

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 742**

51 Int. Cl.:

A01N 35/04 (2006.01)

A01P 1/00 (2006.01)

A01N 43/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2006 E 06253371 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 1738646**

54 Título: **Formación de dialdehídos aromáticos germicidas con acetales**

30 Prioridad:

29.06.2005 US 172343

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

03.06.2013

73 Titular/es:

**ETHICON, INC. (100.0%)
U.S. ROUTE 22 SOMERVILLE
NEW JERSEY 08876, US**

72 Inventor/es:

**ZHU, PETER C.;
BREWER, BOBBY N. y
LU, KAITAO**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 405 742 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

Formación de dialdehídos aromáticos germicidas con acetales

ANTECEDENTES

Campo

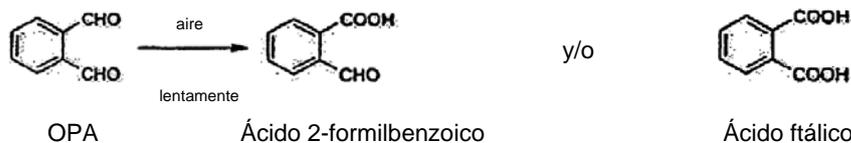
Varias realizaciones de la invención se refieren a kits para preparar composiciones germicidas y métodos de uso de los kits para desinfección o esterilización.

Información de antecedentes

En el comercio se conocen varias composiciones germicidas con base de aldehído y se han analizado en la literatura. Entre las composiciones germicidas con base de aldehído más prevalentes son aquellas que incluyen oftalaldehído (OPA; también referido simplemente como ftalaldehído).

OPA tiene un número de características que lo hacen adecuado como germicida. Por ejemplo, OPA generalmente no se considera cancerígeno, es sustancialmente inodoro, y tiene una rápida acción germicida. i-Ftalaldehído (IPA) y t-ftalaldehído (TPA) también tienen acción germicida, aunque típicamente no tan amplia como la del OPA. IPA también puede mejorar la eficacia germicida de OPA.

Sin embargo, OPA como un aldehído puede sufrir gradualmente reacciones de oxidación para formar los ácidos carboxílicos ácido 2-formilbenzoico y/o ácido ftálico cuando se expone a aire u oxígeno, como muestra la siguiente reacción:



Conforme avanza el tiempo, tal como, por ejemplo, durante periodos prolongados de almacenamiento, tales reacciones de oxidación pueden consumir OPA, y pueden tender a disminuir la eficacia germicida y/o vida útil de las composiciones germicidas. Las propuestas para tratar tal oxidación de OPA serían útiles.

El documento EP0843966 describe la preparación de una solución acuosa de oftalaldehído (OPA) y glutaraldehído (GA) convirtiendo un acetal de OPA en una solución GA 10-60% acuosa eliminando el alcohol correspondiente. El documento DE 3108790 describe procesos para la preparación de bi(dialkoximetil)bencenos a partir de tetrahaloxilenos. El documento US 5.723.498 describe una composición de anhidro que es capaz de liberar acroleína que contiene (i) un acetal de acroleína con un alcohol C₁₋₆ con 1 a 4 grupos hidroxil y (ii) un ácido soluble en el mismo y químicamente compatible con un valor pKs inferior a 4.

BREVE DESCRIPCION DE LAS VARIAS VISTAS DE LOS DIBUJOS

La invención puede entenderse mejor en referencia a la siguiente descripción y dibujos acompañantes que se usan para ilustrar realizaciones de la invención. En los dibujos:

La Figura 1 muestra un kit germicida ejemplar, de acuerdo con una o más realizaciones de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

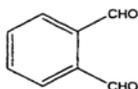
En la siguiente descripción se exponen numerosos detalles específicos. Sin embargo, se entiende que las realizaciones de la invención pueden practicarse sin esos detalles específicos. En otros casos, estructuras y técnicas bien conocidas no se han mostrado con detalles con el fin de no ocultar la comprensión de esta descripción.

I. INTRODUCCIÓN

Los inventores han concebido la idea de usar un acetal para formar un dialdehído aromático germicida. Los acetales tienden a ser más estables hacia la oxidación que los dialdehídos. El dialdehído aromático germicida, una vez formado, puede usarse como un ingrediente activo en una solución germicida para desinfección, esterilización, o de otra manera eliminando gérmenes u otros microorganismos. Además, los acetales pueden convertirse en germicidas gradualmente en una solución germicida utilizada para reponer los germicidas pedidos o de otra manera mantener una concentración efectiva de germicidas.

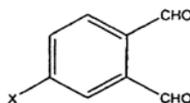
II. ALDEHÍDOS AROMÁTICOS GERMICIDAS EJEMPLARES

En las técnicas se conocen varios dialdehídos aromáticos germicidas adecuados. Un dialdehído aromático germicida adecuado es oftalaldehído (OPA). OPA también es conocido como 1,2-bencenodicarboxaldehído o algunas veces simplemente referido como ftalaldehído. OPA es un dialdehídos aromático germicida que tiene la siguiente estructura:



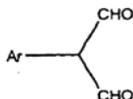
Otros dialdehídos aromáticos germicidas adecuados incluyen isómeros de OPA. Un isómero adecuado es IPA. IPA también es conocido como 1,3-bencenodicarboxaldehído o simplemente isoftalaldehído. Otro isómero adecuado es t-ftalaldehído (TPA). TPA es también conocido como 1,4-bencenodicarboxaldehído o simplemente tereftalaldehído. OPA, IPA y TPA están disponibles comercialmente en numerosas fuentes que incluyen Sigma-Aldrich, Alfa Aesar y Fluka, entre otras.

Aún otros dialdehídos aromáticos germicidas incluyen varios 4-halo-ftalaldehídos que tienen la siguiente estructura generalizada:



donde X es un halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo. Ejemplos específicos de 4-halo-ftalaldehídos que son adecuados incluyen 4-flúor-ftalaldehído, 4-cloro-ftalaldehído, 4-bromo-ftalaldehído y 4-yodo-ftalaldehído. Los correspondientes 3-halo-ftalaldehídos también son adecuados. Más detalles de tales germicidas, si se desean, que incluyen posibles métodos de síntesis, también se describen en la Patente de Estados Unidos N° 6.891.069, tituladas "SÍNTESIS DE FTALALDEHÍDO 4-SUSTITUIDO", que se asigna al Cesionario de la presente solicitud.

Los adicionales dialdehídos aromáticos germicidas adecuados incluyen varios propanodiales que tienen la siguiente estructura generalizada:



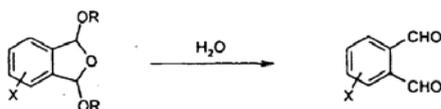
donde Ar es un grupo arilo. Los carbonos de los grupos de aldehído de la estructura inmediatamente superior no están directamente unidos a la estructura aromática de anillo, a diferencia de aquellos otros desvelados en el presente documento, tal como, por ejemplo, OPA. Los dialdehídos aromáticos germicidas adecuados específicos incluyen fenil-propanodial, 3-(1-formil-2-oxoetil)-2-nitro-ácido benzoico, 4-pirimidinil-propanodial, 2-Benzoxazolil-propanodial, (4-Metoxifenil)-propanodial y 2-Piridinil-propanodial. Fenil-propanodial está disponible en Matrix Scientific, de Columbia, Carolina del Sur. 3-(1-Formil-2-oxoetil)-2-nitro-ácido benzoico está disponible en Acros Organics y Matrix Scientific. 4-Piridinil-propanodial está disponible en AKos Building Blocks, Acros Organics, de Loughborough, Leicestershire, Reino Unido, y Matrix Scientific. 2-Benzoxazolil-propanodial está disponible en Acros Organics y Matrix Scientific. (4-Metoxifenil)-propanodial está disponible en Matrix Scientific. 2-Piridinil-propanodial está disponible en Acros Organics y Matrix Scientific. Más detalles de tales germicidas, si se desean, se describen en la Patente de Estados Unidos 6.891.069.

