene la estabilidad en las condiciones de uso y almacenamiento (pH, temperatura, luz, etc), para un periodo de tiempo requerido. También prevendrá el crecimiento de microbios y/o es eficaz matando microbios para lograr un efecto antimicrobiano continuado.

20 Un preservativo adecuado puede elegirse de la clase de los fenólicos tal como paraclorometaxilenol, o bisbiguanidas tal como CHG, diacetato de clorohexidina o clase Quaterium tal como cloruro de bencetonio, cloruro de benzalconio. Hexetidina, Germaben II®, Kathon CG®, Triclosan son agentes antimicrobianos que pueden ser adecuados también como preservativos. Cloruro de bencetonio y cloruro de benzalconio como Hyamine 3500 una marca de Lonza, Inc., (Fair Lawn, NJ) disponible en Lonza, Inc., CHG está disponible en laboratorios Xtrium, (Chicago, IL) y Germaben II está disponible en Sutton Laboratories, (Chatham, NJ). Otros dos preservativos populares en la industria cosmética son metilparabeno y propilparabeno. Estos compuestos están disponibles en
25 Mallinckrodt Chemical Company (St.Louis, MO).

Preferentemente, el preservativo puede estar presente en las formulaciones para desinfectar la piel en una cantidad de 0 a 5 por ciento en peso y más preferentemente de 0,5 por ciento en peso. En una realización incluso más preferida están presentes combinaciones de dos o más compuestos preservativos en la formulación.

30 Los emolientes en su forma física son líquidos poco espesos, aceites de varias viscosidades, sólidos o ceras grasos. Los hidrocarburos funcionan esencialmente como emolientes por la virtud de su habilidad para lubricar y/o mantener agua en la superficie de la piel debido a su oclusividad relativa. El aceite mineral es tal como un fluido. Algunos emolientes son hidrófilos (glicerina, propilenglicol) y son lubricantes solubles en agua y humectantes. Ya que los emolientes pueden ser compuestos químicos grasos, oleosos o cerosos en la naturaleza, pueden impartir propiedades de barrera a las formulaciones y son referidos luego como humectantes.

35 Los humectantes son sustancias que proporcionan un comportamiento lubricante externo, para suavizar y calmar la piel ya que fomenta la retención de agua de la piel.

La función del humectante y/o emoliente en la formulación para desinfectar la piel es proporcionar alivio para la piel seca y sensible. Además, el agrietamiento de la piel puede prevenirse. Además, el humectante y/o emoliente no deja un tacto pegajoso sobre la piel.

40 Los humectantes y/o emolientes adecuados en las formulaciones para desinfectar la piel incluyen palmitato de isopropilo, lanolina, derivados de lanolina como alcohol etoxilado acetilado, y derivados alcohólicos de la lanolina activos en superficie, propilenglicol, polipropilenglicol, polietilenglicol, aceites minerales, escualeno, alcoholes grasos, glicerina, y siliconas como dimeticona, ciclometicona, simeticona. Los humectantes y/o emolientes preferidos se eligen dentro de los derivados de lanolina, polioles y cetiléteres. Más preferentemente, el humectante y/o
45 emoliente en las formulaciones para desinfectar la piel es una combinación de aceite mineral, dimeticona, glicerina, palmitato de isopropilo.

Preferentemente, los humectantes y/o emolientes están presentes en las formulaciones para desinfectar la piel en una cantidad de 0,05 a 5 por ciento en peso y más preferentemente al 1,0 por ciento.

50 Otros ingredientes que son convencionales o deseables con propósitos estéticos pueden añadirse también a las formulaciones para desinfectar la piel en la medida en la que no afecten adversamente todas las propiedades de la formulación. Tales ingredientes pueden incluir un perfume o fragancia para proporcionar un aroma agradable o un colorante para proporcionar un color característico.

