

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 671**

21 Número de solicitud: 201790025

51 Int. Cl.:

**A01N 25/04** (2006.01)  
**A01N 25/28** (2006.01)  
**A01N 25/30** (2006.01)  
**A01N 59/00** (2006.01)  
**A01P 1/00** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

**04.12.2015**

30 Prioridad:

**05.12.2014 EP 14382498**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**17.11.2017**

71 Solicitantes:

**DESINFECCIÓN PROFESIONAL, S.L. (25.0%)**  
**C. Planeta, 13**  
**08012 BARCELONA ES;**  
**FUNDACIÓ INSTITUT CATALÀ DE NANOCIÈNCIA**  
**I NANOTECNOLOGIA (25.0%);**  
**INSTITUCIÓ CATALANA DE RECERCA I ESTUDIS**  
**AVANÇATS (25.0%) y**  
**FUNDACIÓ INSTITUT D'INVESTIGACIÓ EN**  
**CIÈNCIES DE LA SALUT GERMANS TRIAS I**  
**PUJOL (25.0%)**

72 Inventor/es:

**MARTORELL LOUBIÈRE , Gérard ;**  
**MASPOCH COMAMALA , Daniel;**  
**CANO SARABIA , Antonia María ;**  
**AUSINA RUIZ , Vicente y**  
**HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ , Águeda**

74 Agente/Representante:

**ZEA CHECA, Bernabé**

54 Título: **COMPOSICIÓN BIOCIDA CON ACTIVIDAD DUAL INMEDIATA Y REMANENTE**

57 Resumen:

Composición antiséptico y desinfectante con actividad inmediata y remanente.

La presente invención se refiere a una emulsión doble de agua-en aceite-en agua (W1/O/W2) que comprende: (a) una fase acuosa interna (W1) que comprende: (a1) uno o más principios activos biocidas no volátiles; (a2) uno o más tensioactivos lipófilos; y (a3) agua; (b) una fase oleosa intermedia (O) entre la fase acuosa interna y la fase acuosa externa que comprende uno o más compuestos oleosos; y (c) una fase acuosa externa (W2) que comprende: (c1) uno o más principios activos biocidas volátiles; (c2) uno o más tensioactivos hidrófilos; y (c3) agua.

ES 2 642 671 A2

## DESCRIPCIÓN

Composición biocida con actividad dual inmediata y remanente

5 La presente invención se refiere al campo de los compuestos biocidas. Particularmente, en el campo de antisépticos y desinfectantes. Más particularmente, a composiciones con actividad biocida dual inmediata y remanente; a un procedimiento para su preparación; a composiciones que los contienen; y a su uso como agente biocida para tejidos vivos y/o superficies  
10 inanimadas.

## TÉCNICA ANTERIOR

Los agentes biocidas se han usado como antisépticos y desinfectantes para  
15 destruir o restringir el crecimiento de microorganismos cuando se aplican a un tejido vivo como piel u objetos inanimados tales como superficies duras. Los agentes biocidas se usan ampliamente en hospitales y otros ámbitos sanitarios para una variedad de aplicaciones tópicas y de superficies duras. En particular, son una parte esencial de las prácticas de control de las  
20 infecciones y ayudan en la prevención de infecciones nosocomiales. Éstos tienen un enorme impacto sobre los costes para los ámbitos sanitarios y los seres humanos en general.

Por tanto, los profesionales sanitarios demandan continuamente nuevos  
25 desarrollos de sistemas de desinfección eficaces, seguros y rápidos que proporcionen protección contra las re-infecciones.

La eficacia de una composición biocida puede definirse como la potencia para producir el efecto antiséptico o desinfectante, y está relacionada con la  
30 eficacia intrínseca de la sustancia activa/componente contenido en ella. Sin embargo, esta eficacia puede estar influida por factores físicos y químicos tales como, por ejemplo, temperatura, pH, humedad relativa y dureza del agua, pero también por la presencia de otras sustancias tales como lípidos corporales, aditivos u otros agentes activos.

35 La mayoría de los principios activos biocidas ampliamente usados en el campo sanitario han demostrado un amplio espectro de actividad biocida.

Ejemplos de principios activos biocidas de amplio espectro son las sales de hipoclorito tales como hipoclorito de sodio y compuestos de liberación de oxígeno tales como peróxido de hidrógeno. Sin embargo, otros tipos de principios activos biocidas también usados tales como fenoles, compuestos de amonio cuaternario y biguanidas (incluyendo clorhexidina) son  
5 relativamente ineficaces contra esporas bacterianas, y muchas de ellas han limitado la capacidad para destruir virus no envueltos y micobacterias.

Por tanto, se han desarrollado nuevas composiciones que combinan dos o  
10 más agentes de limpieza, antisépticos y/o desinfectantes. Normalmente, cada uno de los agentes incluidos en aquellas composiciones tiene un espectro activo biocida diferente que juntos pueden aumentar o ampliar la eficacia desinfectante de la composición. Desafortunadamente, se ha informado que algunos microorganismos pueden desarrollar resistencia a la exposición a  
15 algunos de aquella combinación de principios activos biocidas. Adicionalmente, también se ha informado de la existencia de incompatibilidades entre algunos biocidas que producen compuestos peligrosos o no eficaces. Se han descrito diferentes enfoques para evitar estas incompatibilidades biocidas en el estado de la materia. Uno de estos  
20 enfoques implica encapsular al menos uno de los biocidas. En particular, se han descrito composiciones desinfectantes que comprenden dos o más biocidas incompatibles que contienen al menos uno en forma encapsulada.

Algunos de los principios activos biocidas que se usan comúnmente son  
25 biocidas volátiles, por ejemplo, hipoclorito de sodio y compuestos de liberación de oxígeno. Se ha informado que cuando un principio activo biocida volátil se pone en contacto con un fluido (por ejemplo, agua), el fluido produce la vaporización del agente biocida. Por tanto, los principios activos biocidas volátiles se usan comúnmente en un sistema cerrado (encapsulado)  
30 de manera que el vapor antimicrobiano no se desvanece. En particular, la solicitud de patente de EE.UU. número US20100158851 y el artículo científico Langmuir (2009; Joseph K.C. Kwan et al. "A multilevel antimicrobial coating based on polymer-encapsulated ClO<sub>2</sub>", Langmuir, 2009, vol. 25(23), pp. 13472-13480) describen una emulsión doble de agua-en aceite-en agua  
35 (W1/O/W2) que contiene un principio activo biocida volátil y un principio activo biocida no volátil, en el que el principio activo biocida volátil está encapsulado para proporcionar una liberación sostenida del biocida volátil. La

aplicación de estas emulsiones sobre un objeto inerte permite formar un recubrimiento superficial antimicrobiano con los efectos de destrucción de la liberación, destrucción del contacto y anti-adhesión. Estas emulsiones comprenden preferentemente una mezcla de dióxido de cloro, una sal de clorito y cloro como biocida volátil encapsulado, y el principio activo biocida no volátil está limitado a principios activos biocidas que contienen un metal, triclosan, ácidos carboxílicos, ácidos de azúcar o sus combinaciones.

Sin embargo, aquellas composiciones que comprenden al menos un principio activo biocida volátil encapsulado en combinación con un biocida no volátil no encapsulado tienen una eficacia biocida limitada. Esta eficacia limitada se produce por la actividad biocida limitada de la actividad inmediata del principio activo biocida no volátil, y la ineficacia del principio activo biocida volátil encapsulado cuando se aplica a una superficie inerte seca. Finalmente, el uso de estas composiciones no evita posibles incompatibilidades entre ambos principios activos biocidas, incluso por la desestabilización de la emulsión doble de agua-en aceite-en agua (W1/O/W2); o por la liberación del principio activo biocida volátil encapsulado cuando el principio activo biocida no volátil está todavía sobre la superficie inerte.

Por tanto, de lo que se conoce en la técnica se deriva que todavía existe la necesidad de proporcionar composiciones antisépticas y desinfectantes más seguras y más eficaces que tengan tanto una actividad biocida de amplio espectro inmediata como remanente.

## RESUMEN DE LA INVENCION

Los inventores han encontrado que la composición específica de la emulsión doble de agua-en aceite-en agua que comprende un principio activo biocida encapsulado no volátil y un principio activo biocida no encapsulado volátil de la presente invención tienen la eficacia desinfectante requerida para el tratamiento de tejido vivo y objetos inanimados en instalaciones sanitarias. Aquellas emulsiones son estables bajo condiciones normales de uso y almacenamiento permitiendo una larga semivida. A diferencia de la ineficacia de las composiciones desinfectantes del estado de la materia, la emulsión doble de la invención muestra tanto una alta actividad biocida de amplio

espectro inmediata combinada con actividad biocida de amplio espectro remanente prolongada incluso en caso de re-contaminación. La alta eficacia desinfectante prolongada de la emulsión doble de la presente invención permite la reducción de los procedimientos de limpieza sin comprometer la  
5 higiene. Es ventajoso debido a que puede asociarse a una reducción del coste económico de los procedimientos de higiene.

Así, un primer aspecto de la presente invención se refiere a una emulsión doble de agua-en aceite-en agua (W1/O/W2) que comprende: (a) una fase acuosa interna (W1) que comprende: (a1) uno o más principios activos biocidas no volátiles; (a2) uno o más tensioactivos lipófilos; y (a3) agua; (b)  
10 una fase oleosa intermedia (O) entre la fase acuosa interna (W1) y la fase acuosa externa (W2) que comprende uno o más compuestos oleosos; y (c) una fase acuosa externa (W2) que comprende: (c1) uno o más principios  
15 activos biocidas volátiles; (c2) uno o más tensioactivos hidrófilos; y (c3) agua; en la que: la cantidad de principio activo biocida no volátil está comprendida desde 0,4 hasta 3 % en peso del peso total de la emulsión doble; la cantidad de principio activo biocida volátil está comprendida desde 0,3 hasta 40 % en peso del peso total de la emulsión doble; la cantidad de fase oleosa  
20 intermedia (O) (b) está comprendida desde 2,5 hasta 30 % en peso del peso total de la emulsión doble; y el tamaño medio de partícula de la emulsión (W1/O) está comprendida desde 50 nm hasta 300 nm.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento  
25 para la preparación de la emulsión doble de agua-en aceite-en agua según el primer aspecto de la invención que comprende: (a) Mezclar uno o más compuestos oleosos (O) y uno o más principios activos biocidas no volátiles para obtener una mezcla; (b) Añadir una disolución de uno o más tensioactivos lipófilos en agua a la mezcla obtenida en la etapa (a) para  
30 obtener una emulsión de agua en aceite (W1/O) con un tamaño medio de partícula comprendido desde 5  $\mu\text{m}$  hasta 20  $\mu\text{m}$ ; (c) Reducir el tamaño de partícula de la emulsión de agua en aceite obtenida en la etapa (b) para obtener una emulsión de agua-en aceite que tiene un tamaño de partícula comprendido desde 50 nm hasta 300 nm; y (d) Dispersar la emulsión de  
35 agua-en aceite (W1/O) obtenida en la etapa (c) en una mezcla del principio activo biocida volátil y uno o más del tensioactivo hidrófilo en agua (W2) para obtener una emulsión de agua-en aceite-en agua (W1/O/W2).

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a una composición que comprende la emulsión doble de agua-en aceite-en agua según el primer aspecto de la invención junto con uno o más excipientes o vehículos apropiados.

Finalmente, el cuarto aspecto de la invención se refiere al uso de la emulsión doble de agua-en aceite-en agua del primer aspecto de la invención como compuesto biocida.

