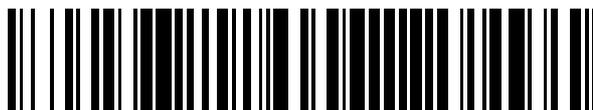


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 492 497**

51 Int. Cl.:

C07C 407/00 (2006.01)

C07C 409/02 (2006.01)

A01N 31/00 (2006.01)

A61K 31/185 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

C11D 1/00 (2006.01)

A01N 37/42 (2006.01)

C07C 409/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2009 E 09828061 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.05.2014 EP 2358669**

54 Título: **Perácidos alfa-ceto y métodos para su producción y uso**

30 Prioridad:

20.11.2008 US 199944 P

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

09.09.2014

73 Titular/es:

**CHD BIOSCIENCE, INC. (100.0%)
Research Innovation Ctr., At Colorado State
University, 3185-A Rampart Road, 0922 Campus
Delivery
Fort Collins, CO 80523, US**

72 Inventor/es:

**NEAS, EDWIN D. y
SKINNER, JOHN D.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 492 497 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

Perácidos alfa-ceto y métodos para su producción y uso

5 **Sector de la invención**

La presente invención se relaciona con los perácidos a-ceto y los métodos para la producción y uso de los mismos.

10 **Antecedentes de la invención**

10 Los perácidos o peroxiácidos, tal como se usan en el presente documento, se refieren a ácidos carboxílicos en los que el grupo acídico -OH ha sido sustituido por un grupo -OOH. Son agentes oxidantes fuertes y generalmente inestables. Se utilizan con más frecuencia como agentes oxidantes en diversas reacciones químicas. Los peroxiácidos no son, en general, muy estables incluso en solución y se descomponen en su correspondiente ácido carboxílico y oxígeno. Puesto que la mayoría de los perácidos se descomponen relativamente rápido bajo condiciones ambientales, usualmente no se utilizan para ningún otro fin salvo en reacciones químicas. Incluso en esos casos, muchos peroxiácidos se sintetizan justo antes de usarlos.

20 Algunos peroxiácidos, por ejemplo, el ácido meta-cloroperoxibenzoico (MCPBA), son algo estables a una temperatura más baja siempre que no se presenten en forma pura. El MCPBA puro puede detonar por impacto o chispas. Por tanto, se vende comercialmente como una mezcla mucho más estable con una pureza inferior al 72 %.

25 Normalmente, los peroxiácidos se preparan mediante oxidación electrolítica de ácidos carboxílicos ordinarios o mediante un catalizador metálico de transición y un agente oxidante o utilizando un agente oxidante muy fuerte. En la oxidación electrolítica, normalmente debe utilizarse una densidad de alta corriente para formar el peroxiácido en buen rendimiento. Dicho uso de una densidad de alta corriente normalmente aumenta el costo de la producción de los peroxiácidos.

30 Como se indicó anteriormente, los peroxiácidos también se pueden producir utilizando un catalizador metálico de transición y un agente oxidante o simplemente utilizando un agente oxidante fuerte. Desafortunadamente, el uso de un agente oxidante fuerte en sí crea condiciones potencialmente peligrosas y aumenta el alto costo de la producción de peroxiácidos. Y el uso de un catalizador metálico de transición produce el peroxiácido resultante a menudo contaminado con el metal de transición.

35 Greenspan, F. "Oxidation Reactionhs with Aiphatic Peracids", Industrial and Engineering Chemistry, Vol. 39, 31 diciembre 1947, páginas 847-848 publica un proceso para la síntesis de ácido peracético por oxidación con peróxido de hidrógeno. US 3.169.986 publica un proceso para la síntesis de ácido peracético a partir de acetato de n-propilo y peróxido de hidrógeno. US 2.806.045 publica un proceso para la preparación de varios perácidos alifáticos por el tratamiento del ácido correspondiente con peróxido de hidrógeno.

Por tanto, existe la necesidad de un método seguro y económico para producir peroxiácidos.

40 **Resumen de la invención**

45 Algunos aspectos de la invención ofrecen métodos para producir un perácido a-ceto. Dichos métodos normalmente comprenden el contacto de un ácido a-cetocarboxílico o una sal de dicho ácido con peróxido de hidrógeno sin ninguna agitación o adonde la temperatura de reacción es de 10 °C o menos. En otras realizaciones, la temperatura de reacción varía entre -30 °C y 10 °C.

Los métodos de la invención pueden utilizarse para producir una amplia variedad de perácidos a-ceto.

50 Algunos de los ácidos a-cetocarboxílicos útiles que se pueden utilizar en métodos de la invención incluyen ácidos a-cetomonocarboxílicos, ácidos a-cetodicarboxílicos o una mezcla de estos. En algunas realizaciones, el ácido a-cetocarboxílico comprende ácido pirúvico, ácido a-cetobutírico, ácido a-cetovalérico, ácido a-cetoglutárico, ácido acético 2-oxo-ciclopental o una mezcla de estos.

55 Otros aspectos de la invención ofrecen un método para reducir la cantidad de microorganismos en una superficie; dicho método comprende el contacto de la superficie con una solución antimicrobiana que contiene una cantidad efectiva de un perácido a-ceto. En algunas realizaciones, el perácido a-ceto comprende ácido peroxi 2-oxo-monocarboxílico. En otras realizaciones, el perácido a-ceto comprende ácido peroxi 2-oxo-dicarboxílico. En otras realizaciones, el perácido a-ceto comprende peroxiácido de piruvato, ácido peroxi 2-oxo butírico, ácido peroxi 2-oxo valérico, ácido peroxi 2-oxo glutárico o una mezcla de estos. En otras realizaciones, los microorganismos comprenden bacterias vegetativas. En otras realizaciones, los microorganismos comprenden esporas bacterianas, micobacterias, bacterias gram negativas, bacterias

gram positivas vegetativas o una combinación de estas. En una realización concreta, los microorganismos comprenden esporas bacterianas.

5 En otras realizaciones, la solución antimicrobiana contiene además peróxido de hidrógeno. Normalmente, la solución antimicrobiana comprende al menos 40 ppm de perácido a-ceto. Alternativamente, la solución antimicrobiana comprende 4.000 ppm o menos, normalmente 1.000 ppm o menos, con frecuencia 500 ppm o menos, con más frecuencia 100 ppm o menos, y todavía con mayor frecuencia 50 ppm o menos cantidad del perácido a-ceto.[0001]

10 La semivida de los perácidos a-ceto en la solución antimicrobiana normalmente es de unos 120 días o más, con frecuencia de aproximadamente 180 días o más, y con más frecuencia de aproximadamente 360 días o más.

15 Otros aspectos de la invención ofrecen un método para reducir el número de bacterias vegetativas infecciosas en un sustrato que comprende el contacto del sustrato con una solución antimicrobiana que contiene una cantidad efectiva de un perácido a-ceto. Otros aspectos de la invención ofrecen un método para reducir el número de esporas bacterianas en un sustrato que comprende el contacto del sustrato con una solución antimicrobiana que contiene una cantidad efectiva de un perácido a-ceto.

