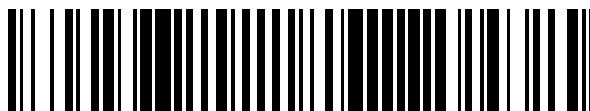


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 047**

51 Int. Cl.:

A01N 31/14 (2006.01)
A01N 31/04 (2006.01)
A01N 31/02 (2006.01)
A61L 2/18 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/08 (2006.01)
A61K 31/085 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2003 E 03291094 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 1369037**

54 Título: **Preparaciones sinérgicas a base de mezclas de éter de glicerol con alcohol aromático para controlar micobacterias**

30 Prioridad:

05.06.2002 DE 10224979

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.04.2013

73 Titular/es:

**AIR LIQUIDE SANTÉ (INTERNATIONAL) (50.0%)
10 RUE COGNACQ-JAY
75341 PARIS CEDEX 07, FR y
SCHULKE & MAYR GMBH (50.0%)**

72 Inventor/es:

**BEILFUSS, WOLFGANG;
SIEGERT, WOLFGANG;
WEBER, KLAUS;
GRADTKE, RALF y
MOHR, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

DE JUSTO BAILEY, Mario

ES 2 402 047 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

Preparaciones sinérgicas a base de mezclas de éter de glicerol con alcohol aromático para controlar micobacterias

5 La presente invención se refiere a un desinfectante y al uso del desinfectante para controlar micobacterias.

Las micobacterias son comparativamente difíciles de inactivar mediante compuestos activos biocidas. Debido a su pared celular cerosa, se cuentan entre los patógenos químicamente más resistentes. Los compuestos químicos que han demostrado ser suficientemente activos son los fenoles, aldehídos, sustancias oxidantes tales como compuestos de oxígeno activo o halógenos, y alcoholes inferiores (tales como etanol y propanoles). Así, por ejemplo, un desinfectante moderno sin aldehídos para la desinfección manual de instrumental comprende los siguientes compuestos activos y constituyentes: del 10 al 20 % en peso de compuestos de amonio cuaternario, del 5 al 15 % en peso de fenoxipropanoles, del 3 al 10 % en peso de aminoalquil-glicinas, tensioactivos no iónicos, agentes anticorrosivos, reguladores del pH, fragancias y colorantes. Un desinfectante de instrumental a base de aldehído comprende del 5 al 15 % en peso de glutaraldehído, del 7 al 11 % en peso de formaldehído, del 2 al 6 % en peso de compuesto de amonio cuaternario, tensioactivos no iónicos, reguladores del pH, fragancias y colorantes.

Sin embargo, estas composiciones conocidas frecuentemente son agresivas contra el material al que se aplican, por ejemplo, estas composiciones atacan a las piezas fabricadas de plástico (por ejemplo, cierres de instrumental médico). Además, el uso de estos biocidas, al contacto con la piel humana, puede dar lugar a alergias o sensibilización. En particular, los biocidas de carácter fuertemente electrófilo (por ejemplo, isotiazolonas, compuestos organohalogenados) son, cada vez más, objeto de debate público, ya que los legisladores regulan cada vez más, de forma restrictiva, los conservantes y desinfectantes y su uso. Por otro lado, frecuentemente, las composiciones que actúan de forma menos agresiva contra los materiales o la piel, no son suficientemente activos contra las micobacterias.

Además, los alcoholes inferiores sólo son activos cuando se usan a concentraciones altas y, por otra parte, tienen una volatilidad excesiva. Los fenoles, debido a su biodegradabilidad inadecuada, tienen una escasa aceptación. También se usan compuestos de oxígeno activo tales como ácido peracético, pero debido al olor acre y las propiedades corrosivas no son deseables. Los aldehídos tales como el formaldehído o el glutardialdehído no son aceptables debido a sus propiedades toxicológicas y por motivos de olor. Las aminas tales como la N,N'-bis(3-aminopropil)laurilamina dan a las formulaciones micobactericidas que contienen este compuesto activo un pH elevado que da lugar a un aumento del riesgo en la compatibilidad con la piel y el material. De los alcoholes aromáticos activos tuberculicidas tales como los fenoxipropanoles, se deben usar cantidades significativamente mayores para conseguir una acción correspondiente, lo que de nuevo da lugar a un aumento del riesgo en la compatibilidad con el material. Además, se han descrito los derivados de glicina N,N'-sustituidos como compuestos activos micobactericidas (véase el documento DE-A-19801821), pero estos compuestos activos tienen una tendencia a formar espuma, lo que es indeseable para muchas aplicaciones.