10

### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1. Es un esquema que muestra una realización de la emulsión de agua-en aceite-en agua de la presente invención. Los símbolos de la figura 1 representan lo siguiente: W1 representa la fase acuosa interna que comprende el principio activo biocida no volátil, O representa la fase oleosa que comprende los compuestos oleosos, W2 representa la fase acuosa externa que comprende el principio activo biocida no volátil, ▲ representa el tensioactivo hidrófilo y Δ representa el tensioactivo lipófilo.

20

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Todos los términos que se usan en el presente documento en la presente solicitud, a menos que se establezca de otro modo, deben entenderse en su significado habitual como se conoce en la técnica. Otras definiciones más específicas para ciertos términos como se usan en la presente solicitud son como se exponen más adelante y pretenden aplicarse uniformemente durante toda la memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que una definición expresamente expuesta de otro modo proporcione una definición más amplia.

30

En el contexto de la invención, los términos “agua-en aceite-en agua”, “agua-en-aceite-en-agua”, “W/O/W”, “W1/O/W2” y emulsión doble de “agua-en-aceite-en agua” tienen el mismo significado y se usan indistintamente. Se refieren a una emulsión que incluye una emulsión interna (también llamada fase discontinua de la emulsión interna), que es la “emulsión de agua-en aceite” (W1/O) que comprende una multiplicidad de fase oleosa discreta

35

dispersada dentro de la fase de “agua” externa (W2) (también llamada fase continua), en la que la fase oleosa comprende una fase de “agua” interna (W1) (véase la Figura 1).

- 5 Los términos emulsión de “agua-en aceite”, “agua-en-aceite” y “W1/O” tienen el mismo significado y se usan indistintamente. Se refieren a una emulsión que incluye una fase discontinua, que es la fase “agua” (W1) o fase predominantemente acuosa, y una fase continua, que es una fase “oleosa”, o fase líquida predominantemente orgánica, tal como una fase de disolvente
- 10 predominantemente de polímero. La fase oleosa es al menos parcialmente inmiscible con la fase acuosa. Esta “emulsión de agua en aceite” (W1/O) está formando “partículas” en una fase acuosa discontinua. Los términos “partículas” o “gotas” tienen el mismo significado y se usan indistintamente.
- 15 El término “tamaño de partícula” se refiere al diámetro de partícula de la emulsión interna (W1/O), es decir, a la fase discontinua de la emulsión interna basada en una forma esférica aproximada de la partícula basada en una medición volumétrica de la partícula. Además de las partículas esféricas, las emulsiones de aceite en agua de la presente invención también pueden
- 20 comprender sin limitación partículas elipsoides y/o cilíndricas.

En el contexto de la invención, el término “nanopartícula” o “gotitas a escala nanométrica” tienen el mismo significado y se usan indistintamente. Se refieren a una partícula con al menos dos dimensiones en la escala

25 nanométrica, particularmente con las tres dimensiones en la escala nanométrica, en las que la escala nanométrica está en el intervalo desde 20 nm a 500 nm.

El término “tamaño” se refiere a una dimensión física característica. Por

30 ejemplo, en el caso de una nanopartícula que es sustancialmente esférica, el tamaño de la nanopartícula se corresponde con el diámetro de la nanopartícula. En el caso de una nanopartícula que tiene sustancialmente forma de varilla con una sección transversal sustancialmente circular, tal como nanoalambre o un nanotubo, el tamaño de la nanopartícula se

35 corresponde con el diámetro de la sección transversal de la nanopartícula. En el caso de una nanopartícula que tiene sustancialmente forma de caja, tal como un nanocubo, una nanocaja o una nanojaula, el tamaño de la

nanopartícula se corresponde con la máxima longitud del borde. Cuando se refiere a un conjunto de nanopartículas como que tiene un tamaño particular, se contempla que el conjunto de nanopartículas puede tener una distribución de tamaños alrededor del tamaño especificado. Así, como se usa en el presente documento, un tamaño de un conjunto de nanopartículas puede referirse a un modo de una distribución de tamaños, tales como un tamaño de pico de la distribución de tamaños.

El procedimiento para determinar el tamaño de partícula de las composiciones de la presente invención puede ser la técnica de dispersión dinámica de la luz (DLS).

El tamaño de partícula de las nanopartículas (gotitas de escala nanométrica) de la emulsión doble de la presente invención puede medirse por cualquier procedimiento descrito en el estado de la técnica para medir el tamaño de partícula de las nanopartículas. En particular, el procedimiento usado en la presente invención para medir el tamaño de partícula es la técnica de dispersión dinámica de la luz (DLS). Se midieron distribuciones del tamaño de partícula usando un instrumento de Malvern Zetasizer en muestras no diluidas.

El término “tensoactivo” se refiere a un material que reduce la tensión superficial de un líquido y la tensión interfacial entre dos líquidos, permitiendo su mezcla y difusión más fácil. Los tensoactivos tienen una cabeza hidrófila que es atraída por las moléculas de agua y una cola hidrófoba que repele el agua y simultáneamente se une ella misma a aceite y a grasa en la suciedad. Estas fuerzas opuestas sueltan la suciedad y la suspenden en agua, que tiene la capacidad de eliminarla de superficies tales como la piel humana, telas y otros sólidos, cuando los tensoactivos se disuelven en agua.

El término “tensoactivo hidrófilo” se refiere a un tensoactivo que tiene un valor del “valor del equilibrio hidrófilo-lipófilo” (HLB) igual a o superior a 10.

El término “tensoactivo lipófilo” se refiere a un tensoactivo que tiene un valor del “valor del equilibrio hidrófilo-lipófilo” (HLB) inferior a 10. Los términos “lipófilo” e “hidrófobo” tienen el mismo significado y se usan indistintamente.

Como se usa en el presente documento, el término “valor del equilibrio hidrófilo-lipófilo” o “HLB” tienen el mismo significado y se usan indistintamente. Se refieren a un parámetro empírico usado para caracterizar la hidrofilia o lipofilia relativa de un compuesto anfifílico, tal como un tensioactivo. La determinación del HLB está bien definida dentro de la capacidad de un experto en la técnica. Sin embargo, debe apreciarse que el valor de HLB de un tensioactivo es simplemente una orientación aproximada generalmente usada para permitir la formulación de diversos productos. Para muchos tensioactivos importantes, que incluyen varios tensioactivos polietoxilados, se ha informado que los valores de HLB pueden diferenciarse nada menos que aproximadamente 8 unidades de HLB, dependiendo del procedimiento empírico elegido para determinar el valor de HLB (Schott y col., “Comments on hydrophile–lipophile balance systems” J. Pharm. Sciences, 1990, vol. 79(1), pág. 87-88).

El término “poliglicol” se refiere a un dihidroxiéter formado por deshidratación de dos o más moléculas de glicol.

El término “principio activo biocida” se refiere a un principio activo químico que puede destruir un organismo perjudicial; o contrarrestar, neutralizar o evitar la acción de un organismo perjudicial; o ejercer cualquier control sobre un organismo perjudicial, por medios químicos o biológicos. Ejemplos de principios activos biocidas incluyen, entre otros, hipoclorito de sodio, peróxido de hidrógeno, aminas, compuestos de amonio cuaternario y dióxido de cloro.

El término “principio activo biocida volátil” incluye cualquier principio activo biocida que sea fácilmente vaporizable a una temperatura relativamente baja, tal como temperatura ambiente o temperatura del cuerpo humano. El término “temperatura ambiente” se refiere a la temperatura comprendida desde 20 °C hasta 25 °C, y el término “temperatura del cuerpo humano” es la temperatura comprendida desde 34 °C hasta 41 °C.

El término “compuesto de liberación de oxígeno” se refiere a cualquier compuesto que contiene un enlace de dióxígeno (O-O), particularmente enlaces O-O bivalentes. Ejemplos no limitantes de compuestos de liberación de oxígeno incluyen perácidos, sales de perácido y peróxidos tales como peróxido de hidrógeno.

El término “alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada lineal o ramificada que contiene el número de átomos de carbono especificados en la descripción o reivindicaciones. Si no se especifica número de átomos de carbono, entonces el grupo alquilo tiene desde 1 hasta 12 átomos de carbono. Ejemplos incluyen el grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

El término conocido “arilo” se refiere a un sistema de anillos con 1-3 anillos que contiene el número de átomos de carbono especificado en la descripción o reivindicaciones, estando los anillos saturados, parcialmente insaturados, o siendo aromáticos; y estando condensados, unidos por puentes, o pueden contener diferentes tipos de fusión; siendo al menos uno de los anillos un anillo aromático; y estando el sistema de anillos opcionalmente sustituido con uno o más radicales independientemente seleccionados del grupo que consiste en (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) haloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxi, nitro, ciano y halógeno.

El término conocido “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillos con 1-3 anillos que contiene el número de átomos de carbono especificado en la descripción o reivindicaciones, en el que uno o más de los miembros de anillo, preferentemente 1, 2, 3, 4 miembros de anillo, está seleccionado de N, NH, O y S; estando los anillos saturados, parcialmente insaturados, aromáticos; y estando condensados, unidos por puentes, o pueden contener diferentes tipos de fusión; siendo al menos uno de los anillos un anillo aromático; y estando el sistema de anillos opcionalmente sustituido con uno o más radicales independientemente seleccionados del grupo que consiste en (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) haloalquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxi, nitro, ciano y halógeno.

Para los fines de la presente invención, en anillos “condensados” la fusión se produce mediante un enlace que es común a dos anillos contiguos; y en anillos “unidos por puentes” la fusión se produce mediante una secuencia de átomos (cabeza de puente) que es común a dos anillos.

El término “porcentaje (%) en peso” se refiere al porcentaje de cada componente de la emulsión o alternativamente de la composición en relación con el peso total.

Como se ha mencionado anteriormente, un aspecto de la presente invención se refiere a una emulsión doble de agua-en aceite-en agua (W1/O/W2) que comprende (a) una fase acuosa interna (W1) que comprende uno o más principios activos biocidas no volátiles; (b) una fase oleosa intermedia (O) entre la fase acuosa interna y la fase acuosa externa que comprende uno o más compuestos oleosos; y (c) una fase acuosa externa (W2) que comprende uno o más principios activos biocidas volátiles.

En comparación con la emulsión doble de agua-en aceite-en agua desinfectante del estado de la técnica, la emulsión doble de la presente invención tiene un efecto biocida de amplio espectro más prolongado. Como se muestra en la sección 5.2.3. y las Tablas 9 y 10 anteriormente, la emulsión doble de la invención es estable teniendo un efecto biocida remanente, incluso hasta 72 horas después de su aplicación. Este efecto se produce incluso hasta que se producen re-contaminaciones, o después de un periodo de almacenamiento prolongado.

En la emulsión doble de agua-en aceite-en agua de la invención, el principio activo biocida no volátil se selecciona del grupo que consiste en biguanidas, aminas terciarias, etanolaminas, compuestos de amonio cuaternario, y mezcla de los mismos.

En una realización de la invención, el principio activo biocida no volátil es una biguanida seleccionada del grupo que consiste en clorhexidina; octenidina; alexidina; y biguanidas poliméricas seleccionadas del grupo que consiste en polihexametilenbiguanida (PHMB), y poliaminopropilbiguanida; y sales y mezcla de las mismas. Preferentemente, el principio activo biocida no volátil se selecciona de diacetato de clorhexidina, diclorhidrato de clorhexidina, gluconato de clorhexidina y polihexametilenbiguanida.