20 Otros aspectos de la invención proporcionan métodos para prevenir y/o reducir las enfermedades relacionadas con bacterias en un mamífero que resultan del contacto del mamífero con un sustrato infectado por bacterias. Dichos métodos comprenden el contacto del sustrato con una composición que contiene un perácido a-ceto antes de permitir que el mamífero entre en contacto con el sustrato.

25 Otros aspectos de la invención proporcionan un producto antimicrobiano que contiene un perácido a-ceto. En algunas realizaciones, el producto es uno de uso doméstico. En dichas realizaciones, en algunos casos el producto de uso doméstico se selecciona de entre el grupo compuesto por limpiadores para superficies duras, desodorantes, detergentes, limpiadores de tejido, detergentes para lavado manual de platos, detergentes para lavado automático de platos, cera para suelos, limpiadores de cocina, limpiadores de baños y combinaciones de dichos productos. En otras realizaciones, el producto antimicrobiano se selecciona de entre el grupo compuesto por limpiadores para superficies duras, desodorantes, detergentes, limpiadores de tejido, detergentes para lavado manual de platos, detergentes para lavado automático de platos, cera para suelos, limpiadores de cocina, limpiadores de baños y combinaciones de dichos productos. Los productos antimicrobianos de la invención se pueden utilizar en una amplia variedad de entornos, incluidos, entre otros, centros de atención médica como hospitales, centros de rehabilitación, vivienda asistida, etc.

35 En otras realizaciones, el producto antimicrobiano es un desinfectante de dispositivos médicos. En otras realizaciones, el producto antimicrobiano se utiliza como un desinfectante para equipo de llenado aséptico. En otras realizaciones, el producto antimicrobiano se utiliza en un sistema de procesamiento aséptico de alimentos. En otras realizaciones, el producto antimicrobiano se utiliza como un desinfectante para biopelículas en sistemas acuosos. En otras realizaciones, el producto antimicrobiano se utiliza como un desinfectante para el tratamiento de aguas residuales.

40 En algunas realizaciones, la cantidad del ácido peroxi a-cetocarboxílico presente en el producto antimicrobiano es de 100 ppm o menos. En otras realizaciones, la semivida del ácido peroxi a-cetocarboxílico es como mínimo de 20 días.

Descripción breve de los dibujos

45 La Figura 1 muestra el gráfico de eficacia del ácido peroxi a-cetopirúvico frente a *C. Difficile*.

Descripción detallada de la invención

50 Algunos aspectos de la invención ofrecen métodos para producir perácidos a-ceto. Tal como se usan en el presente documento, los términos perácido a-ceto y peroxiácido a-ceto se utilizan de manera intercambiable y se refieren a un compuesto que tiene un grupo carbonilo en la posición a (es decir, posición 2) del grupo peroxiácido (esto es, grupo –C(=O)OOH). Los peroxiácidos a-ceto de la invención incluyen los ácidos peroxi a-ceto monocarboxílicos o dicarboxílicos. El ácido peroxi a-cetodicarboxílico incluye compuestos en los que uno o dos de los grupos –OH del grupo carboxílico se sustituye por el grupo –OOH. El término di-peroxiácido a-ceto se refiere a un compuesto que tiene dos grupos diperoxiácidos en el que al menos uno de los grupos peroxiácidos está adyacente al grupo carbonilo.

60 Algunos métodos de la invención incluyen el contacto de un ácido a-cetocarboxílico o una sal derivada de dicho ácido con peróxido de hidrógeno sin ninguna agitación importante y bajo condiciones suficientes para producir el perácido a-ceto; es decir, la temperatura de reacción es de 10 °C o menos, y preferiblemente la temperatura de reacción varía entre –30 °C y 10 °C. Normalmente, la reacción se realiza en condiciones de no agitación en las que una mezcla del ácido a-

5 cetocarboxílico y el agente oxidante se deja simplemente en reposo sin removerse. Tal como se utiliza en el presente documento, salvo que el contexto requiera lo contrario, los términos "agitar" o "agitación" se refieren al acto de remover o generar una mezcla de los reactivos utilizando una fuerza externa como un agitador mecánico, un agitador magnético, un mezclador o cualquier otro dispositivo de fuerza mecánica, eléctrica, magnética o manual, lo que incluye mezclar los reactivos manualmente.

10 Sorprendentemente y de manera inesperada, los actuales inventores han descubierto que el contacto de un ácido acetocarboxílico con peróxido de hidrógeno, seguido por condiciones de reposo sin ninguna agitación importante, puede producir un buen rendimiento del correspondiente peroxiacido a-ceto. En general, el rendimiento de la reacción es al menos del 5%, normalmente al menos del 8%, y con frecuencia al menos del 12%.

15 Se debe destacar que el rendimiento del peroxiacido a-ceto se ve afectado por diversas condiciones de la reacción y por los reactivos utilizados. Uno de los factores que influyen en el rendimiento de un peroxiacido a-ceto es la temperatura de la reacción. En general, la velocidad de reacción aumenta a medida que aumenta la temperatura. Sin embargo, una temperatura de reacción más alta también puede aumentar el rendimiento de producto(s) lateral(es) y/o la descomposición del peroxiacido a-ceto que se forma. Por tanto, la temperatura de reacción se mantiene normalmente a unos 10°C o menos, con frecuencia a aproximadamente 4°C o menos, y con mayor frecuencia a unos -10°C o menos.

20 La concentración de los reactivos también puede afectar a la velocidad y rendimiento del peroxiacido a-ceto. La concentración inicial del agente oxidante es, en general, de 12 M o menos, normalmente de 7 M o menos, y con frecuencia de 1 M o menos.

25 El tiempo de reacción también puede afectar al rendimiento del peroxiacido a-ceto. Normalmente el tiempo de reacción varía de 4 horas a 12 horas, con frecuencia de 6 horas hasta 8 horas y con mayor frecuencia de 10 horas a 12 horas.

30 Los métodos de la invención son aplicables a una amplia variedad de ácidos acetocarboxílicos. De hecho, en general se puede utilizar cualquier ácido acetocarboxílico siempre que todos los grupos funcionales reactivos del ácido acetocarboxílico queden correctamente protegidos. Los grupos de protección adecuados para diversas reacciones químicas son bien conocidos para un experto en la materia. Véase, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition*, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, 1999; Smith and March, *Advanced Organic Chemistry, 5th ed.*, John Wiley & Sons, New York, NY, 2001; and Harrison and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Los ácidos acetocarboxílicos ejemplares incluyen, entre otros, ácido pirúvico, ácido acetobutírico, ácido acetovalérico, ácido acetoglutarico, ácido acético 2-oxo-ciclopental, etc.

