



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 198 844**

⑤① Int. Cl.7: **A61L 2/18**
C11D 3/39
C11D 3/48

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- ⑧⑥ Número de solicitud europea: **99126212 .2**
⑧⑥ Fecha de presentación: **29.12.1995**
⑧⑦ Número de presentación de la solicitud: **1016420**
⑧⑦ Fecha de publicación de la solicitud: **05.07.2000**

⑤④ Título: **Combinaciones de detergente y desinfectante sinérgicos para descontaminar superficies recubiertas con biopelículas.**

③⑩ Prioridad: **30.12.1994 US 367009**

④⑤ Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2004

④⑤ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2004

⑦③ Titular/es: **UNIVERSITE DE MONTREAL**
2900, Boulevard Edouard-Monpetit
Montreal Quebec H3T 1J4, CA

⑦② Inventor/es: **Prevost, André;**
Barbeau, Jean;
Cote, Ludger;
Charland, Robert y
Faucher, Esther

⑦④ Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 198 844 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Combinaciones de detergente y desinfectante sinérgicos para descontaminar superficies recubiertas con biopelículas.

5

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

10 La invención se refiere a combinaciones de detergente y desinfectante sinérgico y a un método mejorado para descontaminar eficazmente superficies recubiertas con biopelículas. Los tipos de superficie comprenden: la superficie interna de líneas de suministro de líquido acuoso, particularmente líneas de agua potable tales como aquellas que suministran agua a los instrumentos dentales utilizados habitualmente por dentistas, cirujanos dentales o higienistas dentales, la superficie interna de líneas con diámetros superiores y la superficie interna de recipientes que han recibido líquidos acuosos durante un período de tiempo suficiente para que haber permitido el crecimiento de microorganismos, su deposición y su organización en forma de biopelícula para adherirse a las paredes de los recipientes. Más particularmente, la presente invención se refiere a combinaciones de detergente-desinfectante para desprender biopelículas formadas o acumuladas en superficies contaminadas para destruir los microorganismos contenidos en las mismas. Las composiciones preferidas son particularmente adecuadas para las tuberías de agua de los instrumentos dentales que son de un diámetro pequeño, ya que no es necesario ninguna depuración para obtener la máxima eficacia en un período de tiempo de descontaminación conveniente.

2. Breve descripción de la técnica anterior

25 Los dentistas, cirujanos dentales e higienistas dentales y sus pacientes son conscientes de la importancia de esterilizar y desinfectar meticulosamente los instrumentos dentales. De hecho, como los instrumentos dentales se usan directamente en la boca del paciente, donde a veces puede producirse una hemorragia como resultado de un procedimiento dental, es de suma importancia minimizar la presencia de microorganismos transportados por los instrumentos dentales. Los microorganismos pueden, por supuesto, ser de diversos tipos, desde bacterias relativamente inocuas a patógenos peligrosos. Como consecuencia, se hacen esfuerzos para retirar los microorganismos de los instrumentos dentales y de las líneas de agua potable que suministran a instrumentos dentales tales como pistolas de aire/agua, turbinas de agua de alta velocidad o eliminadores ultrasónicos del sarro. Para la mayoría de instrumentos dentales que se sujetan con la mano, la esterilización térmica sigue siendo uno de los mejores métodos para erradicar la presencia de microorganismos. Sin embargo, obviamente, la esterilización térmica no es práctica para la descontaminación de las líneas de agua potable que, hasta la fecha, sigue siendo difícil despojarlos de microorganismos.

30 En la profesión dental es bien sabido que las tuberías de pequeño diámetro que transportan el agua potable se contaminan con bacterias y otros microorganismos contenidos en el agua que pasa por ellas. Algunos de estos microorganismos se adhieren inevitablemente a las paredes internas de las tuberías y se acumulan junto con sedimentos microscópicos u otras sustancias en lo que se conoce comúnmente como biopelícula. La biopelícula recubre rápida y tenazmente las paredes interiores de las tuberías. La biopelícula se convierte en un medio de cultivo para más microorganismos. Por ejemplo la población de bacterias alcanzará rápidamente niveles alarmantes que también se encontrarán en el agua que vierten los instrumentos dentales conectados a la línea de agua potable. Por ejemplo, se sabe que la cantidad media de bacterias en el agua que vierten los instrumentos dentales es de aproximadamente 200.000 unidades que forman colonias por milímetro (ufc/ml) y en algunos casos extremos puede alcanzar las 10.000.000 ufc/ml.