En otra realización de la invención, el principio activo biocida no volátil es una amina terciaria; preferentemente la amina terciaria es una amina terciaria de N-óxido seleccionada del grupo seleccionados de N-óxido de 1-dodecilmorfolina, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), EDTA con ácido aminopolicarboxílico, N-óxido de 4-alkilmorfolina, N-óxido de 4-decilmorfolina, N-óxido de 4-dodecilmorfolina, N-óxido de 4-

tetradecilmorfolina y N-óxido de 4-hexadecilmorfolina.

En otra realización de la invención, el principio activo biocida no volátil es una etanolamina; preferentemente la etanolamina se selecciona de 2-(N-  
5 amil)etanolamina, 2-ciclohexiletanolamina y N-butiletanolamina.

En otra realización de la invención, el principio activo biocida no volátil es un compuesto de amonio cuaternario (QAC). QAC es el nombre común de un grupo de compuestos que tiene la siguiente fórmula  $R_1R_2R_3R_4N^+X^-$ .  
10 Dependiendo de la naturaleza de los grupos R, el anión (X-) y el número de átomos de nitrógeno cuaternario presentes en la fórmula, los QAC se clasifican normalmente como:

- (a) compuestos de monoalquiltrimetilamonio tales como, por ejemplo, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB); cloruro de alquiltrimetilamonio;  
15 cloruro de alquilariltrimetilamonio; bromuro de cetildimetiletilamonio;
- (b) sales de monoalquildimetilbencilamonio tales como, por ejemplo, cloruros de alquildimetilbencilamonio; cloruro de dodecildimetil-3,4-diclorobencilamonio; y mezclas de cloruro de alquildimetilbencil sustituido(etilbencil)amonio y alquildimetilbencilamonio, sales de  
20 dialquildimetilamonio;
- (c) sales de dialquildimetilamonio tales como, por ejemplo, haluros de didecildimetilamonio y cloruros de octildodecildimetilamonio;
- (d) sales de heteroarilamonio tales como, por ejemplo, haluro de cetilpiridinio (CPC); 1-[3-cloroalil]-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantano;  
25 bromuro de alquil-isoquinolinio y cloruro de alquildimetilnaftilmetilamonio;
- (e) sales de amonio cuaternario polisustituido tales como, por ejemplo, sacarinato de alquildimetilbencilamonio y ciclohexilsulfamato de alquildimetiletalbencilamonio; y  
30
- (f) sales de amonio biscuaternario o 1,10-bis(cloruro de 2-metil-4-aminoquinolinio)-decano; bl,6-bis[cloruro de 1-metil-3-(2,2,6-trimetilciclohexil)-propildimetilamonio]hexano.

En una realización preferida, el principio activo biocida no volátil es un  
35 compuesto de amonio cuaternario seleccionado del grupo que consiste en sales de monoalquiltrimetilamonio; sales de monoalquildimetilbencilamonio; sales de dialquildimetilamonio; sales de amonio heterocíclico; sales de

amonio cuaternario polisustituido, sal de amonio biscuaternario; y sales de amonio poliméricas. En una realización más preferida, el compuesto de amonio cuaternario se selecciona del grupo que consiste en cloruro de benzalconio, cloruro de decualinio, acetato de laurolinio; y cloruro de hedaquinio.

En la emulsión doble de agua-en aceite-en agua de la invención, el principio activo biocida volátil se selecciona del grupo que consiste en sal de hipohaluro; compuesto de liberación de oxígeno; y mezcla de los mismos.

En una realización de la invención, el principio activo biocida volátil es sales alcalinas o alcalinotérreas de hipohaluro; preferentemente sales alcalinas o alcalinotérreas de compuesto de hipohaluro seleccionado del grupo que consiste en hipoclorito de sodio, hipoclorito de calcio y dióxido de cloro.

En otra realización de la invención, el principio activo biocida volátil es un compuesto de liberación de oxígeno seleccionado del grupo que consiste en peróxido de hidrógeno, perborato, perboratos, percarbonato, perácido orgánico, perácido inorgánico, persal orgánica, persal inorgánica, sal de monoperoxisulfato, y mezcla de los mismos; preferentemente, el compuesto de liberación de oxígeno se selecciona de peróxido de hidrógeno, ácido peracético y monoperoxisulfato de potasio.

En una realización de la invención, la emulsión es aquella en la que el principio activo biocida no volátil es una biguanida y el principio activo biocida volátil es un hipohaluro. En una realización preferida, la emulsión es aquella en la que el principio activo biocida no volátil es clorhexidina, o sales de la misma, y el principio activo biocida volátil es hipoclorito de sodio; o alternativamente el principio activo biocida no volátil es polihexametilenbiguanida y el principio activo biocida volátil es hipoclorito de sodio.

En otra realización de la invención, la emulsión es aquella en la que el principio activo biocida no volátil es una biguanida y el principio activo biocida volátil es un compuesto de liberación de oxígeno. En una realización preferida, la emulsión es aquella en la que el principio activo biocida no volátil es clorhexidina o sales de la misma y el principio activo biocida volátil es

peróxido de hidrógeno o monoperoxisulfato de potasio; o alternativamente el principio activo biocida no volátil es polihexametilenbiguanida y el principio activo biocida volátil es peróxido de hidrógeno o monoperoxisulfato de potasio.

5

La emulsión doble de agua-en aceite-en agua de la presente invención comprende uno o más tensioactivos hidrófilos que tienen un valor de HLB igual a o superior a 10; preferentemente igual a o superior a 12; más preferentemente igual a o superior a 15. En una realización de la invención, el

10 tensioactivo hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)diol, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)glicol, poliglicoles y mezcla de los mismos. En una realización preferida, el tensioactivo hidrófilo es un poliglicol. Ejemplos de poliglicoles adecuados para la presente invención incluyen, entre otros, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicoles,

15 polipropilenglicoles, metoxipolietilenglicoles, polibutilenglicoles, copolímeros de bloques de óxido de butileno y óxido de etileno, y copolímeros de bloques de etilenglicol y propilenglicol. En una realización preferida, el tensioactivo hidrófilo que tiene un valor de HLB igual a o superior a 10 es un copolímero de bloques de etilenglicol y propilenglicol; más preferido es un copolímero de bloques de etilenglicol y propilenglicol que

20 tiene una masa molar de polipropilenglicol igual a o inferior a 2000 (g/mol); y un porcentaje en peso de polietilenglicol está comprendido desde 70 hasta 100. En una realización mucho más preferida, el tensioactivo hidrófilo que tiene un valor de HLB igual a o superior a 10 se selecciona de Pluronic F127, Pluronic PE6800 y mezcla de los mismos.

25

Las emulsiones dobles de agua-en aceite-en agua de la presente invención comprenden uno o más tensioactivos lipófilos que tienen un valor de HLB inferior a 10; preferentemente igual a o inferior a 8; más preferentemente igual a o inferior a 5. En una realización de la invención, el tensioactivo lipófilo

30 se selecciona del grupo que consiste en para la presente invención incluyen (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)diol, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)glicol, poliglicoles y mezcla de los mismos. En una realización preferida, el tensioactivo lipófilo es un poliglicol. Ejemplos de poliglicoles adecuados para la presente invención incluyen, entre otros, etilenglicol, propilenglicol, polietilenglicoles, polipropilenglicoles,

35 metoxipolietilenglicoles, polibutilenglicoles, copolímeros de bloques de óxido de butileno y óxido de etileno, y copolímeros de bloques de etilenglicol y propilenglicol. En una realización preferida, el tensioactivo lipófilo que tiene

un valor de HLB inferior a 10 es un copolímero de bloques de etilenglicol y propilenglicol; más preferido un copolímero de bloques de etilenglicol y propilenglicol que tiene una masa molar de polipropilenglicol igual a o superior a 2500 (g/mol); y un porcentaje en peso de polietilenglicol  
5 comprendido desde 20 hasta 60. En una realización mucho más preferida, el tensioactivo lipófilo que tiene un valor de HLB inferior a 10 se selecciona de Pluronic P123, Pluronic PE10300, Pluronic PE10400, Pluronic PE10500, y mezcla de los mismos. En una realización preferida, el tensioactivo lipófilo es una mezcla, que comprende Pluronic P123, Pluronic PE10300, Pluronic  
10 PE10400 y Pluronic PE10500.

La fase oleosa de la emulsión doble de agua-en aceite-en agua de la presente invención comprende uno o más compuestos oleosos. En una realización, los compuestos oleosos de la fase oleosa están seleccionados  
15 del grupo que consiste en aceite esencial, ésteres de ácidos grasos, y mezcla de los mismos.

En una realización de la invención, los compuestos oleosos de la fase oleosa es uno o más aceites esenciales. El término "aceite esencial" es un aceite  
20 poco volátil de extractos naturales que son compatibles con los principios activos biocidas de la emulsión. En una realización, la fase oleosa es un aceite esencial seleccionado del grupo que consiste en aceite de cítricos, un aceite de hojas; un aceite de especias; un aceite de semillas; un aceite de cáscara, y mezcla de los mismos. Ejemplos de aceite esencial adecuado para  
25 la presente invención incluyen, entre otros, aceite tal como limón, naranja, lima, pomelo y mandarina; aceite de menta, árbol de té y menta; aceite de bergamota, lavanda, eucalipto y romero; aceite de semilla de lino y aceite de semilla de arándano. En una realización preferida, el aceite esencial es aceite de limón, aceite del árbol de té, aceite de romero, aceite de lavanda y aceite  
30 de eucalipto; más preferentemente aceite de limón.

En otra realización alternativa, los compuestos oleosos de la fase oleosa es uno o más ésteres de ácidos grasos. El término "ácido graso" se refiere a  
35 cualquier compuesto de ácido carboxílico natural o sintético que comprende una cadena de alquilo que opcionalmente puede estar monoinsaturada, o poliinsaturada; y también puede estar sustituida. El término "éster de ácido graso" se refiere a cualquier compuesto que comprende al menos un éster de

un ácido graso. Ejemplos de éster de ácido graso adecuado para la presente invención incluyen triglicérido caprílico-cáprico, palmitato/miristato de isopropilo, etilhexilo, palmitato/estearato/cocoato, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol; glicerilcocoato de polietilenglicol 7, octanoato/isononanoato de cetearilo, cetiloctanoato/pamilitato, isononanoato de isononilo, estearato/diestearato de glicol, C<sub>12</sub>-C<sub>15</sub>- alquil benzoato, ésteres de glicerol, etilhexanoato/nonanoato de etilhexilo. Preferentemente, el éster de ácido graso es una mezcla de triglicérido caprílico y cáprico (es decir, triglicérido caprílico/cáprico).

10

En otra realización alternativa, los compuestos oleosos de la fase oleosa es una mezcla de uno o más aceites esenciales y uno o más ésteres de ácidos grasos. Preferentemente, una mezcla de aceite de limón y triglicérido caprílico/cáprico. En una realización preferida, la relación de peso entre el aceite esencial con respecto a los ésteres de ácidos grasos está comprendida desde 10:90 hasta 100:0; preferentemente 50:50.

15

En una realización de la invención, la emulsión doble comprende una o más biguanidas seleccionadas de clorhexidina o sales de la misma, y polihexametilenbiguanida; uno o más principios activos biocidas volátiles seleccionados de hipohaluro y compuesto de liberación de oxígeno; uno o más tensioactivos lipófilos que tienen un HLB inferior a 10 seleccionados de diol(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), glicol(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), poliglicoles; preferentemente, el tensioactivo lipófilo es un copolímero de bloques de etilenglicol y propilenglicol; y uno o más tensioactivos hidrófilos que tienen un valor de HLB igual a o superior a 10 seleccionados de diol(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), glicol(C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), poliglicoles; preferentemente, el tensioactivo lipófilo es un copolímero de bloques de etilenglicol y propilenglicol.

