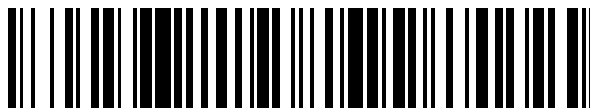


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 958 040**

21 Número de solicitud: 202230591

51 Int. Cl.:

C07C 407/00 (2006.01)

C07C 409/00 (2006.01)

A01N 25/00 (2006.01)

A01N 37/16 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

30.06.2022

43 Fecha de publicación de la solicitud:

31.01.2024

71 Solicitantes:

UNIVERSITAT JAUME I (50.0%)
Av/ De Vicent Sos Baynat, s/n
12071 Castelló de la Plana (Castellón) ES y
ESTÉVEZ COMPANYY, Carlos (50.0%)

72 Inventor/es:

ESTÉVEZ COMPANYY, Carlos;
GARCIA-VERDUGO CEPEDA, Eduardo;
MACIÁ DELGADO, María;
LUIS LAFUENTE, Santiago Vicente;
SANS SANGORRÍN, Víctor y
SÁNCHEZ VELANDIA, Julián Eduardo

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **PROCEDIMIENTO Y SISTEMA PARA LA PRODUCCIÓN DE SOLUCIONES DE DESINFECCIÓN Y/O ESTERILIZACIÓN**

57 Resumen:

Procedimiento y sistema para la producción de soluciones de desinfección y/o esterilización.

La presente invención se refiere a un procedimiento para obtener soluciones de desinfección y/o esterilización a partir de una mezcla de un alcohol y un dialquil carbonato. Dicha mezcla se pone en contacto con O_2 para obtener peróxido de hidrógeno (H_2O_2) mediante una reacción fotocatalítica, seguido del tratamiento de la mezcla resultante con un catalizador para obtener un ácido peroxicarboxílico y dilución final con agua. La presente invención también se refiere a un sistema para realizar el proceso en continuo, así como la preparación bajo demanda de la solución activa de desinfección y/o esterilización obtenida mediante el mismo.

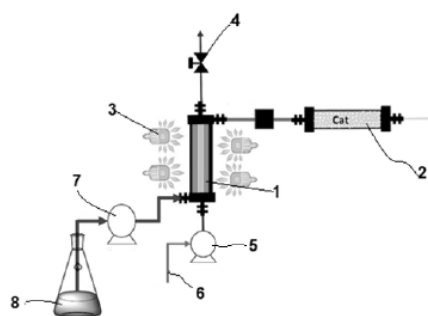


Fig. 1

ES 2 958 040 A1

DESCRIPCIÓN

Procedimiento y sistema para la producción de soluciones de desinfección y/o esterilización

5

La presente invención se refiere a un procedimiento y sistema para la producción de soluciones de desinfección y/o esterilización (en adelante, soluciones activas) a partir de reactivos simples, comercialmente disponibles, baratos y no tóxicos.

10 Por tanto, esta invención se puede enmarcar en el ámbito de los productos de desinfección/esterilización y de su producción.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 Debido a su alta potencia a bajas concentraciones y temperaturas, las formulaciones líquidas basadas en ácidos peroxicarboxílicos (ej. ácido peracético) se utilizan ampliamente en procesos de esterilización a baja temperatura de dispositivos médicos reutilizables e inmiscibles (ej. desinfección de equipos médicos, esterilización en frío de dentaduras postizas, implantes de plástico, jeringas, medios nutritivos

20 térmicamente sensibles, desinfección de sistemas de hemodiálisis y descontaminación de desechos médicos líquidos y sólidos en hospitales). Algunas de estas composiciones han sido divulgadas en los siguientes documentos: US8263151, US20090314652, US5200189, y en: Laura Domínguez Henao *et al. Chemosphere* 213 (2018) 25-40.

25

La razón que explica los efectos antimicrobianos excelentes y rápidos de los ácidos peroxicarboxílicos es su capacidad específica de penetrar a través de la membrana celular. En la célula, el peroxiácido altera irreversiblemente el sistema enzimático, lo que conduce a la destrucción del microorganismo. Actualmente, los productos

30 basados en peroxiácidos (ej. ácido peracético) se emplean como biocidas altamente efectivos en un amplio rango de aplicaciones.

El uso principal de los ácidos peroxicarboxílicos, especialmente el ácido peracético (APA), es como bactericida y fungicida. Así, por ejemplo, la regulación permite el uso

35 del ácido peracético como desinfectante en el agua de lavado y enjuague de frutas y

verduras crudas y procesadas, de carne y huevos (contacto directo con alimentos) y como higienizante en superficies de contacto con alimentos. Del mismo modo, el APA puede ser empleado en un amplio espectro de temperatura (0 a 40°C), en procesos de limpieza *in situ* y en entornos saturados de dióxido de carbono. También puede usarse con agua dura. Además, los residuos de proteína no afectan a su eficiencia. Hasta el momento, no se ha reportado ninguna resistencia microbiana al APA siendo eficaz en un amplio espectro de pH, desde valores de 3,0 a 7,5.

Las formulaciones de APA también se han registrado para uso como higienizante, desinfectante y esterilizante por la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA) y la Agencia de Protección Ambiental de los EE. UU., y como agente antimicrobiano por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y el Departamento de Agricultura de los EE. UU.