55 Las formulaciones para desinfectar la piel de la invención pueden prepararse en 4 etapas individuales y en tres recipientes separados. La etapa 1 implica la mezcla del alcohol, agua, y el agente espesante. El agente espesante (Methocel Cellulose) se dispersa en la mezcla alcohol/agua a temperaturas ambientales. La mezcla consiguiente se

5 agita hasta que el agente espesante está totalmente disuelto y no queda granulación. En la etapa 2, se usa un contenedor separado que es adecuado para calentar los varios emulsionantes y agentes humectantes. La mezcla del emulsionante puede incluir uno o más de los siguientes metilparabeno, propilparabeno, palmitato de isopropilo, aceite mineral, incroquat CR, dimeticona-350, e Incroquat BTMS. Los agentes emulsionantes se calientan a 60-85°C mezclando hasta que todos los ingredientes se fundan y se mezclen totalmente. En la etapa 3, se calienta un recipiente de agua y glicerina a 50-80°C mezclando. Los ingredientes calentados de la etapa 2 y cualquier fragancia o colorante se añade luego con mezclado vigoroso a la solución de glicerina/agua de la etapa 3. La solución agua/glicerina/emulsionante se enfría luego por debajo de 35°C con mezclando continuamente. Finalmente, en la etapa 4 la mezcla agua/glicerina/emulsionante de la etapa 3 se añade a la mezcla de alcohol/agua/agente espesante de la etapa 1 y se mezclan totalmente. Se añaden luego los preservativos a la solución que incluyen uno o más de los siguientes:

10 Cloruro de bencetonio; cloruro de benzalconio; y CHG. La solución se mezcla continuamente hasta que se consigue una mezcla homogénea.

BIOCOMPATIBILIDAD

15 Las formulaciones para desinfectar la piel de la presente invención se prepararon con los ingredientes mostrados en la Tabla 1. Las formulaciones se mezclaron de la manera descrita anteriormente. En cada formulación, se usó alcohol etílico como el agente antimicrobiano principal. Preservativos adicionales incluyen cloruro de bencetonio, cloruro de benzalconio, y CHG.

Tabla 1. Composiciones de la formulación antimicrobiana para la presente invención

20 Las composiciones se detallan en peso/100 de peso de solución

Ingrediente	Fórmula A	Fórmula B	Fórmula C	Fórmula D	Fórmula E	Fórmula F	Fórmula G	Fórmula H
Alcohol etílico	72,188	72,188	76,500	72,188	72,188	72,188	72,188	72,188
Celulosa (Methocel)	1,005	1,005	1,005	1,005	1,005	1,005	1,005	1,005
Incroquat BTMS	0,100	0,100	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
Aceite mineral			0,0100	0,0100	0,100		0,100	0,100
Dimeticona-350		0,010	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015
Cloruro de bencetonio	0,099	0,099	0,099	0,099	0,099	0,099	0,099	0,099
Incroquat CR	0,051	0,050	0,050	0,050			0,050	0,050
Cloruro de benzalconio	0,099	0,099	0,099	0,099	0,099	0,099	0,099	0,099
Glicerina	0,708	0,700	0,700	0,700	0,000	0,000	0,700	0,700
Germaben II	0,030		0,030	0,030	0,030	0,030	0,030	0,030
Agua purificada	25,196	25,458	20,905	25,223	25,423	25,298	25,141	25,223
CHG (solución al 20%)	0,090	0,090	0,090	0,090	0,090	0,090	0,090	0,090
Palmitato de isopropilo	0,202	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200	0,200
Fragancia	0,030		0,030					
Hexetidina		0,002		0,002	0,002	0,002		0,002
Linerquat B65C					0,050	0,050		
Propilenglicol					0,500	0,700		
Triclosán							0,002	
Vaselina	0,202							
Incroquat CTC30							0,100	
Escualeno						0,025		
Total	100,000	100,000	100,000	100,000	100,000	100,000	100,000	100,000