20

25

La cantidad de principio activo biocida no volátil está comprendida desde 0,4 hasta 3 % en peso del peso total de la emulsión doble. En una realización de la invención, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la cantidad de la cantidad de principio activo biocida no volátil está comprendida desde 0,6 hasta 1 % en peso del peso total de la emulsión doble.

35

La cantidad del principio activo biocida volátil está comprendida desde 0,3

hasta 40 % en peso del peso total de la emulsión doble. En una realización de la invención, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la cantidad de principio activo biocida volátil está comprendida desde 1 hasta 35 % en peso del peso total de la emulsión doble; preferentemente está comprendida desde 5 hasta 15 % en peso del peso total de la emulsión doble.

La cantidad de fase oleosa intermedia está comprendida desde 2,5 hasta 30 % en peso del peso total de la emulsión doble. En una realización de la invención, opcionalmente en combinación con una o más características de las diversas realizaciones descritas anteriormente o más adelante, la cantidad de fase oleosa intermedia está comprendida desde 5 hasta 20 % en peso del peso total de la emulsión doble.

En una realización de la invención, la emulsión doble como se ha definido anteriormente comprende:

(a) desde 5 hasta 30 % en peso de la fase acuosa interna (W1) que comprende, en relación con el peso total de la emulsión doble:

(a1) desde 0,4 hasta 3 % en peso de uno o más principios activos biocidas no volátiles;

(a2) desde 0,125 hasta 0,5 % en peso de uno o más tensioactivos lipófilos; y

(a3) desde 3,8 hasta 21,5 % de agua;

(b) desde 2,5 hasta 30 % en peso de la fase oleosa intermedia en relación con el peso total de la emulsión doble; y

(c) desde 40 hasta 87 % en peso de la fase acuosa externa (W2) que comprende, en relación con el peso de la emulsión doble:

(c1) desde 0,3 hasta 10 % en peso de uno o más principios activos biocidas volátiles;

(c2) desde 2 hasta 8 % en peso de uno o más tensioactivos hidrófilos;

y

(c3) desde 37 hasta 80 % en peso de agua;

siendo la suma del peso de las fases de la emulsión el 100 %.

En otra realización de la invención, la emulsión doble comprende:

(a) desde 5 hasta 20 % en peso de la fase acuosa interna (W1) que

comprende, en relación con el peso total de la emulsión doble:

(a1) desde 0,5 hasta 2 % en peso de uno o más principios activos biocidas no volátiles;

5 (a2) desde 0,2 hasta 0,4 % en peso de uno o más tensioactivos lipófilos; y

(a3) desde 2,8 hasta 13,6 % de agua;

(b) desde 3 hasta 15 % en peso de la fase oleosa intermedia en relación con el peso total de la emulsión doble; y

10 (c) desde 60 hasta 85 % en peso de la fase acuosa externa (W2) que comprende en relación con el peso de la emulsión doble:

(c1) desde 1 hasta 5 % en peso de uno o más principios activos biocidas volátiles;

(c2) desde 2 hasta 6 % en peso de uno o más tensioactivos hidrófilos; y

15 (c3) desde 57 hasta 74 % en peso de agua;

siendo la suma del peso de las fases de la emulsión el 100 %.

En otra realización de la invención, la emulsión doble comprende:

20 (a) desde 5 hasta 15 % en peso de la fase acuosa interna (W1) que comprende, en relación con el peso total de la emulsión doble:

(a1) desde 0,5 hasta 2 % en peso de uno o más principios activos biocidas no volátiles;

(a2) desde 0,2 hasta 0,3 % en peso de uno o más tensioactivos lipófilos; y

25 (a3) desde 1,8 hasta 9,7 % de agua;

(b) desde 3 hasta 10 % en peso de la fase oleosa intermedia en relación con el peso total de la emulsión doble; y

(c) desde 70 hasta 85 % en peso de la fase acuosa externa (W2) que comprende en relación con el peso de la emulsión doble:

30 (c1) desde 2 hasta 4 % en peso de uno o más principios activos biocidas volátiles;

(c2) desde 3 hasta 5 % en peso de uno o más tensioactivos hidrófilos; y

35 (c3) desde 65 hasta 76 % en peso de agua;

siendo la suma del peso de las fases de la emulsión el 100 %.

Como se muestra en la sección 5.2.3., la emulsión doble de la presente

invención, como se ha definido anteriormente, es activa durante un largo periodo de tiempo después de su uso sobre la superficie o tejido, por ejemplo, hasta 72 horas, e incluso después de periodos de almacenamiento prologandos (véase la Tabla 10).

5

Se describe en el estado de la técnica que los cambios en las propiedades físicas de la emulsión tales como, por ejemplo, pH, viscosidad, tamaño de partícula y/o distribución de la emulsión pueden provocar un fenómeno desestabilizante tal como cremado, floculación, coalescencia total o parcial, inversión de fases y maduración de Ostwald. Como se muestra en las secciones 3 y 5.2.3., la emulsión doble de la invención mantiene sus propiedades físicas y químicas protegiendo y estabilizando ambos principios activos biocidas en las fases separadas, incluso después de largos periodos de almacenamiento.

10  
15

El tamaño medio de partícula de la fase oleosa (fase discontinua de la emulsión interna (W1/O)) de la invención está comprendido desde 50 nm hasta 300 nm; preferentemente está comprendido desde 100 hasta 200 nm; preferentemente 150 nm. La composición específica de la emulsión doble de la invención en combinación con la cantidad de la fase oleosa y el tamaño de partícula de la fase discontinua de la emulsión interna como se han mencionado anteriormente tiene la ventaja de proporcionar el número apropiado de gotas con el fin de formar una película continua sobre toda la superficie/tejido tratado.

20  
25

El término "tamaño medio de partícula" significa que el 50 % de las partículas medibles de la fase oleosa tienen un diámetro equivalente mayor, y el otro 50 % de las partículas tienen un diámetro equivalente más pequeño. Adicionalmente, las partículas de fase oleosa de la presente invención tienen un índice de dispersión comprendido desde 0 hasta menos de 1; preferentemente desde 0,1 hasta 0,5; más preferentemente 0,2. El índice de dispersión se define como la relación de la varianza ( $\sigma$ ) con respecto a la media ( $\mu$ ) y se calcula por la siguiente fórmula:

30  
35

$$D = \frac{\sigma^2}{\mu}$$

y es indicativo de la “uniformidad” del tamaño de partícula de la fase oleosa.

- 5 La emulsión doble de la presente invención permite una primera desinfección inmediata sobre el tejido u objeto (superficie) por el efecto biocida del principio activo biocida volátil, seguido de la posterior liberación del principio activo biocida no volátil de la emulsión. La emulsión específica de la presente invención permite un perfil de liberación prolongada del principio activo
- 10 biocida no volátil de la fase acuosa interna. La concentración del principio activo no volátil, que está en contacto con el principio activo volátil tanto en la propia emulsión doble de la invención como en la fase gaseosa después de su liberación fuera de la emulsión, es constante e inferior al 15 % en peso del peso total de la emulsión doble. Es ventajoso debido a que la concentración
- 15 baja y constante del principio activo no volátil evita la interacción entre ambos principios activos biocidas tanto en la fase líquida como en la gaseosa. En una realización de la invención, la emulsión doble de agua-en aceite-en agua de la invención es aquella en la que la concentración de principio activo biocida no volátil liberada de la fase acuosa interna es inferior al 15 % en
- 20 peso del peso total de la emulsión doble. Particularmente, la concentración es inferior al 5 % en peso del peso total de la emulsión doble; más particularmente, la concentración está comprendida desde 0,5 % hasta 1 % en peso del peso total de la emulsión doble. Preferentemente, la concentración de principio activo biocida no volátil liberada de la fase acuosa
- 25 interna es desde 0,6 % hasta 0,75 en peso del peso total de la emulsión doble.

- Como se ha mencionado anteriormente, otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de la emulsión
- 30 doble de agua-en aceite-en agua (W1/O/W2) como se ha definido anteriormente. El procedimiento comprende dos etapas de emulsión, la primera etapa para formar una emulsión inversa de agua en aceite (W1/O), seguida de la emulsificación de esta mezcla en agua (W2) usando combinación de tensioactivos. En particular, el procedimiento comprende: (a)
- 35 Mezclar uno o más compuestos oleosos (O) y uno o más principios activos biocidas no volátiles para obtener una mezcla; (b) Añadir una solución de uno

o más tensioactivos lipófilos en agua a la mezcla obtenida en la etapa (a) para obtener una emulsión de agua-en aceite (W1/O) con un tamaño medio de partícula comprendido desde 5  $\mu\text{m}$  hasta 20  $\mu\text{m}$ ; (c) Reducir el tamaño de partícula de la emulsión de agua-en aceite obtenida en la etapa (b) para  
5 obtener una emulsión de agua en aceite que tiene un tamaño medio de partícula comprendido desde 50 nm hasta 300 nm; y (d) Dispersar la emulsión de agua-en aceite (W1/O) obtenida en la etapa (c) en una mezcla del principio activo biocida volátil y uno o más del tensioactivo hidrófilo en agua (W2) para obtener una emulsión de agua-en aceite-en agua  
10 (W1/O/W2).

En particular, la reducción del tamaño de partícula de la emulsión de agua-en aceite obtenida en la etapa (b) puede llevarse a cabo usando cualquiera de las técnicas comúnmente usadas en el estado de la técnica para reducir el  
15 tamaño de partícula de una emulsión. Ejemplos de técnicas adecuadas para reducir el tamaño de partícula pueden ser homogenización a alta velocidad, homogenización a alta presión, ultrasonidos, molino de chorro y cavitación. En una realización de la invención, la etapa (c) se lleva a cabo por homogenización a alta presión.

20 El procedimiento mencionado anteriormente permite controlar el tamaño de partícula y la homogeneidad de las gotitas oleosas (W1/O). Particularmente, este procedimiento permite formar la emulsión de gotitas de escala nanométrica estables (o nanopartículas) de la invención que tiene la  
25 composición específica de sistema de tensioactivos y que comprende los principios activos biocidas incompatibles en una única emulsión. Este procedimiento es simple, seguro y fácil de aumentar de escala debido a la reducción de casi cualquier interacción entre los principios activos biocidas incompatibles.

30 También es parte de la invención una emulsión doble de agua-en aceite-en agua (W1/O/W2) obtenible mediante (a) Mezclando uno o más compuestos oleosos (O) y uno o más principios activos biocidas no volátiles para obtener una mezcla; (b) Añadiendo una solución de uno o más tensioactivos lipófilos  
35 en agua a la mezcla obtenida en la etapa (a) para obtener una emulsión de agua-en aceite (W1/O) con un tamaño medio de partícula comprendido desde 5  $\mu\text{m}$  hasta 20  $\mu\text{m}$ ; (c) Reduciendo el tamaño de partícula de la

emulsión de agua-en aceite obtenida en la etapa (b) para obtener una emulsión de agua-en aceite que tiene un tamaño de partícula comprendido desde 50 nm hasta 300 nm; (d) Dispersando la emulsión de agua-en aceite (W1/O) obtenida en la etapa (c) en una mezcla del principio activo biocida volátil y uno o más del tensioactivo hidrófilo en agua (W2) para obtener una emulsión de agua-en aceite-en agua (W1/O/W2).