35 Cuando se describe una reacción química, los términos "tratamiento", "contacto" y "reacción" se utilizan de manera intercambiable en este documento, y se refieren a la adición de dos o más reactivos bajo las condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Debe tenerse en cuenta que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado quizás no resulte necesariamente de manera directa de la combinación de los reactivos que se añadieron inicialmente; es decir, puede que se produzcan uno o más intermediarios en la mezcla que finalmente conduce a la formación del producto indicado y/o deseado.

40 La reacción generalmente se realiza en una solución acuosa. También se pueden utilizar otros disolventes, como un disolvente orgánico, además de la solución acuosa o en lugar de ella. Puesto que no es costoso y se comercializa en solución acuosa, se utiliza el peróxido de hidrógeno como el agente oxidante.

45 La proporción de peróxido de hidrógeno respecto al ácido acetocarboxílico normalmente varía entre 0,5:1 y 2:1, con frecuencia entre 2:1 y 6:1.

50 Utilidad

55 Aunque el uso de ácidos peroxicarboxílicos como agentes oxidantes en una reacción química es generalmente conocido, de manera sorprendente e inesperada, los actuales inventores han descubierto que los peroxiacidos a-ceto tienen propiedades antimicrobianas particularmente útiles y potentes. En consecuencia, los compuestos y composiciones o la invención se pueden utilizar como desinfectante. Tal como se usa en el presente documento, el término "desinfección" se refiere a la eliminación, destrucción, aniquilación o reducción de al menos una porción significativa de una población de microorganismos patógenos de la superficie de un objeto. Típicamente, los métodos, compuestos y composiciones de la invención se pueden utilizar para reducir al menos el 90%, con frecuencia al menos el 95%, con más frecuencia al menos el 98%, y todavía con mayor frecuencia al menos el 99,9%, y con mayor frecuencia todos los microorganismos de una superficie. Además, en contraste con la mayoría de los compuestos antimicrobianos comerciales que se utilizan

como desinfectantes, se ha descubierto que los peroxiácidos a-ceto son también eficaces contra las esporas bacterianas.

5 Con frecuencia la desinfección se realiza para proteger la integridad de los resultados de pruebas bacteriológicas (por ejemplo, la prueba realizada para examinar la salud de los pacientes) y/o prevenir la incidencia y propagación de enfermedades causadas por la incapacidad de controlar la población de microorganismos patógenos. Tal como se usa en este documento, el término "microorganismo" incluye bacterias, virus, hongos, algas, priones y otros organismos patógenos conocidos para los expertos en la materia. Normalmente, el término microorganismo se refiere a bacterias. La esterilización química —por ejemplo, la aplicación de vapor u otro gas mediante autoclave presurizada— no es
10 generalmente viable para la desinfección de espacios o superficies grandes o equipo médico sensible. Además, la esterilización física no es aplicable para proteger la integridad de los resultados de las pruebas. Además, la esterilización física no se puede utilizar en dispositivos e instrumentos delicados o sensibles a la temperatura.

15 La salud de humanos y mamíferos se ve afectada generalmente por la propagación de entidades microbianas en casa, en la escuela, en el trabajo y en el entorno medioambiental. Como se ha indicado anteriormente, los métodos convencionales de desinfección o limpieza y sanitización de varios equipos y áreas requieren temperaturas muy altas de hasta 85 °C (185 °F) o el uso de un compuesto antimicrobiano relativamente fuerte. Desafortunadamente, la mayoría de los agentes químicos desinfectantes convencionales solamente son útiles para reducir las bacterias gram positivas.

20 Las bacterias que se encuentran en la piel humana normalmente se dividen en dos grupos: bacterias residentes y bacterias transitorias. Las bacterias residentes son bacterias gram positivas que se establecen como microcolonias permanentes en la superficie y capas más externas de la piel. Dichas bacterias juegan un papel fundamental en la prevención de la colonización de otras bacterias y hongos más perjudiciales. Las bacterias transitorias son bacterias que no forman parte de la flora normal de bacterias residentes de la piel. Las bacterias transitorias se depositan cuando
25 materiales contaminados de transmisión aérea aterrizan sobre la piel o cuando se pone material contaminado en contacto físico con dichas bacterias. Las bacterias transitorias se dividen en dos subgrupos: gram positivas y gram negativas. Las bacterias gram positivas incluyen patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *Clostridium botulinum*. Las bacterias gram negativas incluyen patógenos como *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Haemophilus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* y *Shigella dysenteriae*. Las bacterias gram negativas, en general, se distinguen de las bacterias gram positivas porque tienen una membrana celular protectora adicional, que con frecuencia
30 hace que las bacterias gram negativas sean menos sensibles a activos antibacterianos convencionales de uso tópico.

Como se indicó anteriormente, existen varias composiciones y métodos para reducir y/o eliminar la formación de bacterias y/o virus. Por ejemplo, es bien sabido que el lavado de las superficies duras, los alimentos (por ejemplo, frutas y verduras) y la piel, especialmente las manos, con jabón antimicrobiano o no medicado es eficaz contra virus y bacterias. Con frecuencia, la eliminación de virus y bacterias se debe a la actividad tensioactiva del jabón y a la acción
35 mecánica del procedimiento de lavado, en vez de a la función de un agente antimicrobiano. Por tanto, se recomienda que las personas se laven frecuentemente para reducir la propagación de virus y bacterias. Sin embargo, muchos productos y métodos convencionales de sanitización, incluido el lavado, no tratan el dilema de la sanitización "en marcha", esto es, cuando un consumidor es privado del beneficio del agua corriente. Los experimentados en la materia han intentado resolver este dilema mediante la incorporación de agentes antimicrobianos a lociones desinfectantes, toallitas limpiadoras y similares. Dichos artículos reducen la necesidad de agua durante o después de la aplicación de la composición al sujeto.

45 Otros productos limpiadores antimicrobianos convencionales incluyen jabones desodorantes, limpiadores para superficies duras y desinfectantes quirúrgicos. Estos productos antimicrobianos tradicionales lavables están formulados para eliminar las bacterias durante el lavado. Unos cuantos productos, incluidos los jabones antimicrobianos, también han demostrado proporcionar una eficacia residual contra bacterias gram positivas, pero ofrecen una eficacia residual limitada contra bacterias gram negativas. Con "eficacia residual" nos referimos a que el agente antimicrobiano controla
50 el crecimiento de microorganismos en un sustrato impidiendo el crecimiento de microorganismos o aniquilando continuamente los microorganismos durante algún período de tiempo después del proceso de lavado y/o aclarado. Para tratar el dilema de la eficacia residual limitada contra las bacterias gram negativas, algunos han buscado incorporar altos niveles de alcohol y/o tensioactivos fuertes en productos antimicrobianos actuales, lo que ha demostrado causar sequedad e irritación en la piel.