40 Por lo tanto, existe el deseo de proporcionar composiciones de control de micobacterias que no tengan dichas desventajas, o que no tengan las desventajas en esa medida, y sean más compatibles con los seres humanos (especialmente la piel humana) y el medio ambiente. Las composiciones deben inactivar satisfactoriamente las micobacterias y no deben actuar de forma agresiva contra los materiales a los que se aplican.

45 Se conoce el uso de monoalquil éteres de glicerol en composiciones dermatológicas.

El documento DE-C-42 40 674 divulga que los monoalquil éteres de glicerol de fórmula $R-O-CH_2-CHOH-CH_2OH$ tienen una acción desodorante. Además, se describe una combinación del 0,15 % en peso de fenoxietanol con el 0,135 % en peso de 1-(2-etilhexil) éster de glicerol que comprende, además, el 40 % en peso de etanol y el 0,015 % de dibromodicianobutano.

El documento DE-A-40 26 756 se refiere a conservantes que comprenden, como compuestos activos sinérgicos, una mezcla de a) un ácido orgánico, b) un monofenil éter de glicol y c) un derivado de guanidina. Los ejemplos 13 y 14 son concentrados que contienen más del 60 % en peso de fenoxietanol y el 15 y el 10 % en peso, respectivamente, de monoalquil éter de glicerol. Los conservantes del documento DE-40 26 756 son activos contra diversas bacterias y levaduras.

El documento DE-C-41 40 473 divulga composiciones útiles como antisépticos tópicos y desinfectantes para las manos, cuyas composiciones comprenden una combinación de un componente de alcohol de alquilo C_1 a C_6 alifático y al menos un monoalquil éter de glicerol en solución acuosa. Un éter de glicerol preferido es el 1-(2-etilhexil) éter de glicerol (Sensiva SC 50).

El documento DE-A-41 24 664 describe mezclas activas antimicrobianas que comprenden una combinación sinérgica de alcanol aril-sustituido con diol. Son ejemplos de dioles los monoalquil éteres de glicerol.

65 El documento DE-A-100 25 124 divulga formulaciones que tienen un contenido de una combinación de monoalquil

éter de glicerol con alcohol sustituido aril-sustituido. Un compuesto de arilo preferido es el fenoxietanol.

5 El documento EP 551 975 A1 divulga un concentrado de desinfectante que comprende amina y alcohol, caracterizado porque el componente de alcohol comprende al menos un alcohol aromático y el componente de amina al menos una alquilamina secundaria y/o terciaria sin hidroxilo.

Un objetivo subyacente a la presente invención es proporcionar un desinfectante con actividad contra las micobacterias, desinfectante que, en particular,

10 - no ataca, o no ataca de forma destacable, a los materiales que se usan en el sector hospitalario y que hay que desinfectar y

- en contacto con la piel humana no tiene una actividad irritante y no tiene una actividad desengrasante (es decir, no tiene obligatoriamente un alto contenido en alcoholes inferiores tales como etanol o isopropanol).

15 Este objetivo se consigue:

mediante un desinfectante en forma de mezcla de trabajo que comprende:

20 (a) del 0,05 al 1 % en peso de 1-(2-etilhexil) éter de glicol (Sensiva® SC 50) y

(b) del 0,2 al 5 % en peso de uno o más alcoholes aromáticos seleccionados del grupo que consiste en ariloxialcanoles y arilalcanoles,

25 o mediante un desinfectante en forma de mezcla de trabajo o de concentrado, caracterizado porque comprende:

(a) 1-(2-etilhexil) éter de glicerol y

30 (b) uno o más alcoholes aromáticos seleccionados del grupo que consiste en ariloxialcanoles y arilalcanoles,

siendo la proporción en peso x del componente (a) y el componente (b) de 0,15 o menos.

35 Los ariloxialcanoles usados de acuerdo con la invención tienen la fórmula $AR-O-(CHR)_n-OH$ donde R = independientemente H (para $n \geq 2$) o alquilo de C_1 a C_6 , donde n es un número entero y es preferentemente de 2 a 10, más preferentemente de 2 a 6, y en particular 2 o 3. Aunque el grupo Ar puede ser un grupo arilo con el núcleo sustituido o no sustituido, se prefiere un arilo no sustituido, por ejemplo, fenilo o naftilo. Son ejemplos de ariloxialcanoles usados en la invención el fenoxietanol y los fenoxipropanoles. Son fenoxipropanoles preferidos el 1-fenoxipropan-2-ol, el 2-fenoxi-propan-1-ol o mezclas de los mismos, y también el 3-fenoxipropan-1-ol.

