

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 275**

21 Número de solicitud: 202030346

51 Int. Cl.:

**A61K 8/34** (2006.01)

**A61K 8/43** (2006.01)

**A61K 8/36** (2006.01)

**A61P 31/02** (2006.01)

**A61Q 19/10** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

**24.04.2020**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**23.09.2020**

Fecha de concesión:

**08.04.2021**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**15.04.2021**

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
(100.0%)**

**OTRI; Sección de Contratos y Patentes; Fac.  
Medicina (Edificio Entrepabellones 7 y 8);  
c/ Dr. Severo Ochoa, 7  
28040 Madrid (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**BECERRO DE BENGUA Y VALLEJO, Ricardo;  
SEVILLANO FERNÁNDEZ, David;  
ALOU CERVERA, Luis;  
GONZÁLEZ HIDALGO, Natalia y  
LOSA IGLESIAS, Marta Elena**

54 Título: **Antiséptico de acción prolongada para el lavado higiénico por fricción y lavado pre-quirúrgico de manos**

57 Resumen:

Antiséptico de acción prolongada para el lavado higiénico por fricción y lavado pre-quirúrgico de manos.

La presente invención describe una composición química que resuelve la pérdida progresiva de antiseptia de los agentes biocidas de uso antiséptico. Esta composición es una combinación única de tres sustancias biocidas con acción e indicación legalmente reconocida y exenta de cualquier efecto adverso o nocivo. Consiste en la combinación única de tres sustancias biocidas y agua donde un agente biocida es un alcohol, otro agente biocida es un compuesto halogenado y una tercera sustancia es un aditivo alimentario antimicrobiano. La efectividad antiséptica inmediata y mantenida en el tiempo de la formulación hidroalcohólica descrita es muy superior en comparación a otros antisépticos de uso habitual comercializados.

El antiséptico puede emplearse para usos domésticos o sanitarios.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015. Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

ES 2 784 275 B2

## DESCRIPCIÓN

**Antiséptico de acción prolongada para el lavado higiénico por fricción y lavado pre-quirúrgico de manos**

5

### SECTOR DE LA TÉCNICA

10 La presente invención se encuadra en el sector sanitario. De forma más concreta se refiere a un antiséptico para lavado higiénico de uso personal o médico.

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Los antisépticos son agentes biocidas de baja toxicidad (o, en todo caso, de toxicidad inferior a los desinfectantes) con indicaciones de uso preferente sobre piel intacta, alterada o mucosa humana donde destruyen o impiden la proliferación de microorganismos patógenos.

20 Los agentes antisépticos utilizados con mayor frecuencia en nuestro medio pertenecen al grupo químico de los alcoholes (como etanol o alcohol etílico, propanol-1 (propanol) y propanol-2 o alcohol isopropílico), al grupo químico de los compuestos halogenados (como los yodados), al grupo de las biguanidas (como la clorhexidina) y a los derivados fenólicos (como los bisfenoles); también es muy  
25 utilizado el hexaclorofeno (actualmente sustituido por triclosán o halofenoles) y el cloroxilenol o PCMX.

30 La estructura química de los antisépticos define los mecanismos de acción sobre los microorganismos sensibles, el espectro de actividad y la acción antimicrobiana inmediata y prolongada en el tiempo. Este último parámetro (la acción prolongada en el tiempo), se encuentra estrechamente ligado a la acción residual del biocida y, en general, está predeterminado por la estabilidad del agente biocida al medio externo (temperatura, pH, entre otros), la presencia de materia orgánica inactivante o la aplicación simultánea con otros agentes químicos inhibitorios.