Ahora, estos son solamente unos pocos ejemplos de dialdehídos aromáticos germicidas adecuados. El alcance de la invención no está limitado por solamente estos ejemplos particulares.

II. FORMACIÓN DE ALDEHÍDOS AROMÁTICOS GERMICIDAS A PARTIR DE ACETALES

Un método, de acuerdo con una o más realizaciones de la invención, incluye la formación de un dialdehído aromático germicida, tal como, por ejemplo, uno de los dialdehídos aromáticos germicidas desvelados anteriormente, a partir de un acetal. El dialdehídos aromático germicida se forma hidrolizando o de otra manera haciendo reaccionar el acetal en una solución germicida acuosa.

Por ejemplo, se considera la siguiente reacción de alguna manera generalizada de acetales para formar dialdehídos aromáticos germicidas, tal como, por ejemplo, OPA y/o derivados de OPA:



Acetal

Dialdehído aromático germicida

En esta reacción, el reactivo del acetal se convierte al producto de dialdehído aromático germicida. La reacción tiene lugar generalmente en presencia de agua, tal como, por ejemplo, en una solución acuosa, y puede opcionalmente catalizarse o de otra manera transformarse mediante la inclusión de un ácido.

Las características del reactivo del acetal que lo distinguen o lo identifican como un acetal incluyen que tiene dos grupos $-OR$ u $-OAr$ unidos al mismo carbono, donde la O representa oxígeno, la R representa un grupo halófilico y la Ar representa un grupo aromático. En particular, el acetal ilustrado es un diacetal que incluye una estructura cíclica de ftalano. La estructura cíclica de ftalano incluye un primer carbono con dos grupos $-OR$ unidos al mismo y un segundo carbono con dos grupos $-OR$ unidos al mismo, donde un oxígeno se une a ambos del primer y segundo carbono.

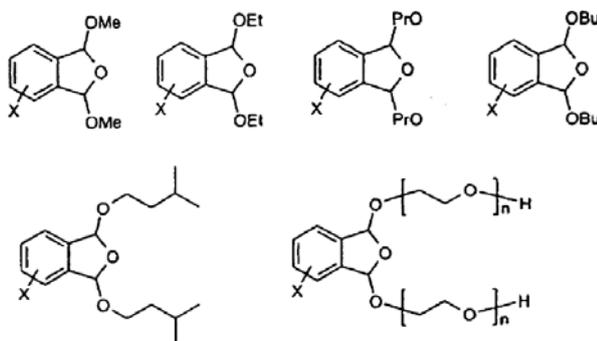
La reacción ilustrada es una reacción generalizada en la que la X puede incluir un hidrógeno en 3- o 4-posición, halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), alcoxi de cadena muy corta (por ejemplo, metoxi, etoxi, pentoxi, etc.), o similares, siempre y cuando el producto de dialdehído aromático tenga eficacia germicida útil. En el caso particular en el que X es hidrógeno, el producto de dialdehído aromático germicida es OPA, y los posibles acetales de inicio, tales como, por ejemplo, varios 1,3-dialcoxilftalanos, pueden referirse en el presente documento colectivamente como "acetales OPA".

Los grupos R adecuados, de acuerdo con varias realizaciones de la invención, incluyen, aunque no se limitan a, grupos alquilo de cadena recta o ramificada cortos o muy cortos, y grupos que mejoran la solubilidad, tales como, por ejemplo, glicol, polietilenglicol y otros grupos poliméricos oxigenados y fracciones. Los grupos R pueden ser iguales o diferentes y pueden seleccionarse independientemente de otro, si se desea.

Como se usa en el presente documento, los grupos alquilo rectos o ramificados de cadena corta se refieren a grupos que tienen de 1 a 10 carbonos, y los grupos alquilo rectos o ramificados de cadena muy corta se refieren a grupos que tienen de 1 a 5 átomos de carbono. Los grupos alquilo representativos incluyen, aunque no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo e isopentilo. Los grupos que tienen más de 10 carbonos también son potencialmente adecuados pero tienden a disminuir significativamente la solubilidad de los acetales en solución acuosa.

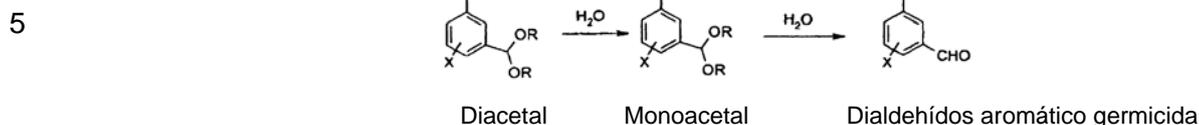
Si se desea, en una o más realizaciones de la invención, el acetal puede incluir un grupo que mejora la solubilidad como un grupo R. El glicol es un ejemplo de un grupo que mejora la solubilidad. El polietilenglicol es otro ejemplo de un grupo que mejora la solubilidad. El polietilenglicol (PEG) es un polímero, en particular un poliéter. El grupo PEG puede tener varios pesos moleculares, tales como, por ejemplo, un peso molecular medio de aproximadamente 200, en un caso. En una o más realizaciones de la invención, las moléculas de dialcohol de PEG de cadena larga pueden reaccionar con un compuesto de dialdehído aromático germicida inicial con el fin de formar el acetal correspondiente con una mejor solubilidad acuosa. La adición de un grupo o fracción PEG a otra molécula algunas veces es referida en las técnicas como pegilación, y la molécula resultante es algunas veces referida como pegilada. Por consiguiente, un acetal de acuerdo con una o más realizaciones de la invención, puede ser un acetal pegilado que es capaz de reaccionar para formar un compuesto de aldehído germicida no pegilado. La inclusión de tales grupos que mejoran la solubilidad puede ayudar a aumentar la solubilidad del acetal en medio hidrofílico, tal como, por ejemplo, soluciones acuosas.

A modo de ejemplo, los acetales adecuados incluyen los siguientes:



donde Me es metilo, Et es etilo, Pr es propilo, Bu es butilo, n puede ser representativamente de aproximadamente 1 a 10, por ejemplo, y donde X puede ser cualquiera de los grupos previamente descritos anteriormente, tales como, por ejemplo, un 3- o 4-halógeno o un alcoxi de cadena muy corta.

Para ilustrar más ciertos conceptos, se considera la siguiente reacción de alguna manera generalizada de acetales para formar dialdehídos aromáticos germicidas, tales como, por ejemplo, IPA y/o derivados de IPA:



10 donde los grupos X y R pueden incluir los mismos grupos mencionados anteriormente.