El APA usado como higienizante se obtiene mediante la combinación de mezclas acuosas de dos sustancias: ácido acético y peróxido de hidrógeno. El APA se prepara convencionalmente mediante reacción de ácido acético concentrado (AA) y peróxido de hidrógeno concentrado en presencia de catalizadores ácidos fuertes y homogéneos (ej. 1–20% en volumen de ácido sulfúrico) para catalizar la reacción hacia el equilibrio químico. El uso de soluciones concentradas de peróxido de hidrógeno tiene como desventaja el elevado potencial de explosividad tanto en el transporte como en su uso en planta química. En esta mezcla, los reactivos añadidos (ej. ácidos, agentes oxidantes, estabilizantes, etc.) deben estar presentes en exceso para prevenir la descomposición durante el transporte, lo cual constituye otra importante desventaja. Se requieren diferentes concentraciones de APA en función de su aplicación final. Concentraciones de APA hasta el 15% se utilizan normalmente para el tratamiento de agua, para higienizar, desinfectar y esterilizar en la industria de alimentos y bebidas, en lavanderías y para aplicaciones médicas. Concentraciones más elevadas de APA, hasta el 40%, se emplean exclusivamente para reacciones de oxidación. Para minimizar el impacto de los costes del transporte, las mezclas de APA se producen a concentraciones relativamente altas y luego se diluyen en el punto de uso. Sin embargo, estas mezclas son peligrosas por sus propiedades corrosivas, oxidantes y explosivas, y requieren medidas de seguridad costosas para su producción y transporte. Además, los ácidos peroxicarboxílicos como el APA presentan desventajas químicas bien conocidas, a saber, son relativamente inestables en solución y se

descomponen en los correspondientes ácidos carboxílicos y oxígeno.

Existen métodos de elaboración de ácidos peroxicarboxílicos empleando peróxido de hidrógeno y diferentes compuestos como precursores del ácido, como son la lactida y
5 el glicólido (US2021238135A1) o los correspondientes esteres de ácidos policarboxílicos (WO9828267A1, WO9534537A1).

Respecto a la síntesis de peróxido de hidrógeno, éste se puede obtener empleando antraquinonas como mediadoras en presencia de hidrógeno, oxígeno y un catalizador
10 de paladio (Jose M. Campos-Martin, *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 6962-6984).

Por otro lado, se han reportado diferentes métodos para fabricar soluciones de ácidos peroxicarboxílicos *in situ* y en el punto de uso. Por ejemplo, se puede generar APA
15 disolviendo un activador (tetra-acetil etilendiamina) y una sal (perborato sódico o percarbonato sódico) en agua, o *in situ* adicionado hidróxido sódico a una mezcla de triacetina y agua oxigenada (US8546449). También se han reportado diferentes sistemas de flujo para la generación de peróxidos o ácidos peroxicarboxílicos (WO2019191387A1, WO2008047263A2, WO0110215A1). Sin embargo, estos
20 sistemas presentan problemas tanto técnicos como medioambientales y económicos, como son materiales caros, reactivos tóxicos y peligrosos, vida corta de los catalizadores, baja concentración de APA producido, etc., que limitan el empleo de estos sistemas.

25 En vista de lo anterior, la presente invención propone un procedimiento y sistema que resuelven las limitaciones presentes en los procedimientos conocidos en el estado de la técnica, proporcionando soluciones activas a demanda e *in situ* a partir de reactivos simples, comercialmente disponibles, baratos y no tóxicos.

30 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En la presente invención se refiere un procedimiento y sistema para la producción de forma continua, bajo demanda y en el punto de uso de soluciones activas de desinfección/esterilización que comprenden un ácido peroxicarboxílico a partir de
35 reactivos simples, comercialmente disponibles, baratos y no tóxicos que puedan actuar

en procesos de desinfección y/o esterilización. El procedimiento solo requiere de un equipo o sistema en continuo básico y común y, por tanto, económico y fácil de desarrollar y de usar en el punto de uso (*"in situ"*).

- 5 Un primer aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una solución activa de desinfección y/o esterilización que comprende las siguientes etapas:
 - a) una mezcla líquida de un alcohol primario o secundario y un dialquil carbonato (también llamado carbonato de dialquilo) se pone en contacto con O_2 en presencia de un fotocatalizador y de luz UV para obtener peróxido de hidrógeno (H_2O_2) por reacción del O_2 con el alcohol presente en la mezcla mediante una reacción fotocatalítica,
 - 10 b) la solución obtenida en la etapa a) se pone en contacto con un catalizador de la reacción de perhidrólisis del dialquil carbonato, siendo este catalizador no enzimático o enzimático, a temperatura entre 25 y 80°C, para formar ácido peroxicarboxílico por reacción del peróxido de hidrógeno formado en la etapa anterior a) y el dialquil carbonato presente en la mezcla original,
 - 15 c) la solución obtenida en el paso b) se diluye con agua hasta una concentración de dicha solución en agua igual o inferior a 10% en volumen.
- 20 La solución diluida en la etapa c) tendrá, por tanto, un máximo de 10 mL de solución obtenida en b) por cada 100 mL de solución diluida total.

En una realización preferida, la mezcla de partida en la etapa a) comprende entre el 20-80 % en volumen del alcohol y el resto de dialquil carbonato. Más preferiblemente, entre 40-60 % en volumen del alcohol.

En una realización preferida, el alcohol primario o secundario presenta la fórmula siguiente: $R_1-CH(OH)-R_2$, donde R_1 es H o un grupo alquilo C1-C6 y R_2 es un alquilo C1-C6.

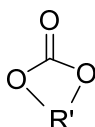
En una realización preferida, el alcohol primario o secundario es seleccionado de la lista que comprende: isopropanol, etanol, metanol, butanol y glicerol. Mas preferiblemente, el alcohol es isopropanol o etanol.

El término "dialquil carbonato" incluye carbonatos unidos a dos grupos alquilo (alquilo-

O-(C=O)-O-alquilo) y carbonatos cíclicos en los que un grupo alquileo está unido al grupo -O-(C=O)-O-, formando un ciclo.

En una realización preferida, el dialquil carbonato presenta la fórmula siguiente: $R_3-O-(C=O)-O-R_3$ donde R_3 es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con al menos un hidroxilo (-OH) o un grupo alcoxi C1-C4 o combinaciones de ellos.