35

La antisepsia de manos del personal sanitario, canalizada a través de los procesos de lavado higiénico y lavado pre-quirúrgico de las manos, es uno de los usos más extendidos de los antisépticos en piel intacta y en el entorno clínico. Son

procedimientos sencillos y estrictamente protocolizados que persiguen la reducción suficiente de la carga residente habitual y la eliminación de la flora microbiana patógena transeúnte de la piel del personal sanitario. La antisepsia de piel intacta de  
5 manos del personal sanitario limita la proliferación de la carga microbiana y posterior diseminación al paciente y con ello se reduce el riesgo de infección durante el manejo del paciente, especialmente del sitio quirúrgico.

Los protocolos de desinfección raramente incluyen la aplicación de un único  
10 antiséptico. La aplicación secuencial de diferentes antisépticos, bajo tiempos de contacto estrictamente definidos, es una práctica común que garantiza una desinfección de la piel inmediata y prolongada en el tiempo. Del mismo modo, se prefiere la aplicación de antisépticos mediante cepillado agresivo por creencia generalizada de que conlleva una antisepsia más eficaz y, por tanto, mayor  
15 seguridad para el paciente.

Cualquier propuesta de agente biocida o combinaciones de agentes biocidas con opciones de uso como agente antiséptico en España debe demostrar las propiedades microbicidas recogidas implícitamente en la normativa europea UNE-EN  
20 14885 y, específicamente según sus posibles aplicaciones, las recogidas en las normas UNE-EN 1499:21033 (referente al lavado de manos), UNE-EN 1500:2013 (referente al tratamiento higiénico de las manos por fricción) o UNE-EN 12791:2016+A1:2018 (referente al lavado pre-operatorio de las manos). Esta última norma, la norma UNE EN 12971:2016+A1:2018, aúna los criterios de efectividad y  
25 seguridad más estrictos de todas las existentes, asumiendo que el cumplimiento de esta normativa habilita al agente biocida para su aprobación en otras aplicaciones potenciales.

Los agentes biocidas comercializados e implicados en la antisepsia pre-operatoria de  
30 manos del personal sanitario reivindican dicha normativa, al exhibir un efecto inmediato y prolongado en el tiempo no inferior al del antiséptico de referencia (propanol-1 al 60%).

No obstante, es un hecho ampliamente descrito en la literatura científica, que las  
35 propiedades microbicidas tanto del antiséptico de referencia como del resto de agentes comercializados hasta la fecha, disminuyen progresiva y significativamente

5 su acción dentro de las tres horas siguientes a su aplicación (efecto 3 horas o prolongado según la normativa descrita anteriormente) con respecto al efecto inmediato previamente cuantificado. Esta inevitable pérdida de actividad favorece la recolonización microbiana de la piel y acorta la seguridad de la antisepsia, poniendo en serio peligro la infección del paciente sometido a intervenciones de mediana y larga duración o ante repetidas intervenciones de corta duración sin reinicio previo de la antisepsia.

10 Por tanto, sería deseable disponer de un antiséptico de acción inmediata y que confiera una asepsia mantenida en el tiempo superior a la que confiere el antiséptico de referencia.

### 15 **EXPLICACIÓN DE LA INVENCIÓN**

La presente invención describe una composición química que resuelve la pérdida progresiva de antisepsia de los agentes biocidas de uso antiséptico. Esta composición es una combinación única de tres sustancias biocidas con acción e indicación legalmente reconocida en España, formulada con concentraciones admitidas por las autoridades competentes y, por tanto, exenta de cualquier efecto adverso o nocivo diferente a los implícitamente recogidos en la fichas técnicas de los agentes combinados.

25 De forma más concreta, el antiséptico de la presente invención es una formulación hidroalcohólica que consiste en la combinación única de tres sustancias biocidas y agua donde un agente biocida es un alcohol, otro agente biocida es un compuesto halogenado y una tercera sustancia es un aditivo alimentario antimicrobiano.

30 Los antisépticos destinados a la antisepsia de manos son, en la actualidad, productos líquidos o jabonosos que incluyen entre sus principios activos biocidas químicos como el alcohol, la povidona iodada, el glutonato de clorhexidina o el cloroxilenol.