El diacetal no tiene la estructura cíclica de ftalano del acetal OPA descrito anteriormente. Esto se debe al meta-posicionamiento de los dos grupos aldehídos. En su lugar, el diacetal incluye dos funcionalidades acetales separadas. Por consiguiente, el acetal puede convertirse en el aldehído aromático germicida en dos fases separadas de reacciones de hidrólisis.

15 Ahora, IPA y ciertos de sus derivados tienden a ser pobremente solubles en agua. Los acetales correspondientes de IPA y derivados de IPA pueden ser igualmente pobremente solubles en agua. En una o más realizaciones de la invención, uno o más grupos R que mejoran la solubilidad pueden incluirse en un acetal IPA o acetal derivados de IPA con el fin de aumentar la solubilidad en medio hidrofílico, tal como, por ejemplo, soluciones acuosas. Por ejemplo, un acetal puede formarse haciendo reaccionar IPA con dialcoholes de polietilenglicol para conseguir acetales con una mejor solubilidad en agua. Debido a la doble funcionalidad de IPA y del polietilenglicol, pueden formarse potencialmente simples mono-acetales, di-acetales, acetales cíclicos e incluso acetales poliméricos. En cualquier caso, los acetales pueden tender a tener una mejor solubilidad en agua, debido al menos en parte a las propiedades hidrofílicas de la fracción de polietilenglicol. Como un ejemplo particular, una solución acetal de IPA puede prepararse en una concentración que sea mayor que 1,0% (convertido en IPA) en un 30% polietilenglicol más solución de agua, mientras que la solubilidad de IPA en la misma solución puede ser inferior a aproximadamente 0,4%. En general, la propuesta no se limita a OPA o IPA, sino que también puede aplicarse opcionalmente a otros acetales con el fin de aumentar su solubilidad.

20 Estos son solamente unos pocos ejemplos ilustrativos de los tipos de acetales que pueden formarse. El alcance de la invención no se limita a solamente estos tipos de acetales. En general, los acetales pueden formarse a partir de los numerosos compuestos de aldehídos aromáticos germicidas desvelados anteriormente, así como a partir de otros aldehídos germicidas que tengan eficacia germicida.

35 IV. USO DE ACETALES PARA AUMENTAR LA VIDA DE KITS Y/O COMPOSICIONES GERMICIDAS

Ahora, como se ha descrito previamente más arriba en la sección de antecedentes, ciertos dialdehídos, como, por ejemplo, OPA, pueden tender a oxidarse con el paso del tiempo para formar ácidos carboxílicos cuando se exponen a aire u oxígeno y agua. Conforme avanza el tiempo, tal como, por ejemplo, durante periodos prolongados de almacenamiento, tal oxidación puede consumir el dialdehído, que pueden tender a disminuir la eficacia germicida y/o vida útil de las composiciones germicidas.

45 Los acetales tienden a ser menos susceptibles a las reacciones de oxidación del tipo mencionado en la sección de antecedentes que los dialdehídos. Un kit germicida de acuerdo con una o más realizaciones de la invención, puede incluir un acetal que es capaz de convertirse en un compuesto de dialdehído aromático germicida. El acetal puede almacenarse en el kit durante un periodo de tiempo, tal como, por ejemplo, desde varios días, a una semana, un mes, a varios meses, o más, sin significantes pérdidas oxidativas. Las pérdidas oxidativas deberían al menos ser inferiores a las que se esperarían para un dialdehído almacenado durante el mismo periodo de tiempo. De esta manera, el acetal puede ayudar a aumentar la vida útil y/o vida de uso del kit y/o composición. El acetal puede entonces convertirse al germicida, bien gradualmente conforme avanza el tiempo, o en un momento apropiado, tal como, por ejemplo, en o cerca del momento que se pretenda usar el kit para esterilización y/o desinfección. En un aspecto, el acetal o composición del mismo puede añadirse como una forma sólida seca en agua o forma líquida seca en agua, u otra forma que pueda a ayudar a posponer la hidrólisis durante el almacenamiento, en un medio acuoso, tal como, por ejemplo, una solución acuosa. El acetal puede hidrolizarse en el medio acuoso para formar dialdehído aromático germicida. El ajuste del pH puede realizarse opcionalmente para disminuir el pH del medio acuoso con el fin de catalizar o de otra manera promover la hidrólisis del acetal.

60 V. USO DE ACETALES PARA AÑADIR GERMICIDA A SOLUCIONES GERMICIDAS UTILIZADAS

Los inventores también han reconocido que la concentración de germicida en una solución germicida utilizada puede tender a cambiar, a menudo a disminuir, con el paso del tiempo. En la práctica común, la solución germicida puede usarse repetidamente para desinfección de endoscopios y otros equipos médicos durante un periodo prolongador, tal como, por ejemplo, que oscila entre varias semana a más de un mes. Durante este periodo de tiempo, la concentración del germicida puede tender a disminuir debido a una variedad de causas potenciales. Las causas

representativas incluyen, aunque no se limita a, oxidación y potencialmente otras conversiones reactivas, sorción a endoscopios y otros equipos médicos y extracción del sistema. Además, los endoscopios y otros equipos médicos tratados con la composición pueden tender a transportar agua en sus composiciones, lo que puede tender a diluir o reducir la concentración del germicida. En algunos casos, puede ser ventajoso para mantener una concentración sustancialmente constante, o al menos mantener la concentración en o por encima de una concentración mínima efectiva.

De acuerdo con una o más realizaciones de la invención, el acetal puede añadirse a una solución germicida utilizada, bien todo a la vez, o periódicamente, y puede convertirse reactivamente en dialdehído aromático germicida dentro de la solución germicida utilizada. En una realización particular de la invención, puede añadirse acetal a la solución germicida e hidrolizarse gradualmente durante una vida útil típica, esperada o recomendada de la solución germicida. Por ejemplo, en una o más realizaciones de la invención, el acetal puede hidrolizarse a una velocidad que sea suficiente para compensar sustancialmente pérdidas en la eficacia germicida y/o mantener la solución germicida en una eficacia germicida sustancialmente constante. En un aspecto, la velocidad puede establecerse o controlarse estableciendo o controlando un pH. La cantidad de acetal convertido puede basarse opcionalmente en pérdidas históricamente experimentadas o si no estimadas. Ventajosamente, el acetal puede usarse para reponer pérdidas graduales del dialdehído aromático germicida y/o para estabilizar o mantener una concentración particular del dialdehído aromático germicida en la solución.

VI. SOLUCIONES Y COMPOSICIONES GERMICIDAS

Las composiciones germicidas producidas a partir de los métodos y kits de la invención incluyen un dialdehído aromático germicida en una concentración germicidamente efectiva que es adecuada para la implementación particular. A menudo, la concentración germicidamente efectiva se encuentra en un intervalo desde aproximadamente 0,025% a una concentración de saturación.