El término “obtenible” y “obtenida” tienen el mismo significado y se usan indistintamente. En cualquier caso, la expresión “obtenible” engloba la expresión “obtenida”.

Como se ha mencionado anteriormente, otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición que comprende la emulsión doble de agua-en aceite-en agua como se ha definido anteriormente junto con uno o más excipientes o vehículos apropiados.

Excipientes o vehículos adecuados para la presente invención pueden ser cualquiera comunmente usado en la composición antiséptica o desinfectante descrita en el estado de la técnica. Por ejemplo, los excipientes o vehículos pueden seleccionarse del grupo de colorantes; aromas; disolventes, por ejemplo, glicoles; diluyentes, por ejemplo, agua; tensioactivos, por ejemplo, tensioactivos aniónicos; estabilizadores; y modificadores reológicos. En una realización, la composición además comprende uno o más glicoles seleccionados del grupo que consiste en éster derivado de un glicol y éter derivado de un glicol. El término “glicol” o “diol vecinal” o “1,2-dioles”, que se usan indistintamente, se refieren a compuestos orgánicos alifáticos en los que dos grupos hidroxilo (OH) están unidos a átomos de carbono adyacentes.

En una realización de la invención, la composición además comprende uno o más principios activos adicionales. Ejemplos de tales principios activos incluyen, entre otros, compuestos de limpieza; y compuestos desinfectantes, por ejemplo, compuestos virucidas, compuestos fungicidas, compuestos bactericidas, compuestos levuricidas y compuestos esporicidas.

Como se ha mencionado anteriormente, la emulsión doble de la presente invención puede usarse como compuesto biocida. Así, el cuarto aspecto de la

presente invención es el uso de la emulsión doble de agua-en aceite-en agua como se ha definido anteriormente como compuesto biocida. En una realización, el uso de la emulsión de la invención como compuesto biocida se selecciona de desinfectante y agente antiséptico.

5

En una realización, las emulsiones dobles de la invención pueden usarse como desinfectante. El término “desinfectante” se refiere a un producto que destruye microorganismos sobre objetos inanimados. Ejemplos de objetos inanimados incluyen superficies duras, dispositivos médicos y equipo quirúrgico.

10

En una realización alternativa, las emulsiones dobles de la invención pueden usarse como antiséptico. El término “antiséptico” se refiere a un producto que inhibe el crecimiento o destruye bacterias, u otros microorganismos, en o sobre los tejidos vivos de seres humanos o animales tales como, por ejemplo, sobre la piel.

15

En toda la descripción y reivindicaciones, la palabra “comprender”, y variaciones de la palabra, no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Además, la palabra “comprender” engloba el caso de “que consiste en”. Objetivos, ventajas y características adicionales de la invención serán evidentes para aquellos expertos en la materia tras el examen de la descripción o pueden aprenderse por la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no pretenden ser limitantes de la presente invención. Signos de referencia relacionados con dibujos y puestos entre paréntesis en una reivindicación son únicamente para intentar aumentar la inteligibilidad de la reivindicación, y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la reivindicación. Además, la presente invención cubre todas las posibles combinaciones de realizaciones particulares y preferidas descritas en el presente documento.

20

25

30

## **EJEMPLOS**

35

### **Consideraciones generales**

Los reactivos usados en los siguientes ejemplos se han comprado en: Pluronic P123 (BASF); Pluronic PE10300 (BASF); Pluronic F127 (BASF);

Pluronic PE6800 (BASF); clorhexidina (Sparchim); CHLX/isopropanol (Sparchim/Sigma Aldrich); PHMB (Lonza); hipoclorito de sodio (Henkel); Carcoat (antiséptico); ácido peracético (FMC Foret); peróxido de hidrógeno (FMC Foret); dióxido de cloro (Pharmacal); cloruro de bencilamonio  
5 (multiBIND biotec GmbH); aceite de limón (Sigma Aldrich); aceite de limón/éster de ácido graso (Sigma Aldrich/Sternchemie); aceite de limón/Bergabest (Sigma Aldrich/Sternchemie); aceite del árbol de té (Sigma Aldrich); agua (agua destilada).

10 **1. Emulsiones dobles de agua-en aceite-en agua de la presente invención**

**1.A. Composición**

15 Las Tablas 1-5 muestran la composición cualitativa y cuantitativa de la emulsión de agua-en aceite-en agua de la presente invención.

Las composiciones de la presente invención 1-20 descritas a continuación tienen un tamaño medio de partícula de 150 nm.

20

Tabla 1

W1/O/W2	Componente	Ej. 1		Ej. 2		Ej. 3		Ej. 4	
		Nombre	(%)	Nombre	(%)	Nombre	(%)	Nombre	(%)
W1	Biocida no volátil	CHLX	0,6	CHLX	0,6	CHLX/ isopropanol	0,6	PHMB	1
	Tensioactivos lipófilos	Pluronic P123	0,25	Pluronic P123	0,25	Pluronic P123	0,25	Pluronic P123	0,25
	Agua	Agua	9,15	Agua	9,15	Agua	9,15	Agua	8,75
O	Compuesto de aceite	Aceite de limón	5	Aceite de limón	5	Aceite de limón	5	Aceite de limón	5
	Biocida volátil	Hipoclorit o sódico	3	Hipoclorit o sódico	1	Hipoclorito sódico	3	Caroat	3
W2	Tensioactivos hidrófilos	Pluronic F127	4	Pluronic F127	4	Pluronic F127	4	Pluronic F127	4
	Agua	Agua	78	Agua	80	Agua	78	Agua	78

<sup>(1)</sup>CHLX: clorhexidina; PHMB: polihexametilbenbiguanida; Pluronic P123: es el nombre comercial para un copolímero de tres bloques fabricado por BASF corporation de fórmula  $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{20}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_{70}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{20}\text{H}$  que tiene un valor de HLB de 8; Pluronic F127: es el nombre comercial para un copolímero de tres bloques que consiste en un bloque hidrófobo central de polipropilenglicol flanqueado por dos bloques hidrófilos de polietilenglicol que tienen un valor de HLB de 22.

Tabla 2

W1/O/W2	Componente	Ej. 5		Ej. 6		Ej. 7		Ej. 8	
		Nombre	(%)	Nombre	(%)	Nombre	(%)	Nombre	(%)
W1	Biocida no volátil	PHMB	0,75	PHMB	0,50	PHMB	0,25	PHMB	0,75
	Tensioactivos lipófilos	Pluronic P123	0,25	Pluronic P123	0,25	Pluronic P123	0,25	Pluronic P123	0,25
	Agua	Agua	9,00	Agua	9,25	Agua	9,5	Agua	9,00
O	Compuesto de aceite	Aceite de limón	5	Aceite de limón	5	Aceite de limón	5	Aceite de limón	5
	Biocida volátil	Caroat	3	Caroat	3	Hipoclorito sódico	3	Hipoclorit o sódico	3
W2	Tensioactivos hidrófilos	Pluronic F127	4	Pluronic F127	4	Pluronic F127	4	Pluronic F127	4
	Agua	Agua	78	Agua	78	Agua	78	Agua	78

(1)PHMB: polihexametilenbiguanida; Caroat es la marca registrada de una mezcla cuyo componente principal es peroximonosulfato de potasio. Pluronic P123: es el nombre comercial para un copolímero de tres bloques fabricado por BASF corporation de fórmula  $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{20}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_{70}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{20}\text{H}$  que tiene un valor de HLB de 8; Pluronic F127: es el nombre comercial para un copolímero de tres bloques que consiste en un bloque hidrófobo central de polipropilenglicol flanqueado por dos bloques hidrófilos de polietilenglicol que tienen un valor de HLB de 22.

Tabla 3

W1/O/W2	Componente	Ej. 9		Ej. 10		Ej. 11		Ej. 12	
		Nombre	(%)	Nombre	(%)	Nombre	(%)	Nombre	(%)
W1	Biocida no volátil	PHMB	0,50	PHMB	0,75	PHMB	0,75	PHMB	0,75
	Tensioactivos lipófilos	Pluronic P123	0,25	Pluronic P123	0,25	Pluronic P123	0,25	Pluronic PE10300	0,25
		Agua	9,25	Agua	9,00	Agua	9,00	Agua	9,00
O	Compuesto de aceite	Aceite de limón	5	Aceite de limón	5	Aceite de limón	5	Aceite de limón	5
W2	Biocida volátil	Hipoclorit o sódico	3	Peróxido de hidrógeno	5	Ácido peracético	0,3	Hipoclorit o sódico	3
	Tensioactivos hidrófilos	Pluronic F127	4	Pluronic F127	4	Pluronic F127	4	Pluronic PE6800	4
		Agua	78	Agua	76	Agua	80,7	Agua	78

PHMB: polihexametilenguanida; Pluronic P123: es el nombre comercial para un copolímero de tres bloques fabricado por BASF corporation de fórmula  $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{20}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_{70}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{20}\text{H}$  que tiene un valor de HLB de 8; Pluronic F127: es el nombre comercial para un copolímero de tres bloques que consiste en un bloque hidrófobo central de polipropilenglicol flanqueado por dos bloques hidrófilos de polietilenglicol que tienen un valor de HLB de 22.

Tabla 4

W1/O/W2	Componente	Ej. 13		Ej. 14		Ej. 15		Ej. 16	
		Nombre	(%)	Nombre	(%)	Nombre	(%)	Nombre	(%)
W1	Biocida no volátil	PHMB	0,75	PHMB	0,75	PHMB	0,75	PHMB	0,75
	Tensioactivos lipófilos	Pluronic PE10300	0,25	Pluronic PE10300	0,25	Pluronic PE10300	0,25	Pluronic PE10300	0,25
	Agua	Agua	9,00	Agua	9,00	Agua	9,00	Agua	9,00
O	Compuesto de aceite	Aceite de limón	5	Aceite de limón	5	Aceite de limón	5	Aceite de limón	5
	Biocida volátil	Peróxido de hidrógeno	5	Peróxido de hidrógeno	7	Ácido peracético	0,3	Caroat	3
W2	Tensioactivos hidrófilos	Pluronic PE6800	4	Pluronic PE6800	4	Pluronic PE6800	4	Pluronic PE6800	4
	Agua	Agua	76	Agua	74	Agua	80,7	Agua	78

PHMB: polihexametilfenbiguanida; Pluronic PE10300: copolímero de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno de BASF que tiene un valor de HLB de 6,8; Pluronic PE6800 es el nombre comercial para un copolímero de tres bloques que consiste en un bloque hidrófobo central de polipropilenglicol flanqueado por dos bloques hidrófilos de polietilenglicol que tienen un valor de HLB de 29.

Tabla 5

W1/O/W2	Componente	Ej. 17		Ej. 18		Ej. 19		Ej. 20	
		Nombre	(%)	Nombre	(%)	Nombre	(%)	Nombre	(%)
W1	Biocida no volátil	PHMB	0,75	PHMB	0,75	PHMB	0,75	PHMB	0,75
	Tensioactivos lipófilos	Pluronic PE10300	0,25	Pluronic PE10300	0,25	Pluronic PE10300	0,25	Pluronic PE10300	0,25
	Agua	Agua	9,00	Agua	9,00	Agua	9,00	Agua	9,00
O	Compuesto de aceite	Aceite de limón /éter de ácido graso	5 (100:0)	Aceite de limón /Bergabest <sup>(1)</sup>	5 (50:50)	Aceite de limón /Bergabest <sup>(1)</sup>	5 (25:75)	Aceite de limón /Bergabest <sup>(1)</sup>	5 (12,5:87,5)
	Biocida volátil	Peróxido de hidrógeno	7	Peróxido de hidrógeno	7	Peróxido de hidrógeno	7	Peróxido de hidrógeno	7
W2	Tensioactivos hidrófilos	Pluronic PE6800	2	Pluronic PE6800	2	Pluronic PE6800	2	Pluronic PE6800	2
	Agua	Agua	76	Agua	76	Agua	76	Agua	76

PHMB: polihexametilenbiguanida <sup>(1)</sup> Bergabest es la marca registrada de una mezcla de ésteres de ácidos grasos cuyo componente principal es triglicérido caprílico/cáprico. Pluronic PE10300: copolímero de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno de BASF que tiene un valor de HLB de 6,8; Pluronic PE6800 es el nombre comercial para un copolímero de tres bloques que consiste en un bloque hidrófobo central de polipropilenglicol flanqueado por dos bloques hidrófilos de polietilenglicol que tienen un valor de HLB de 29.