55 Aunque cientos de diferentes compuestos registrados con la EPA aseguran desinfectar o sanitizar eficazmente diversos microorganismos, la gran mayoría de los compuestos registrados, sino todos, presentan una o más de las siguientes características no deseables: dejan un residuo sobre la superficie tratada (que debe limpiarse), son inflamables (por tanto, se consideran un material con peligro DOT sujeto a restricciones y costes adicionales de transporte y
60 almacenamiento), son corrosivos, en algún grado, para las superficies en las que se aplican, son tóxicos para los animales (humanos y no humanos) y, por tanto, no se consideran respetuosos con el medio ambiente; un concepto que

se ha acuñado ampliamente en muchas industrias como "Ecológico". En particular, se han identificado las siguientes características poco aconsejables en varios de los desinfectantes químicos que se utilizan en la actualidad: El etanol y el isopropanol tienen una acción germicida lenta sobre superficies, son bastante ineficaces contra las bacterias gram positivas e ineficaces contra las esporas. Además, son compuestos inflamables y exigen el seguimiento de los requisitos para envío de materiales peligrosos. El formaldehído tiene un olor acremente irritante y es tóxico. Los fenoles, que son básicos en diversos desinfectantes populares a diluciones altas, son tóxicos, inflamables e ineficaces en el uso normal contra esporas. Los compuestos de amonio cuaternario con frecuencia dejan residuos, se neutralizan con detergentes aniónicos y no son tuberculocidas ni esporicidas incluso a concentraciones altas. Los hipocloritos son agentes oxidantes fuertes y pueden actuar como desinfectantes a las concentraciones adecuadas, pero son en sí corrosivos para los metales y pueden ser peligrosos de manipular. Asimismo, los iodóforos pueden actuar como desinfectantes a las concentraciones adecuadas, pero dejan manchas (residuos) y con frecuencia son menos eficaces si se presenta alguna cantidad apreciable de proteínas. La mayoría de los agentes antimicrobianos basados en metales pesados son tóxicos y más bacteriostáticos que bactericidas. Los peróxidos se utilizan comúnmente para limpiar superficies cutáneas y heridas, pero su actividad antimicrobiana es insignificante.

Los microorganismos, incluidos bacterias, hongos, algas, virus, priones y otras entidades microbianas, se pueden encontrar bajo cualquier condición o entomo de crecimiento en el que haya vida. Aunque muchas variedades de microorganismos bacterianos son útiles o "amigables" para sus animales huéspedes, otras han mostrado ser irritantes y problemáticas —aunque relativamente inocuas— a la hora de controlar sus poblaciones. Muchas cepas de microorganismos plantean un riesgo muy serio —y con frecuencia letal— para la salud de las poblaciones de animales coexistentes. La disminución de estas poblaciones microbianas problemáticas, muy serias y letales bajo condiciones no estériles requiere el uso de un agente antimicrobiano. Diferentes bacterias muestran diversos grados de resistencia hacia un desinfectante específico. Los priones tienden a ser los más resistentes de todas las entidades microbiológicas a los agentes antimicrobianos. Las esporas bacterianas y las micobacterias se consideran, en general, las formas bacterianas más resistentes, seguidas de las bacterias gram negativas, que generalmente se consideran más resistentes que bacterias gram positivas vegetativas como los estafilococos y enterococos.

Algunos aspectos de la invención proporcionan composiciones antimicrobianas y métodos para el uso de las mismas. En algunas realizaciones, las composiciones antimicrobianas incluyen un peroxiácido α -ceto, p. ej., ácido peroxipirúvico. De manera sorprendente e inesperada, los actuales inventores han descubierto que dichas composiciones son también eficaces en la desinfección de las esporas bacterianas. Las composiciones de la invención pueden, opcionalmente, incluir uno o más agentes antimicrobianos adicionales (por ejemplo, peróxido de hidrógeno), un solvente diluyente de PH neutro (por ejemplo, agua) o una combinación de ellos. Normalmente, el solvente diluyente es un disolvente líquido de pH neutro adaptable para disolver el peroxiácido α -ceto; por ejemplo, agua.

Otros aspectos de la composición también pueden incluir un agente adicional que pueda atacar la capa proteica protectora de los microorganismos (por ejemplo, los virus sin cubierta o esporas) y/o un agente adicional que pueda disolver los lípidos de las cubiertas o membranas de los microorganismos. Los agentes antimicrobianos adicionales idóneos incluyen: ácidos orgánicos, peróxidos, alcoholes y éteres.

En algunas realizaciones, la concentración de peroxiácido α -ceto en solución es de 5.000 ppm o menos, normalmente de 1.000 ppm o menos, con frecuencia de 500 ppm o menos, con más frecuencia de 400 ppm o menos y con mayor frecuencia de 200 ppm o menos. En otras realizaciones, la composición comprende al menos el 2,5 % (v/v) de peroxiácidos α -ceto.

Como se ha indicado anteriormente, las composiciones de la invención también comprenden un segundo agente antimicrobiano. En algunos casos, la cantidad del segundo agente antimicrobiano puede ser de al menos el 3% (v/v). Los segundos agentes antimicrobianos adecuados incluyen los mencionados en el presente documento, así como otros agentes antimicrobianos conocidos por el experto en la materia. En una realización concreta, el segundo agente antimicrobiano es peróxido de hidrógeno.

Las composiciones de la invención también pueden incluir uno o más de los agentes adicionales. Los agentes ejemplares adicionales incluyen, entre otros, ácidos orgánicos (tales como el ácido dicloroacético para la rotura de proteínas), otros peróxidos (para la rotura de proteínas), alcoholes (como alcohol de diacetona para la rotura de la membrana) y éteres (como éter monometílico de butilenglicol para la rotura de la membrana). Las composiciones de la invención han mostrado ser, en general, no tóxicas y no inflamables. Las composiciones de la invención también se evaporan relativamente rápido de una superficie de interés dejando solamente un nivel aceptable de residuo medible.

En algunas realizaciones de la invención, las composiciones de la misma se utilizan para desinfectar bacterias gram positivas, gram negativas, esporas bacterianas o una combinación de estas. A diferencia de otros agentes antimicrobianos conocidos convencionalmente y utilizados comercialmente, las composiciones de la invención han

demostrado ser eficaces no solamente en la desinfección de las bacterias gram positivas, sino también de las bacterias gram negativas y las esporas bacterianas.

5 En muchos casos, las composiciones de la invención proporcionan la aniquilación o reducción total logarítmica de al menos 6 unidades de las bacterias vegetativas cuando se aplican a una superficie. En otros casos, las composiciones de la invención proporcionan una reducción logarítmica de al menos 5 unidades de las esporas bacterianas. Con frecuencia, las composiciones de la invención proporcionan la "aniquilación total" de la población bacteriana de la superficie, de forma que cualquier bacteria funcional que quede encima de la superficie de interés no es capaz de repoblarse hasta un nivel medible, anulándose de este modo la efectividad de cualquier toxicidad o funcionalidad patógena de la población bacteriana original.