Por ejemplo, ftalaldehído puede estar presente en la composición en una concentración en uso de desde 0,025% a 2,0%, o de 0,1% a 1% por peso. Las concentraciones más altas, por ejemplo, hasta el 5%, o una concentración de saturación, pueden usarse si se desea. Las concentraciones más altas de ftalaldehído pueden usarse para transportar la composición al punto de uso, y después la composición puede diluirse con agua a la concentración de uso deseada. La solubilidad de ftalaldehído en agua es de aproximadamente 5% por peso, que puede aumentar incluyendo un miscible con agua, o al menos más co-disolvente soluble en agua. Los disolventes adecuados incluyen metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, t-butanol, glicoles, tetrahidrofuranos, dimetilsulfóxido y dioxano, entre otros.

Para conseguir una buena desinfección o esterilización, puede ser apropiado proporcionar un pH en uso desde aproximadamente 6 a 10, aproximadamente de 6 a 9, aproximadamente de 7 a 8, o en algunos casos desde aproximadamente 7,2 a 7,7. Pueden emplearse pHs más altos hasta incluso aproximadamente 11, aunque tal pH alto o alcalino puede potencialmente dañar ciertos materiales, tales como goma, durante la desinfección o esterilización. En ciertos casos, dependiendo de la aplicación, puede ser apropiado mantener un pH en uso que sea inferior a 9, o más a menudo inferior a 10, para proporcionar una mayor compatibilidad con la goma y otros materiales.

Las bases ácidas, tampones u otros ajustadores de pH pueden estar opcionalmente presentes para un ajuste deseado de pH. Los ajustadores de pH pueden estar presentes en una cantidad suficiente, por ejemplo, de 0,05% de peso a 2,5% de peso, para dar un pH deseado. Los ejemplos de ajustadores adecuados de pH o tampones incluyen, aunque no se limitan a, hidróxido de sodio (NaOH), más ácido hidroclórico, bórax más HCl, carbonato más carbonato de hidrógeno, dietilbarbiturato (veronal) y HCl, KH_2PO_4 más bórax, N-2-hidroxitilpiperazina-N'-2-ácido etanosulfónico y NaOH, y fosfato. Aún otro ajustador de pH ejemplar es un tampón de fosfato, tal como KH_2PO_4 y Na_2HPO_4 , tampón de fosfato, que es capaz de amortiguar un pH en un intervalo comprendido entre 6 y 7,5. Otro ajustador de pH ejemplar es EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) en una forma mono-, di-, tri-, o tetra-sal de ácido libre, o una tampón que incluye una combinación de tales formas, que permiten una amortiguación sobre un pH en un intervalo comprendido entre 3 y 10. El EDTA también puede servir como agente quelante para ayudar a prevenir la precipitación. Por ejemplo, otros agentes de alquilación o acidificación, tales como sales orgánicas de carboxilato (por ejemplo, citrato sódico, acetato sódico, ftalato de hidrógeno de potasio, citrato potásico, acetato potásico), sales inorgánicas de borato (por ejemplo, borato potásico o borato sódico), y mezclas de tales agentes, pueden emplearse potencialmente. Los ajustadores de pH pueden estar presentes en una cantidad suficiente, por ejemplo de 0,05% de peso a 2,5% de peso, para dar un pH deseado.

Las composiciones producidas a partir de los métodos y kits de la invención pueden contener opcionalmente agentes quelantes, inhibidores de corrosión, surfactantes, tintes, fragancias y otros componentes deseados. Los componentes pueden emplearse en cantidades apropiadas para conseguir la quelación deseada, la inhibición de corrosión, coloración y otro efecto.

Ejemplos de agentes quelantes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, BDTA (N,N'-1,4-butanodiolbis[N-(carboximetil)] glicina), EDTA, varias formas ionizadas de EDTA, EGTA (N''-ursodeoxicolil-dietilentriamina-N,N,N'

ácido acético), PDTA (N,N'-1,3-propanodiolbis[N-(carboximetil)] glicina), TTHA (3,6,9,12-ácido tetra-azatetradecanodioico, 3,6,9,12-tetrakis(carboximetil)9, trisodio HEDTA (N-[2[bis(carboximetil)amino]etil]-N-(2-hidroxietil)-glicina, sal de trisodio), algunas veces conocido como Versenol 120. Opcionalmente pueden emplearse numerosos de otros agentes quelantes conocidos en las técnicas.

5 Ejemplos de inhibidores de corrosión adecuados incluyen, aunque no se limitan a, ácido ascórbico, ácido benzoico, benzimidazol, ácido cítrico, 1H-benzotriazol, 1-hidroxi-1H-benzotriazol, fosfato, ácido fosfónico, piridina y benzoato sódico. Opcionalmente pueden emplearse numerosos de otros inhibidores de corrosión conocidos en las técnicas.

10 Ejemplos de tintes adecuados incluyen, aunque no se limitan a, Azul 1 (Azul Brillante CFC) si se desea un color azulado, Verde D&C N° 5, Verde D&C N° 6 y Verde D&C N° 8, si se desea un color verduzco, Amarillo N° 5 si se desea un color amarillento, etc. Opcionalmente pueden emplearse numerosos de otros tintes conocidos en las técnicas.

15 VII. KITS GERMICIDAS

Los inventores han desarrollado envases y kits germicidas que pueden usarse para contener, almacenar y distribuir ingredientes para preparar soluciones germicidas. Los kits pueden incluir múltiples compartimentos, bien en el mismo envase o en diferentes envases. Los envases pueden incluir latas, tanques, botellas, cajas, bolsas, botes, u otros envases rígidos o flexibles conocidos en las técnicas.

20 La Figura 1 muestra un kit germicida ejemplar 100, de acuerdo con una o más realizaciones de la invención. El kit ilustrado 100 incluye un primer compartimento 110, un segundo compartimento 120, y opcionalmente uno o más compartimentos adicionales 130. Como se ha analizado previamente, los compartimentos pueden estar en el mismo envase o en diferentes envases, o algunos pueden estar en el mismo envase y otros pueden estar en diferentes envases. El primer y segundo compartimento pueden estar físicamente separados y ser distintos para separar completamente sus contenidos.

30 En una o más realizaciones de la invención, los compartimentos pueden contener un dialdehído aromático germicida, y un acetal que es capaz de hidrolizar para formar un compuesto germicida, tal como, por ejemplo, bien el mismo tipo o un tipo diferente de dialdehído aromático germicida. A modo de ejemplo, el dialdehído aromático germicida puede incluirse en uno de los compartimentos y el acetal puede incluirse en otro compartimento diferente.

35 El dialdehído aromático germicida puede a menudo incluirse como una solución o como un sólido seco. Si el dialdehído aromático germicida se incluye como un sólido seco, entonces otro compartimento puede incluir opcionalmente un disolvente, tal como, por ejemplo, una solución acuosa con uno o más ingredientes adicionales, tal como, por ejemplo, ajustadores de pH, que pueden usarse para preparar una solución germicida a partir del sólido seco.

40 En una o más realizaciones de la invención, el acetal puede proporcionarse en una forma que es resistente a la hidrólisis, tal como, por ejemplo, como un sólido seco, o como un líquido carente de agua. El sólido seco puede incluir un polvo, copos, o una forma sólida, por ejemplo. A modo de ejemplo, el acetal puede incluirse y sellarse en un compartimento impermeable al agua o si no resistente al agua, tal como, por ejemplo, una bolsa de metal (por ejemplo aluminio), de metal laminado con plástico o de plástico. El envase resistente al agua puede ayudar a prevenir la entrada de agua, o humedad, que pueden potencialmente promover prematuramente la conversión a aldehído.