35 Se ha sugerido usar de agua estéril, para drenar las líneas de agua potable durante los períodos de no uso o usar filtros para atrapar los microorganismos. Sin embargo, ninguno de estos métodos ha demostrado remediar eficazmente la proliferación de microorganismos durante cualquier período de tiempo.

40 También se conoce en la técnica el uso de desinfectantes tales como povidona-yodo a una concentración de aproximadamente 10% para reducir el número de microorganismos en líneas de agua de pequeño diámetro. Además, también se sabe que una mezcla de ácidos mandélico y láctico reduce el número de microorganismos sensibles en catéteres contaminados. Sin embargo, tal desinfección es un tanto superficial ya que fracasa a la hora de atacar y destruir eficazmente los microorganismos que se encuentran en la biopelícula. Por lo tanto, el efecto de desinfección es de poca duración. Después de 24 horas de tratamiento con povidona-yodo, el número de bacteria se reduce en gran medida pero empieza a aumentar rápidamente después de ocho días.

45 También se conoce el uso de un detergente tal como monoleato de polioxietilen sorbitan (Tween 80™) a una concentración de aproximadamente un 4% para desprender la biopelícula en líneas de agua con diámetro pequeño usadas en el equipamiento dental. Sin embargo, el uso del detergente solo no destruye eficazmente la población de microorganismos.

50 Por consiguiente, sigue siendo necesaria una composición para descontaminar líneas de agua con diámetro pequeño para el equipamiento dental que desprenda y elimine eficazmente una biopelícula y, al mismo tiempo, destruya la flora de microorganismos en el agua potable y en la película desprendida.

Sumario de la invención

La invención proporciona una composición de limpieza y desinfección sinérgica como se define en las reivindicaciones 1 y 2 adjuntas para uso en la descontaminación de superficies recubiertas con biopelícula como las líneas de agua potable que proporcionen un suministro de agua a instrumentos dentales, siendo estas líneas susceptibles a contaminarse por microorganismos y siendo susceptibles a la formación de recubrimientos de biopelícula en sus paredes internas, comprendiendo la composición una cantidad eficaz de un detergente y de un agente desnaturizante que afecta a la integridad de las proteínas y de mucopolisacáridos que componen la biopelícula para desprender la acumulación de biopelícula en las paredes internas de las líneas y una cantidad eficaz de bactericida para destruir los microorganismos en la biopelícula debilitada o recuperada en suspensión.

En la presente invención, el detergente es dodecil sulfato sódico (SDS). Este detergente es el prototipo de una clase de detergentes que tienen tanto acción desnaturizante como de detergente, de forma que no es necesaria la adición de un agente desnaturizante y el bactericida es peróxido de hidrógeno (H_2O_2) combinado con un agente de quelación, etilendiaminatetraacetato (EDTA). La composición puede comprender además cloruro de cetilpiridinio (CPC) y ácido peracético (PAA) en combinación.

La invención también proporciona un método mejorado para la limpieza y desinfección de superficies recubiertas con biopelícula como las líneas de agua potable que proporcionan un suministro de agua a instrumentos dentales, siendo las líneas de agua susceptibles a contaminarse por microorganismos y siendo susceptibles a la formación de recubrimientos de biopelícula en sus paredes internas, las etapas de:

- a) drenar las conducciones de agua;
- b) llenar las líneas de agua con la solución descontaminante definida en esta invención para destruir los microorganismos recuperados en la biopelícula debilitada o en suspensión;
- c) dejar la solución en las líneas de agua a temperatura ambiente durante período de seis horas o más;
- d) drenar las líneas de agua; y
- e) aclarar las líneas de agua.

Otras características y ventajas de la invención serán aparentes para los especialistas habituales en la técnica después de revisar la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Sorprendentemente, los inventores han descubierto una composición sinérgica para descontaminar líneas de agua contaminadas con microorganismos que tienen un recubrimiento de biopelícula en las paredes internas de las mismas que comprende las siguientes combinaciones de ingredientes:

- 1) Un detergente adecuado para reducir la tensión de la superficie de la biopelícula;
- 2) Un agente desnaturizante para afectar a la integridad de las proteínas y de los mucopolisacáridos, que son componentes de células bacterianas o constituyentes de la matriz extra-celular (las funciones desnaturizante y de detergentes se asignan a SDS que se ha ensayado satisfactoriamente a una concentración del 1 al 2% en agua destilada); y
- 3) Un componente bactericida adecuado compuesto por uno o más bactericidas con un amplio espectro. Como bactericidas, se han ensayado satisfactoriamente peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y/o ácido peracético estabilizado con peróxido de hidrógeno (PAA) con CPC. La combinación de desnaturizante y detergente/oxidante SDS/ H_2O_2 necesita complementación con un agente de quelación, a saber, etilendiaminatetraacetato (EDTA), para obtener la máxima eficacia.