En otra realización preferida, el dialquil carbonato es cíclico y presenta la fórmula siguiente:



siendo R' un grupo alquileo C2-C6 opcionalmente sustituido con al menos un hidroxilo (-OH), un grupo alquilo C1-C4, un alcoxi C1-C4 o combinaciones de ellos.

En una realización preferida, el dialquil carbonato es seleccionado de la lista que comprende: carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo, carbonato de propileno y carbonato de glicerol y, más preferiblemente, el dialquil carbonato es carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo o carbonato de glicerol.

El uso de dialquil carbonatos como precursores de ácidos peroxicarboxílicos es ventajoso, ya que son excelentes solventes para una amplia variedad de materiales orgánicos e inorgánicos y, como tales, se usan en variedad de aplicaciones y composiciones, que incluyen entre otros a limpiadores, desengrasantes, colorantes, fibras, plásticos, baterías, como gelificante para arcillas, y como un agente de curado/acelerador para resinas de arena de fundición. Son económicos, no tóxicos, seguros, no corrosivos y no irritantes, por tanto, son adecuados para su uso en aplicaciones que implican contacto humano.

En la etapa a) del procedimiento se genera peróxido de hidrógeno (H_2O_2) mediante un

proceso fotocatalítico de transferencia de hidrógeno a partir de un dador de H (el alcohol) al O₂ disuelto a través de la ayuda de un fotocatalizador excitado. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente en un reactor fotocatalítico. El fotocatalizador puede estar inmovilizado en el reactor fotocatalítico o bien disuelto en la mezcla de
 5 partida alcohol/dialquil carbonato.

En una realización preferida, el fotocatalizador utilizado en la etapa a) es seleccionado de la lista que comprende: antraquinona, 2-bromometilantraquinona, 1,8-dihidroxiantraquinona, ácido antraquinona-2-carboxílico, antraquinona 2-sulfonato de
 10 sodio, 2-tert-butilantraquinona, 2-metilantraquinona, 2-etilantraquinona. Preferiblemente, el fotocatalizador se utiliza en una concentración entre 5 y 10 mM.

En cuanto a la luz administrada para la producción de dicha reacción fotoquímica, ésta se encuentra en el rango del UV, tal y como se ha indicado anteriormente, más
 15 preferiblemente, la luz administrada es de una longitud de onda de 365 nm. Puede utilizarse para ello una lámpara LED, o bien cualquier lámpara de luz UV.

De manera preferida, la reacción de la etapa a) se lleva a cabo a temperatura ambiente (aprox. 20-25°C) y/o durante un tiempo entre 10 min y 2h, más
 20 preferiblemente, entre 30 min y 1h.

En la segunda etapa b) del procedimiento tiene lugar la reacción del peróxido de hidrógeno generado en la etapa a) con el dialquil carbonato para dar el correspondiente ácido peroxicarboxílico. Esta reacción tiene lugar en presencia de un
 25 catalizador no enzimático o enzimático o. En el caso de un catalizador no enzimático, éste puede ser un catalizador que contenga grupos ácidos de Lewis. Preferiblemente, un catalizador heterogéneo que contenga grupos ácidos (ej. resinas de intercambio catiónico fuertemente ácida de tipo acrilato o poliestireno sulfonado como amberlita, nafión , o MOFS, es decir, metal organic frameworks). En el caso enzimático puede
 30 ser una enzima lipasa, como la lipasa Fusarium solani pisi, la lipasa Candida antarctica, lipasa Geobacillus thermoleovorans IHI-91, lipasa Kurtzmanomyces spec.. Preferiblemente, la lipasa CALB (lipasa B de Candida antártica) inmovilizada en un soporte polimérico.

35 Preferiblemente, la etapa b) se lleva a cabo en un reactor de lecho fijo

En una realización preferida, la cantidad de enzima utilizada, preferiblemente CALB), está entre 0,1 y 0,6 g/ ml de la mezcla reactante.

- 5 En una realización preferida, la reacción del paso b) se lleva a cabo a temperatura entre 35 y 45°C, más preferiblemente a 40°C.

En una realización preferida, la reacción del paso b) se lleva a cabo durante un tiempo de entre 20 y 30 min.

10

En una realización preferida, el procedimiento se lleva a cabo de manera continua y/o en el punto de uso de la solución. Mediante el aporte continuo de flujo de reactivos es posible llevar a cabo el procedimiento de manera continua sin necesidad de realizar ningún paso de separación y/o purificación.

15

Un segundo aspecto de la invención se refiere a un sistema para llevar a cabo el procedimiento descrito en el primer aspecto de la invención. El sistema está configurado para poder llevar a cabo el procedimiento de manera continua.

- 20 El sistema comprende:

- un reactor fotocatalítico provisto de una fuente de luz UV y de una entrada de O₂ configurado para llevar a cabo la reacción del paso a),
- una bomba de líquido configurada para introducir en el reactor fotocatalítico la mezcla de partida alcohol/dialquil carbonato contenida en un recipiente,
- 25 • un reactor conectado en serie con el reactor fotocatalítico configurado para recibir la solución obtenida en la etapa a) y llevar a cabo la reacción del paso b),
- un equipo de dilución configurado para adicionar agua a la solución resultante del segundo reactor. Este equipo consiste preferiblemente en una línea que se une a la salida del reactor donde se bombea agua.

30

En una realización preferida, el reactor fotoquímico comprende un regulador de presión.

- 35 En otra realización preferida, el sistema comprende un compresor situado en la entrada de O₂ configurado para introducir el O₂ a presión en el reactor.

En una realización preferida, el sistema comprende sensores de flujo, situados a la entrada y salida de cada reactor, para controlar el suministro de reactivos al sistema. Además, puede comprender un sensor de luz conectado a la fuente de luz UV a fin de
5 controlar la luz aplicada al reactor fotocatalítico.

El sistema así configurado, en el que los reactores están conectados y las bombas y reguladores pueden ser automáticos y programables para controlar el flujo continuo de reactivos, permite la obtención de la solución activa bajo demanda, *in situ*, sin la
10 necesidad de ningún paso de separación y/o purificación.