45 El compartimento que incluye el dialdehído aromático germicida y el compartimento que incluye el acetal pueden incluir opcionalmente e individualmente uno o más componentes adicionales. Los componentes adecuados posiblemente incluyen, aunque no se limitan a, agua, disolventes, ajustadores de pH, agentes quelantes (por ejemplo EDTA), inhibidores de corrosión (por ejemplo, benzotriazol), surfactantes, potenciadores de la eficacia germicida, materiales aglutinantes, potenciadores de disolución, tintes, fragancias, y/u otros componentes incluidos convencionalmente en soluciones germicidas. El agua u otros disolventes pueden opcionalmente proporcionarse de otra fuente, tal como, por ejemplo, puede proporcionarse agua de un grifo en el punto de uso. Sin embargo, estos componentes pueden también o alternativamente proporcionarse opcionalmente en uno o más de los compartimentos adicionales opcionales anteriormente mencionados. En un aspecto, los ingredientes que pueden potencialmente interactuar negativamente entre sí se proporcionarán opcionalmente en compartimentos separados. Aún más, estos componentes adicionales son todos opcionales. Se contemplan los kits que incluyen solamente el compuesto de dialdehído aromático germicida y el acetal.

50 Cuando se necesite, un usuario o médico puede obtener el envase, tal como, por ejemplo, del almacén. En un aspecto, el kit puede permitir que el acetal se almacene durante periodos prolongados de tiempo, tal como, por ejemplo, durante al menos un mes, durante al menos varios meses, durante al menos un año, sin sufrir oxidación que un aldehído puede experimentar. Las soluciones de OPA comercialmente disponibles del cesionario de la presente solicitud tienen generalmente una vida útil de aproximadamente dos años. Generalmente, la concentración

de OPA disminuye no más de aproximadamente 0,05% durante un periodo de almacenamiento de dos años. Así, los kits pueden almacenarse durante periodos prolongados en un intervalo comprendido entre meses y años.

5 Un método, de acuerdo con una o más realizaciones de la invención, puede incluir el uso de un kit germicida como los descritos anteriormente para preparar una solución germicida. Como un ejemplo, cada uno de los compartimentos puede abrirse, y después los contenidos o composiciones de cada uno de los compartimentos pueden combinarse. Tal método puede realizarlo un usuario o médico, una máquina automática, tal como, por ejemplo, un Reprocesador Automático de Endoscopios (RAE), o partes del método pueden realizarlas el usuario y partes la máquina. Más abajo se describirán unas pocas posibilidades ilustrativas, aunque el alcance de la invención
10 no se limita solamente a estas posibilidades.

En ciertos casos, los compartimentos pueden ser capaces de abrirse por separado. Por ejemplo, uno o más compartimentos pueden incluir una tapa u otra abertura. Como otro ejemplo, uno o más compartimentos pueden abrirse cortándolos, rasgándolo o perforándolos, como puede abrirse una bolsa o paquete. En tales casos, el usuario o la máquina automática pueden opcionalmente extraer o verter los contenidos de los compartimentos en serie en un cubo, tanque, cubeta de procesamiento, otra parte de un RAE, u otro envase.
15

En algunos casos, los contenidos pueden combinarse en un orden predeterminado. Por ejemplo, la máquina automática puede primer combinar autónomamente disolvente de un compartimento con germicida de otro compartimento. En el caso de un envase con múltiples compartimentos éste puede incluir potencialmente la formación de una abertura en una pared entre los compartimentos. Entonces, la máquina puede combinar la solución germicida resultantes con acetal de otro compartimento. Entonces, la máquina puede introducir la solución resultante en una cubeta de procesamiento u otro envase.
20

Como otra opción, el usuario o máquina automática puede hacer fluir agua u otro disolvente en serie a través de los compartimentos en un orden predeterminado y después extraer la solución resultante a la cubeta de procesamiento u otro envase. Alternativamente, el usuario o la máquina automática pueden hacer fluir el agua u otro disolvente a través de los compartimentos en paralelo.
25

En algunos casos, los contenidos de los compartimentos pueden combinarse dentro del envase. El kit puede incluir opcionalmente compartimentos que se unen por un mecanismo para mezclar automáticamente los contenidos de los compartimentos, tal como, por ejemplo, después de abrir el envase. Tales envases son conocidos en las técnicas. Un envase ejemplar que es adecuado se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 5.540.326. Esto puede también conseguirse formando una abertura en la caja entre los compartimentos, rompiendo, rasgando, abriendo una tapa, etc., para combinar los contenidos.
30
35

VIII. MÉTODOS DE USO DE GERMICIDAS Y SOLUCIONES GERMICIDAS

Los germicidas y soluciones germicidas producidas a partir de los métodos y kits de la invención pueden usarse como esterilizantes y/o desinfectantes. Un desinfectante generalmente se refiere a un material capaz de eliminar todos los microbios sin esporas pero no las esporas. El desinfectante de alto nivel se refiere generalmente a un material capaz de eliminar algunas esporas, tales como *Bacillus subtilis* y *Clostridium sporogenes*, además de eliminar los microbios sin esporas. Un esterilizante generalmente se refiere a un material capaz de eliminar todas las esporas y las no esporas. Algunas composiciones, tales como, por ejemplo, ciertas composiciones que incluyen OPA, pueden ser capaces de eliminar esporas muy resistentes, tales como, por ejemplo, esporas de *Bacillus subtilis*, así como microbios resistentes, tales como micobacterias, virus no lípidos o pequeños, u hongos, en tiempos más cortos o con menores concentraciones o temperaturas.
40
45

Un método de uso de la composición para desinfección o esterilización puede incluir la eliminación de gérmenes u otros microorganismos poniendo en contacto los microorganismos, tales como, por ejemplo, gérmenes u esporas, con la composición, o si no aplicando la composición a los microorganismos, bien en el aire, sobre superficies, o en otros fluidos, con el fin de eliminar los microorganismos. La composición puede aplicarse al aire mediante pulverización, aplicarse a una superficie mediante inmersión, pulverización, cobertura, flujo, o similares, o aplicarse a un fluido combinando la composición con el fluido, por ejemplo. A menudo, la composición puede emplearse para desinfectar o esterilizar una superficie poniendo en contacto la superficie con la composición, tal como mediante inmersión, pulverización, cobertura, o haciendo fluir la composición sobre la superficie durante un periodo de tiempo y a una temperatura efectiva para conseguir la desinfección o esterilización de la superficie. La composición puede emplearse manualmente, por ejemplo en una cubeta de procesamiento, o con un sistema automatizados, tal como un reprocesador automático de endoscopios (RAE). Generalmente, las soluciones tienen las ventajas de permitir la desinfección o esterilización sin equipos de esterilización de capital caro, y de ser fáciles para que las use el personal sanitario, y son efectivas y fiables.
50
55
60

Como se ha analizado anteriormente, la pérdida de germicida en una solución germicida utilizada puede ocurrir potencialmente y/o la dilución del germicida puede ocurrir potencialmente. El acetal como el descrito anteriormente puede incluirse en una solución germicida utilizada que puede emplearse en la cubeta del RAE o si no prepararse. El acetal puede convertirse gradualmente en germicida, tal como, por ejemplo, a lo largo de la vida de la solución.
65

Ventajosamente, esto puede ayudar a reponer la pérdida de germicida y/o puede ayudar a estabilizar o mantener una concentración germicida efectiva. En particular, el acetal puede usarse para mantener una concentración mínima efectiva de OPA en la solución germicida que puede ser al menos del 0,3%.