La Fórmula C de la presente invención se ensayó para el efecto irritante dérmica principal y sensibilización de la piel, en base a los procedimientos descritos en ISO 10993-10: 1995 Standard, "Biological Evaluation of Medical Devices, Part 10-Tests for Irritation and Sensitization." Se puso un parche a diez cerdos de guinea con el artículo para ensayo

5 y se puso un parche a diez cerdos de guinea con un blanco control. Los vendajes y parches se retiraron después de seis (6) horas de exposición. Después de un periodo de descanso de 24 horas, se observó cada sitio en cada animal para eritema y edema. Este procedimiento se repitió una vez por semana durante tres semanas para un total de tres aplicaciones. Seguido a un periodo de descanso de dos semanas, a los animales para ensayo se les puso un parche tópicamente con el artículo para ensayo apropiado que contenía la Fórmula C y el blanco control sobre los animales control. Los parches se retiraron después de 6 horas de exposición. Los sitios del parche dérmico se observaron para eritema y edema a las 24, 48 y 72 horas después de retirar el parche. Cada animal fue evaluado para una respuesta de sensibilización en base a las puntuaciones de la observación dérmica ilustradas en la Tabla II.

Tabla II: Observaciones de la aplicación dérmica

ANIMAL#	24 horas		48 horas		72 horas	
	ER	ED	ER	ED	ER	ED
Grupo de ensayo						
2078	1	0	0	0	0	0
2079	0	0	1	0	1	0
2080	0	0	1	0	0	0
2081	0	0	0	0	0	0
2082	0	0	0	0	0	0
2083	0	0	0	0	0	0
2084	0	0	1	0	0	0
2085	0	0	0	0	0	0
2086	0	0	0	0	0	0
2087	1	0	0	0	1	0
Puntuación total	2		3		2	
Severidad (total/10)	0,2		0,3		0,2	
Incidencia %	20%		30%		20%	
Grupo de control negativo						
2088	0	0	0	0	0	0
2089	0	0	0	0	0	0
2090	0	0	0	0	0	0
2091	0	0	0	0	0	0
2092	0	0	0	0	0	0
Puntuación total	0	0	0	0	0	0
Severidad (total/10)	0	0	0	0	0	0
Incidencia %	0%		0%		0%	

10 Los sitios de aplicación se observaron para reacción de irritación y sensibilización, como se ha indicado para eritema y edema. Estos sitios se limpiaron suavemente con una toallita empapada con alcohol al 70% antes de cada periodo de puntuación. Los criterios de puntuación se enumeran a continuación en la Tabla III.

Tabla III: Puntuación de la observación dérmica

ERITEMA	EDEMA
0 = No eritema	0 = No edema
1 = Eritema leve	1 = Edema leve
2 = Eritema bien definido	2 = Edema bien definido
3 = Eritema moderado	3 = Edema moderado
4 = Eritema severo a formación de ligera escara	4 = Edema severo

Los resultados del ensayo se basaron en la incidencia y severidad de la reacción de sensibilización. Las puntuaciones de los animales individuales de un (1) o mayor en el grupo de ensayo indican generalmente sensibilización, se observaron puntuaciones proporcionadas de menos de (1) en los animales control. Un efecto interpretado como "irritación" se observa generalmente a las 24 horas, pero disminuye posteriormente. Los resultados se resumen en la Tabla IV.

Tabla IV. Resultados del ensayo del efecto irritante de la Fórmula C

Ensayo	Resultados
Irritación dérmica principal	Irritante suave (no diluido)
Sensibilización	No sensibilización

Los resultados del ensayo indican que la Fórmula C tiene una respuesta dérmica con incidencia del 20% con un índice de severidad de 0,2 en el punto de 24 horas; una incidencia del 30% con un índice de severidad de 0,3 en el punto de 48 horas; y una incidencia del 20% con un índice de severidad de 0,2 en el punto de 72 horas. Sin embargo, el patrón de respuestas fue irregular y no se repitió en ningún animal de 24 a 48 horas y por lo tanto la respuesta a 24 horas se catalogó como una irritación. Aunque no se puede descartar completamente una reacción de sensibilización, la Fórmula C tiene un potencial leve para la irritación cuando se aplica en condiciones semi-ocuidas y un potencial muy bajo para sensibilización, por lo tanto se clasificó como aceptable respecto a la sensibilización dérmica.