Un último aspecto de la invención se refiere a una solución activa de desinfección/esterilización, preferiblemente obtenida mediante el procedimiento y/o mediante el sistema definidos anteriormente, que comprende:
15 Un ácido peroxicarboxílico, peróxido de hidrógeno, al menos un alcohol y agua.

En una realización preferida, la solución comprende:
agua del 90 al 99,9 % en volumen, y una mezcla de al menos tres componentes (ácido peroxicarboxílico, peróxido de hidrógeno y alcohol) cuya suma total sea una
20 concentración del 0,1 al 10 % en volumen.

La disolución también puede comprender la cetona que se forma en la etapa a) del procedimiento. En este caso, la solución tendría entre el 0,1 y el 10% en volumen de la mezcla formada por ácido peroxicarboxílico, peróxido de hidrógeno, cetona y alcohol.
25

El ácido peroxicarboxílico presente en la solución activa de limpieza, desinfección y/o esterilización se forma en la segunda etapa del procedimiento (etapa b) por reacción de agua oxigenada con un dialquil carbonato, como se ha descrito en el primer aspecto de la invención. El peróxido de hidrógeno y el alcohol (primario o secundario
30 según se ha descrito en el primer aspecto de la invención) son reactivos que no reaccionan al 100% en el procedimiento de la invención y que, por tanto, queda parte sin reaccionar en la mezcla final. También, se forma alcohol en la etapa b) tras la reacción del agua oxigenada con un dialquil carbonato. El agua presente en la solución corresponde al agua de dilución.

35

La combinación sinérgica de todos los componentes potencia las propiedades de desinfección/esterilización en comparación con cualquiera de ellos de forma independiente.

5

Además del ácido peroxycarboxílico el peróxido de hidrógeno, los alcoholes también tienen propiedades bacteriostáticas (Adrian Man, *Revista Română de Medicină de Laborator*. 25 (4), 2017, 335-34), siendo también un ingrediente activo de la solución final.

10

La solución activa se puede utilizar para conseguir un alto nivel de desinfección y esterilización química en diferentes campos como, por ejemplo, en el sanitario, para la limpieza de dispositivos médicos y quirúrgicos. También se puede utilizar para la limpieza de herramientas, superficies, instrumentos, tuberías CIP (*cleaning in place*) y otros objetos en general que se usan en el campo de la manipulación de alimentos, en plantas de tratamiento de aguas residuales o en cualquier otro campo que requiera un alto nivel de tratamiento de desinfección o esterilización química.

15

El uso de compuestos químicos seguros y de baja toxicidad para la generación de peróxido de hidrógeno y ácidos peroxycarboxílicos reduce o elimina la peligrosidad del sistema durante el ciclo de vida de la solución activa.

20

Además, no requiere el aislamiento de los compuestos activos (ácidos peroxycarboxílicos y H_2O_2) ni su almacenamiento y transporte a altas concentraciones con el riesgo adicional que conlleva, pues la solución activa se puede generar bajo demanda en el punto de uso. Así, no existiría la posibilidad de producirse sobrepresiones o explosiones que pueden tener resultados catastróficos. Además de eliminar la necesidad del transporte, la invención evita el almacenamiento a largo plazo de la solución activa, que no solo entrañaría riesgos adicionales, sino que también requeriría la adición de varios agentes estabilizantes (ej. estabilidad durante al menos un año, tal y como se requiere para las sustancias químicas reguladas) con el consiguiente aumento de costes.

25

30

Definiciones:

El término “alcohol primario” se refiere a un alcohol que tiene el grupo hidroxilo conectado a un átomo de carbono primario. También se puede definir como una
 5 molécula que contiene un grupo “-CH₂OH”.

El término “alcohol secundario” se refiere a un alcohol que tiene el grupo hidroxilo conectado a un átomo de carbono secundario. También se puede definir como una
 10 molécula que contiene un grupo “-CHOH”.

El término “alquil o alquilo”, se refiere en la presente invención a un radical formado por una cadena hidrocarbonada alifática, lineal o ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, tert-butilo, sec-butilo, n-pentilo, etc. Un alquilo C1-C6 es un alquilo que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono.

15 El término “alcoxi” se refiere a un radical -O-alquilo como, por ejemplo, metoxilo, etoxilo o propoxilo. Un alcóxido C1-C4 se refiere a un grupo -O-alquilo donde el grupo alquilo tiene entre 1 y 4 átomos de carbono.

20 El término “alquileo” se refiere a un radical divalente derivado de un alcano como, por ejemplo, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- y -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Un alquileo C2-C6 es un alquileo que comprende entre 2 y 6 átomos de carbono.

El término “solución activa” se define como una solución que proporciona el efecto deseado de limpieza, desinfección y/o esterilización, inactivando o destruyendo
 25 microorganismos. La solución activa de agentes químicos que muestra capacidad de inactivar o destruir microorganismo se describe como solución “biocida”. En particular, la solución activa de la presente invención comprende los componentes indicados anteriormente en el último aspecto de la invención.

30 “Concentración biocida mínima” se refiere a la mínima concentración de un agente biocida que, para un tiempo de contacto específico, producirá una reducción letal e irreversible en la población viable de los microorganismos objetivo. La efectividad se puede medir mediante la reducción logarítmica en los microorganismos viables

después del tratamiento.

El término “higienización” se refiere a la eliminación física de residuos, polvo o material contaminante. Se puede definir como la eliminación de la contaminación de un artículo en la medida necesaria para su posterior procesamiento o para el uso previsto [ISO/TS 11139]. La higienización reducirá el número de microorganismos, así como la suciedad, permitiendo un mejor contacto con la superficie a desinfectar o esterilizar y reduciendo el riesgo de que la suciedad se adhiera a la superficie. La eliminación de la suciedad también reducirá el riesgo de inactivación de un desinfectante químico y la multiplicación de los microorganismos.