40 Los arilalcanoles usados de acuerdo con la invención tienen las fórmula $Ar-(CHR)_n-OH$ donde R = independientemente H o alquilo de C_1 a C_6 , donde n es un número entero y es preferentemente de 1 a 10, más preferentemente de 1 a 6 y en particular 1, 2, 3 o 4. Aunque el grupo Ar puede ser un grupo arilo con el núcleo sustituido o no sustituido, se prefiere un arilo no sustituido, p. ej., fenilo o naftilo. Son ejemplos de arilalcanoles 3-fenilpropan-1-ol, alcohol feniletílico, alcohol veratrílico (alcohol 3,4-dimetoxifenilmetílico), alcohol bencílico y 2-metil-1-fenil-2-propanol.

En una realización, la proporción en peso x del componente (a) y el componente (b) en el desinfectante de la infección es de 0,09 o menos, preferentemente de 0,08 a 0,03, y en particular de 0,07 a 0,04.

50 Un ejemplo de una mezcla de trabajo es una solución de trabajo. Una solución de trabajo preferente está presente como una solución acuosa y comprende más del 95 % en peso de agua, p. ej. del 96 al 99,5 % en peso, más preferentemente del 97 al 99 % en peso, en particular del 98 al 98,5 % en peso de agua. Se da particular preferencia a una solución de trabajo que comprende (a) del 0,05 al 0,2 % en peso de 1-(2-etilhexil) éter de glicerol y (b) del 1,0 al 2,0 % en peso de fenoxietanol. De forma alternativa, la mezcla de trabajo puede estar presente en forma sólida, pastosa o altamente viscosa.

60 En una realización adicional de la invención el desinfectante está presente como concentrado y comprende cantidades relativamente altas de componentes (a) y (b). Debido a que un concentrado preferentes es un concentrado de una sola fase que se puede formular de forma particularmente fácil con otros componentes para dar una mezcla de trabajo, un concentrado de la invención preferente está presente en forma anhidra, debido a la solubilidad en agua limitada de los componentes (a) y (b) (el Sensiva SC 50 es soluble en agua a temperatura ambiente hasta el 0,1 % en peso, fenoxietanol, por ejemplo, es soluble en agua a temperatura ambiente hasta el 1,8 % en peso).

65 Además de los componentes de la invención (a) y (b) el desinfectante puede comprender otros componentes. No obstante, preferentemente, tiene pocos tensioactivos y comprende menos del 5 % en peso de tensioactivo,

preferentemente menos del 2 % en peso, en particular menos del 0,5 % en peso de tensioactivo y de forma especialmente preferente no tiene tensioactivo. Los componentes adicionales pueden ser otros compuestos activos, aditivos funcionales o adyuvantes sólidos, líquidos o gaseosos.

5 Debido a la particular compatibilidad fisiológica, los desinfectantes de la invención tienen un amplio campo de aplicación. Pueden ser transparentes, homogéneos, p. ej., formulaciones acuosas, o pueden ser formulaciones de viscosidad baja o de viscosidad alta, por ejemplo, geles. Los desinfectantes son activos en un intervalo de pH amplio y se pueden usar en medios de fuertemente ácidos a fuertemente alcalinos, preferentemente en el intervalo de pH desde 3 hasta 11, de forma particularmente preferente de 5 a 9.

10 Son ejemplos de composiciones designadas aquí como desinfectantes:

1) productos técnicos tales como dispersiones biocidas, dispersiones del sector agrícola, formulaciones plaguicidas, dispersiones poliméricas, adhesivos, espesantes, tintes, materiales de recubrimiento, dispersiones de pigmentos, materiales fotográficos (por ejemplo, soluciones de revelado),

2) productos dermatológicos y cosméticos, por ejemplo para aplicación tópica o como productos sin aclarado o de retirada con aclarado, tales como preparaciones de protección solar, toallitas húmedas, formulaciones poliméricas con propiedades de formación de películas, dentífricos, productos de higiene, maquillaje, pintalabios, esmalte de uñas,

3) preparaciones farmacéuticas tales como soluciones isotónicas, fármacos y vacunas, y

4) preparaciones desinfectantes tales como desodorantes, desodorantes para pies, desinfectantes alcohólico en pulverizador y composiciones para limpieza manual de instrumental.