15 Las composiciones de la invención se pueden aplicar en forma de aerosol; por ejemplo, rociando una superficie con un bote que contenga un agente antimicrobiano líquido. Una vez aplicada a la superficie, la composición se adapta para evaporarse hasta la sequedad (al tacto), normalmente en un periodo aproximado de entre 10 y 30 minutos, dejando niveles aceptables (en caso de dejar alguno) de residuos medibles en la superficie; dichos niveles aceptables se establecen generalmente según la superficie en la que se utiliza el desinfectante. Las composiciones de la invención normalmente no son inflamables y son de muy baja toxicidad, lo que permite su envío como químicos no peligrosos según las pautas del DOT. Además, las soluciones que comprenden las composiciones de la invención con frecuencia tienen una baja tensión superficial y son eficaces en presencia de proteínas.

20 Las composiciones de la invención se pueden utilizar para desinfectar salas blancas, hospitales, clínicas veterinarias y dentales, laboratorios (por ejemplo, de medicina general/veterinaria/dental, garantía de calidad, producción, desarrollo de nuevos productos/I+D, y otros laboratorios), equipos y dispositivos médicos, superficies domésticas, equipos deportivos, así como cualquier objeto o superficie adecuada deseada. Algunas de las características de las composiciones de la invención incluyen, entre otras: eficacia a altas diluciones en presencia de materia orgánica; un amplio espectro de eficacia o actividad antimicrobiana contra bacterias gram positivas, gram negativas, esporas, virus y hongos; estabilidad bajo las condiciones de transporte, almacenamiento y uso; homogeneidad; solubilidad en agua, grasas y aceites para una buena penetración en los microorganismos; baja tensión superficial para la penetración en grietas y hendiduras; toxicidad mínima o ausencia de toxicidad crónica y aguda, mutagenicidad, carcinogenicidad, etc.; capacidad de aplicarse sin dejar ningún residuo transcurrido el periodo de tiempo deseado; olor agradable o mínimo; no inflamable; impacto bajo o ningún impacto en plantas y animales; bajo coste.

35 Otros aspectos de la invención proporcionan productos que comprenden las composiciones antimicrobianas de la presente invención, así como combinaciones de dichos productos. De hecho, el uso combinado y sistemático de productos que contienen las composiciones antimicrobianas de la invención sirve para erradicar los microorganismos durante un periodo de tiempo más largo y para impedir su propagación.

40 Algunas realizaciones de la invención proporcionan productos de cuidado personal que comprenden las composiciones antimicrobianas divulgadas en este documento. Los productos de cuidado personal idóneos que comprenden la composición antimicrobiana divulgada en el presente documento incluyen, entre otros: jabones de manos, desinfectantes de manos, geles de baño para el cuerpo, enjuagues bucales, pastas de dientes, geles de ducha, champús, lociones corporales, desodorantes, nebulizadores nasales, productos para el cuidado de los pies, el cuidado y/o lavado vaginal, el cuidado de mascotas y combinaciones de estos productos.

45 En otros aspectos de la presente invención, los productos de cuidado personal divulgados en el presente documento toman la forma de un producto en toallita, especialmente adecuado para limpiar o secar la cara o las manos. En dicho caso, las composiciones antimicrobianas de la invención están normalmente integradas o impregnadas en el producto tipo toallita.

50 En otros aspectos de la presente invención, el producto de cuidado personal divulgado en el presente documento toma la forma de una toallita de papel o toalla, también indicadas para limpiar o secar la cara o las manos. En otro aspecto de la presente invención, el producto de cuidado personal toma la forma de una compresa femenina y/o pañal. En otro aspecto de la presente invención, el producto de cuidado personal toma la forma de un antiséptico de primeros auxilios para piel afectada por acné, heridas o irritación y/o para uso prequirúrgico o posquirúrgico.

55 Otros aspectos de la invención ofrecen composiciones antimicrobianas divulgadas en el presente documento que se incorporan en uno o más productos de uso doméstico. De hecho, los productos de uso doméstico adecuados para los fines de la invención incluyen, entre otros: limpiadores de superficies duras, desodorizantes, composiciones para cuidado de tejidos, composiciones para limpieza de tejidos, detergentes para lavado manual de los platos, detergentes para lavado automático de los platos, composiciones para el cuidado de suelos, desinfectantes o limpiadores de cocina, desinfectantes o limpiadores de baños y combinaciones de estos.

60

En otros aspectos de la invención, el producto de uso doméstico toma la forma de una toallita de papel o toalla adecuadas para el cuidado y/o la limpieza doméstica. En algunas realizaciones, el producto de uso doméstico puede comprender ciertos componentes complementarios. Los componentes complementarios incluyen, entre otros: enzimas
 5 deterativas, formadores, agentes blanqueantes, activadores de lejía, catalizadores metálicos transicionales de lejía, agentes y precursores de la transferencia de oxígeno, agentes eliminadores de la suciedad, agentes anti-redeposición y/o eliminación de barro, agentes dispersantes poliméricos, abrillantadores, agentes inhibidores de la transferencia de tintes poliméricos, agentes quelantes, agentes antiespumantes, policarboxilatos alcoxilados, suavizantes de ropa, perfumes, excipientes, hidrótopos, adyuvantes de procesamiento, tintes o pigmentos, disolventes de formulaciones líquidas, rellenos sólidos, tensioactivos deterativos y combinaciones de estos.

En otros aspectos de la invención, las composiciones antimicrobianas divulgadas en el presente documento se pueden incorporar a un producto de cuidado cutáneo. En dichos aspectos de la invención, el producto para el cuidado de la piel incorpora un excipiente aceptable dermatológicamente para facilitar la transferencia segura de la composición antimicrobiana divulgada en el presente documento a la zona deseada de la piel. En algunas realizaciones, el producto
 15 de cuidado cutáneo puede incluir ciertos componentes complementarios. Los componentes complementarios idóneos incluyen, entre otros: otros activos antimicrobianos y antifúngicos, tensioactivos, activos descamantes, activos contra el acné, activos antiarrugas, activos antiatrofia, antioxidantes, captadores de radicales, quelantes, flavonoides, agentes antiinflamatorios, agentes anticelulíticos, anestésicos de uso tópico, activos bronceadores, activos protectores solares, agentes acondicionadores, agentes espesantes, activos antiadherentes, agentes para el control de olores, tónicos estimulantes para la piel, antitranspirantes y mezclas de estos. Otros componentes complementarios idóneos son bien conocidos para los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, el n.º de patente de EE. UU. 6.294.186.

Los objetos, ventajas y características novedosas adicionales de esta invención se harán evidentes para aquellos expertos en la materia al examinar los siguientes ejemplos. En los ejemplos, los procedimientos que se han reducido constructivamente a la práctica se describen en tiempo presente, mientras que los procedimientos que se han llevado a
 25 cabo en el laboratorio se describen en tiempo pasado.

Ejemplos

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra un método de analizar los efectos antimicrobianos de los compuestos de la invención.