5 IX. EJEMPLOS

Habiéndola descrito de manera general, los siguientes ejemplos se dan para permitir que un experto en la técnica utilice la invención. Se entiende que estos ejemplos deben interpretarse como meramente ilustrativos, y no limitativos.

10

Ejemplo 1 (para referencia)

Este ejemplo demuestra cómo preparar una solución germicida de ftalaldehído 0,3% (p/v). La solución se preparó disolviendo 0,3 g de ftalaldehído en agua desionizada, y después añadiendo agua adicional para hacer una solución de 100 mililitros (mL). El ftalaldehído se obtuvo de DSM Chemie Linz, situado en St. Peter Strasse 25, Apartado de Correos 296, A-4021 Linz/Austria. Cuando fue apropiado, los ingredientes enumerados en las tablas más abajo se incluyeron además en la solución de ftalaldehído en cantidades apropiadas para conseguir soluciones con las concentraciones especificadas en las tablas.

20 Ejemplo 2 (para referencia)

Este ejemplo demuestra cómo preparar un acetal, en particular un acetal de OPA, a partir de un dialdehído aromático germicida, en particular OPA, usando catálisis ácida. Por ejemplo, OPA puede disolverse en un alcohol seco, tal como, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, butanol u otro alcohol de cadena corta, glicol o dialcohol de polietilenglicol. Después, un ácido, tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético puede añadirse a la mezcla en forma de gotas con el fin de conseguir un pH ácido de aproximadamente 2 a 3, por ejemplo. El ácido puede servir como un catalizador para la reacción en la que OPA reacciona con el alcohol para formar el acetal de OPA. La mezcla resultante puede agitarse después a aproximadamente temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente cuatro horas con el fin de permitir que la reacción evolucione. Tiempos más largos pueden ser apropiados si el pH es superior a 3, tal como desde 3 a 5. Después, una base, tal como, por ejemplo, una solución de carbonato sódico acuoso diluido (Na₂CO₃), puede añadirse a la mezcla, con el fin de templar o ralentizar la reacción. Después, la mezcla puede extraerse con acetato de etilo o un éter, tal como, por ejemplo, dietiléter. Durante la extracción, el acetal de OPA puede extraerse de la solución de alcohol a la solución de éter. La solución de éter resultante, que puede incluir el acetal de OPA, puede secarse, tal como, por ejemplo, con sulfato sódico. Después, el éter puede extraerse mediante evaporación a temperatura ambiente con un vacío con el fin de producir el acetal de OPA. Muchos otros dialdehídos aromáticos germicidas pueden convertirse en sus correspondientes acetales mediante reacción con alcoholes de anhídrido a temperatura ambiente bajo condiciones ácidas usando procedimientos análogos adaptados.

40 Ejemplo 3 (para referencia)

Este ejemplo demuestra que varios acetales pueden convertirse en el dialdehído aromático germicida de OPA. Las reacciones 1,3-dimetoxifitalan, 1,3-dietoxifitalan, un acetal OPA pegilado con PEG 200 en varios pHs en agua destilada se evaluaron a temperatura ambiente. Los acetales se suspendieron en agua destilada, seguido de la medición del pH, un ajuste de pH con cloruro de hidrógeno (HCl), ácido ftálico, o hidróxido de sodio (NaOH), dependiendo del pH particular. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se controló mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC/EM) en varios intervalos en el tiempo. Los resultados se muestran en las Tablas 1 a 5.

50 Tabla 1. Hidrólisis de 1,3-dimetoxifitalan (33,9 mg, 0,001 moles equivalentes de ácido ftálico, agua 5,8 mL, pH = 5,0).

55	Tiempo (h)	0	24	120	240	360	480	576
	Recuperación de OPA (%) ¹	0	6,4	38,6	70,1	85,3	94,2	97,1
	OPA (p/p%) ²	0,000	0,028	0,166	0,301	0,367	0,405	0,417

¹ Recuperación de OPA (%) es el porcentaje de área GC de OPA convertido del acetal en relación con el área total de GC de OPA y acetal. La recuperación de OPA (%) = 100 * (área OPA)/(área OPA + área Acetal)

² OPA p% es el porcentaje de OPA en la solución. Se calcula como: OPA p% = (Área% GC OPA)*(peso acetal)*134/(Acetal PM)/[(peso agua) + (peso acetal)], donde 134 es el peso molecular de OPA, y PM Acetal es el peso molecular de acetal, que es 180.

65

Tabla 2. Hidrólisis de 1,3-dietoxifitalan (33 mg, pH = 5,4, HCl ajustado, agua 3,5 mL.).

Tiempo (h)	0	2	48	120	240	360	480
Recuperación de OPA (%) ¹	0	4,0	9,3	26,2	49,2	87,3	99,0
OPA (p/p%) ²	0,000	0,024	0,056	0,158	0,296	0,525	0,596

¹ Recuperación de OPA (%) es el porcentaje de área GC de OPA convertido del acetal en relación con el área total de GC de OPA y acetal. La recuperación de OPA (%) = $100 * (\text{área OPA}) / (\text{área OPA} + \text{área Acetal})$

² OPA p% es el porcentaje de OPA en la solución. Se calcula como: $\text{OPA p\%} = (\text{Área\% GC OPA}) * (\text{peso acetal}) * 134 / (\text{Acetal PM}) / [(\text{peso agua}) + (\text{peso acetal})]$, donde 134 es el peso molecular de OPA, y PM Acetal es el peso molecular de acetal, que es 208.

Tabla 3. Hidrólisis de 1,3-dietoxifitalan (31 mg, pH = 6,9, agua 4 mL.).

Tiempo (h)	0	1	20	144	240	359	480
Recuperación de OPA (%) ¹	0	0,0	2,0	19,6	41,1	84,5	96,0
OPA (p/p%) ²	0,000	0,000	0,010	0,097	0,204	0,419	0,476

¹ Recuperación de OPA (%) es el porcentaje de área GC de OPA convertido del acetal en relación con el área total de GC de OPA y acetal. La recuperación de OPA (%) = $100 * (\text{área OPA}) / (\text{área OPA} + \text{área Acetal})$

² OPA p% es el porcentaje de OPA en la solución. Se calcula como: $\text{OPA p\%} = (\text{Área\% GC OPA}) * (\text{peso acetal}) * 134 / (\text{Acetal PM}) / [(\text{peso agua}) + (\text{peso acetal})]$, donde 134 es el peso molecular de OPA, y PM Acetal es el peso molecular de acetal, que es 208.

Tabla 4. Hidrólisis de 1,3-dietoxifitalan (22,4 mg, pH = 10,8, NaOH ajustado, agua 3 mL.).