Efecto irritante acumulado a 21 días y Prueba de provocación controlada

El potencial de irritación de la piel relativo de la solución de la Fórmula C se comparó con tres formulaciones para desinfectar la piel disponibles comercialmente (Fórmulas X, Y y Z). La Formulación X es sujeto del documento US-A-6 090 395 y consiste generalmente una solución de etanol al 61% y de CHG al 1% sin enjuagado. La formulación Y es una solución de CHG al 4%, y la Formulación Z, el sujeto del documento US-A-6 110 908, es una solución de etanol al 70% sin cepillado. Las formulaciones se aplicaron sobre la parte superior de la espalda de veintiséis (26) voluntarios sanos diariamente durante veintiún (21) días, y se mantuvieron en contacto con la piel durante veinticuatro (24) horas con cada aplicación. La irritación dérmica se evaluó diariamente por un dermatólogo usando la siguiente escala de puntuación:

- 0 = negativo
- + = reacción equívoca (0,5)
- 1 = eritema
- 2 = eritema e induración
- 3 = eritema, induración y vesículas
- 4 = bullas

La Tabla V presenta las puntuaciones de efecto irritante acumulado para los veintiséis (26) voluntarios sanos a lo largo del curso del estudio de veintiún (21) días.

Tabla V. Puntuaciones del efecto irritante para ensayo de efecto irritante acumulado a 21 días y provocación controlada

	Formulación C	Formulación X	Formulación Y	Formulación Z
Puntuaciones del efecto irritante	3	47	0	147

La fórmula C se clasificó como “material suave” bajo condiciones oclusivas. La puntuación para el efecto irritante no fue diferente para la Fórmula Y, pero significativamente menor que las formulaciones patentadas X y Z.

Fase de sensibilización

5 La Fórmula C y las tres formulaciones para ensayo comerciales se aplicaron sobre un sitio ingenuo, y las puntuaciones para el efecto irritante se tomaron a cuarenta y ocho (48) y noventa y seis (96) horas después de la aplicación para determinar el nivel de sensibilización por contacto. Las puntuaciones se presentan en la Tabla VI.

Tabla VI

	Fórmula C	Fórmula X	Fórmula Y	Fórmula Z
Puntuaciones	0	4,5	0	2,5

10 Los resultados del ensayo mostraron de nuevo que la formulación de la presente invención, Fórmula C, no tiene potencial para la sensibilización por contacto. Las puntuaciones de la Tabla VI son la suma de las puntuaciones a 48 y 96 horas solamente.

Ensayo de la eficacia antimicrobiana

Eficacia antimicrobiana in Vitro de la Fórmula C

15 La eficacia de la Fórmula C como una formulación antimicrobiana se ensayó con alcohol etílico al 70%. El estudio evaluó la eficacia de la solución de la Fórmula C para un cepillado quirúrgico y antiséptico de manos contra microorganismos de amplio espectro. El estudio puso en contacto la Fórmula C con una población de organismos durante un periodo específico de tiempo a una temperatura específica. Los organismos incluyeron bacterias gram positivas y gram negativas, levadura, y mohos que están implicados comúnmente en infecciones de heridas quirúrgicas. El porcentaje de reducción de la población inicial se calculó para cada uno de los organismos. La reducción de la población se presenta en la Tabla VII.