Se ha descubierto una mezcla de los siguientes productos como la más ventajosa ya que contiene:

- peróxido de hidrógeno al 5%,
- SDS al 1 - 2%, y
- EDTA al 1%.

Esta solución puede contener adicionalmente PAA al 1% y cloruro de cetilpiridinio al 0,1%.

Otro oxidante como el ácido peracético es también eficaz cuando se combina con SDS y EDTA, con la condición de que el ácido peracético se estabilice por la presencia del peróxido de hidrógeno y se use en combinación con CPC. La combinación de los tres compuestos listados anteriormente es particularmente ventajosa porque contiene un bactericida

que ataca a un amplio espectro de bacterias sensibles. Si se descubriese una bacteria resistente en la biopelícula, esta combinación de compuestos puede corregirse para incluir otro bactericida eficaz o puede complementarse por la inclusión de tal otro bactericida.

5 Las soluciones descontaminantes adecuadas deben contener un detergente capaz de disminuir la tensión de la superficie de la biopelícula, un ingrediente desnaturalizante capaz de disminuir la fuerza cohesiva existente entre microorganismos y entre los microorganismos y las superficies, y un bactericida. Un compuesto como SDS tiene una acción dual como detergente y como ingrediente desnaturalizante disminuyendo la fuerza cohesiva de los componentes de la biopelícula. De hecho, SDS es un detergente desnaturalizante que ataca a la integridad de las proteínas y de los mucopolisacáridos. Compuestos como peróxido de hidrógeno y ácido peracético estabilizado con peróxido de hidrógeno también tienen una acción dual como bactericidas y como potentes oxidantes que atacan a la matriz extracelular. Cuando el detergente SDS se usa en combinación con peróxido de hidrógeno, esta combinación particular necesita complementarse con un agente de quelación (EDTA) para maximizar la desintegración de la matriz extracelular. Esto sugiere que la acción desnaturalizante de SDS no es suficiente por sí misma para conseguir que la biopelícula esté en un estado de suficiente vulnerabilidad para la acción de este tipo particular de bactericidas; en este caso es necesario el agente de quelación.

En todos los casos, el efecto sinérgico de las composiciones eficaces de la presente invención, puede explicarse, quizá, como se indica a continuación. Se sabe que los microorganismos presentes en una biopelícula generalmente son mucho más resistentes a bactericidas que los microorganismos presentes en un medio acuoso. Se cree que la biopelícula actúa como una barrera física a través de la cual los agentes desinfectantes no penetran ni matan a los microorganismos presentes en la misma. Por lo tanto, para erradicar un número máximo de los microorganismos presentes en las líneas de agua de pequeño diámetro y particularmente en la biopelícula que recubre las paredes internas de las líneas de agua de pequeño diámetro, es importante desprender simultáneamente la biopelícula de las paredes internas de las líneas de forma de que el bactericida pueda atacar eficazmente tantos microorganismos como sean posibles. Como consecuencia, se cree que el detergente desnaturalizante ayuda a la penetración del bactericida (y el agente de quelación cuando esté presente), desprende una capa de biopelícula que se suspende en las líneas de agua de pequeño diámetro donde el bactericida puede atacar a los microorganismos presentes. Este proceso expondrá una capa inferior de la biopelícula y de los microorganismos vivos que se desprenderán y se destruirán. De esta forma, se mejora la acción de desprendimiento del detergente y del agente desnaturalizante y la acción antibacteriana del bactericida.

Las combinaciones que contienen EDTA pueden precipitarse en presencia de ácidos. La formulación de tres ingredientes permanece en solución a pesar de su contenido en EDTA. También permanece en solución si se añaden CPC y PAA. Cuando CPC está presente, la presencia de un ácido débil como el ácido peracético parece que ayuda a estabilizar esta composición. Se ha descubierto que estos dos compuestos no son esenciales en la presente composición.

Cuando el detergente usado en la composición produce espuma, puede ser deseable añadir un anti-cola espumosa. Además, puede añadirse un colorante a las composiciones de esta invención para controlar fácilmente el progreso del aclarado.