Son superficies que se pueden tratar con los desinfectantes de la invención:

i) superficies tales como equipos médicos, instrumental médico (por ejemplo, endoscopios) o superficies tales como suelos y mesas de operación.

Una realización adicional de la invención se refiere a un proceso para tratar dichas superficies, en particular para controlar micobacterias. Para esto, se deja actuar el desinfectante de la invención sobre la superficie que se va a desinfectar. El proceso de desinfección de la invención se usa, en particular, en la desinfección de instrumental médico o equipos de laboratorio, en cuyo caso las superficies que se van a desinfectar pueden estar fabricadas de metal, vidrio, plástico o cerámica.

El proceso de desinfección de la invención se puede reforzar mediante ultrasonidos, presión o radiación de microondas. Los expertos en la técnica seleccionarán aquí lo óptimo entre los parámetros de tiempo de acción y concentración de los componentes (a) y (b) que corresponde a la acción microbicida deseada, en función de la sensibilidad del material que se va a desinfectar.

Los desinfectantes de la invención pueden tener actividad contra bacterias (grampositivas) y (gramnegativas), levaduras y mohos, micobacterias y virus. Así, son activos, por ejemplo, contra propionibacterias (*Propionibacterium acnes*), microorganismos que provocan caspa, priones, microorganismos resistentes a antibióticos, virus encapsulados y/o no encapsulados, microorganismos que provocan olores, patógenos inferiores, protozoos y esporas.

La presente invención ofrece, entre otras, las ventajas siguientes:

- Los desinfectantes se pueden formular a partir de componentes baratos.

- Los desinfectantes son de pH neutro, poco agresivos (corrosión baja) y, en consecuencia, fácilmente compatibles con los materiales.

- Los agentes tienen poco olor, baja emisión, son inertes y fácilmente compatibles con otros aditivos o adyuvantes, toxicológicamente y ecotoxicológicamente inocuos, fisiológicamente inocuos (buena compatibilidad con la piel), de alta calidad de conservación y se retiran fácilmente por lavado.

- Los agentes no muestran tendencia a la decoloración, son activos en tiempos de acción cortos y, debido al aumento sinérgico de la actividad, requieren una concentración baja de compuesto activo.

- Los agentes son de baja espumación y son estables frente a la oxidación y el pH.

Las ventajas de la invención se dan en particular por los ejemplos siguientes.

Ejemplos

Se usan las siguientes abreviaturas:

SC 50 1-(2-etilhexil) éter de glicerol Sensiva SC 50

Agua agua desmineralizada

Etanol etanol, desnaturalizado con metil etil cetona

POE fenoxietanol

5

A menos que se especifique de forma explícita lo contrario, todos los porcentajes con porcentajes en peso.

Ejemplo 1: Actividad de desinfectantes contra *Mycobacterium terrae* a temperatura ambiente

10 Se probaron diversos desinfectantes acuosos con respecto a su actividad contra *Mycobacterium terrae*, recuento celular de 1 a 3×10^9 en una prueba de suspensión cuantitativa son carga. Se midieron los siguientes factores de reducción, correspondiendo un factor de reducción > 5 a una actividad Tb suficiente. Para esto, se añadieron cantidades diversas de etanol a soluciones acuosas de compuesto activo y, después de una exposición durante 15, 30 y 60 minutos, se probaron. Para probar la actividad tuberculicida, se usó la prueba de suspensión cuantitativa de
15 *Mycobacterium terrae* (ATCC15755) de acuerdo con la Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie [Sociedad Alemana de Higiene y Microbiología] del 30 de abril de 1997 (Hyg. Med. 22, 1997, número 6, páginas 278 y siguientes).

Comp.	Comp. sin contenido en etanol			EtOH al 10 %			EtOH al 20 %			EtOH al 30 %		
	15'	30'	60'	15'	30'	60'	15'	30'	60'	15'	30'	60'
A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,83	2,78	4,65
B	0	0	0	0	0	0	0	0	0,66	2,02	4,02	5,52
C	0	0	0	0	1,92	2,98	3,67	6,14	5,36	5,49	6,14	5,36
D	2,94	5,41	5,52	4,66	5,41	5,52	5,36	5,41	5,52	5,36	5,41	5,52

A) agua

20 B) SC 50 al 0,1 % en agua

C) POE al 1,5 % en agua

D) SC 50 al 0,1 % + POE al 1,5 % en agua

RESULTADO:

25

No se llevaron a cabo las pruebas con *Mycobacterium tuberculosis* debido a la peligrosidad de la bacteria de la tuberculosis. No obstante, debido a la fuerte similitud estructural de la *Mycobacterium terrae* con la *Mycobacterium tuberculosis*, los resultados anteriores permiten que las pruebas de actividad con *Mycobacterium terrae* proporcionen información sobre la actividad contra *Mycobacterium tuberculosis*.