20 Tabla VII. Estudio Tiempo-Muerte *in Vitro* a concentración normal (Reducción Log)

Fórmula	Fórmula C	Fórmula D	Fórmula F	Fórmula G	Fórmula X	Fórmula Z
Bacterias gram positivas						
Staphylococcus aureus						
15 segundos	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 5 log	> 4 log
30 segundos	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 5 log	> 4 log
Staphylococcus Epidermis						
15 segundos	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 4 log
30 segundos	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 4 log
Bacterias gram negativas						
Enterococcus faecalis						
15 segundos	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 4 log
30 segundos	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 4 log
Escherichia coli						
15 segundos	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 3 log
30 segundos	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 3 log
Enterobacter cloacae						
15 segundos	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 4 log
30 segundos	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 4 log

Fórmula	Fórmula C	Fórmula D	Fórmula F	Fórmula G	Fórmula X	Fórmula Z
Pseudomonas aeruginosa						
15 segundos	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 4 log
30 segundos	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 4 log
Proteus vulgaris						
15 segundos	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 4 log
30 segundos	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 4 log
Klebsiella pneumoniae						
15 segundos	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 4 log
30 segundos	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 4 log
Serratia marcescens						
15 segundos	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 4 log
30 segundos	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 4 log
Levadura						
Candida albicans						
15 segundos	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 4 log
30 segundos	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 6 log	> 4 log

5 Las formulaciones C, D, F, y G, de la presente invención, con humectante proporcionaron la muerte antimicrobiana rápida de microorganismos de amplio espectro con muerte microbiana mayor de log 6 en 15 segundos. En comparación, las formulaciones patentadas X (US-A- 6 090 395) y Z (US-A-6 110 908) proporcionaron menos relaciones de muerte eficaz dependiendo de las especies de bacterias examinadas. La presente invención mostró una eficacia no común contra una de las cepas de Staphylococcus más nocivas, Staphylococcus aureus. Todas las formulaciones de la presente invención tenían una reducción mayor de log 6 que Staphylococcus aureus, mientras que la Fórmula X consiguió una reducción log mayor de 5, un orden de magnitud menos eficaz y la Fórmula Z fue menos eficaz por dos órdenes de magnitud teniendo una reducción log mayor de 4.

Concentración inhibidora mínima in Vitro, Fórmula C de la presente invención

10 En otro estudio se investigó la concentración inhibidora mínima de la Fórmula C. La Fórmula C se usó como la (solución para ensayo), y la solución de alcohol etílico al 70% como la (solución control) se diluyeron con un medio de crecimiento microbiano de caldo de tripticasa de soja. Diluciones posteriores tienen la concentración calculada en ppm. Cada concentración se probó con un volumen igual de inoculaciones microbianas. Después de incubación la concentración más baja que mostraba “no crecimiento” se registró como la Concentración Inhibidora Mínima. A 15 concentración normal ambas Fórmula C y una solución de alcohol etílico al 70% contienen 70 000 ppm.

Tabla VIII. Concentraciones mínimas de Fórmula C y alcohol etílico al 70% para exhibir actividad antimicrobiana.

Organismos	ATCC o CI*	Fórmula C	Alcohol etílico al 70%
Acinetobacter baumannii	19606	182 ppm	4375 ppm
Acinetobacter baumannii	061901 Abl*	273 ppm	8750 ppm
Bacteroides fragilis	25285	273 ppm	8750 ppm
Bacteroides fragilis	061901Bf2*	547 ppm	8750 ppm
Candida albicans	10231	1094 ppm	17500 ppm
Candida albicans	040400Ca2*	1094 ppm	17500 ppm
Candida tropicales	750	1094 ppm	17500 ppm
Candida parapsilosis	040400Cp2*	1094 ppm	17500 ppm