Las líneas de agua potable que suministran a los instrumentos dentales son de un diámetro muy pequeño, lo que excluye la posibilidad de depurar. Las composiciones de la presente invención tienen la ventaja de mostrar una descontaminación eficaz en ausencia completa de depuración en un período de tiempo de descontaminación conveniente. La presente invención no sólo es útil para instrumentos dentales. Se hará evidente que está destinada a otras aplicaciones, por ejemplo, descontaminar cualquier tipo de conducto o recipiente en la superficie de donde se adsorben microorganismos y se forma una biopelícula. En estas otras aplicaciones, no se excluye en absoluto la depuración o cualquier otra ayuda mecánica. Si estas composiciones se usasen en tuberías de un mayor diámetro y longitud, por ejemplo, en las que sería necesario un gran volumen no eficaz en cuanto al coste de solución descontaminante para llenar completamente estas tuberías, es posible que una acción mecánica ayudase en la distribución de la solución. Una ayuda mecánica, cuando se prevé, también puede ayudar a reducir la duración de la descontaminación. Tampoco se excluye añadir un vehículo que permita a la solución desinfectante permanecer en contacto con la superficie a descontaminar.

Debe apreciarse que algunos o todos estos componentes pueden entregarse en viales separados que se van a mezclar en el volumen final reconstituido y en las proporciones de las soluciones descontaminantes eficaces descritas anteriormente. Esto podría reducir la manutención y el almacenamiento de grandes volúmenes de soluciones descontaminantes cuando se usen para desinfectar grandes superficies.

Experimento

El efecto sinérgico de las composiciones de la presente invención se demostró mediante el siguiente experimento. Se cortaron cuatro secciones de una línea de agua de pequeño diámetro (5 mm), contaminada con una biopelícula relativamente espesa en sus paredes internas y se colocó en tubos de ensayo de 5 ml en diferentes soluciones descontaminantes.

Después, los tubos de ensayo se dejaron durante 18-24 horas a 21°C. Después, se lavó cada sección con agua destilada y se cortó longitudinalmente para exponer la biopelícula en sus paredes internas y se observó con un microscopio binocular o por escáner de electromicroscopio. Como alternativa, el mismo procedimiento se continuó en placas de

ES 2 198 844 T3

plástico recubiertas con bacterias. Las soluciones que mostraron una erradicación significativa de la biopelícula se enumeran en la Tabla 1.

TABLA 1

5

Sustancia*	Presencia de biopelícula**	Comentarios***
Control	++++	
10 H ₂ O ₂	++	
PAA	++	
15 SDS	+++	
EDTA	+++	
20 MA	+	
LA	+	
CPC	++	
25 GLU	+	
Solución ^a	0	(invención)
Solución sin PAA	0	(invención) PPT
30 Tween 20 TM +	++	
Betadine		
35 H ₂ O ₂ + PAA	+++	
H ₂ O ₂ + SDS	+	
40 H ₂ O ₂ + EDTA	++	
H ₂ O ₂ + MA	+ -	
H ₂ O ₂ + LA	+	
45 H ₂ O ₂ + CPC	++	
H ₂ O ₂ +PAA + LA	++	
H ₂ O ₂ +PAA + SDS	+ -	
50 H ₂ O ₂ +MA + LA	+ -	
H ₂ O ₂ +MA + LA + SDS	0	
55 H ₂ O ₂ +SDS + EDTA	0	(invención)
H ₂ O ₂ + PAA + MA	+	
60 SDS + EDTA	+ -	
SDS + EDTA + MA	0	PPT
SDS + EDTA + CPC	0	PPT
65 SDS + EDTA + PAA	+ -	

ES 2 198 844 T3

TABLA 1 (continuación)

Sustancia*	Presencia de biopelícula**	Comentarios***
MA + LA	+ -	
MA + LA + SDS	0	
MA + LA + EDTA	+ -	PPT
MA + LA + SDS + EDTA	0	PPT

* MA = ácido mandélico, LA = ácido láctico, GLU = Glutaraldehído, ácido peracético = PAA, Solución = contiene todos los elementos enumerados anteriormente, Control = Tubo sin tratamiento, SDS = dodecil sulfato sódico, CPC = cloruro de Cetilpiridinio.

** Las soluciones se ensayaron directamente en los tubos contaminados. Los resultados están expresados en una escala que representa la presencia de biopelícula; 0 = no hay biopelícula, ++++= biopelícula intacta.