El término “desinfección” se refiere a la destrucción o eliminación de microorganismos a un nivel que no sea dañino para la salud y seguro de manejar. Este proceso no incluye necesariamente la destrucción de esporas bacterianas. Tal y como se usa en este documento, el término “desinfectante” se refiere a un agente que mata todas las células vegetativas, incluidos los microorganismos patógenos más reconocidos, usando el procedimiento descrito por A.O.A.C. (Association of Official Analytical Chemists) [Use Dilution Methods, Official Methods of Analysis of the Association of Official Analytical Chemists, paragraph 955.14 and applicable sections, 15th Edition, 1990 (EPA Guideline 91-2)]. Tal y como se usa en el presente documento, el término “desinfección de alto nivel” o “desinfectante de alto nivel” se refiere a un compuesto o composición que elimina sustancialmente todos los organismos, excepto los niveles altos de esporas bacterianas, y se efectúa con un germicida químico aprobado para su comercialización como un esterilizante por la FDA. Tal y como aquí se emplea, el término “desinfección de nivel intermedio” o “desinfectante de nivel intermedio” se refiere a un compuesto que elimina las micobacterias, la mayoría de los virus y bacterias con un germicida químico registrado como un tuberculocida por la EPA (Environmental Protection Agency). Como se usa en este documento, el término “desinfección de nivel bajo” o “desinfectante de nivel bajo” se refiere a un compuesto o composición que elimina algunos virus y bacterias con un germicida químico registrado como desinfectante hospitalario por la EPA.

El término “esterilización” se refiere a la completa destrucción o eliminación de microorganismos, incluyendo esporas bacterianas. “Estado estéril” significa estar libre de microorganismos viables. Un proceso de esterilización validado se utiliza para

obtener un producto libre de microorganismos viables.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o
 5 pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

10 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Fig. 1. Representación esquemática del sistema de la presente invención donde las referencias numéricas tienen el siguiente significado: (1) Reactor fotocatalítico, (2) reactor de lecho fijo, (3) lámparas de luz UV, (4) regulador de presión, (5) compresor,
 15 (6) entrada de O₂, (7) bomba de líquidos, (8) contenedor de mezcla de partida alcohol/ dialquil carbonato.

Fig. 2. Esquema de las reacciones que se producen en el reactor fotocatalítico (reacción de la etapa a)) y en el segundo reactor (reacción de la etapa b)).

20

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Sistema de flujo continuo para la síntesis bajo demanda de H₂O₂.

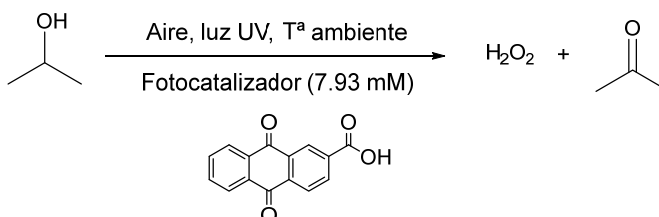
En este ejemplo se demuestra la producción de H₂O₂ en las condiciones que se
 25 realizará el proceso de la invención en continuo y que se muestra en el ejemplo 2.

Se disolvieron 0,5 g del ácido antraquinona-2-carboxílico (fotocatalizador) en 250 mL de isopropanol (7,93 mM) en un matraz Erlenmeyer de 250 mL usando agitación magnética a temperatura ambiente. Esta solución se bombeó dentro del sistema de flujo. El sistema de flujo consistió en un reactor tubo en tubo que era una membrana
 30 interna de cerámica de ultrafiltración (membrana γ -Al₂O₃) y una tubería externa de cuarzo. La salida de la membrana se conectó a un regulador de contrapresión (BPR, 500 psi). La membrana se alimentó internamente con aire usando una bomba de aire. El aire penetró a través de la membrana porosa de cerámica y entró en contacto directo con la corriente de solución de alcohol alimentada simultáneamente en el
 35 espacio anular. Las bridas inferior y superior se obtuvieron mediante impresión 3D y

- tenían tuberías de entrada y salida ubicadas perpendicularmente a la dirección del flujo de la corriente líquida y tangencialmente al tubo de cuarzo, en el plano horizontal y en la parte superior en lados opuestos. Se utilizaron lámparas UV (9W, 365 nm) como fuente de luz. El volumen del reactor fue de 20 mL y, cuando se llenó el sistema, el flujo de salida fue de 0,434 mL/min con un tiempo de residencia de 46 min. Después de 3,5 horas de estabilización del sistema, se recolectaron muestras de la solución de salida a diferentes intervalos de tiempo utilizando un colector de fracciones, con un tiempo de recolección de 15 min en cada fracción.
- La Tabla 1 resume los resultados obtenidos con este sistema de flujo. La concentración de H_2O_2 se determinó por valoración redox. La concentración de H_2O_2 obtenida fue en el rango de 3000-3500 ppm, el cual está en el rango de concentración de H_2O_2 requerido para la síntesis de perácidos para las aplicaciones de desinfección y esterilización.

15

Tabla 1. Síntesis de H_2O_2 usando un reactor tubo en tubo de flujo.