Organismos	ATCC o CI*	Fórmula C	Alcohol etílico al 70%
Enterobacter aerogenes	13048	547 ppm	8750 ppm
Enterobacter aerogenes	040400Ea1*	182 ppm	8750 ppm
Enterococcus faecalis	29212	273 ppm	8750 ppm
Enterococcus faecalis	040400Esp17*	273 ppm	8750 ppm
Enterococcus faecium	51559	183 ppm	8750 ppm
Enterococcus faecium	061901Efm1*	273 ppm	8750 ppm
Escherichia coli	11229	91 ppm	8750 ppm
Escherichia coli	051599Ec*	68 ppm	8750 ppm
Escherichia coli	25922	68 ppm	8750 ppm
Escherichia coli	070399Ec*	137 ppm	8750 ppm
Haemophilus influenzae	19418	183 ppm	5833 ppm
Haemophilus influenzae	121699Hi*	46 ppm	5833 ppm
Klebsiella oxytoca	43165	183 ppm	8750 ppm
Klebsiella oxytoca	061901Ko1*	183 ppm	8750 ppm
Klebsiella pneumoniae	13883	68 ppm	4375 ppm
Klebsiella pneumoniae	061901Kpn1*	137 ppm	8750 ppm
Micrococcus luteus	7468	17 ppm	8750 ppm
CI *aislado clínico (por sus siglas en inglés)			

Los datos de la Tabla VIII ilustran claramente que la Fórmula C inhibe el crecimiento bacteriano a una concentración menor que una solución de alcohol etílico al 70%. La actividad de inhibición del crecimiento mayor de quince veces de la Fórmula C es ampliamente atribuible al cóctel de agentes antimicrobianos usados como preservativos.

Eficacia antimicrobiana in vivo

- 5 La Fórmula C se ensayó según el US Food and Drug Administration Tentative Final Monograph (TFM) para *Effectiveness Testing of a Surgical Hand Scrub*. Este estudio evalúa la eficacia de un (1) producto para ensayo y tres (3) productos de referencia para uso como cepillados quirúrgicos. El procedimiento seguido se describe en los TFM para Presurgical Scrub Preparations (FR 59 [116], 17 Jun 94: pp. 31455-31448), con el objetivo de determinar si los productos para ensayo satisfarían los índices críticos del TFM, tal como:
- 10
- Una reducción uno (1) log₁₀ inmediata en microorganismos en el Día 1;
 - Una reducción dos (2) log₁₀ inmediata en microorganismos en el Día 2;
 - Una reducción tres (3) log₁₀ inmediata en microorganismos en el Día 5;
 - Y que los recuentos microbianos de las muestra tomadas aproximadamente tres (3) horas a tres (3) horas y treinta (30) minutos Y aproximadamente seis (6) horas a seis (6) horas y treinta (30) minutos después del cepillado no exceda los recuentos iniciales.
- 15

Es estudio se llevó a cabo para evaluar la eficacia antimicrobiana de la solución de la Fórmula C comparada con las Fórmulas X y Z, y una combinación de la Fórmula C con 4% de CHG. Los resultados se presentan en la Tabla IX.

Tabla IX. Ensayo de eficacia de cepillado de manos aprobado por la FDA.

Reducción Log inmediata	Fórmula C	Fórmula C con 4% de CHG	Fórmula X	Fórmula Z
Día 1	1,76	2,07	1,63	0,35
Día 2	2,31	2,98	2,22	1,21
Día 3	3,03	3,47	2,52	2,75

Los datos del ensayo de eficacia antimicrobiana comparativa presentados en la Tabla IX, ensayaron cuatro diferentes cepillados de manos quirúrgicos. Los datos se registran como la reducción log inmediata en los recuentos microbianos por mano cuando se muestrea un minuto siguiendo al cepillado diario durante un periodo de cinco días. La reducción log se refiere a una reducción 10 veces o un decimal o 90% en el número de bacterias recuperables en un vehículo para ensayo, esto es una reducción 1 log que reduciría el número de bacterias al 90%. Esto significa, por ejemplo, que 100 bacterias se reducirían a 10 o 10 a 1. La Tabla X representa el porcentaje de reducción de bacterias para logs uno a cinco.