## **1.B. Procedimiento de preparación**

Las composiciones de la presente invención 1-20 descritas en la sección 1A se prepararon siguiendo el procedimiento descrito a continuación que comprende dos etapas de emulsificación.

### ETAPA A: Preparación de la emulsión de agua en aceite (W1/O)

(A1) La fase oleosa (O; 5 g); y el principio activo biocida no volátil se mezclaron en una mezcladora de rotor-estator (Ultraturrax) a 8000 rpm durante 5 min.

(A2) A la mezcla obtenida en la etapa (A1) se añadió una disolución del tensioactivo lipófilo en agua (5 g; 0,25 g de tensioactivo en 4,75 ml de agua). La mezcla resultante se mezcló a 8000 rpm durante 5 min.

(A3) La emulsión resultante de la etapa (A2) se homogeneizó a alta presión (microfluidizador) a 6 kPa para obtener la emulsión de agua-en aceite con un tamaño de partícula medio nanométrico.

### ETAPA B: Preparación de la emulsión de agua-en aceite-en agua (W1/O/W2)

(B1) Preparación de la fase W1: Se mezclaron el principio activo biocida volátil (5 g), el tensioactivo hidrófilo (4 g) y agua (78 g).

(B2) A la fase W1 obtenida en la etapa (B1) se añadió la emulsión de agua-en aceite obtenida en la etapa (A3) bajo agitación manual durante 1 min para obtener la emulsión doble de agua-en aceite-en agua (W1/O/W2) de la presente invención.

## **2. Emulsión doble de agua-en aceite-en agua comparativa**

### **2.A. Composición**

La Tabla 6 muestra la composición cualitativa y cuantitativa de las emulsiones de agua-en aceite-en agua comparativas fuera del alcance de la presente invención.

Las composiciones comparativas 1-4 descritas a continuación tienen un tamaño medio de partícula de 150 nm.

## **2.B. Procedimiento de preparación**

5

Las composiciones comparativas 1-4 descritas en la sección 2A se prepararon siguiendo el procedimiento como se define en la sección 1A usando los componentes especificados en la Tabla 6.

## **3. Prueba de estabilidad**

10

### **3.1. Inspección visual directa**

15

Se llevó a cabo una prueba visual de las emulsiones de la invención (1-20) y las emulsiones comparativas (1-4) a temperatura ambiente (a 20-25 °C) a tiempo cero y cada mes durante 1 año.

20

Se observó el cremado en las emulsiones probadas de la presente emulsión inventiva y comparativa, significa que la fase dispersa tiene una menor densidad que la fase continua. El efecto del cremado se invierte después de agitar y se recuperó el estado inicial.

25

Así, las composiciones de la invención pueden considerarse visualmente estables.

### **3.2. Prueba de turbidez**

30

La estabilidad de las emulsiones de la presente invención se basó en mediciones de turbidez usando un turbidímetro Turbiscan Lab. La tecnología Turbiscan consiste en medir las intensidades de retrodispersión y de transmisión frente a la separación de muestras.

35

Se dispuso una emulsión de agua-en aceite-en agua de la presente invención (1-20) o una emulsión comparativa (1-4) en un vial y se introdujo en el turbidímetro durante un barrido predeterminado rutinario. El índice de estabilidad se llevó a cabo a 25 °C.

Todas las emulsiones probadas tienen un índice de turbidez inferior a 15. Por tanto, las composiciones de la invención pueden considerarse stables.

Tabla 6

W1/O/W2	Componente	Ej. comparativo 1		Ej. comparativo 2		Ej. comparativo 3		Ej. comparativo 4	
		Nombre	(%)	Nombre	(%)	Nombre	(%)	Nombre	(%)
W1	Biocida no volátil	Cloruro de bencilamonio	0,11	PHMB	0,25	PHMB	0,25	Dióxido de cloro	0,2
	Tensioactivos lipófilos	Pluronic P123	0,25	Pluronic P123	0,25	Pluronic P123	0,25	Pluronic P123	0,25
	Agua	Agua	9,64	Agua	9,50	Agua	9,50	Agua	9,55
O	Compuesto de aceite	Aceite de limón	5	Aceite de limón	5	Aceite de limón	5	Aceite del árbol de té	5
	Agua	Agua	3	Caroat	3	Hipoclorito sódico	3	Agua	3
W2	Tensioactivos hidrófilos	Pluronic F127	4	Pluronic F127	4	Pluronic F127	4	Pluronic F127	4
	Agua	Agua	78	Agua	78	Agua	78	Agua	78

PHMB: polihexametilbenbiguanida; Pluronic P123: es el nombre comercial para un copolímero de tres bloques fabricado por BASF de fórmula  $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{20}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_{70}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{20}\text{H}$  que tiene un valor de HLB de 8; Pluronic F127: es el nombre comercial para un copolímero de tres bloques que consiste en un bloque hidrófobo central de polipropilenglicol flanqueado por dos bloques hidrófilos de polietilenglicol que tienen un valor de HLB de 22.

### **3.2. Estabilidad sobre la superficie**

Este estudio determina la estabilidad visual y la actividad microbiológica de las emulsiones de la presente invención después de aplicarlas sobre superficies duras.

Procedimiento:

Se pulverizaron emulsiones de agua-en aceite-en agua de la presente invención o composiciones comparativas sobre superficies de plástico y vidrio. A continuación se limpiaron con una tela y se secaron a condiciones ambientales.

Comprobación óptica:

15

Nivel macroscópico: No se observó residuo visible de la emulsión pulverizada sobre la superficie, incluso sobre vidrio.

Nivel microscópico: Se observaron gotitas de emulsión uniformemente distribuidas sobre la superficie al nivel microscópico óptico.

20

### **3.3. Conclusión de la prueba de estabilidad**

Las composiciones de la invención son estables durante el procedimiento de preparación y a las condiciones de almacenamiento.

25

### **4. Perfil de liberación de biocida no volátil**

Este estudio determina el perfil de liberación cinética del principio activo biocida no volátil de la fase acuosa interna (W1) de la emulsión en el que una superficie se impregna con la composición probada y a continuación se seca.

30

Estas pruebas se llevaron a cabo con modelos simplificados de las composiciones de la invención que comprenden probar composiciones simplificadas 5'-11'. Las composiciones simplificadas 5'-11' contienen los componentes de las emulsiones de agua-en aceite-en agua de los ejemplos 5-11 de la presente invención, en las que el biocida volátil se elimina y la

35

cantidad del biocida volátil se ha sustituido con la misma cantidad de agua. Por tanto, la composición de la fase acuosa interna (W1) y la fase oleosa (O) de las composiciones simplificadas comparativas 5'-12' es la misma que se muestra en las Tablas 2-3 para las composiciones 5-12, respectivamente, y la  
 5 composición de la fase acuosa externa (W2) comprende una cantidad del 4 % de Pluronic F127 (como tensioactivo hidrófilo) y una cantidad del 81 % de agua.

## PROCEDIMIENTO

10

Las composiciones simplificadas probadas se colocaron sobre placas de pocillos de estireno, y la composición se mantuvo sobre la superficie durante 5 minutos y se limpió con un trozo de tela. A continuación, la superficie del trozo de tela se dejó secar diferentes tiempos. Para cada tiempo, se midió el  
 15 principio activo biocida no volátil libre.

La medición se llevó a cabo disolviendo la película seca que contiene el principio activo biocida no volátil en 0,3 ml de agua y se analizó por espectroscopía de UV-visible a 235 nm.

20

La Tabla 7 muestra la liberación cinética de PHMB de superficies de estireno.

Tiempo (h)	Composiciones simplificadas 5'-11'	
	Concentración de PHMB (%)	Desviación estándar
0	0,73928	0,02885
1	0,77723	0,01582
2	0,81483	0,03952
6	0,8454	0,01884
23	0,87807	0,02117
24	0,88229	0,0454

25

De los resultados de la liberación cinética obtenidos de los modelos simplificados de los Ejemplos 7-11 (véase la Tabla 7) es deducible que las composiciones, que comprenden la composición específica como se define en la presente invención, permiten tener una concentración libre constante del principio activo biocida no volátil que comprende del  $0,75 \pm 0,05$  %

5 durante un periodo de 24 horas sobre superficies inertes. Tiene que considerarse una ventaja el hecho de que el biocida no volátil libre se haya detectado sobre las superficies tratadas hasta 24 horas, que indica que las composiciones de la invención tienen una actividad biocida de larga vida (remanente) contra microorganismos,.

10 Por tanto, la composición específica de la presente invención permite tener un perfil de liberación prolongado y constante del principio activo biocida no volátil para tener cantidad eficaz biocida apropiada de biocida no volátil libre, y al mismo tiempo una concentración biocida libre apropiada para evitar la interacción con el biocida volátil.

### 5. Prueba de actividad biocida

15 Se realizaron experimentos para tanto efecto inmediato como remanente usando:

Bacterias:

- 20 - bacterias Gram-positivas: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538; y  
*Enterococcus hirae* ATCC 10541  
- bacterias Gram-negativas: *Escherichia coli* ATCC 10536; y  
*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442

Hongos:

- 25 - *Candida albicans* ATCC 10231; y  
- *Aspergillus brasiliensis* ATCC 164049.

Esporas

- Bacillus subtilis* ATCC 6633

30 Las condiciones y concentración de los microorganismos son las descritas en los protocolos de prueba normalizados (normas europeas); y las cepas se mantuvieron según el procedimiento descrito en EN 12353: 2013 (European Standardization Committee. EN 12353: 2013. Chemical disinfectants and antiseptics - Preservation of test organisms used for the determination of bactericidal (including Legionella),  
35 mycobactericidal, sporicidal, fungicidal and virucidal (including bacteriophages) activity).

### Neutralizadores:

Se validaron todos los neutralizadores de la actividad antimicrobiana residual de desinfectantes químicos. Para la prueba biocida inmediata se usa el procedimiento de filtración en membrana y el líquido de aclarado es 0,1 % de triptona, 0,9 % de NaCl , 0,3 % de tiosulfato de Na, 3,4 % de dihidrogenofosfato de potasio y 0,5 % de polisorbato 80. El neutralizador usado en la prueba biocida remanente se enumera a continuación:

Para derivados de cloro (hipoclorito de sodio y dióxido de cloro): 3 % de polisorbato 80, 3 % de saponina, 0,3 % de lecitina y 1,5 % de tiosulfato de Na.

Para ácido peracético: 3 % de polisorbato 80, 3 % de saponina, 0,3 % de lecitina y 0,3 % de tiosulfato de Na.

Para Caroot y peróxido de hidrógeno: 3 % de polisorbato 80, 3 % de saponina, 0,3 % de lecitina para clorexidina; y 3 % de saponina en tampón fosfato de sodio.

