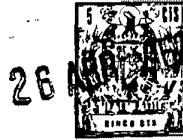


271698 REHECHA I



26 ABR. 1962

271698

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 2 de Noviembre de 1961, con el Núm. 271.698

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY,
entidad norteamericana, establecida en 900 Bush Avenue,
Saint Paul, Minnesota, Estados Unidos de América, por:
"MEJORAS INTRODUCIDAS EN LA PREPARACION DE MATERIALES EN
LAMINA ADECUADOS PARA DESCUBRIR OXIDO DE ETILENO EN EL
AMBIENTE"

La presente invención se refiere a medios para vigilar o indicar la presencia de óxido de etileno, y en particular se refiere a un método de vigilar un proceso de esterilización por gases.

5 Como muchos materiales e instrumentos de los que se utilizan en los modernos hospitales deben mantenerse estériles, pero no pueden resistir el calor y/o la humedad habituales en un proceso usual de esterilización al vapor, existe una creciente tendencia hacia el empleo del óxido

271698



de etileno gaseoso como agente esporicida y virocida. El
óxido de etileno se difunde fácilmente a través del papel,
de las cajas incluso de las bolsas de plástico en las cua
les se pueden guardar o envasar los catéteres de goma o
5 de plástico, los instrumentos con lentes, los cordones de
cauterio, los instrumentos cortantes delicados, y otros.
Adecuadamente utilizado, no solo es letal para con todos
los microorganismos conocidos, a temperaturas ordinarias,
sino que resulta asimismo no corrosivo, se elimina fácil-
10 mente por aireación, se maneja y almacena con facilidad
y tiene una baja toxicidad para con los seres humanos. A
pesar de las muchas ventajas del óxido de etileno, no ha
habido, antes del presente invento, ningún método satis-
factorio para determinar si un envase ha sido expuesto al
15 óxido de etileno en un proceso de esterilización; el úni-
co procedimiento ya conocido del inventor era el de incluir
en cada envase a esterilizar unas "tiras de esporas" a es-
terilizar y a analizar para atestiguar la efectividad de
la esterilización, procedimiento que es lento e inconve-
20 niente.

Un medio sencillo, conveniente, seguro y sorpren-
dente no sólo de atestiguar o indicar la continua presen-
cia de óxido de etileno sino también de determinar instan-
táneamente si un envase ha sido expuesto a un ciclo de es-
25 terilización por gases, es el que ahora se ha ideado. La
presente invención se basa en la aparente reacción entre
el óxido de etileno y las soluciones acuosas de diversas
sales solubles en agua, dando iones hidroxilo, como lo po-
ne de manifiesto el hecho de que cuando se hace pasar óxi-
30 do de etileno en burbujas a través de una tal solución, o

271698

26



aumenta el pH de la solución o se precipita el hidróxido correspondiente a la sal disuelta.

Conforme al presente invento, se emplea una forma conveniente aplicada y observada de un preparado que comprende una sal soluble en agua cuya solución saturada
5 tiene un pH fijo, y que reacciona con el óxido de etileno en solución acuosa con un aumento resultante de iones hidroxilo, incluyendo dicho preparado medios para efectuar un cambio visible al producirse un aumento en el número
10 de iones hidroxilo presentes. Se ha descubierto que tal preparado indica visualmente, y con mayor o menor rapidez, la existencia de óxido de etileno ambiente en presencia de humedad. Una adecuada selección de los componentes da lugar a un sistema que cambiará de color cuando el óxido
15 de etileno haya estado presente durante un tiempo y a una temperatura previamente conocidos, efectuando una destrucción de bacterias, virus y esporas. Dicho preparado puede ser aplicado, si así conviene, por impresión o como pintura en un envase a esterilizar. Ahora bien, en general, el pre
20 parado de óxido de etileno indicador se aplica a materiales en lámina, tales como papel o películas poliméricas, y de preferencia al dorso de cintas adhesivas pegajosas sensibles a la presión, que pueden también utilizarse para cerrar herméticamente los envases que contienen los su
25 ministros o productos clínicos a esterilizar. El producto de cinta, nuevo en su género, hace de ese modo inmediatamente patente al observador si se ha esterilizado a los gases o no un determinado envío.