Prueba del tiempo de aniquilación

Esta es una prueba realizada para demostrar los valores de reducción logarítmica a lo largo del tiempo de un desinfectante contra bacterias, hongos y/o moho seleccionados. Una lista representativa de los microorganismos incluye, entre otros: *Bacillus subtilis*, *Bacillus atrophaeus*, *Bacillus thuringiensis*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella choleraesuis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aspergillus niger*, y *Trichophyton mentagrophytes*. A continuación se ejemplifica un
 40 procedimiento derivado de los métodos de ensayo para desinfectantes que se encuentran en las pautas de la Asociación de Químicos Analíticos Oficiales (Association of Official Analytical Chemists, AOAC) para cumplir los "criterios de reducción logarítmica" establecidos por la Agencia de Protección Medioambiental (Environmental Protection Agency, EPA) de EE. UU. y la FDA de EE. UU. para determinadas aplicaciones: (1) Un tubo de la muestra-desinfectante se introduce en un baño de agua para control de la temperatura y se deja que se equilibre; (2) una vez que alcanza la temperatura, se inocula para obtener una concentración de aproximadamente 10^6 UFC/ml; (3) en los puntos temporales seleccionados (generalmente se utilizan cinco puntos, incluido el cero), se retiran las alícuotas y se echan en un blanco neutralizador; (4) se hacen diluciones del neutralizador y las diluciones seleccionadas se inoculan en agar; (5) se cuentan las colonias y se calculan las reducciones logarítmicas.

Preparación de las suspensiones bacterianas

Para obtener reducciones importantes observables (en el orden de 10^6) de las bacterias de la superficie, se debe disponer de un número alto de UFC/pulg.² viables para tratamiento en la superficie que se vaya a desinfectar. Puesto que una cantidad sustancial de microorganismos muere durante el proceso de secado, es necesario empezar con suspensiones bacterianas que superen la concentración deseada en la superficie final. Se ha observado que una suspensión preparada a partir de una placa de agar que se ha conservado refrigerada durante la noche genera una película superficial relativamente uniforme tras la aplicación y secado. El almacenamiento en frío de la placa de agar durante la noche reduce la tensión superficial de la siguiente suspensión. Las suspensiones se prepararon en un medio de leche desnatada (SM) estéril sembrando el microorganismo de la placa de agar mediante un hisopo de algodón estéril
 60 y agitando vigorosamente en vórtice para lograr la homogeneidad. Se utilizó una concentración viable de 10^8 - 10^9

UFC/ml. La mayoría de las suspensiones de microorganismos no exigentes se pueden conservar en la nevera durante varios días y se utilizaron siempre que el recuento mostraba una viabilidad satisfactoria.

Preparación de la superficie de prueba

5

Se utilizaron cubreobjetos de cristal (p. ej., 25 mm²) como la superficie de prueba para este procedimiento. Se utilizaron portaobjetos estériles para este procedimiento. Los portaobjetos se esterilizaron colocándolos en capas separados por un filtro de papel (p. ej., Whatman n.º 1); después se introdujeron en un sobre de aluminio y se hornearon a 150-170 °C durante 1-2 horas.

10

La película de microorganismos se preparó dispensando 20 ml de la suspensión en un portaobjetos estéril y extendiendo la gota de suspensión por la superficie del portaobjetos. Se utilizó una aguja estéril de inoculación que se había doblado en forma de palo de hockey. El portaobjetos se colocó en los pasadores de un cabezal de inoculación de 96 pocillos de plástico estéril desechable que tenía gotas pequeñas de agua estéril en algunos de los pasadores para ayudarle a mantener en posición el portaobjetos durante la preparación. La suspensión se propagó tan cerca de los bordes del portaobjetos como fue posible sin tocar el borde. Cuando fue necesario, la gota se volvió a extender una vez más sin excesos. Se dejó que la suspensión se secase a temperatura ambiente sin cubrir. Los portaobjetos inoculados se utilizaron lo más pronto posible, con frecuencia el mismo día para minimizar la pérdida de viabilidad.

15

20 Aplicación de desinfectante

Se tuvo cuidado durante la aplicación del tratamiento para asegurar la uniformidad entre portaobjetos y experimentos. Los desinfectantes se aplicaron a los portaobjetos inoculados con un cepillo de aire (por ejemplo, Iwata revolution R4500) a una distancia de 20-30 cm y un parámetro de 82.7-124.1 kPa (12-18 psi) en el regulador de salida del compresor. El tiempo de recorrido de un pase de tratamiento fue de 30 cm (1 pie/seg).. Los métodos se ajustaron para mantener una aplicación uniforme entre los portaobjetos. Los portaobjetos se secaron al aire a temperatura ambiente sin cubrir.

25

Recuento

30

La eficacia de los tratamientos se evaluó mediante el recuento de las bacterias supervivientes en el portaobjetos. Las bacterias se eliminaron del portaobjetos y el desinfectante se neutralizó mediante inmersión del portaobjetos en caldo de Lethen (LB). Las bacterias se inocularon en las diluciones apropiadas. Se incluyó un control positivo para comparación a fin de evaluar la eficacia.

35

Para contar los microorganismos viables en un portaobjetos, este se introdujo en un tubo de centrifuga de 50 ml que contenía 20 ml de LB. El tubo se agitó vigorosamente durante 5 segundos y después se agitó en vórtice durante 5 segundos. El paso de mezcla se repitió una vez. El LB se diluyó en peptona y se sembró en un agar apropiado para obtener diluciones contables. El tubo de LB (para un menor límite de cuantificación) y las placas de agar se incubaron toda la noche a la temperatura y presión atmosférica adecuadas.

40

Normalmente, para un desinfectante eficaz, se inocularon logarímicamente en espiral aproximadamente 50 ml del tubo LB (DF = 20) en el agar apropiado. En algunos casos, el LB se inoculó a diluciones más altas, p. ej., 90 ml de LB transferidos a 9 ml de peptona y 50 ml inoculados en espiral (DF = 2000).

45

Se calcularon las UFC/portaobjetos utilizando tablas de recuento para contadores de colonias en espiral y multiplicando por el factor de dilución. La pérdida de viabilidad resultante de la desinfección se determinó comparando los valores del portaobjetos tratado con el control positivo sin tratar.

50 Ejemplo 2

Se analizaron varias concentraciones de ácido peroxipirúvico generadas a partir de diferentes composiciones de una mezcla de piruvato, peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y agua para determinar la reducción logarítmica de las esporas de *Bacillus cereus*. Estas esporas se habían incubado durante 7 años y, por tanto, la posibilidad de células vegetativas restantes era muy baja. Cada muestra de solución diluida de piruvato y peróxido de hidrógeno indicada en la Tabla 2 se analizó utilizando la prueba de rociador indicada anteriormente. Los portaobjetos de *MRSA* se trataron con ácido peroxipirúvico derivado de la composición de piruvato al 10% y H₂O₂ al 3% como control. La reducción logarítmica del control de *MRSA* fue aproximadamente de 6 unidades logarítmicas, no hubo ningún crecimiento en el caldo que se utilizó para inocular para recuento; por tanto, se supuso que se había conseguido la eliminación completa de la población de *MRSA*.