## **5.1. Prueba de actividad biocida inmediata**

### **5.1.1. Procedimiento**

Los procedimientos adoptados para demostrar la actividad inmediata siguen los protocolos estándar europeos para pruebas bactericidas, fungicidas y esporicidas en las condiciones desinfectantes de áreas médicas y de superficies. Ejemplos de tales pruebas son EN 13727: 2012 (European Standartization Committee. EN 13727:2012+A1:2014 Quantitative suspension test for the evaluation of bactericidal activity in the medical area - Test method and requirements (phase 2, step 1)); EN 13624: 2013 (European Standartization Committee. EN 13624:2013. Chemical disinfectants and antiseptics. Quantitative suspension test for the evaluation of fungicidal or yeasticidal activity in the medical area. Test method and requirements (phase 2, step 1) y EN 14347: 2005, (European Standartization Committee. EN 14347:2005. Chemical disinfectants and antiseptics. Basic sporicidal activity. Test method and requirements (phase 1, step 1y EN 13704: 2002, (European Standartization Committee. EN 13704:2002. Chemical disinfectants and antiseptics. Quantitative suspension test for the evaluation of sporicidal activity of chemical disinfectants used in food, industrial, domestic and institutional areas. Test method and requirements (phase 2, step 1)).

Para todos los protocolos, se añade una muestra del producto como se administra y se diluye con agua (productos listos para usar) a una bacteria en suspensión de prueba u otro microorganismo en condiciones limpias. Los productos se probarán a una concentración del 97 % menos las esporas (80%). La mezcla se mantiene a la temperatura y el tiempo de contacto. Al final de este tiempo de contacto, se toma una alícuota, y la acción biocida se neutraliza o suprime inmediatamente (procedimiento validado). Se determina el número de microorganismos supervivientes en cada dilución o muestra y se calcula la reducción.

10

### **5.1.2. Resultados**

La cantidad del principio activo biocida volátil en la fase acuosa externa (W2) de la emulsión doble de agua-en aceite-en agua (W1/O/W2) de la presente invención permite tener la cantidad eficaz biocida de biocida volátil libre en la superficie que va a tratarse.

15

La concentración del principio activo biocida volátil libre permite tener el efecto biocida en un tiempo de contacto corto contra los agentes biocidas susceptibles para cada principio activo.

20

La concentración eficaz del principio activo biocida volátil libre para cada microorganismo susceptible y el tiempo de contacto se ha definido en el estado de la técnica (véase Block SS, "Disinfection, Sterilization and Preservation", Lippincott Williams & Wilkins, 5th ed. Philadelphia, 2001, pág. 143-147, 187-199 y 530-531, y Zhu PC, "New Biocides Development. The combined Approach of Chemistry and Microbiology". ACS Symposium series 967. American Chemical Society, Washiton; 2007, pág. 294-306. Russell y col., "Principles and Practice Disinfection, Preservation & Sterilization" Blackwell Publishing Ltd, 4th ed. Oxford (UK); 2004, pág. 32-33. Estas concentraciones eficaces para cada principio activo biocida volátil libre se enumeran a continuación en la Tabla 8:

25

30

Tabla 8

Principio activo biocida volátil	Cantidad eficaz biocida	Microorganismo	Tiempo de contacto (min)	Logaritmo de la reducción
PHMB	0,75 %	<i>S. aureus</i>	5	> 5 log
		<i>E. hirae</i>	5	>5 log
		<i>P. aeruginosa</i>	5	>5 log
		<i>E. coli</i>	5	>5 log
		<i>C. albicans</i>	5	>4 log
Hipoclorito de sodio	1000-1200 ppm	<i>S. aureus</i>	< 5	> 5 log
		<i>E. hirae</i>	< 5	>5 log
		<i>P. aeruginosa</i>	< 5	>5 log
		<i>E. coli</i>	< 5	>5 log
		<i>C. albicans</i>	< 5	>4 log
Ácido peracético	0,3 %	<i>S. aureus</i>	5	> 5 log
		<i>E. hirae</i>	5	>5 log
		<i>P. aeruginosa</i>	5	>5 log
		<i>E. coli</i>	5	>5 log
		<i>C. albicans</i>	5 - 10	>4 log
		<i>B. subtilis</i>	5 -10	>4 log
Peróxido de hidrógeno	7 %	<i>S. aureus</i>	5	> 5 log
		<i>E. hirae</i>	5	>5 log
		<i>P. aeruginosa</i>	5	>5 log
		<i>E. coli</i>	5	>5 log
		<i>C. albicans</i>	5	>3 log

El número de patógenos vivos eliminados por un desinfectante se mide por el valor del logaritmo decimal de reducción. Se sabe que un desinfectante es eficaz contra bacterias cuando el valor del logaritmo de reducción es igual a o superior a 5 ( $\geq 5$  log reducción significa reducir el número de microorganismos 100.000 veces). En el caso de mohos, un desinfectante se considera eficaz cuando el valor del log reducción es igual a o superior a 4 ( $\geq 4$  log reducción significa reducir el número de hongos 10.000 veces). Y, en el caso de esporas bacterianas, un desinfectante se considera eficaz cuando el valor del log reducción es igual a o superior a 3 ( $\geq 3$  log reducción significa reducir el

número de esporas bacterianas 1.000 veces).

## **5.2. Prueba de actividad biocida remanente**

### **5 5.2.1. Prueba del microprocesamiento remanente**

El procedimiento se resume del siguiente modo:

10 Todo el procedimiento se ha realizado en una cabina de seguridad biológica. Brevemente, se disponen doscientos  $\mu\text{l}$  de cada composición probada junto con muestra de control (agua destilada estéril) en 48 pocillos de microplaca de poliestireno estéril. Hay 8 repeticiones para cada composición probada y una muestra control. Se dejan en contacto durante 10 minutos. Después de eso, el producto o agua se elimina y la microplaca se seca durante 20 min. A  
15 continuación, la microplaca se cubre y se mantiene en la oscuridad durante el tiempo de aplicación (24 horas). Después de eso, se añaden 200  $\mu\text{l}$  de la suspensión bacteriana o de hongos ( $1,5\text{-}5 \times 10^5$  ufc/ml) a cada pocillo y se incuban durante 5 minutos a 37 °C. Se transfieren cuarenta microlitros de esta suspensión a un pocillo de la placa de microtitulación de 100 pocillos  
20 que contenía 360  $\mu\text{l}$  de caldo de soja triptona (TSA) para bacterias o agar de extracto de malta (MEA) para hongos. El crecimiento bacteriano o fungicida se detecta con un lector de microplacas para turbidímetro. La medición de la turbidez se registra cada 10 min usando un filtro de 420-580 nm, a 37 °C durante un periodo de 18-24 horas para bacterias y 48 h para hongos.

25

### **5.2.2. Prueba de ASTM 2180**

El procedimiento se resume del siguiente modo:

30 Cada composición probada se extiende en un soporte de acero inoxidable y se seca. Cada composición se mantiene en la oscuridad durante el tiempo de aplicación (0 y 24 h). Hay 3 duplicados para cada composición probada y una muestra de control (agua destilada estéril). Al final de este tiempo, se pipetea 500  $\mu\text{l}$  de la suspensión de agar semi-sólido inoculado (bacteriano, levadura y moho) (0,85 % de NaCl y 0,3 % de agar) sobre el soporte como  
35 una delgada capa (1 mm de película) y se mantiene en la cámara de humedad a 37 °C durante un periodo de tiempo de contacto de 24 horas.

Los microorganismos supervivientes se recuperan mediante elución del inóculo en suspensión de agar. Los soportes se transfieren a un recipiente que contiene 10 ml de neutralizador. A continuación, el recipiente se sonica y se agita con vórtex durante 1 minuto cada vez.

5

Se realizan diluciones de diez veces en serie de la mezcla neutralizada en diluyente (0,85 % de NaCl y 0,1 % de triptona). Se extiende una muestra de un ml de cada dilución, por duplicado, en TSA para placas bacterianas o de MEA para hongos y se incuba durante 24 horas a 37 °C para bacterias o 48 horas a 30 °C para hongos.

10

Se cuentan las colonias bacterianas o de hongos (número de supervivientes) y se registran. Finalmente, se calcula el porcentaje de reducción bacteriana/ de hongos de muestras tratadas frente a control no tratado.

15

### 5.2.3. Resultados

#### 5.2.3.1. Actividad biocida remanente asociada a la emulsión doble de agua-en aceite-en agua (W1/O/W2)

20

La Tabla 9 muestra el efecto remanente de la actividad biocida de las composiciones de la invención para composiciones que se han preparado recientemente antes de su almacenamiento.

25 Tabla 9

Composición	<b>Bacterias</b>				<b>Hongos</b>
	<b><i>S. aureus</i></b>	<b><i>P. aeruginosa</i></b>	<b><i>E. coli</i></b>	<b><i>E. hirae</i></b>	<b><i>C. albicans</i></b>
Ej. 1	+	+	NP	NP	NP
Ej. 2	+	+	NP	NP	NP
Ej. 3	+	+	NP	NP	NP
Ej. 4	+	+	+	+	+
Ej. 5	+	+	+	+	+
Ej. 6	+	+	+	+	+
Ej. 7	+	+	+	+	+
Ej. 8	+	+	+	+	+
Ej. 9	+	+	+	+	+

Composición	<b>Bacterias</b>				<b>Hongos</b>
	<b>S. aureus</b>	<b>P. aeruginosa</b>	<b>E. coli</b>	<b>E. hirae</b>	<b>C. albicans</b>
Ej. 10	+	+	+	+	+
Ej. 11	+	+	+	+	+
Ej. 12	+	+	+	+	+
Ej. 13	+	+	+	+	+
Ej. 14	+	+	+	+	+
Ej. 15	+	+	+	+	+
Ej. 16	+	+	+	+	+
Ej. 17	+	+	+	+	+
Ej. 18	+	+	+	+	+
Ej. 19	+	+	+	+	+
Ej. 20	+	+	+	+	+
Ej. comparativo 1	-	-	-	-	-
Ej. comparativo 2	-	-	-	-	-
Ej. comparativo 3	-	-	-	-	-
Ej. comparativo 4	-	-	-	-	-

NP: no probado; +: efecto remanente (24 h); -: efecto no remanente.

5 La Tabla 10 muestra el efecto remanente de la actividad biocida de las composiciones de la invención para composiciones que se han almacenado durante un periodo prolongado de tiempo. Se mostró actividad biocida remanente positiva para las composiciones probadas después del periodo de almacenamiento especificado en la siguiente tabla.

Tabla 10

Composición	<b>Periodo de almacenamiento (mes)</b>				
	<b>S. aureus</b>	<b>P. aeruginosa</b>	<b>E. coli</b>	<b>E. hirae</b>	<b>C. albicans</b>
Ej. 6	7	7	7	7	7
Ej. 15	2	2	2	2	2
Ej. 16	6	6	6	6	2

Ej. 17	6	6	6	6	2
Ej. 19	2	2	2	2	2

Los resultados de las Tablas 8, 9 y 10 muestran que las composiciones de la presente invención, que comprenden la emulsión doble de agua-en aceite-en agua (W1/O/W2) definida anteriormente, permiten tener una emulsión estable con actividad biocida dual inmediata-remanente durante un largo periodo de tiempo incluso después de un periodo de almacenamiento prolongado. Se demuestra que las composiciones específicas de las emulsiones que tienen el principio activo no volátil en la fase acuosa interna (W1) y el principio activo volátil en la fase acuosa externa (W2) son esenciales para tener la actividad biocida remanente.