El procedimiento exacto que se sigue al utilizar
30 métodos de esterilización por gases varía con bastante amplitud. Por ejemplo, en un método se utiliza in ciclo de

26 APR 1958

271628



tratamiento que incluye las etapas de poner los artículos a esterilizar en una cámara de presión, hacer un vacío parcial en la cámara e introducir en ésta una mezcla gaseosa de 20% de óxido de etileno y 80% de dióxido de carbono, a una presión manométrica de alrededor de 1,26 kg/cm², y mantener la temperatura aproximadamente a 55°C durante un período de cuatro horas. Según testimonios, la humedad tiene una importancia crítica en la destrucción de esporas bacterianas, manteniéndose la humedad relativa entre 20 y 40%. En otro método se utiliza un ciclo según el cual los materiales a esterilizar se colocan en una retorta, se precaldean a una temperatura de 20° a 40° C durante al menos 45 minutos, se hace el vacío en la retorta, se introduce óxido de etileno puro y se expone el material al gas durante de media a cuatro horas. Según se crea, el tiempo de exposición necesario disminuye al aumentarse la temperatura, la concentración de gas o la presión de gas. Por consiguiente, el preparado específico indicador de óxido de etileno utilizado en la práctica del presente invento dependerá hasta cierto punto del ciclo de esterilización que se emplee y del grado de destrucción necesario. En los ejemplos ilustrativos pero no limitativos que siguen se darán indicaciones de cómo pueden hacerse ajustes en los preparados de este invento:

EJEMPLO 1

En 9,5 litros de etanol se disolvieron los siguientes componentes:

1,8 kg de polivinilpirrolidona en polvo;

271698



3,38 kg de una solución en isopropanol al 50% de un copolímero de 30:70 de vinilpirrolidona y acetato de vinilo;

5 0,108 kg de oxalato verde de malaquita (este indicador de ácido-base cambia de verde a incoloro al aumentar el pH aproximadamente de 11,5 a 13).

En la solución anterior se pusieron luego, agitando, 1,08 kg de dióxido de titanio.

10 Se mezclaron entre sí por separado 0,95 litros de agua y 0,95 litros de glicerina, agregándose luego 0,54 kg de yoduro potásico. El índice de Merck informa que una solución acuosa de yoduro potásico tiene un pH de 7 a 9. Esta solución se disolvió entonces en la solución descrita
15 en el párrafo precedente, después de lo cual la solución conjunta fue diluida a un volumen de 19 litros mediante la adición de etanol.

La solución preparada según el párrafo precedente, fue aplicada como recubrimiento a un soporte de papel on-
20 crespado ("crepé") en húmedo semi-glassine, hecho de fibras de papel muy batidas y esencialmente desprovisto de otros componentes, tal como se describe en la patente U.S. 2.940.591, utilizando para aplicar la solución un cilindro de rayar nº 150 de Mueller. Sobre la hoja de papel se im-
25 primió a continuación un diseño de líneas diagonales por medio de un cilindro que aplicaba barras de 3,2 mm x 76,2 mm separadas aproximadamente a 11 mm. El preparado de sobrepresión se compuso mezclando 12,5 litros de una solución en 35% de xilol:alcohol butílico: acetato de butilo,
30 de nitrocelulosa plastificada con 35% en peso de fosfato

271698



de tricresilo (basado en la nitrocelulosa), 6,4 litros de acetato de butilo, 100 gramos de oxalato verde de malaquita y 1050 gramos de dióxido de titanio. El papel impreso se recubrió a continuación con un apresto de poliuretano de baja adherencia, del tipo descrito en la patente U.S. 2.532.011, utilizando un cilindro de rayar nº. 180. La hoja o banda resultante se secó a continuación a 120°C durante alrededor de medio minuto, y la superficie opuesta se recubrió acto seguido de un adhesivo de cinta, sensible a la presión y glutinoso, de una resina de goma agresiva, de manera ya conocida de aquellas personas entendidas en la materia. La cinta se dividió después a las anchuras convenientes, y se bobinó sobre sí misma en forma de rollos, de modo que el apresto de baja adherencia permitía fácilmente desenrollara sin que los revestimientos coloreados se trasladaran desde el soporte al adhesivo glutinoso.