30

El etanol acuoso, incluso en un contenido del 30 %, no tiene suficiente actividad Tb. Mediante la adición del monoalquil éter de glicerol Sensiva SC 50 0,1 %, el etanol con una fuerza del 30 % tiene una actividad Tb suficiente a un tiempo de exposición de 60 minutos. Mediante la adición del monoaril éter de glicol POE al 1,5 %, el etanol al 20 % a un tiempo de exposición de 30 minutos tiene actividad Tb suficiente. En contraste, una combinación de la
35 invención de Sensiva SC 50 al 0,1 % con POE al 1,5% tiene actividad Tb a temperatura ambiente a un tiempo de exposición de 30 minutos incluso sin adición de etanol.

40

Las soluciones acuosas de la invención son suficientemente activas incluso a concentraciones bajas de los componentes (a) y (b). Además, las composiciones de la invención, para actividad contra micobacterias, no necesitan una cantidad comparativamente alta de etanol que no es deseable, entre otras cosas, por la acción corrosiva asociada contra diversos materiales y la acción extractiva en caso de exposición de las manos, por ejemplo.

Ejemplo 2: Actividad de desinfectantes en la prueba de Koko

45

Se examinaron las siguientes soluciones de trabajo acuosas usando solución de Ringer como producto en la prueba de Koko:

PRINCIPIO ANALÍTICO

50

ES 2 402 047 T3

Usando el método descrito, se prueba la actividad de los conservantes químicos con respecto a la conservación de envases para formulaciones cosméticas. Para esto, en diversos lotes experimentales, se añaden los conservantes sometidos a prueba a las muestras no conservadas. Se consigue una carga microbiana continua mediante la inoculación periódica de los lotes experimentales. En paralelo a la inoculación, en cada caso inmediatamente antes, se tomaron muestras estriadas de los lotes individuales. Se realiza la evaluación basándose en la proliferación microbiana de las muestras estriadas. Un conservante es más eficaz cuanto más prolongado sea el periodo hasta la primera aparición de proliferación microbiana.

SOLUCIONES Y MEDIOS DE NUTRIENTES

CSA (agar peptona de caseína - peptona de soja)

SA (agar dextrosa Sabouraud)

tubos inclinados con SA

CSA + TLSH (N.º 4)

SA-TLSH (N.º 10)

NaCl (solución fisiológica de sal común, al 8,5 %)

El organismo de prueba usado fue la suspensión mezclada (grupo 5) de los siguientes cuatro grupos de organismos de prueba.

Grupo 1 (Koko 1)	Staphylococcus aureus	ATCC 6538
	Staphylococcus epidermis	ATCC 12228
Grupo 2 (Koko 2)	Enterobacter gergoviae	Dr Eigner/ Compañía Beiersdorf 1994
	Escherichia coli	ATCC 11229
	Klebsiella pneumoniae	ATCC 4532
Grupo 3 (Koko 3)	Pseudomonas aeruginosa	ATCC 15442
	Pseudomonas fluorescens	ATCC 17397
	Pseudomonas purida	ATCC 12633
Grupo 4 (Koko 4)	Aspergillus niger	ATCC 6275
	Penicillium funiculosum	ATCC 36839
	Candida albicans	ATCC 10231

PROLIFERACIÓN DE ORGANISMOS DE PRUEBA

Bacterias: estrías con varilla de vidrio estéril sobre agar CS

Levaduras: estrías con varilla de vidrio estéril sobre agar CS

Hongos: Se transfiere Aspergillus niger a tubos inclinados 4Sa

Se transfiere Penicillium funiculosum a placas de agar Sa

Se incuban todos los organismos de prueba durante una semana a $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$. Los organismos de prueba se renuevan a intervalos de 3 a 4 meses.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE INOCULACIÓN (GRUPOS 1 A 3)

Se suspenden las bacterias en cada caso con 5 ml de solución de NaCl, se filtran a través de un embudo de vidrio que contiene lana de vidrio a una probeta de 100 ml y se completa hasta 100 ml con NaCl. Las suspensiones bacterianas tienen una valoración de aproximadamente 10^9 UFC/ml.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE INOCULACIÓN (GRUPO 4)

Se agitan tres tubos inclinados de Aspergillus niger con 3 ml de solución de NaCl cada uno en el agitador Heldolph y

se pasan a través de un embudo de vidrio que contiene lana de vidrio. Se suspende la levadura *Candida albicans* con 5 ml de NaCl y también se vierte a través del embudo de vidrio. Se añaden 5 ml de una suspensión de *Penicillium funiculosum* (véase el procedimiento analítico n.º 22 para la preparación de la suspensión fúngica) a esta mezcla y se completa la mezcla hasta 100 ml con NaCl. La suspensión fúngica tiene una valoración de aproximadamente 10^{5-9} UFC/ml.