## 6. Doble emulsión comparativa agua-en –aceite-en agua 5-8

### 6.A Composición

Tabla 11 muestra la composición cuantitativa y cualitativa de las emulsiones comparativas agua-en –aceite-en agua 5-8 fuera del alcance de protección de la presente invención descrito en la solicitud de patente de Estados Unidos US20100158851 y Langmuir 2009, vol. 25(23), pp. 13472-13480. Las composiciones comparativas 5-8 comprende el biocida no-volátil en la fase acuosa interna en lugar de estar en la fase acuosa externa.

Estas composiciones comparativas descritas más adelante tienen un tamaño de partícula de 560 nm.

Tabla 11

W1/O/W2	Componente	Comparativo Ej. 5		Comparativo Ej. 6		Comparativo Ej. 7		Comparativo Ej. 8	
		Nombre	(%)	Nombre	(%)	Nombre	(%)	Nombre	(%)
W1	Biocida volátil	dióxido de cloro	0.2						
	tensioactivo lipófilico	Pluronic P123	0.8						
	Agua	agua	32.3	agua	32.3	agua	32.3	agua	32.3
O	Compuesto de aceite	aceite de limón Parafina	1.7 15						
	Biocida No volátil	ZnCl <sub>2</sub>	0.05	CuCl <sub>2</sub>	0.05	AgNO <sub>3</sub>	0.064	-	0.00
W2	Tensioactivo hidrofílico	Pluronic F127	2.5						
	agua	Agua	47.45	Agua	47.45	Agua	47.44	Agua	47.5

Pluronic P123: es el nombre comercial para un copolímero tribloque fabricado por la corporación BASF de fórmula  $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{20}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_{70}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{OH}$ ; Pluronic F127: es el nombre comercial para un copolímero tribloque que consiste en un bloque hidrofóbico central de polipropilén glicol flanqueado por dos bloques hidrofílicos de polietilén glicol que tiene un valor HLB de 22.

**6.B. Procedimiento de preparación**

5 Composiciones comparativas 5-8 descritas en la sección 6A se preparó siguiendo el procedimiento de preparación descrito en los Ejemplos 1-3 de la US20100158851 y la sección experimental de la página 13473 del artículo científico Langmuir 2009 mencionado anteriormente.

10 **6.C. Ensayo de actividad biocida**

Ensayo de actividad biocida remanente

15 La actividad biocida biológica remanente se determinó llevando a cabo el ensayo de actividad biocida remanente definida en la sección 5.2.1. (ensayo micrométodo remanente).

Resultados

20 Tabla 12 muestra el efecto remanente de la actividad biocida de las composiciones comparativas 5-8 que han estado entre 15 y 30 días antes realizar el ensayo de actividad biocida.

Tabla 12

25

Composición	<i>Bacteria</i>				<i>Hongo</i>
	<i>S. aureus</i>	<i>p.aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. hirae</i>	<i>C. albicans</i>
Ej. 5 Comparativo	-	-	-	-	-
Ej. 6 Comparativo	-	-	-	-	-
Ej. 7 Comparativo	-	-	-	-	-
Ej. 8 Comparativo	-	-	-	-	-

+: efecto remanente (24h); -: no efecto remanente

Los resultados de la Tabla 12 muestra que las composiciones comparativas 5-8, que comprenden la emulsión doble agua-en-aceite-en agua (W1/O/W2) que tienen el biocida no-volátil en la fase acuosa interna definido anteriormente no tiene una actividad biocida remanente. Por lo tanto, se  
5 demuestra que las composiciones específicas de las emulsiones que tienen el ingrediente activo no-volátil en la fase acuosa interna (W1) y el ingrediente activo volátil en la fase acuosa externa es esencial para tener la actividad biocida remanente.

10

## REIVINDICACIONES

1. Emulsión doble de agua-en aceite-en agua (W1/O/W2) que comprende:

5 (a) una fase acuosa interna (W1) que comprende:

(a1) uno o más principios activos biocidas no volátiles;

(a2) uno o más tensioactivos lipófilos; y

(a3) agua;

10 (b) una fase oleosa intermedia (O) entre la fase acuosa interna (W1) y la fase acuosa externa (W2) que comprende uno o más compuestos oleosos; y

(c) una fase acuosa externa (W2) que comprende:

(c1) uno o más principios activos biocidas volátiles;

15 (c2) uno o más tensioactivos hidrófilos; y

(c3) agua;

en la que:

20 la cantidad de principio activo biocida no volátil está comprendido desde 0,4 hasta 3 % en peso del peso total de la emulsión doble;

la cantidad de principio activo biocida volátil está comprendido desde 0,3 hasta 40 % en peso del peso total de la emulsión doble;

25

la cantidad de fase oleosa intermedia (O) (b) está comprendido desde 2,5 hasta 30 % en peso del peso total de la emulsión doble; y

30 el tamaño medio de partícula de la emulsión (W1/O) está comprendido desde 50 nm hasta 300 nm.

2. La emulsión doble de agua-en aceite-en agua según la reivindicación 1, que comprende:

35 (a) desde 5 hasta 30 % en peso de la fase acuosa interna (W1) que comprende, en relación con el peso total de la emulsión doble:

(a1) desde 0,4 hasta 8 % en peso de uno o más principios activos biocidas no volátiles;

(a2) desde 0,125 hasta 0,5 % en peso de uno o más tensioactivos lipófilos; y  
(a3) desde 3,8 hasta 21,5 % de agua;

5 (b) desde 2,5 hasta 30 % en peso de la fase oleosa intermedia (O) en relación con el peso total de la emulsión doble; y

(c) desde 40 hasta 87 % en peso de la fase acuosa externa (W2) que comprende, en relación con el peso total de la emulsión doble:

10 (c1) desde 0,3 hasta 10 % en peso de uno o más principios activos biocidas volátiles;

(c2) desde 2 hasta 8 % en peso de uno o más tensioactivos hidrófilos; y

(c3) desde 37 hasta 81 % en peso de agua;

15 siendo la suma del peso de las fases de la emulsión del 100 %.

15

3. La emulsión doble de agua-en aceite-en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que el principio activo biocida volátil se selecciona del grupo que consiste en compuesto de liberación de oxígeno, sal de hipohaluro, y mezcla de los mismos.

20

4. La emulsión de agua-en aceite-en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que el principio activo biocida no volátil se selecciona del grupo que consiste en biguanidas, aminos terciarios, etanolaminas, compuestos de amonio cuaternario y mezcla de los mismos.

25

5. La emulsión doble de agua-en aceite-en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el tensioactivo hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en copolímeros de bloques de etilenglicol y propilenglicol que tienen un valor de HLB igual a o superior a 10, polietilenglicol-20-monoestearato de sorbitano, polietilenglicol-4-monoestearato de sorbitano, polietilenglicol-20-monopalmitato de sorbitano, polietilenglicol-20-monoestearato de sorbitano, polietilenglicol-4-monoestearato de sorbitano, polietilenglicol-20-triestearato de sorbitano, PEG-20-monooleato de sorbitano y polietoxilato de 4-octilfenol.

35

6. La emulsión doble de agua-en aceite-en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que el tensioactivo lipófilo se selecciona del grupo

que consiste en copolímeros de bloques de etilenglicol y propilenglicol que tiene un valor de HLB inferior a 10, monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, monooleato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, trioleato de sorbitano e isoestearato de sorbitano.

5

7. La emulsión doble de agua-en aceite-en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que el compuesto oleoso de la fase oleosa se selecciona del grupo que consiste en aceites esenciales y ésteres de ácidos grasos.

10

8. La emulsión doble de agua-en aceite-en agua según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la cantidad de principio activo biocida no volátil liberada de la fase acuosa interna es inferior al 15 % en peso del peso total de la emulsión doble.

15

9. La emulsión doble de agua-en aceite-en agua según la reivindicación 8, en la que la cantidad de principio activo biocida no volátil liberada de la fase acuosa interna está comprendida desde 0,5 hasta 1 % en peso.

20

10. Un procedimiento para la preparación de la emulsión doble de agua-en aceite-en agua como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 que comprende:

a. Mezclar uno o más compuestos (O) y uno o más principios activos biocidas no volátiles para obtener una mezcla;

25

b. Añadir una solución de uno o más tensioactivos lipófilos en agua a la mezcla obtenida en la etapa (a) para obtener una emulsión de agua-en aceite (W1/O) con un tamaño medio de partícula comprendido desde 5  $\mu\text{m}$  hasta 20  $\mu\text{m}$ ;

30

c. Reducir el tamaño de partícula de la emulsión de agua-en aceite obtenida en la etapa (b) para obtener una emulsión de agua-en aceite que tiene un tamaño de partícula comprendido desde 50 nm hasta 300 nm.

35

d. Dispersar la emulsión de agua-en aceite (W1/O) obtenida en la etapa (c) en una mezcla del principio activo biocida volátil y uno o más del tensioactivo hidrófilo en agua (W2) para obtener una emulsión de agua-en aceite-en agua (W1/O/W2).

11. Una composición que comprende la emulsión doble de agua-en aceite-en agua como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9 junto con uno o más excipientes o vehículos apropiados.
- 5 12. La composición según la reivindicación 11, que además comprende uno o más compuestos activos adicionales seleccionados del grupo que consiste en compuestos de limpieza y compuestos desinfectantes.
- 10 13. Uso de la emulsión doble de agua-en aceite-en agua como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, como compuesto biocida.
14. Uso de la agua-en aceite según la reivindicación 13, como desinfectante.

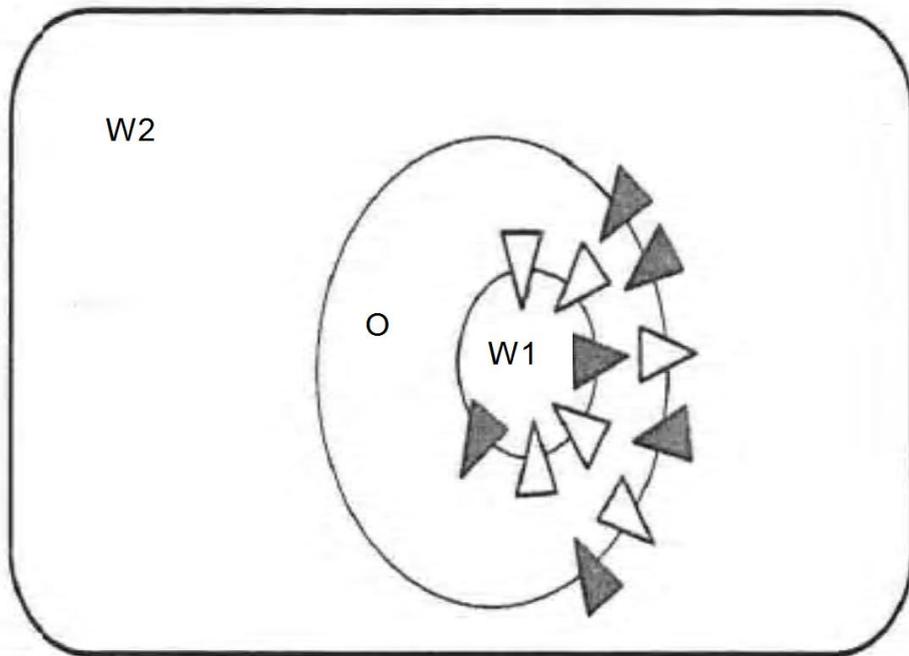


Fig.1