La superficie dorsal de la cinta descrita tenía un color verde intermedio uniforme; al ser expuesta a una atmósfera que contenía 12% de óxido de etileno y 88% de dióxido de carbono, a 40% de humedad relativa y bajo una presión de una atmósfera, durante dos horas a 70°C, el color verde primeramente aplicado se fue desvaneciendo hasta quedar tan sólo las rayas o barras de verde intermedio que se extendían diagonalmente a través del dorso. El aglutinante de nitrocelulosa resistente a la humedad impidió el cambio de color en el área de las barras, en tanto que el aglutinante a base de polivinil-pirrolidona soluble en agua permitió el cambio de color en la capa de revestimiento primeramente aplicada, mientras el dióxido

271698

26



de titanio reforzaba el contraste de colores. Como el verde de malaquita es incoloro para todo pH superior a 13, un exceso de exposición al óxido de etileno, aun extremado, no tiene efecto adicional en la apariencia de la cinta.

Para mayor conveniencia, la apariencia de la cinta ha de ser tal que no se confunda fácilmente con las cintas adhesivas sensibles a la presión y no indicadoras, ya sea antes o después de la exposición al óxido de etileno. En el caso de que el indicador sea de un tipo que cambia de un color a otro (en lugar de coloreado a incoloro, como, en este ejemplo, o viceversa), solamente es necesario un revestimiento de un solo color, siendo el color original y el modificado diferentes de los de otros productos de cinta. Puede lograrse una apariencia uniforme bien recubriendo la totalidad del soporte o bien marcando sobre el mismo cualquier diseño conveniente.

La construcción de cinta, nueva en su género, del ejemplo precedente representa la forma actualmente preferida de ejecución del presente invento. Ahora bien, para muchos fines puede resultar igualmente satisfactoria una forma de construcción mucho más sencilla. Por ejemplo, se puede aplicar directamente a un soporte una solución de agua, yoduro potásico y verde de malaquita, secándolo y utilizándolo para detectar el óxido de etileno del ambiente, y la propia naturaleza de muy soluble en agua del verde de malaquita (ya que se necesita menos de una parte de agua para disolver una parte del indicador) evita la necesidad de un humectante en la mayoría de las circunstancias. De modo semejante, tales ingredientes pueden añ

2715-8

28



dirse directamente al batidor de una máquina de fabricar papel, obteniéndose un producto a bajo coste para uso en la práctica del presente invento.

Debido al hecho de que todas las reacciones que den lugar a un cambio de color habrán de realizarse de ordinario tan solo con el auxilio de la humedad atmosférica, es muy conveniente emplear indicadores que sean al menos "escasamente solubles" en agua, esto es, solubles en de 30 a 100 partes de agua (véase el estudio de "solubilidad" en el Diccionario Químico de Hackh). Cuando el indicador de ácido-base, antes del cambio de color, sea "insoluble" (esto es, necesite más de 10.000 partes de agua por cada parte de indicador para que haya solución) es difícil asegurar la presencia de humedad suficiente para que se produzca el cambio de color en la amplia variedad de condiciones de esterilización por gas comúnmente utilizadas. Incluso aunque tales indicadores cambian realmente de color, tienden a "desvanecerse" hasta volver a su color original, y la separación de la forma insoluble tiende a desplazar el equilibrio acostumbrado hacia el lado ácido. Además, el dióxido de carbono usualmente presente en cantidades abrumadoras durante la esterilización, y presente siempre en la atmósfera, agrava este fenómeno. Entre los ejemplos de indicadores "insolubles", relacionados en el Índice de Merck de 1959, están la fenolftaleína y la timolftaleína, y si se utilizan tales indicadores es esencial asegurar un exceso de humedad mediante el uso de un humectante, una sal higroscópica (que también puede ser la sal reactiva del óxido de etileno), o similar. Ahora bien, en algunos casos, es po-

271698

26



sible emplear incluso estos indicadores "insolubles" de ácido-base en preparados en los que, después de una exposición al óxido de etileno sin efecto visible alguno, cambia el color al ser sometidos a vapor o agua destilada, lo que temporalmente proporciona agua bastante para disolver el indicador y dar un medio ionizante.