35 Al margen de los biocidas con capacidad antiséptica o desinfectante, existe un conjunto de biocidas que, por sus propiedades antimicrobianas y baja o nula toxicidad sobre el huésped, son utilizados con fines tecnológicos en la preparación,

almacenamiento y conservación de alimentos. Son conocidos como aditivos alimentarios. A nivel internacional, estos biocidas o aditivos se recogen y regulan a través del *Codex Alimentarius* o norma alimentaria conjunta editada por la FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura) y la OMS (Organización Mundial de la Salud). Entre estos aditivos se encuentra el sorbato potásico (E-202), un derivado del ácido ascórbico con función conservadora de alimentos por sus propiedades para inhibir el crecimiento de microorganismos durante largos periodos de tiempo.

10

La formulación que se presenta en esta invención es una formulación hidroalcohólica que incluye dos agentes biocidas antisépticos de uso habitual en desinfección de piel intacta (etanol y gluconato de clorhexidina) y un aditivo alimentario de uso común en la conservación de alimentos (sorbato de potasio). La concentración de etanol está comprendida en el intervalo 60 -70 % (v/v), la concentración de gluconato de clorhexidina está comprendida en el intervalo 0,5 - 4% % (v/v), la concentración de sorbato potásico está comprendida entre el 0,3 - 0,6 % % (v/v); el resto es agua desionizada.

15

20

El etanol, como otros alcoholes, presenta un mecanismo de acción rápido basado en la desnaturalización de las proteínas en presencia de agua y sin actividad residual alguna. Exhibe un espectro antimicrobiano amplio que engloba bacterias grampositivas, gramnegativas, hongos y virus en general.

25

La clorhexidina presenta un espectro de acción muy similar a los alcoholes, aunque *in vitro* solo demuestra actividad sobre los virus envueltos (como virus herpes simplex, VIH, citomegalovirus, influenza y VRS, entre otros). La clorhexidina es una molécula de naturaleza catiónica que se une a estructuras de la pared celular cargada negativamente. A bajas concentraciones afecta a la integridad de la pared celular interfiriendo con el proceso natural de ósmosis. El efecto inmediato es más lento que el de los alcoholes, aunque la actividad residual es substancial.

30

35

El sorbato potásico no ionizado presenta, a diferencia de la clorhexidina, buena difusión a través de las membranas celulares. Se le atribuye un mecanismo de acción directo sobre la membrana, desencadenando efectos similares a la clorhexidina pero de menor intensidad. También se ha relacionado con un cierto

efecto inhibitor del metabolismo celular. Presenta una actividad inmediata limitada, dirigida a bacterias y hongos, y una amplia actividad residual.

5 La efectividad antiséptica inmediata y mantenida en el tiempo de la formulación hidroalcohólica descrita es muy superior en comparación a otros antisépticos de uso habitual comercializados.

10 En el efecto antiséptico inmediato de la formulación hidroalcohólica de la presente invención prevalece la acción del alcohol, aunque el gluconato de clorhexidina y el sorbato de potasio contribuyen a la extensión final del efecto. No obstante, la ausencia de los efectos residuales en los alcoholes hacen responsables del mantenimiento prolongado de la asepsia en la formulación hidroalcohólica de la presente invención a la clorhexidina y el sorbato potásico; en particular, es  
15 consecuencia de los efectos potenciados del sorbato potásico que indirectamente desencadena la acción de la clorhexidina.

Concentraciones residuales de clorehexidina y sorbato potásico para preservar la piel de la recolonización por la microbiota residente al menos tres horas después de la  
20 aplicación la formulación.

La combinación de estos agentes confiere a la composición una antiseptia mantenida en el tiempo significativamente superior a la que confiere el biocida de referencia que establece la normativa europea UNE-EN 12791:2016+A1:2018.  
25

La formulación se aplica mediante cepillado o por fricción directa con la piel con un tiempo de contacto de, al menos, 1 minuto, sin necesidad de cepillado agresivo ni aclarado.