Entrada	Tiempo (h)	[H_2O_2] (M)	[H_2O_2] (ppm)
1	3,75 - 4	0,1050	3570
2	4,75 - 5	0,1051	3573
3	5,75 - 6	0,1046	3556
4	6,75 - 7	0,0848	2883
5	7,75 - 8	0,1000	3400
6	8,25 - 8,30	0,1083	3682

- Ejemplo 2. Sistema de flujo continuo para la producción bajo demanda de una solución de ácido peroxycarboxílico.**

El primer paso fue la síntesis de H_2O_2 usando el mismo sistema que se mostró en el

Ejemplo 1. En este ejemplo, la corriente de entrada que alimenta al primer reactor fue una solución de 7,93 mM de fotocatalizador en carbonato de dimetilo (DMC) e isopropanol (IPA) en una proporción de 1:1 (v/v). La concentración obtenida de H₂O₂ se determinó por valoración redox, siendo 0,2846 M. La corriente de salida del primer

5 paso se conectó a un segundo reactor para la síntesis de perácidos. Este reactor consiste en un reactor de lecho fijo refrigerado, relleno de la enzima soportada. La solución activa se bombeó a través del lecho fijo catalítico, utilizando inicialmente un caudal de 0,257 mL/min a 40 °C. Bajo estas condiciones se estimó un tiempo de residencia de 22,9 min, calculado teniendo en cuenta el volumen libre del reactor. Se

10 recogieron varias muestras de la solución de salida a diferentes intervalos de tiempo usando un colector de fracciones, con un tiempo de recolección de 15 min para cada fracción. La tabla 2 resume los resultados obtenidos en estas condiciones. La concentración de perácido se determinó mediante análisis por HPLC con MTS (sulfuro de p-tolil metílico). El sistema fue bastante estable proporcionando un valor medio para

15 la concentración de correspondiente ácido peroxicarboxílico derivado de DMC de 3100 ppm durante al menos cuatro horas. Después de este tiempo, se aumentó el flujo a 1 mL/min para evaluar la productividad del sistema. Aunque este aumento de flujo redujo el tiempo de residencia de 22,9 a 588 min, la concentración de correspondiente ácido peroxicarboxílico derivado de DMC se mantuvo en un nivel similar, con una media de

20 2650 ppm.

Tabla 2. Síntesis del correspondiente ácido peroxicarboxílico derivado de DMC usando el sistema de flujo continuo.

Entrada	Flujo (mL/min)	Tiempo (min)	[ácido peroxicarboxílico] (M)	[ácido peroxicarboxílico] (ppm)
1	0,257	60 - 75	0,033	3038
2	0,257	90 - 105	0,030	2762
3	0,257	120 - 135	0,033	3038
4	0,257	150 - 165	0,034	3130
5	0,257	180 - 195	0,035	3222
6	0,257	210 - 225	0,036	3314
7	0,257	240 - 255	0,034	3130
8	1,000	285 - 300	0,029	2669

9	1,000	300 - 315	0,029	2669
10	1,000	360 - 375	0,027	2485
11	1,000	375 - 390	0,030	2762
12	1,000	420 - 435	0,029	2669

Ejemplo 3. Validación de la actividad bactericida de la solución activa.

Para la validación de la solución activa, en primer lugar, se generó una solución activa usando el mismo sistema de flujo mostrado en el Ejemplo 2, obteniendo una concentración de H_2O_2 de 0,2743 M y una concentración de peroxiácido de 0,0265 M. Los ensayos de actividad bactericida se llevaron a cabo usando ocho soluciones acuosas diluidas a partir de la solución activa preparada con el sistema de flujo. La Tabla 3 muestra la concentración final del peroxiacido y H_2O_2 obtenida por dilución.

10

Tabla 3. Rango de concentraciones de ácido peroxicarboxílico [PCA] derivado del DMC/ H_2O_2 evaluado en los ensayos de eficacia bactericida para diferentes soluciones activas.

Solución activa	Concentración de solución activa después de la dilución en agua (%vol.)	[PCA] (M)	[H_2O_2] (M)
1	80%	0,0212	0,2194
2	40%	0,0106	0,1097
3	20%	0,0053	0,0549
4	8%	0,00212	0,0219
5	4%	0,00106	0,0110
6	0,8%	0,000212	0,0022
7	0,4%	0,000106	0,0011
8	0,2%	0,000053	0,00055

15 Tres microorganismos de referencia (*Pseudomonas aeruginosa* CECT 116, *Staphylococcus aureus* CECT 239, and *Enterococcus hirae* CECT 4081) fueron expuestos a la acción de estas soluciones. Los microorganismos fueron expuestos a la solución a 20 °C durante 60 minutos siguiendo la norma de *Chemical disinfectants and*

antiseptics - Quantitative suspension test for the evaluation of bactericidal activity in the medical area EN 13727:2012+A2:2015.a [<https://www.une.org/encuentra-tu-norma/busca-tu-norma/norma?c=N0055967>]. El ensayo midió la disminución del número de células por unidad de volumen debida a la acción del agente esterilizante.

- 5 Los resultados de la prueba bactericida se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Resultados de la prueba de eficacia bactericida de las soluciones activas 6, 7 y 8 de la Tabla 3 de acuerdo con la norma EN 13727:2012+A2:2015.a

Microorganismo	Número inicial de microorganismos por mL, N_i	Número de microorganismos supervivientes por mL, N_f			Umbral de concentración de PCA y H_2O_2 en el que se observa actividad bactericida
		Solución activa 6 (0,8%)	Solución activa 7 (0,4%)	Solución activa 8 (0,2%)	
<i>P.aeruginosa</i>	$3,4 \times 10^7$	$\leq 1,4 \times 10^2$ LogR $\geq 5,38$	$\leq 1,4 \times 10^2$ LogR $\geq 5,38$	$\geq 3,3 \times 10^4$ LogR $\leq 3,01$	[PCA]=0,001% (10 ppm) [H ₂ O ₂]= 0,01% (100 ppm)
<i>S. aureus</i>	$3,6 \times 10^7$	$\leq 1,4 \times 10^2$ LogR $\geq 5,41$	$\leq 1,4 \times 10^2$ LogR $\geq 5,41$	$\geq 3,3 \times 10^4$ LogR $\leq 3,04$	[PCA]=0,001% (10 ppm) [H ₂ O ₂]=0,01% (100 ppm)
<i>E. hirae</i>	$3,8 \times 10^7$	$\leq 1,4 \times 10^2$ LogR $\geq 5,43$	$\leq 1,4 \times 10^2$ LogR $\geq 5,43$	$\geq 3,3 \times 10^4$ LogR $\leq 3,06$	[PCA]=0,001% (10 ppm) [H ₂ O ₂]=0,01% (100 ppm)

^aLog R es el logaritmo de la cantidad de microorganismos que han muerto.