Tabla X. Reducción Log microbiana

Gráfico de la reducción log	
Reducción log	% de reducción de bacterias
1	90
2	99
3	99,9
4	99,99
5	99,999

La Fórmula C produjo una reducción log inmediata significativa de 1,76 en el día del ensayo 1, 2,31 en el día del ensayo 2 y 3,03 en el día del ensayo cinco (5). La población de microorganismos de la muestra de la Fórmula C, se tomó seis y media (6,5) horas siguiendo a la inoculación del cepillado, y no retornó a niveles microbianos iniciales anteriores al cepillado. Estos datos indican que la Fórmula C concuerda con los índices de criterios de FDA Tentative Final Monograph para un cepillado quirúrgico. Los datos del ensayo también confirmaron que el producto integrado en la Fórmula C y CHG al 4% es la mejor práctica para un cepillado quirúrgico. Los productos integrados produjeron una reducción log inmediata significativa de 2,07 en el día del ensayo 1, 2,98 en el día del ensayo 2 y 3,47 en el día del ensayo 5. Los datos del ensayo indican también que la Fórmula X (documento US-A- 6 090 395) y la Fórmula Z (documento US-A- 6 110 908) no concuerdan con los índices de criterio de la FDA como se especifica en el Final Monograph Tentative para un producto para cepillado quirúrgico.

REIVINDICACIONES

1. Una composición antimicrobiana que comprende:
 - a) un alcohol elegido entre el grupo que consiste en alcohol etílico, alcohol isopropílico y alcohol *n*-propílico y sus mezclas en una cantidad de 60 a 95 por ciento en peso de la composición total;
 - 5 b) un preservativo en una cantidad de 0,001 a 5,0 por ciento en peso de la composición total, en la que el preservativo es uno o más de los compuestos elegidos entre el grupo que consiste en paraclorometaxilenol, fenoxietanol, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, gluconato de clorohexidina, diacetato de clorohexidina, hexetidina, triclosán;
 - 10 c) un agente espesante en una cantidad de 0,01 a 3 por ciento en peso de la composición total en la que dicho agente espesante es hidroxipropilmetil-celulosa;
 - 15 d) un humectante y/o emoliente en una cantidad de 0,005 a 5,0 por ciento en peso de la composición total, en la que dicho humectante y/o emoliente es uno o más de los compuestos elegidos entre el grupo que consiste en aceite mineral, dimeticona, glicerina, palmitato de isopropilo, propilenglicol, vaselina, y escualeno;
 - e) un emulsionante catiónico en una cantidad de 0,01 a 3 por ciento en peso de la composición total en la que el emulsionante catiónico se elige entre
 - (i) una solución activa al 25% de behenil-trimonio-metosulfato en alcohol de cetearilo,
 - (ii) un concentrado que consiste en alcohol cetearílico, aceite de castor PEG-40, y cloruro de estearalconio, y
 - (iii) una combinación de (i) y (ii);
 - 20 f) agua en una cantidad de 6 a 30 por ciento en peso.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el preservativo es una mezcla de cloruro de bencetonio de 0,02 a 1,0 por ciento en peso y cloruro de benzalconio de 0,02 a 1,0 por ciento en peso y gluconato de clorohexidina de 0,01 a 2,0 por ciento en peso.
- 25 3. La composición de la reivindicación 1, que contiene adicionalmente una cantidad eficaz de urea de diazolidinilo y 3-yodo-propinilbutil-carbamato.
4. La composición de la reivindicación 3, en la que la cantidad total de urea de diazolidinilo y 3-yodo-propinilbutil-carbamato es de 0,05 a 0,5 por ciento en peso.
5. La composición de la reivindicación 3, que contiene adicionalmente una cantidad eficaz; metilparabeno, propilparabeno, y propilenglicol.
- 30 6. La composición de la reivindicación 5, en la que la cantidad total de diazolinil-urea, metilparabeno, propilparabeno, y propilenglicol es de 0,05 a 2,0 por ciento en peso.
7. Un método para desinfectar un sustrato que comprende la etapa de aplicación al sustrato de una cantidad eficaz de la composición antimicrobiana de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
8. El método de la reivindicación 7, en el que el sustrato es la mano.