30 Debido a la prolongación de la asepsia y su facilidad de aplicación, la formulación hidroalcohólica de la presente invención puede ser utilizada en entorno doméstico y sanitario para lavado de manos higiénico y lavado de manos pre-quirúrgico. Sus características comportan fácil adherencia al procedimiento, dotan de una mayor seguridad el manejo de las infecciones y confieren un menor riesgo de infección del  
35 sitio quirúrgico en intervenciones de mediana y larga duración.

También puede utilizarse como componente en la fabricación de otros productos higiénicos como toallitas, productos para lavado de manos o en elaboración de productos para limpieza de ropa o superficies, entre otros.

5

### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

Se acompaña como parte integrante de la invención la Figura 1 en donde, con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado el efecto inmediato y prolongado a 3 horas (reducción de la carga bacteriana basal) de la formulación hidroalcohólica de la presente invención comparada con el antiséptico de referencia propanol-1.

A continuación se proporciona una lista de los distintos elementos representados en las figuras que se integran en la invención:

101 = efecto inmediato del propanol-1

102 = efecto inmediato de la formulación hidroalcohólica

201 = efecto prolongado a 3 h del propanol-1

202 = efecto prolongado a 3 h de la formulación hidroalcohólica

### **REALIZACIÓN PREFERENTE DE LA INVENCION**

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, los cuales no pretenden ser limitativos de su alcance.

#### **Ejemplo 1.**

En este ejemplo se describe una composición de la formulación hidroalcohólica.

30

La formulación hidroalcohólica está compuesta por etanol (70% v/v), gluconato de clorhexidina (3% v/v), sorbato potásico (0,3% v/v) y agua desionizada. A esta formulación se le denomina SORBECTOL (Nombre comercial registrado en OEPM N0414614).

35

#### **Ejemplo 2.**

En este ejemplo se describen las propiedades antisépticas de la formulación hidroalcohólica.

Las propiedades antisépticas de la formulación hidroalcohólica se probaron mediante ensayo clínico en voluntarios sanos, siguiendo el diseño y criterios de evaluación especificados en la norma UNE-EN 12971:2016. En ensayo, aprobado por el Comité de Ética para la Investigación Clínica del Hospital Universitario San Carlos de Madrid con el código interno 18/237-R\_X, involucró a 24 voluntarios a los que se instruyó en el lavado de manos.

Se empleó la formulación hidroalcohólica descrita en el ejemplo 1 (SORBITOL). En cada caso se aplicó un volumen de 3 ml y se extendió por fricción manteniendo un tiempo de contacto de 1 minuto.

Como medidas de efecto antimicrobiano se adoptaron:

- (I) el efecto inmediato o reducción de la carga microbiana de la piel inmediatamente después de la aplicación del antiséptico (MI) con respecto a la carga microbiana basal (MB) obtenida inmediatamente después del lavado de manos con jabón e inmediatamente antes de la antisepsia.
- (II) El efecto prolongado a 3 horas o reducción de la carga microbiana de la piel protegida con guantes de látex estériles sin polvo, 3 horas después del inicio de la antisepsia (MP).

Ambos efectos se calcularon a partir del recuento de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) por ml de muestra (en forma de logaritmo en base 10) en los momentos MIB, MI y MP, utilizando las expresiones:

$$\text{Efecto inmediato} = \text{MI} - \text{MB}$$

$$\text{Efecto prolongado} = \text{MP} - \text{MB}$$

De esta forma, la obtención de un valor positivo indica la reducción de la carga microbiana en un momento dado.

Resultó que el SORBECTOL exhibe un efecto inmediato de  $3,77 \pm 0,64$  log UFC/ml y un efecto prolongado a 3 horas de  $3,12 \pm 0,82$  log UFC/ml (expresado como la media  $\pm$  la desviación estándar del ensayo), cumpliendo con los requerimientos de efectividad exigidos en la normativa UNE-EN 12971:2016.