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE INOCULACIÓN (GRUPO 5)

La solución de inoculación que se usa realmente se prepara como se describe anteriormente (grupos 1 a 4). Después de la suspensión, ésta se mezcla y sólo entonces se completa hasta 100 ml con NaCl.

Se transfieren las suspensiones microbianas a matraces estériles de vidrio con tapón que contiene perlas de vidrio y se agitan durante 5 min a una frecuencia de agitación de 200 unidades/minuto (movimiento de vaivén). El contenido microbiano de las suspensiones mezcladas es de aproximadamente 10^9 UFC/ml. Se debería usar la suspensión el día de su preparación, pero si se guarda en la nevera, también se puede usar después de 24 horas.

PROCEDIMIENTO

En lotes separados, se mezclan en cada caso 25 g del cosmético sometido a prueba con los conservantes sometidos a prueba a concentraciones diferentes. En cada caso, una muestra de producto no conservado sirve como control de la proliferación. Se siembran por estría los lotes de prueba sobre CSA/TLSH y Sa/TLSH usando una varilla de vidrio estéril después de agitar exhaustivamente una vez a la semana, llevándose a cabo la primera estría inmediatamente antes de la nueva inoculación. Se inoculan todas las muestras con 0,1 ml de la suspensión microbiana correspondiente y se agita exhaustivamente.

Se evalúa la proliferación microbiana de las muestras estriadas después de incubarlas durante tres días a $25 \text{ °C} \pm 2 \text{ °C}$. Se observan las muestras estriadas negativas, por un margen de seguridad, durante otros 2 días y se evalúan de nuevo. Se evalúa la actividad conservadora de la concentración de producto individual en un método semicuantitativo por medio de la proliferación de las muestras estriadas individuales.

Habitualmente, se lleva a cabo la prueba a lo largo de seis ciclos de inoculación y se interrumpe una vez se ha producido dos veces una sobreproliferación consistente.

EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS

Un conservante ha de considerarse bueno si, en las condiciones de laboratorio anteriores, existe un periodo de 6 semanas sin infección microbiana de los lotes de prueba, es decir, incluso después de la sexta inoculación, no se puede detectar nada de proliferación microbiana.

	Ciclos de inoculación resistidos
SC 50 al 0,1 %	0
POE al 1,0 %	1
SC 50 al 0,1 % + POE al 1,0 %	> 6

RESULTADO:

Los desinfectantes de la invención muestran en la prueba de Koko una acción sinérgica de los componentes (a) y (b).

Ejemplo 3: Aumento de la actividad de desinfectantes de la infección contra *B. subtilis* mediante la adición de H_2O_2

Se formularon los desinfectantes siguientes:

	3A	3B	3C	3D	3E	3F
SC 50	0,1	0,1	0,1	0,1		0,1
POE	1,5	1,56	1,5	1,5		1,5
H_2O_2 al 30 %	16,7	13,3	10,0	6,7	16,7	
Agua	81,7	85,1	88,4	91,7	83,3	98,4

Con estos desinfectantes, se obtuvieron los siguientes factores de reducción con *B. subtilis*. En este caso, el procedimiento se lleva a cabo basándose en el borrador de DIN EN14347 "sporidical action (base test)" de febrero

ES 2 402 047 T3

de 2002, véase, en particular, su punto 5.5.2.2.1.

Comp.	Dilución con agua	Tiempo de exposición						% de H ₂ O ₂ A.I.
		15'	30'	60'	2h	4h	6 h	
3A	no diluido	0,22	0,29	0,45	0,54	4,70	4,78	al 5 %
3B	no diluido	0,14	0,15	0,25	0,50	0,81	4,78	al 4 %
3C	no diluido	0,23	0,20	0,31	0,47	0,51	2,99	al 3 %
3D	no diluido	0,28	0,26	0,34	0,41	0,42	0,76	al 2 %
3E	no diluido	0,29	0,30	0,40	0,49	1,66	4,78	al 5 %
3F	no diluido	0	0	0	0	0,37	0,19	

RESULTADO:

5

Se puede aumentar la actividad esporicida de los desinfectantes de la invención mediante la adición de H₂O₂.