*** Los precipitados de la solución

^a La solución contiene SDS al 1-2%, H₂O₂ al 5%, EDTA al 1%, MA al 1%, LA al 1%, PAA al 1% y CPC al 0,1%. También puede contener cinco de los siete ingredientes anteriores por ejemplo de los que CPC y PAA están ausentes y la concentración de SDS se reduce del 2% al 1%.

Se realizó un ensayo de campo durante un período de dos semanas a cuatro meses para determinar la eficacia de limpieza y de desinfección de las composiciones de la presente invención. Se introdujo la composición en una red de líneas de agua potable de pequeño diámetro de la instalación de un dentista.

Para propósitos comparativos, al final de cada día laboral, todos las tuberías de agua de pequeño diámetro de la instalación del dentista se llenaron con las diversas combinaciones de detergente-desinfectante de la presente invención, se dejaron durante una noche y se aclararon meticulosamente con agua a la mañana siguiente.

Para cada ensayo, durante el mismo día laboral, se retiraron tres muestras de agua de diversos instrumentos dentales, concretamente, un pistola de aire/agua, una turbina de agua de alta velocidad, y un eliminador ultrasónico de sarro. Estas muestras se colocaron en condiciones favorables para el crecimiento de microorganismos. Después de cinco a siete días, se contaron las colonias de microorganismos. Los resultados fueron sorprendentemente alentadores; después de numerosas pruebas en los diversos instrumentos, se obtuvo una supresión casi completa de los recuentos microbianos para las combinaciones eficaces de la Tabla 1, por ejemplo, donde la presencia de biopelícula se registra como = 0.

Se han experimentado los siguientes antisépticos disponibles en el mercado y ninguno de ellos ha mostrado ninguna actividad descontaminante eficaz contra una biopelícula:

BIOVAC™ (0,8%)(Clorohexidina, 3,20% EDTA, enzimas proteolíticas, agente dispersante).

EFFERDENT™ (Monopersulfato de potasio, borato sódico, lauril persulfato sódico, bicarbonato sódico, estearato de magnesio, simeticona).

POLYDENT™ (Monopersulfato de potasio, pirofosfato tetrasódico, bicarbonato sódico, borato sódico).

STERISOL™ (Clorohexidina, glicerol, 38-F, alcohol).

THERASOL™ (C-31G, NaF, glicerina, alcohol).

GLUTARALDEHÍDO

ALCOHOL 70%

PATHEX™ (Fenólico)

HIPOCLORITO SÓDICO al 2%.

Aparentemente, ninguna de estas preparaciones cumplen los criterios esenciales para descontaminar superficies recubiertas con una biopelícula, por ejemplo, un componente detergente, un desnaturalizante y un componente desintegrador de la matriz y un bactericida.

ES 2 198 844 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Una composición de limpieza y desinfección para uso en superficies contaminadas que son susceptibles a la contaminación por microorganismos y que son susceptibles a la formación de una biopelícula que las recubre, comprendiendo dicha composición ácido etilendiamina tetraacético (EDTA) al 1% (p/v), peróxido de hidrógeno al 5% (p/v) y dodecil sulfato sódico (SDS) al 1-2% (p/v).

10 2. Una composición de limpieza y desinfección de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende adicionalmente cloruro de cetilpiridinio al 0,1% (p/v) y ácido peracético al 1%.

3. En un método para limpiar y desinfectar líneas de agua potable que son susceptibles a la formación de biopelículas y que son susceptibles a la formación de recubrimientos con biopelículas sobre las paredes internas de las mismas, las etapas de:

15 a) drenar dichas líneas de agua;

b) llenar dichas líneas de agua con una composición de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2;

20 c) dejar dicha composición en dichas líneas de agua a temperatura ambiente durante un período de seis horas o más.

d) aclarar dichas líneas de agua.

25
30
35
40
45
50
55
60

NOTA INFORMATIVA: Conforme a la reserva del art. 167.2 del Convenio de Patentes Europeas (CPE) y a la Disposición Transitoria del RD 2424/1986, de 10 de octubre, relativo a la aplicación del Convenio de Patente Europea, las patentes europeas que designen a España y solicitadas antes del 7-10-1992, no producirán ningún efecto en España en la medida en que confieran protección a productos químicos y farmacéuticos como tales.

Esta información no prejuzga que la patente esté o no incluida en la mencionada reserva.