10

De acuerdo con la norma, la reducción requerida de la carga biológica inicial, medida en número de células por mL en unidades logarítmicas ($\text{Log R} = \text{Log } N_i - \text{Log } N_f$) donde N_i es la carga biológica inicial y N_f es la concentración celular final, debe ser superior a

5. Esta condición se cumplió para las soluciones activas 1 a 7. La solución 7 fue la concentración más baja de ingredientes activos que satisfizo la condición de bactericida en esta prueba. La concentración de peroxiácido en la solución 7 fue 0,001% en volumen y la concentración de H₂O₂ fue 0,01% en volumen. Estas concentraciones se compararon con las de los desinfectantes/esterilizadores de alto nivel aprobados por los EE.UU. y la UE en la Tabla 5.

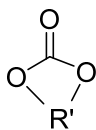
Tabla 5. Comparación entre las concentraciones de los ingredientes activos en la solución activa 7 y los biocidas líquidos aprobados por UE-EE.UU.

Biocida	Concentración biocida mínima	Estado
Peróxido de hidrógeno / PCA (Solución activa 7)	0,01% / 0,001%	Este estudio
Peróxido de hidrógeno / Ácido peracético	1,0% / 0,08%	UE-EE.UU aprobado
Peróxido de hidrógeno / Ácido peracético	7,5% / 0,23%	UE-EE.UU aprobado
Glutaraldehído	≥ 2%	UE-EE.UU aprobado
Orto-phtalaldehído	0,55%	UE-EE.UU aprobado

- 10 Hay que tener en cuenta que la concentración bactericida de los ingredientes activos de la solución activa 7 fue dos órdenes de magnitud inferior a las concentraciones de los líquidos desinfectantes/esterilizantes comerciales aprobados por las autoridades sanitarias de la UE y los EE.UU.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de una solución activa de desinfección y/o esterilización que comprende las siguientes etapas:
 - 5 a) una mezcla líquida de un alcohol primario o secundario y un dialquil carbonato se pone en contacto con O_2 en presencia de un fotocatalizador y de luz UV para obtener peróxido de hidrógeno (H_2O_2) por reacción del O_2 con el alcohol presente en la mezcla mediante una reacción fotocatalítica,
 - b) la solución obtenida en la etapa a) se pone en contacto con un catalizador de la
 - 10 reacción de perhidrólisis del dialquil carbonato, siendo este catalizador no enzimático o enzimático, a temperatura entre 25 y 80°C, para formar ácido peroxicarboxílico (PCA) por reacción del peróxido de hidrógeno formado en la etapa anterior a) y el dialquil carbonato presente en la mezcla original,
 - c) la solución obtenida en el paso b) se diluye con agua hasta una concentración
 - 15 de dicha solución en agua igual o inferior a 10% en volumen.
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, donde la mezcla comprende entre 20 y 80 % en volumen del alcohol y el resto de dialquil carbonato.
- 20 3. Procedimiento, según la reivindicación 1 o 2, el alcohol presenta la fórmula siguiente: $R_1-CH(OH)-R_2$, donde R_1 es H o un grupo alquilo C1-C6 y R_2 es un alquilo C1-C6.
4. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el
 - 25 alcohol es seleccionado de la lista que comprende: isopropanol, etanol, metanol, butanol y glicerol.
5. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el dialquil carbonato presenta la fórmula siguiente: $R_3-O-(C=O)-O-R_3$ donde R_3 es un
 - 30 alquilo C1-C6 lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con al menos un hidroxilo (-OH) o un grupo alcoxi C1-C4 o combinaciones de ellos.
6. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 4 donde el dialquil carbonato es cíclico y presenta la fórmula siguiente:



siendo R' un grupo alquileo C2-C6 opcionalmente sustituido con al menos un hidroxilo (-OH), un grupo alquilo C1-C4, un alcoxi C1-C4 o combinaciones de ellos.

5

7. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el dialquil carbonato se selecciona de la lista que comprende: carbonato de dimetilo, carbonato de dietilo, carbonato de propileno y carbonato de glicerol.

10 8. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el fotocatalizador utilizado en la etapa a) es seleccionado de la lista que comprende: antraquinona, 2-bromometilantraquinona, 1,8-dihidroxi-antraquinona, ácido antraquinona-2-carboxílico, antraquinona 2-sulfonato de sodio, 2-tert-butilantraquinona, 2-metilantraquinona y 2-etilantraquinona. Preferiblemente, el
15 fotocatalizador se utiliza en una concentración entre 5 y 10 mM.

9. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el fotocatalizador en la etapa a) están en una concentración entre 5 y 10 mM.

20 10. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la etapa a) se lleva a cabo en un reactor fotocatalítico.

11. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el fotocatalizador de la etapa a) está inmovilizado en el reactor fotocatalítico o bien
25 disuelto en la mezcla de partida del alcohol y el dialquil carbonato.

12. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el catalizador de la etapa b) es una enzima lipasa.

30 13. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el catalizador de la etapa b) está en concentración entre 0,3 y 0,6 g/ ml de la mezcla reactante.

14. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 11 o 13,

donde el catalizador de la etapa b) es un catalizador no enzimático.

15. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la reacción del paso b) se lleva a cabo durante un tiempo de entre 20 y 30 min.

5

16. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho proceso se lleva a cabo en continuo, mediante el aporte continuo de flujo de reactivos sin la necesidad de ningún paso de separación y/o purificación.