**Ejemplo 3.**

En este ejemplo se comparan propiedades antisépticas de la formulación hidroalcohólica con el antiséptico de referencia.

5

Como antiséptico de referencia se utiliza el propanol-1 al 60% v/v y se comparó con la formulación hidroalcohólica de los ejemplos anteriores (SORBECTOL). Se procedió con el antiséptico de referencia del mismo modo que con el SORBECTOL según se describe en el ejemplo 2.

10

El efecto inmediato y prolongado a 3 horas cuantificado para SORBECTOL frente al antiséptico de referencia (propanol-1 al 60% v/v) se resume en la Figura 1.

15

- SORBECTOL exhibe un efecto inmediato (102) significativamente superior ( $3,77 \pm 0,64$  log UFC/ml vs.  $2,01 \pm 1,06$  log UFC/ml,  $p < 0,0001$ , *Wilcoxon Signed Rank Test*) al propanol-1 al 60% (101).
- SORBECTOL exhibe un efecto prolongado a 3 horas (202) significativamente superior ( $3,12 \pm 0,82$  log UFC/ml vs.  $1,02 \pm 0,79$  log UFC/ml,  $p < 0,0001$ , *Wilcoxon Signed Rank Test*) al propanol-1 al 60% (201).

20

Además, resultó que SORBECTOL, a diferencia del antiséptico de referencia, no demuestra pérdidas significativas de actividad antimicrobiana transcurrido el tiempo máximo de ensayo establecido por la normativa europea de referencia con respecto al efecto conseguido inmediatamente después de la aplicación sobre la piel intacta.

25

**Ejemplo 4.**

En este ejemplo se evalúa la actividad de los componentes de la formulación hidroalcohólica por separado o asociados de dos en dos y diferentes formas de aplicación: cepillado agresivo o fricción.

30

Siguiendo la norma UNE-EN 12791:2016 se ensaya el gluconato de clorhexidina aplicado al 5% mediante cepillado o mediante fricción, las combinaciones de etanol y gluconato clorhexidina aplicada, bien por fricción o cepillada, o la combinación de etanol y sorbato potásico, ambos aplicados por fricción.

35

Resultó que ninguno de estos antisépticos por separado o asociados de dos en dos, no presentaban un efecto prolongado significativamente diferente al del antiséptico

de referencia propanol-1. Por ello, la efectividad inmediata de la formulación es consecuencia de la acción conjunta de los tres biocidas presentes en la formulación hidroalcohólica, mientras que la efectividad prolongada radicaría exclusivamente en las propiedades del gluconato de clorhexidina y del sorbato potásico y, en particular, de los efectos potenciados del sorbato potásico que, indirectamente, desencadena la acción de la clorhexidina.

El mecanismo de acción de la clorhexidina con el sorbato potásico es reminiscente al de este último con el cloruro sódico (van der Waals, SV. et al. *Sodium chloride and potassium sorbate; a synergistic combination against Enterococcus faecalis biofilms: an in vitro study*. Eur. J. Oral. Sci. **2012** Oct;120(5):452-7) y podría ser resultado de la confluencia del efecto del estrés osmótico ocasionado por la clorhexidina y de la acumulación posterior de iones potasio y de sorbato en el interior de la célula. El efecto de la clorhexidina sobre la cohesión de la membrana celular origina cambios en la permeabilidad osmótica de la membrana con la con la consecuente pérdida de agua intracelular (estado hiperosmótico). La pérdida de turgencia de la membrana puede estimular a la célula a acumular solutos pasivamente, favoreciendo el paso del sorbato sin disociar, hidrófobo y de buena difusión a través de la membrana, o activamente favoreciendo la acumulación intracelular de los iones de potasio y ácido sórbico. Los iones de potasio dificultan el metabolismo enzimático como resultado del aumento de la carga iónica, y el ácido sórbico y los iones de sorbato alteran el metabolismo y desestabilizan las membranas celulares, contribuyendo a la desestabilización de la membrana efectuada por la clorhexidina.