55

60

Como ilustra la Tabla 2, el ácido peroxipirúvico derivado de una mezcla de piruvato al 10% con H₂O₂ al 3 % resultó en una reducción logarítmica de 3,5 unidades de las esporas de *B. cereus*. Sin embargo, el ácido peroxipirúvico derivado de la composición del piruvato al 5% y el H₂O₂ al 3% eliminaron todas las esporas de *B. cereus*. Como en el ejemplo 1 anterior, el agua que se utilizó en estos estudios es agua purificada según la Farmacopea de EE. UU.

TABLA 2 Reducción logarítmica de las esporas de *Bacillus cereus*.

Control positivo de <i>B. cereus</i> (BC 2) log = 5,7				
Control positivo de MRSA (Sta 25) log = 8,3				
N.º de solución	Microorganismo	% H ₂ O ₂	% de piruvato	Reducción logarítmica
2	MRSA	3	10	>5,7*
1	BC 2	1	10	1,1
2	BC 2	3	10	>3,5
3	BC 2	1	5	0,4
4	BC 2	3	5	5,7*
5	BC 2	-	10	1,1
6	BC 2	-	5	0,8
* Aniquilación/destrucción total de microorganismos, es decir, ningún crecimiento en los tubos con caldo de Letheen (3 rept.)				

Ejemplo 3

El ácido peroxipirúvico se sintetizó de la siguiente manera. El ácido pirúvico se añadió al peróxido de hidrógeno a una temperatura comprendida entre -30 °C y 10 °C hasta que se formó una capa de conglomerado en el fondo del matraz. La reacción se dejó en reposo sin agitar hasta que todo el ácido pirúvico se hubo disuelto en solución. La formación del ácido peroxipirúvico se confirmó mediante espectrometría de masas y reacción química.

Ejemplo 4

La reacción del ejemplo 3 se repitió con la adición de ácido sulfúrico (H₂SO₄) como catalizador. Se utilizó un baño de hielo para mantener la reacción fría resultante en cantidades cuantificables de producción de ácido perpirúvico.

Ejemplo 5

La reacción de los ejemplos 3 y 4 se repitió para el ácido a-cetobutírico (CH₃CH₂COCOOH) y ácido a-cetovalérico (CH₃CH₂CH₂COCOOH) para producir los correspondientes perácidos a-ceto.

Ejemplo 6

La Figura 1 muestra la eficacia del ácido peroxipirúvico contra *C. Difficile* utilizando catalizadores de ácido sulfúrico y métodos del ejemplo 1 anterior. Todos los estudios de eficacia para *C. difficile* se realizaron según el Método oficial 966.04 "Actividad esporicida de los desinfectantes"

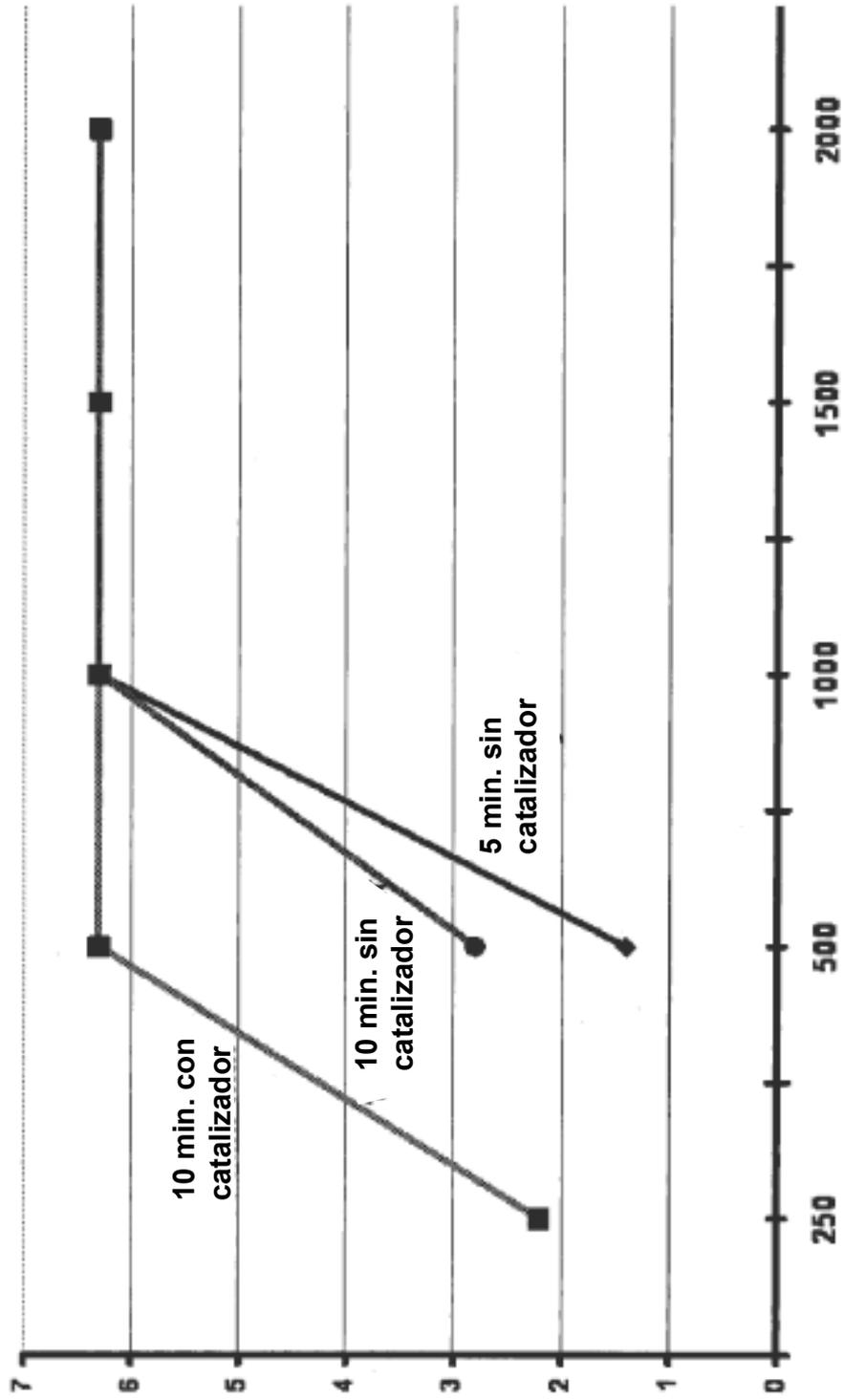
La Figura 2 muestra la eficacia del ácido peroxi a-cetobutírico frente a *C. Difficile*.