Ejemplo 4: Actividad de desinfectantes contra bacterias y hongos levaduriformes

10 Se examinaron las tras formulaciones siguientes con respecto a su actividad:

4A SC 50 al 0,1 % en agua

4B POE al 1,5 % en agua

4C SC 50 al 0,1 % + POE al 1,5 % en agua

15 Usando estas formulaciones se obtuvieron los siguientes factores de reducción (SA = *Staphylococcus aureus*, PS = *Pseudomonas aeruginosa*, EC = *Escherichia coli*, PM = *Proteus merabilis* y CA = *Candida albicans*), en cuyo caso también se estudiaron diluciones al 50 % y al 25 % con agua (recuento celular inicial de 0,8-5 x 10⁹/ml, a CA 2 x 10⁷/ml, desinhibición Tryp-NaCl-TLSH (N.º 22).

MÉTODO

20 Se mezcla exhaustivamente 0,1 ml de la suspensión microbiana en CSL a temperatura ambiente con 10 ml de la dilución de desinfectante sometida a prueba (en agua de dureza normalizada, WSH). Después de tiempos de exposición de 5, 15, 30 y 60 minutos, en cada caso se toma 1 ml de la mezcla microbiana/desinfectante y se inocula en 9 ml de líquido de inactivación (triptona al 0,1 % + NaCl al 0,85 % en agua doblemente destilada + sustancias de inactivación). Después de, como mucho, 30 minutos de tiempo de contacto en líquido de inactivación, se preparan las diluciones (10⁻² y 10⁻⁴ en triptona al 0,1 % + NaCl al 0,85 % en agua doblemente destilada). Después, se extienden 0,1 ml de cada uno del líquido de inactivación y las dos diluciones sobre 3 placas de CSA. Como control, se mezcla la suspensión microbiana consistente correspondiente con 10 ml de WSH, en lugar de desinfectante. En paralelo a los tiempos de exposición correspondientes, se han de preparar subcultivos a partir de este lote de la misma manera.

30

Se incuban todos los subcultivos durante 48 horas a 37 °C, en el caso de *Candida albicans* durante 72 horas a 37 °C, y se cuentan las colonias. Se calcula la reducción de la siguiente manera: Hay que evaluar las KWE entre 20 y 300 por placa de CSA. Después de determinar la media aritmética de tres valores, se calcula la acción desinfectante (KR_t) por unidad de tiempo a partir de la fórmula KR_t = log_{UFC(co)} menos el logaritmo_{UFC(D)}, donde (UFC(co) es el número de UFC por ml sin acción de la preparación y UFC(D) es el número de UFC por ml después de la acción de la preparación.

35

4A Concentración de partida	SA				PS			
	5'	15'	30'	60'	5'	15'	30'	60'
al 100 %	0	0	0	0	0	0	0	0
al 50 %	0	0	0	0	0	0	0	0
al 25 %	0	0	0	0	0	0	0	0
	CE				PM			
	5'	15'	30'	60'	5'	15'	30'	60'
al 100 %	0	0	0	0	0	0	0	0
al 50 %	0	0	0	0	0	0	0	0

ES 2 402 047 T3

	al 25 %	0	0	0	0	0	0	0
	CA							
	al 100 %	0	0,59	0,05	0,22			
	al 50 %	0	0,41	0,07	0			
	al 25 %	0	0,19	0	0			
4B Concentración de partida	SA					PS		
	5'	15'	30'	60'	5'	15'	30'	60'
al 100 %	0	0	0	1,12	1,74	5,38	5,26	5,46
al 50 %	0	0	0	0	0	0	0	0
al 25 %	0	0	0	0	0	0	0	0
	CE				PM			
al 100 %	2,53	4,70	5,15	5,15	5,04	4,90	5,18	5,11
al 50 %	0	0	0	0	0	0	0	0
al 25 %	0	0	0	0	0	0	0	0
	CA							
al 100 %	0,43	0,45	0,35	0,33				
al 50 %	0,13	0,38	0,35	0,33				
al 25 %	0	0,29	0,35	0,22				
4C Concentración de partida	SA				PS			
	5'	15'	30'	60'	5'	15'	30'	60'
al 100 %	3,30	3,55	4,20	4,70	5,81	5,38	5,26	5,46
al 50 %	0	0	0	0	0	0	0	0
al 25 %	0	0	0	0	0	0	0	0
	CE				PM			
al 100 %	5,00	4,70	5,15	5,15	5,04	4,90	5,18	5,11
al 50 %	0	0	0	0	0	0	0	0
al 25 %	0	0	0	0	0	0	0	0
	CA							
al 100 %	1,85	3,49	3,30	3,18				
al 50 %	0,07	0,13	0,35	1,18				
al 25 %	0,16	0	0,52	0,27				