Tiempo (h)	48	120	480	720	960
Recuperación de OPA (%) ¹	1,0	1,3	9,9	23,4	47,9
OPA (p/p%) ²	0,0048	0,0062	0,0473	0,112	0,229

¹ Recuperación de OPA (%) es el porcentaje de área GC de OPA convertido del acetal en relación con el área total de GC de OPA y acetal. La recuperación de OPA (%) = $100 * (\text{área OPA}) / (\text{área OPA} + \text{área Acetal})$

² OPA p% es el porcentaje de OPA en la solución. Se calcula como: $\text{OPA p\%} = (\text{Área\% GC OPA}) * (\text{peso acetal}) * 134 / (\text{Acetal PM}) / [(\text{peso agua}) + (\text{peso acetal})]$, donde 134 es el peso molecular de OPA, y PM Acetal es el peso molecular de acetal, que es 208.

Tabla 5. Hidrólisis acetal OPA pegilado con PEG 200 (0,50 g de mezcla que incluye acetal OPA pegilado con PEG 200 de 0,08759 g de OPA, pH = 6,3, agua 20 mL).

Tiempo (h)	0	120	240	360	480	600	840	1032
Recuperación de OPA (%) ³	0	4,2	18,0	37,0	49,0	61,2	82,8	96,7
OPA (p/p%)	0	0,018	0,079	0,162	0,215	0,268	0,363	0,424

³ Recuperación de OPA (%) se obtuvo en base a un estándar interno (naftaleno).

Este ejemplo demuestra que varios acetales pueden convertirse en dialdehído aromático germicida OPA. La velocidad de la hidrólisis depende del pH. Sobre el intervalo de pH investigado, cuando menor es el pH, más rápida es la velocidad de hidrólisis.

Ejemplo 4

Este ejemplo demuestra que 1,3-dietoxifitalan puede convertirse en dialdehído aromático germicida OPA en presencia de OPA. La hidrólisis de 1,3-dietoxifitalan en presencia de OPA en agua destilada en varios pHs se evaluó a temperatura ambiente. Se añadió 1,3-Dietoxifitalan a la solución de OPA en agua destilada, seguido de la medición de pH y el ajuste bien con HCl o con NaOH, dependiendo del pH. Las mezclas se agitaron a temperatura ambiente y controlaron mediante CG/EM en varios intervalos en el tiempo. Los resultados se muestran en las Tablas 6 a 8.

Tabla 6. Hidrólisis de 1,3-dietoxifitalan (22,2 mg) en presencia de OPA (111 mg, pH = 8,9, NaOH ajustado, agua 22,2 mL).

5

Tiempo (h)	0	96	240	336	480	600	720	840	960	1200
OPA (%) ⁴	78,2	78,6	81,2	82,8	86,2	89,0	93,3	95,4	97,0	98,8
Acetal % ⁴	21,8	21,4	18,8	17,2	13,8	11,0	6,7	4,6	3,0	1,2
OPA (p%) ⁵	0,498	0,498	0,507	0,511	0,521	0,530	0,542	0,548	0,553	0,558

10

de porcentaje de área GC en el momento.

$p\% \text{ OPA} = 100 * (\text{peso inicial OPA}) + (\% \text{ acetal inicial} - \% \text{ acetal}) * (\text{peso acetal inicial}) * 134 / 208 (\% \text{ acetal inicial}) / [(\text{peso agua}) + (\text{peso OPA}) + (\text{peso acetal})]$

15 El cálculo de muestra para la Tabla 6 a los 10 días:

$\text{OPA } p\% = 100 * [(0,111) + (21,8 - 18,8) * (0,0222) * 134 / 208 / (21,8)] / (22,2 + 0,111 + 0,222) = 0,507$

Tabla 7. Hidrólisis de 1,3-dietoxifitalan (21,9 mg) en presencia de OPA (110 mg, pH = 8,0, NaOH ajustado, agua 22 mL).

20

Tiempo (h)	0	48	144	240	312	480	576	720	840	960
OPA (%) ⁴	79,1	78,4	81,4	83,0	84,8	89,6	91,9	96,6	98,0	99,0
Acetal % ⁴	20,9	21,6	18,6	17	15,2	10,4	8,1	3,2	2	1
OPA (p%) ⁵	0,498	0,496	0,505	0,510	0,515	0,530	0,537	0,551	0,555	0,558

25

⁴ Los porcentajes de OPA y acetal se calcularon a partir de las áreas GC.

$\text{OPA}\% = 100 * (\text{área OPA}) / [(\text{área OPA}) + (\text{área acetal})]$

30 $\text{Acetal } \% = 100 * (\text{área acetal}) / [(\text{área OPA}) + (\text{área acetal})]$

⁵ p% OPA se calcula a partir de la cantidad inicial de OPA y la conversión de acetal estimada a partir de su cambio de porcentaje de área GC en el momento.

$p\% \text{ OPA} = 100 * (\text{peso inicial OPA}) + (\% \text{ acetal inicial} - \% \text{ acetal}) * (\text{peso acetal inicial}) * 134 / 208 (\% \text{ acetal inicial}) / [(\text{peso agua}) + (\text{peso OPA}) + (\text{peso acetal})]$

35 El cálculo de muestra para la Tabla 6 a los 10 días:

$\text{OPA } p\% = 100 * [(0,111) + (21,8 - 18,8) * (0,0222) * 134 / 208 / (21,8)] / (22,2 + 0,111 + 0,222) = 0,507$

Tabla 8. Hidrólisis de 1,3-dietoxifitalan (22,3 mg) en presencia de OPA (111 mg, pH = 6,95, NaOH ajustado, agua 22,2 mL).

40

Tiempo (h)	0	48	120	168	240	312	480	552
OPA (%) ⁴	78,2	81,9	87,9	90,6	93,6	95,8	98,8	99,3
Acetal % ⁴	21,8	18,1	12,1	9,4	6,4	4,2	1,2	0,7
OPA (p%) ⁵	0,498	0,509	0,527	0,535	0,543	0,550	0,559	0,560

45

⁴ Los porcentajes de OPA y acetal se calcularon a partir de las áreas GC.

$\text{OPA}\% = 100 * (\text{área OPA}) / [(\text{área OPA}) + (\text{área acetal})]$

50 $\text{Acetal } \% = 100 * (\text{área acetal}) / [(\text{área OPA}) + (\text{área acetal})]$

⁵ p% OPA se calcula a partir de la cantidad inicial de OPA y la conversión de acetal estimada a partir de su cambio de porcentaje de área GC en el momento.

$p\% \text{ OPA} = 100 * (\text{peso inicial OPA}) + (\% \text{ acetal inicial} - \% \text{ acetal}) * (\text{peso acetal inicial}) * 134 / 208 (\% \text{ acetal inicial}) / [(\text{peso agua}) + (\text{peso OPA}) + (\text{peso acetal})]$

55 El cálculo de muestra para la Tabla 6 a los 10 días:

$\text{OPA } p\% = 100 * [(0,111) + (21,8 - 18,8) * (0,0222) * 134 / 208 / (21,8)] / (22,2 + 0,111 + 0,222) = 0,507$

Este ejemplo demuestra que 1,3-dietoxifitalan puede convertirse en dialdehído aromático germicida OPA en presencia de OPA. Sobre el intervalo de pH investigados, la velocidad de hidrólisis aumenta con pH decreciente.