10

17. Sistema para llevar a cabo el procedimiento descrito en cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 16 que comprende:

15

- un reactor fotocatalítico provisto de una fuente de luz y de una entrada de O₂ configurado para llevar a cabo la reacción del paso a),
- una bomba de líquido configurada para introducir en el reactor fotocatalítico la mezcla de partida alcohol/dialquil carbonato contenida en un recipiente,
- un reactor conectado en serie con el reactor fotocatalítico configurado para recibir la solución obtenida en la etapa a) y llevar a cabo la reacción del paso b),
- un equipo de dilución configurado para adicionar agua a la solución resultante del segundo reactor.

20

18. Sistema, según reivindicación 17, donde el reactor fotoquímico comprende un regulador de presión y/o un compresor de gas configurado introducir el O₂ a presión en el reactor.

25

19. Sistema, según reivindicación 17 o 18, que comprende sensores de flujo, situados a la entrada y salida de cada reactor, para controlar el suministro de reactivos al sistema.

30

20. Sistema, según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19 que comprende un sensor de luz conectado a la fuente de luz UV configurado para controlar la luz aplicada al reactor fotocatalítico.

35

21. Solución activa de desinfección/esterilización, obtenible mediante el procedimiento descrito en cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 16,

caracterizada por comprender: un ácido peroxicarboxílico, peróxido de hidrógeno, al menos un alcohol y agua.

22. Solución activa de desinfección/esterilización según reivindicación 21, que
5 comprende:

- agua del 90 al 99,9 % en volumen y
- una mezcla de al menos los siguientes tres componentes: ácido peroxicarboxílico, peróxido de hidrógeno y al menos un alcohol, donde dicha mezcla representa del 0,1 al 10 % en volumen.

10

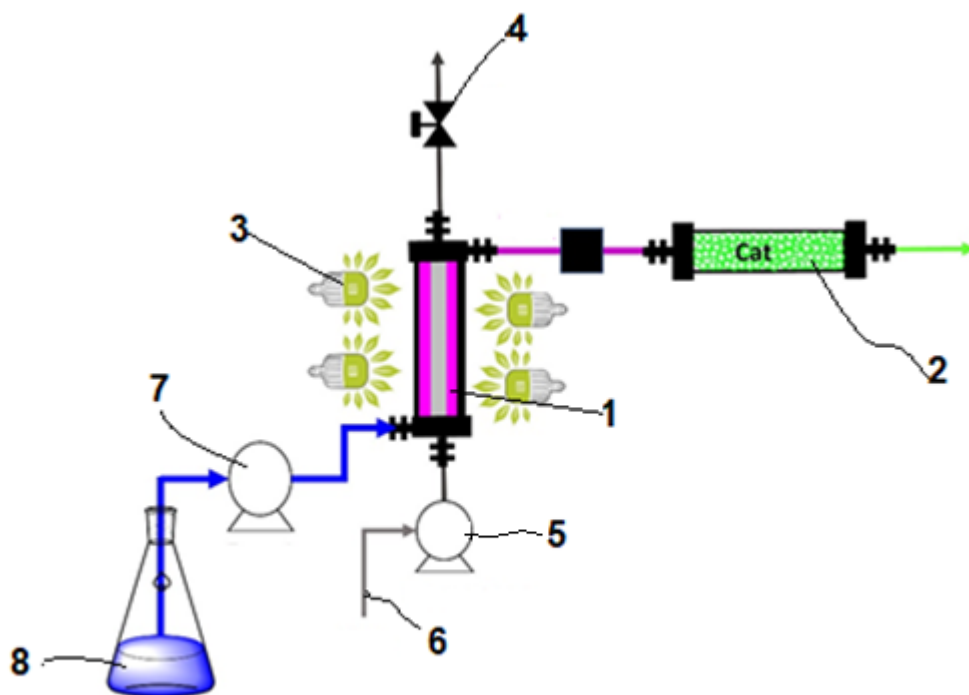


Fig. 1

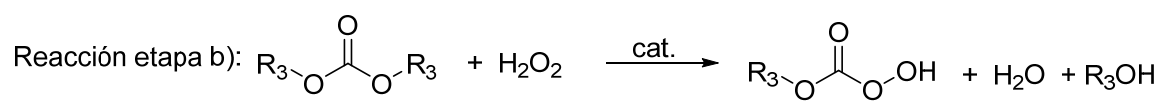
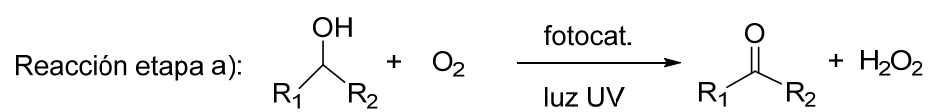


Fig. 2



- ②① N.º solicitud: 202230591
②② Fecha de presentación de la solicitud: 30.06.2022
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2019191387 A1 (SAFE FOODS CORP) 03/10/2019, Descripción pág. 2 lín. 13 a pág. 5 lín. 30, Fig. 1, Reivindicaciones	1-22
A	US 2016272495 A1 (GRAY KIMBERLY A et al.) 22/09/2016, Descripción.	1-4, 8-11
A	WO 2008047263 A2 (ECOLAB INC et al.) 24/04/2008, Descripción.	1
A	WO 03005818 A1 (ECOLAB INC) 23/01/2003, Descripción.	1
A	JAMIL KRAIEM, DONIA GHEDIRA AND THIERRY OLLEVIER. Hydrogen peroxide/dimethyl carbonate: a green system for epoxidation of N-alkylimines and N-sulfonylimines. One-pot synthesis of N-alkyloaziridines from N-alkylamines and (hetero)aromatic aldehydes.. Green Chemistry, 25/06/2016, Páginas 4859-4864, <DOI: 10.1039/c6gc01394e>. <p>Descripción. Esquema 1</p>	1

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
27.03.2023

Examinador
P. Brea Prieto

Página
1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C407/00 (2006.01)**C07C409/00** (2006.01)**A01N25/00** (2006.01)**A01N37/16** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C, A01N

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, XPESP, EMBASE, MEDLINE