Resultado: estos datos muestran una acción sinérgica parcial de la combinación de SC 50 con POE.

Ejemplo 5: Actividad de desinfectantes contra Micrococcus luteus en la prueba de piel

5 Se formularon los siguientes desinfectantes que contenían etanol. El método de prueba usado fue el "Richtlinie für die Prüfung und die Bewertung von Hautdesinfektionsmitteln" [Directrices para prueba y evaluación de desinfectantes de piel] de la Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie del 1 de enero de 1991, véase Zbl. Hyg. 192, páginas 99-103 (1991).

10

	5A	5B	5C	5D	5E*
Etanol	35,0	35,0	35,0	35,0	
SC 50		1,0		0,5	
POE			1,0	0,5	
Agua	65,0	64,0	64,0	64,0	30
Isopropanol					70

* solución de referencia como en las directrices de la DGHM para prueba y evaluación de desinfectantes de piel

Se obtuvieron los factores de reducción siguientes:

Tiempo de exposición					
30 segundos	0,68	2,36	1,55	2,83	2,11
1 minuto	0,75	2,86	1,95	3,21	2,30
2 minutos	1,25	3,35	1,77	3,66	2,37

RESULTADO:

- 5 En comparación con la solución de referencia, la composición de la invención muestra una actividad mejorada, comprendiendo la solución de trabajo de la invención (5D) el 64 % de agua, en comparación con la solución de referencia que comprende sólo el 30 % de agua. La formulación de la invención es, por tanto, mucho más compatible con la piel. A partir de la comparación con la formulación 5B no de acuerdo con la invención, se descubrió que, mediante la combinación con POE, se puede reemplazar una porción del SC 50, comparativamente caro, y esta composición incluso tiene como resultado en una mejora de la actividad.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Desinfectante en forma de mezcla de trabajo que comprende:
- 5 (a) del 0,05 al 1 % en peso de 1-(2-etilhexil) éter de glicerol y
(b) del 0,2 al 5 % en peso de uno o más alcoholes aromáticos seleccionados del grupo que consiste en ariloxialcanoles y arilalcanoles.
- 10 2. Desinfectante en forma de mezcla de trabajo o de un concentrado, caracterizado porque comprende
(a) 1-(2-etilhexil) éter de glicerol y
15 (b) uno o más alcoholes aromáticos seleccionados del grupo que consiste en ariloxialcanoles y arilalcanoles,
siendo la proporción en peso x del componente (a) y el componente (b) de 0,15 o menos.
- 20 3. Desinfectante de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque la proporción en peso x de componente (a) y componente (b) es de 0,09 o menos, más preferentemente de 0,08 a 0,03, en particular de 0,07 a 0,04.
4. Desinfectante de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el ariloxialcanol es fenoxietanol o fenoxipropanol.
- 25 5. Desinfectante de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el arilalcanol es 3-fenilpropan-1-ol, alcohol feniletílico, alcohol veratrílico, alcohol bencílico o 2-metil-1-fenil-2-propanol.
6. Desinfectante en forma de mezcla de trabajo que comprende
- 30 (a) del 0,05 al 0,2% en peso de 1-(2-etilhexil) éter de glicerol y
(b) del 1,0 al 2,0 % en peso de fenoxietanol.
- 35 7. Desinfectante de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque, además, comprende agua, etanol y/o H₂O₂.
- 40 8. Proceso para controlar micobacterias en el que se deja actuar un desinfectante que comprende (a) uno o más 1- o 2-alkil(C₃ a C₂₄) ésteres de glicerol y (b) uno o más alcoholes aromáticos sobre la superficie que se va a desinfectar seleccionada de entre instrumental médico o un aparato de laboratorio.
9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque la superficie que se va a desinfectar está fabricada de metal, vidrio, plástico o cerámica.
- 45 10. Proceso de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 o 9, caracterizado porque el desinfectante es un desinfectante de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7.