En la composición de los materiales indicadores de óxido de etileno pueden efectuarse diversas modificaciones para regular la velocidad del cambio de color. Por ejemplo, la presencia de un material aglutinante, aun cuando sea soluble en agua, tiende a retardar las reacciones múltiples. Del mismo modo, la disminución de la cantidad de sal a 1/20 de la indicada en el ejemplo 1 incrementa el espacio de tiempo necesario para un cambio de color dado, a una concentración dada de óxido de etileno y vapor de humedad, en un factor de alrededor de 5. La proximidad del pH de una solución saturada de la sal al intervalo de cambio de color del indicador afecta asimismo a la velocidad del cambio de color, y se prefiere en general mantener una diseminación o amplitud de al menos 2 unidades de pH para prevenir una acción indebidamente rápida. Si el pH de la solución salina saturada es demasiado elevado para el indicador deseado, se puede incluir una proporción de ácido no volátil suficiente para rebajar el pH a un valor más adecuado. Del mismo modo, puede emplearse un preparado de indicador mixto, que dé una serie de cambios de color al ir aumentando el pH, y permita procedimientos de indicación o atestiguamiento aún más precisos.

30

28 ABR 1958

EJEMPLO 2 271688

5 En una solución consistente en 210,0 gramos de etanol, 60,0 gramos de glicerina y 90,0 gramos de agua se disolvieron 2,4 gramos de timolftaleína y 83,0 gramos de sal cuaternaria de bromuro de metil-polidietilaminoetilmetacrilato. El ingrediente últimamente nombrado combina en sí las funciones de aglutinante, sal reactiva para con el óxido de etileno y, en menor grado, la de humectante. La
10 solución se aplicó luego como recubrimiento sobre el papel de filtro y fué secada al aire, de modo que el recubrimiento hacía al papel ligeramente traslúcido, pero, siendo por lo demás, invisible. El papel recubierto se expuso a continuación a una atmósfera que contenía 20% de óxido de
15 etileno gaseoso y 80% de dióxido de carbono, a una humedad relativa del 20% y una temperatura de 60°C. Al cabo de dos horas, se observó que el papel recubierto había tomado un color azul intenso.

20 EJEMPLOS 3 a 10

 Cada uno de los ejemplos que siguen se preparó agregando una sal y un indicador de ácido-base a una solución de reserva hecha por mezcla conjunta de 1,6 partes
25 de polivinilpirrolidona, 3,4 partes de etanol, 1 parte de glicerina y 1,5 partes de agua, todo en peso. En cada caso, el indicador se agregó en proporción igual a 6,7 mg por cada gramo de solución de reserva; la sal fué agregada en proporción igual a 0,8 equivalentes-miligramo por cada
30 gramo de solución de reserva. Los preparados individuales

hechos a base de la solución de reserva, el indicador y la sal, se aplicaron como revestimiento sobre el papel de filtro y se secaron al aire. Una vez expuestos a condiciones ambientales de 20% de óxido de etileno y 80% de dióxido de carbono a una humedad relativa de 20% y una temperatura de 50°C durante dos horas, se produjo el cambio de color tal como se ha dicho.

Ejemplo	Sal	Indicador	Color antes de la exposición	Color después de la exposición
3	SnCl ₂	Púrpura de metacresol	Rojo	Amarillo
4	AlCl ₃ ·6H ₂ O	Azul de bromotimol	Amarillo	Verde
5	LiBr	Púrpura de metacresol	Amarillo	Verde
6	KSCN	Púrpura de metacresol	Amarillo	Azul oscuro
7	NaOAc	Púrpura de metacresol	Verde oscuro	púrpura
8	Na ₂ S ₂ O ₃	Púrpura de metacresol	Amarillo	Verde oscuro
9	MgBr ₂ ·6H ₂ O	Púrpura de metacresol	Amarillo-anaranjado	Verde oscuro
10	Na ₂ HPO ₄	Amarillo de alizarina	Amarillo-anaranjado	Pardo rojizo oscuro (10 h a 75° C)

Se agregó HCl suficiente para disolver el Sn(OH)₂ formado.

Otra aplicación más para los preparados utilizados en la práctica del presente invento puede residir en su empleo para detectar la presencia de óxido de etileno libre en el ambiente en medios acuosos, como, por ejemplo,

271698

26



gotas para los ojos. Un procedimiento conveniente consiste en colocar una gota del material a ensayar sobre los medios detectores de óxido de etileno y mantener el contacto durante varios minutos.