60 Ejemplo 5

Este ejemplo demuestra que el acetal tetrametilo de IPA puede convertirse en IPA. El proceso tiene lugar en dos reacciones con fases. En un experimento, el acetal de tetrametilo de IPA (0,114 g, 0,504 mmol) se suspendió en 100 mL de agua que incluía 67 mg de OPA como el estándar interno. Se usó un volumen relativamente grande de agua debido a la baja solubilidad de IPA. El pH del agua se ajustó a 4,34 con 1% HCl. En varios intervalos de tiempo se tomó muestra de 0,5 mL de la mezcla de la reacción y se extrajo con 1 mL de acetato de etilo (EtOAc). Las muestras se analizaron con cromatografía de gases. Se usaron cromatografía líquida fina y cromatografía de gases para mostrar que finalmente todo el acetal se convirtió en IPA. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

Tiempo (h)		8	32	54
Mol% ⁶	IPA	20,3	66,1	100
	Monoacetal	79,7	33,9	0
	Acetal	0	0	0
Peso%	IPA	0,014	0,045	0,068
	Monoacetal	0,091	0,039	0

⁶Mol% se calculó en base a la cantidad inicial de acetal (114 mg, 0,504 mmol) y OPA (67 mg) como estándar interno.

Este ejemplo demuestra que el acetal de tetrametilo de IPA puede convertirse en IPA. El material de inicio diacetal desapareció a las 8 h, pero la hidrólisis del segundo grupo acetal del monoacetal tardó un periodo de tiempo más largo. Esto indicó que la primera funcionalidad del acetal se convirtió en aldehído mucho más rápido que la segunda funcionalidad acetal. La conversión completa de IPA se consiguió aproximadamente a las 54 horas.

Ejemplo 6 (para referencia)

Este ejemplo demuestra que el acetal pegilado de IPA puede convertirse en IPA en solución acuosa. 2,18 g de una solución acetal pegilada con PEG 200 en PEG, que incluía acetal de 72,2 mg de IPA, se disolvió en 10 mL de carbonato sódico diluido (Na₂CO₃) (1 mL Na₂CO₃ saturado y 9 mL de agua) y se obtuvo una solución incolora clara. El pH de esta solución se ajustó a 1,41 con HCl y la hidrólisis se realizó con agitación a temperatura ambiente. Un cristal blanco apareció aproximadamente a los 5 minutos. La reacción se agitó durante la noche y la cromatografía líquida fina confirmó que todo el acetal pegilado de IPA se hidrolizó para IPA. El IPA se extrajo con acetato de etilo (3x7 mL). La solución de IPA en acetato de etilo se secó con sulfato de magnesio. El material crudo se purificó con una columna de sílice (1,4x8 cm, disolvente 1/1 hexano-EtOAc). Se obtuvo un producto IPA limpio (68 mg) en una recuperación del 94%.

X. OTROS ASUNTOS

En la descripción anterior, para fines explicativos, se exponen numerosos detalles específicos para proporcionar una comprensión profunda de las realizaciones de la invención. Sin embargo, será aparente para un experto en la técnica que puede practicarse otra realización sin algunos de estos detalles específicos. En otros casos, se han mostrado estructuras, dispositivos y técnicas bien conocidas en diagramas de bloques o sin detalle con el fin de no ocultar la comprensión de esta descripción.

Muchos de los métodos se describen en su forma más básica, pero pueden añadirse o eliminarse operaciones de cualquiera de los métodos sin partir del alcance básico de la invención. Para aquellos expertos en la técnica será aparente que se puedan hacer muchas más modificaciones y adaptaciones. Las realizaciones particulares no se proporcionan para limitar la invención sino para ilustrarla. El alcance de la invención no debe determinarse por los ejemplos específicos provistos anteriormente sino solamente por las reivindicaciones más abajo.

Debería apreciarse que la referencia a lo largo de esta especificación a "una realización" significa que una característica particular puede incluirse en la práctica de la invención. Similarmente, debería apreciarse que en la descripción precedente de realizaciones ejemplares de la invención, algunas características se agrupan juntas a veces en una única realización, Figura o descripción de la misma con el fin de simplificar la divulgación y ayudar a la comprensión de uno o más de los varios aspectos inventivos. Este método de divulgación, sin embargo, no debe interpretarse como reflejo de una intención de que la invención reivindicada requiere más características que las expresamente recitadas en cada reivindicación. En su lugar, como las siguientes reivindicaciones reflejan, los aspectos inventivos se encuentran en menos de todas las características de una única realización anteriormente desvelada. De este modo, las reivindicaciones que siguen a la Descripción Detallada se incorporan expresamente

por la presente en esta Descripción Detallada, con cada reivindicación sosteniéndose sobre sí misma como una realización separada de esta invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método para eliminar gérmenes que comprende:
- 5 añadir un acetal a una solución germicida que comprende un dialdehído aromático germicida;
hidrolizar dicho acetal dentro de dicha solución para formar un dialdehído aromático germicida que puede ser el mismo o diferente de dicho primer dialdehído aromático mencionado;
- 10 y
eliminar gérmenes poniendo en contacto los gérmenes con la solución germicida.
2. El método de la reivindicación 1, que además comprende, antes de dicha formación del dialdehído aromático germicida, el almacenaje del acetal durante al menos una semana, y donde dicha hidrolización del acetal se realiza inicialmente en un tiempo planeado de uso de la solución germicida para eliminar los gérmenes.
- 15 3. El método de la reivindicación 1, donde dicha formación de dialdehído aromático germicida comprende la formación de un dialdehído aromático germicida que se selecciona del grupo consistente en OPA, IPA, TPA, 4-halo-ftalaldehídos, fenil-propanodial, 3-(1-formil-2-oxoetil)-2-nitro-ácido benzoico, 4-pirimidinil-propanodial, 2-benzoxazolil-propanodial, (4-metoxifenil)-propanodial y 2-piridinil-propanodial.
- 20 4. El método de la reivindicación 3, donde dicha formación del dialdehído aromático germicida comprende la formación de uno o más de OPA e IPA.
5. Un kit que comprende:
- 25 un dialdehído aromático germicida;
un acetal que es capaz de hidrolizar para formar un compuesto germicida;
al menos dos compartimentos para contener el dialdehído aromático germicida y el acetal.
- 30 6. El kit de la reivindicación 5, donde el dialdehído aromático germicida se incluye en un primer compartimento con agua, y donde el acetal se incluye sustancialmente seco en un segundo compartimento.
7. El kit de la reivindicación 5, que además comprende un mecanismo para mezclar los contenidos de los al menos dos compartimentos.
- 35 8. El kit de la reivindicación 5:
- donde el dialdehído aromático germicida se selecciona del grupo consistente en OPA, IPA, TPA, 4-halo-ftalaldehídos, fenil-propanodial, 3-(1-formil-2-oxoetil)-2-nitro-ácido benzoico, 4-pirimidinil-propanodial, 2-benzoxazolil-propanodial, (4-metoxifenil)-propanodial y 2-piridinil-propanodial; y
- 40 donde el acetal comprende un acetal aromático que es capaz de hidrolizar para formar un dialdehído aromático germicida.
9. El kit de la reivindicación 5, que además comprende al menos seis componentes seleccionados del grupo consistente en un ajustador de pH, un agente quelante, un surfactante, un tampón, un inhibidor de corrosión, una fragancia, un agente colorante, que se incluyen en los al menos dos compartimentos.
- 45