**REIVINDICACIONES**

- 5
1. Antiséptico de acción prolongada de formulación hidroalcohólica que consiste en la combinación única de tres sustancias biocidas y agua donde un agente biocida es un alcohol, otro agente biocida es un compuesto halogenado y una tercera sustancia es un aditivo alimentario antimicrobiano.
- 10
2. Antiséptico de acción prolongada, según reivindicación 1, donde las sustancias biocidas son etanol, gluconato de clorhexidina y sorbato potásico.
- 15
3. Antiséptico de acción prolongada, según reivindicación 2, donde la concentración de etanol está comprendida en el intervalo 60 -70 % (v/v), la concentración de gluconato de clorhexidina está comprendida en el intervalo 0,5 - 4 % (v/v), la concentración de sorbato potásico está comprendida en el intervalo 0,3 – 0,6 % (v/v) y el resto es agua desionizada.
- 20
4. Antiséptico de acción prolongada, según reivindicación, donde la concentración de etanol es 70 % (v/v), la concentración de gluconato de clorhexidina es del 3 % (v/v), la concentración de sorbato potásico está comprendida entre el 0,3 % (v/v) y el resto es agua desionizada.
- 25
5. Antiséptico, según cualquier de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se aplica mediante fricción o cepillado.
- 30
6. Antiséptico, según cualquier de las reivindicación 5, caracterizado porque se aplica mediante fricción directa con la piel con un tiempo de contacto de, al menos, 1 minuto.
- 35
7. Uso del antiséptico reivindicado para lavado higiénico de manos en entorno doméstico.
8. Uso del antiséptico reivindicado para lavado higiénico de manos en entorno sanitario.
9. Uso del antiséptico reivindicado para lavado pre-quirúrgico de manos.
10. Uso del antiséptico reivindicado en la elaboración de un producto higiénico.

11. Uso del antiséptico reivindicado en la elaboración de un producto para limpieza de ropa o superficies.

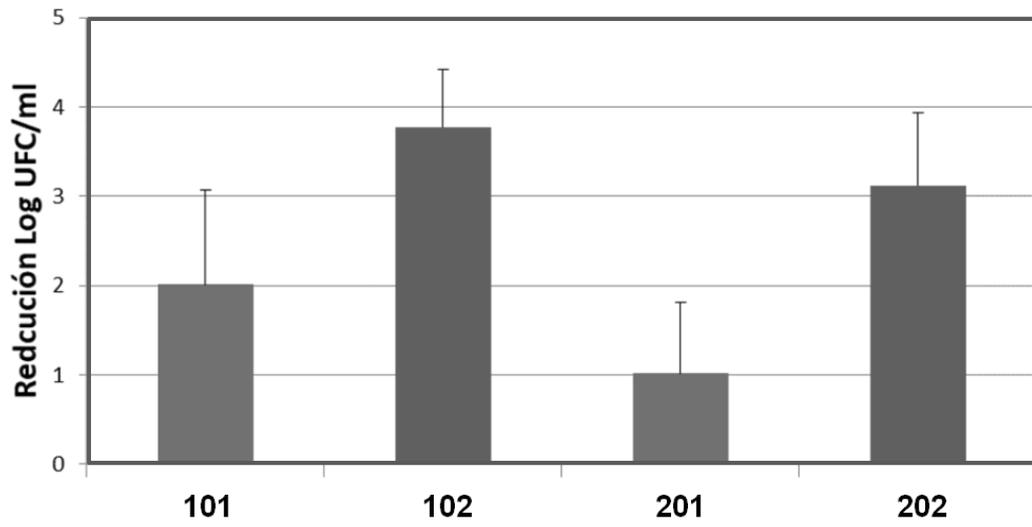


Figura 1