5 Pueden emplearse otros medios, distintos del indicador de ácido-base, para efectuar un cambio visible en los preparados y formas de construcción utilizados en la práctica de este invento. Por ejemplo, se ha visto que el cloruro cúprico, que es más o menos de un color de "char-

10 treuse" de un producto verde de Kolly al ser expuesto al óxido de etileno en presencia de humedad, posiblemente debido a la presencia de una importante cantidad de hidróxido cúprico azul; una exposición prolongada puede dar un producto completamente azul. Del mismo modo, el cloruro cobal-

15 toso, que es azul en estado anhidro y rojo cuando está hidratado, reacciona con el óxido de etileno en presencia de humedad, dando un color negro pardusco. Finalmente, se pueden emplear, con resultados semejantes, otras sales metálicas solubles en agua cuyo hidróxido difiera en color.

20 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 17 de Noviembre de 1960, bajo el número 69835, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente

30 de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes



271698

26

tes:

1.- Mejoras introducidas en la preparación de materiales en lámina adecuados para descubrir óxido de etileno en el ambiente, caracterizadas porque los mismos comprenden una lámina de soporte que lleva uniformemente una mezcla íntima de componentes que consisten esencialmente en una sal acuosoluble reactiva para el óxido de etileno, que tiene un pH fijo en solución acuosa saturada, aumentando el pH de una solución acuosa de dicha sal cuando se hace burbujear a su través óxido de etileno gaseoso y un indicador ácido-base que es por lo menos ligeramente soluble en agua y que tiene un intervalo de cambio de color más elevado que dicho pH fijo.

2.- Mejoras según el punto 1, según las cuales dicha mezcla íntima de componentes incluye un humectante.

3.- Mejoras introducidas en la preparación de materiales en lámina adhesiva sensible a la presión, que pueden usarse para cerrar envases de suministros a hospitales antes de la esterilización con óxido de etileno gaseoso y que pueden usarse para determinar en presencia de humedad si ha tenido lugar exposición a óxido de etileno gaseoso, caracterizadas porque los mismos comprenden en combinación; un respaldo de hoja recubierto por una cara con un adhesivo normalmente pegajoso y sensible a la presión y que lleva en su otra cara un medio que descubre dicha exposición que comprende una sal acuosoluble cuya solución acuosa tiene un pH fijo, siendo dicha sal en solución acuosa reactiva con óxido de etileno dando por resultado un aumento en los iones hidroxilo e incluyendo dichos medios que descubren dicha exposición medios para efectuar un cambio visible en dichos medios que descubren dicha ex-



posición al aumentar el número de iones hidroxilo.

4.- Mejoras según el punto 3, según las cuales dichos medios que descubren dicha exposición comprenden una mezcla íntima de una sal acuosoluble reactiva para el óxido de etileno que tiene un pH fijo en solución acuosa saturada, aumentando el pH de una solución acuosa de dicha sal cuando se hace burbujear a su través óxido de etileno gaseoso, y un indicador ácido-base que tiene un intervalo de cambio de color mayor que dicho pH fijo.

5.- Mejoras introducidas en la preparación de materiales en lámina adhesivos sensibles a la presión, que pueden usarse para cerrar envases antes de la esterilización con óxido de etileno gaseoso, incluso en ausencia de humedad, y que pueden emplearse para determinar si se ha conseguido la exposición deseada, caracterizadas porque los mismos comprende en combinación: un respaldo de lámina provisto en una cara de un adhesivo sensible a la presión y normalmente pegajoso y que lleva en su otra cara un medio detector que comprende una mezcla íntima de un humectante y una sal acuosoluble, reactiva con el óxido de etileno, cuya solución acuosa saturada tiene un pH fijo, siendo reactiva dicha sal en solución acuosa con óxido de etileno con incremento resultante en iones hidroxilo, e incluyendo dichos medios detectores medios para efectuar un cambio visible al aumentar el número de iones hidroxilo.

6.- Mejoras según los puntos 3, 4 ó 5, según las cuales dichos medios detectores comprenden un aglutinante que contiene un humectante, una sal acuosoluble reactiva para el óxido de etileno, que tiene un pH fijo en solución acuosa saturada, aumentando el pH de una solución acuosa



de dicha sal cuando se hace burbujear óxido de etileno gaseoso a su través, y una cantidad menor de un indicador ácido-base que tiene un intervalo de cambio de color mayor que dicho pH fijo.

5 7.- Mejoras introducidas en la preparación de materiales en lámina adecuados para descubrir óxido de etileno en el ambiente.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y para los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 ABR. 1962

P. A.
Alberto de Elzabusa
Por Poder