Ejemplo 7 (no de acuerdo a la invención)

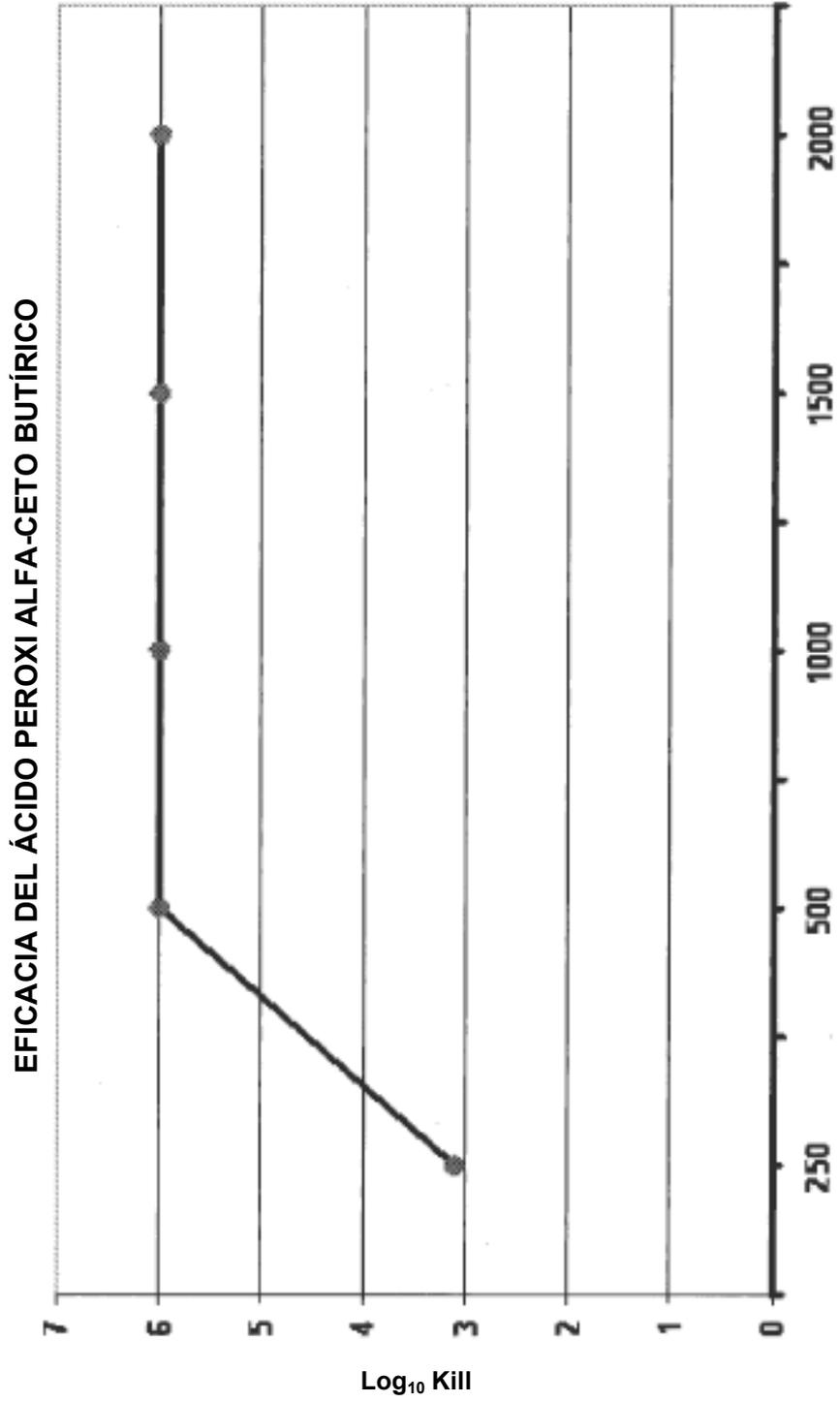
En otro experimento se agitaron 15 ml de peróxido de hidrógeno al 30% con una barrita agitadora mientras se añadía 0,25 ml del ácido pirúvico en incrementos cada 1,5 minutos. En uno de los casos, la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y en otro caso a 5°C. La valoración de las mezclas resultantes mostró que no se observaba la formación de perácido.

REVINDICACIONES

- 5 1. Un método para producir un perácido a-ceto que comprende el contacto de un ácido a- cetocarboxílico o una sal derivada de dicho ácido con peróxido de hidrógeno sin ninguna agitación y con una temperatura de reacción de 10°C o menos, preferiblemente entre -30°C y 10°C.
2. El método de la Reivindicación 1, donde el ácido a-cetocarboxílico comprende ácido pirúvico, ácido a-cetobutírico, ácido a-cetovalérico, ácido a-cetoglutárico, ácido acético 2-oxo-ciclopental o una mezcla de estos.
- 10 3. Un método para reducir la cantidad de microorganismos en una superficie, el cual comprende el contacto de la superficie con una solución antimicrobiana que contiene una cantidad efectiva de un perácido a-ceto.
4. El método de la Reivindicación 3, donde el perácido a-ceto comprende perácido de piruvato, ácido peroxi 2-oxo butírico, ácido peroxi 2-oxo valérico, ácido peroxi 2-oxo glutárico o una mezcla de estos.
- 15 5. El método de las Reivindicaciones 3 o 4, donde los microorganismos comprenden bacterias vegetativas, esporas bacterianas, micobacterias, bacterias gram negativas, bacterias gram positivas o una combinación de estas.
- 20 6. El método de cualquiera de las Reivindicaciones 3 a 5, donde la solución antimicrobiana comprende además peróxido de hidrógeno.
7. Un perácido alfa-ceto para usar en un método para prevenir y/o reducir las enfermedades bacterianas en un mamífero resultantes del contacto del mamífero con un sustrato infectado por bacterias; dicho método comprende el contacto del sustrato con una composición que contiene un perácido a-ceto antes de permitir que el mamífero entre en contacto con el sustrato.
- 25 8. Un producto antimicrobiano que comprende un perácido a-ceto.
9. El producto antimicrobiano de la Reivindicación 8, donde dicho producto es un producto de uso doméstico, y preferiblemente dicho producto de uso doméstico se selecciona de entre el grupo de limpiadores para superficies duras, desodorantes, detergentes, limpiadores de tejido, detergentes para lavado manual de platos, detergentes para lavado automático de platos, cera para suelos, limpiadores de cocina, limpiadores de baños y combinaciones de dichos productos.
- 30 10. El producto antimicrobiano de la Reivindicación 8, donde dicho producto se selecciona de entre el grupo de limpiadores para superficies duras, desodorantes, detergentes, limpiadores de tejido, detergentes para lavado manual de platos, detergentes para lavado automático de platos, cera para suelos, limpiadores de cocina, limpiadores de baños y combinaciones de dichos productos.
- 35 11. El producto antimicrobiano de la Reivindicación 8, donde dicho producto es un desinfectante para dispositivos médicos.
- 40 12. El producto antimicrobiano de la Reivindicación 8, donde dicho producto se utiliza como un desinfectante para equipos de llenado aséptico, en un sistema de procesamiento aséptico de alimentos, como desinfectante para biopelículas en sistemas acuosos o como desinfectante para el tratamiento de aguas residuales.
- 45 13. El producto antimicrobiano de cualquiera de las Reivindicaciones 8 a 12, donde la cantidad de dicho ácido peroxi a-cetocarboxílico presente en dicho producto es de 100 ppm o menos.



Concentración (ppm)
Figura 1



Concentración (ppm)

Figura 2