

mc/

Caso 7761

287090



PATENTE DE INVENCION

=====

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domici-
liada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln Avenue,

por:

" Procedimiento para la preparación de sulfato de estrepto-
micina sólido estéril ".

====:oOo:=====

M e m o r i a D e s c r i p t i v a

El presente invento se refiere a unos perfecciona-
mientos en la producción de sales de estreptomycin a adecua-

287090



das para su administración parentérica, y más concretamente a la desecación de sulfato de estreptomycin estéril, a presiones subatmosféricas.

5 La esteptomycin es un antibiótico conocido, y se ha producido como sulfato por diversos métodos durante más de un decenio. Su producción a gran escala por fermentación aeróbica sumergida, y su aislamiento y purificación de diferentes modos, incluida la adsorción en carbón vegetal seguida de elución, así como técnicas de intercambio iónico y precipitación por disolventes orgánicos, se han descrito en numerosas publicaciones y patentes. También se han descrito métodos para la conversión del antibiótico en distintas sales, como el sulfato, y para aislar y desecar estas sales de modo adecuado para su administración parentérica a las personas. De los métodos empleados para el aislamiento y la desecación de sales de estreptomycin, sólo la desecación a baja temperatura de una solución acuosa, o la precipitación de soluciones de disolvente seguida de desecación del sólido precipitado, se consideran útiles para preparar formas posológicas de aplicación parentérica. Pero ambos métodos adolecen de limitaciones serias en cuanto a la regulación de la calidad y el coste de las operaciones en gran escala.

25 El sulfato de esteptomycin del comercio está envasado a menudo seco en frasquitos o ampollitas de una o varias dosis, a fin de restituirlo a la forma líquida mediante adición de una cantidad medida de agua destilada al aplicarlo a los respectivos pacientes. Es importante, pues, que el sulfato de estreptomycin contenido en tales envases se disuelva fácilmente en agua esterilizada, esté exento de

30

287090



impurezas molestas de color, y sea de potencia satisfactoria y uniforme. En envases de varias dosis, interesa también que la solución acuosa preparada mantenga su potencia y su falta de color inadecuado durante lapsos de 5 48 horas o más largos.

Uno de los principales inconvenientes del sulfato de estreptomicina producido por los procedimientos usuales es que se disuelve con relativa lentitud. En consecuencia, la preparación y administración de soluciones parentéricas de tales productos llevan anejas ciertas desventajas y algunos riesgos. En primer lugar, el médico encargado gasta mucho tiempo en preparar soluciones apropiadas de los mismos; y en segundo lugar, existe la posibilidad de que se aplique al paciente una dosis menor que la terapéutica si no se disuelve todo el medicamento en la solución que haya de administrarse. Se ha descubierto ahora que es posible secar en tambores de vacío parcial soluciones acuosas estériles de sulfato de estreptomicina exentas de disolventes orgánicos, para obtener un producto plenamente satisfactorio para aplicaciones parentéricas a las personas. 10 15 20

Una propiedad de suma importancia del sulfato de estreptomicina obtenido por este procedimiento es la de disolverse rápidamente en agua. Se ha comprobado, en efecto, que porciones de sulfato de estreptomicina que corresponden a formas de dosis única pueden disolverse en la cantidad requerida de agua en no más de diez segundos. Con muestras preparadas según algunos procedimientos empleados hasta ahora, se han necesitado hasta cuatro minutos, o sea casi 25 veces más tiempo, para disolverlas en condiciones idénticas. Por otra parte, el sulfato de estreptomicina 25 30

287090



preparado por el nuevo procedimiento es mucho mejor en cuanto a estabilidad de color y uniformidad de potencia.

5 El presente invento comprende la separación del agua de soluciones acuosas estériles de sulfato de estreptomycin
10 re el agua, y retirando a continuación de la superficie calentada el sulfato de estreptomycin desecado.

15 Un método conveniente de realizar el procedimiento del invento consiste en emplear un secador en el vacío de doble tambor esterilizado. La solución acuosa estéril
20 de sulfato de estreptomycin se introduce en el secador, y se lleva al espacio en V comprendido entre los tambores paralelos, a fin de formar una delgada película de solución en la superficie de aquéllos mientras giran. El
25 espesor de la película de solución acuosa de sulfato de estreptomycin se regula convenientemente ajustando bien la holgura entre las superficies de los dos tambores. La película de solución acuosa se mantiene en contacto con la superficie del tambor durante un lapso limitado, regulando la velocidad de rotación del mismo. El sulfato de estreptomycin desecado se retira de la superficie del tambor mediante una rasqueta aplicada contra ella.

30 Al poner en práctica el procedimiento del presente invento, es importante, para preparar eficazmente sulfato de estreptomycin desecado, que la solución acuosa inicial esté substancialmente libre de disolventes orgá-

287090



5 nicos y que contenga 20 a 70% al menos en peso de sólidos disueltos de pureza no menor de 650 microg. de estreptomycin base por miligramo de tales sólidos. También interesa que esta solución sea estéril y esté exenta de impurezas molestas de color en cantidad apreciable.

10 Es asimismo de capital importancia para la realización eficaz del procedimiento del presente invento regular con cuidado la desecación. Condición esencial es que la solución acuosa de sulfato de estreptomycin se distribuya sobre la superficie de desecación en una película muy delgada, pero durante un lapso relativamente breve, y que los sólidos desecados se retiren pronto de la superficie calentada, a fin de evitar una descomposición considerable. Estas condiciones se satisfacen fácilmente empleando un secador en el vacío de doble tambor del tipo precitado. El espesor de la capa de solución se regula manteniendo entre los tambores una distancia aproximada de 0'1 a 0'7 mm. La temperatura de los tambores debe ser de 80° a 150°C., y la velocidad de rotación de los mismos se regula de modo que la capa de solución estéril esté en contacto con la superficie de los tambores calentados durante unos cuatro a cuarenta segundos.

25 De acuerdo con una forma de realización del invento, una solución de sulfato de estreptomycin, que se describe como "fracción rica" en la patente de EUA. 2.804.456, se decolora añadiendo alrededor de 1% en peso de carbón vegetal activado y agitando por breve rato la solución. Seguidamente, ésta se filtra; para eliminar el carbón vegetal con las impurezas de color adsorbidas. El filtrado, que contiene el sulfato de estreptomycin di-

30

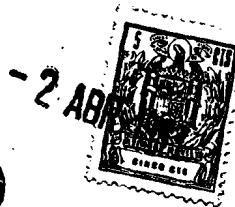
237090-2AB



suelto, se trata luego con metanol, para precipitar el sulfato de calcio disuelto, y se filtra para retirar el sulfato de calcio precipitado. El filtrado de metanol acuoso resultante, que contiene sulfato de estreptomici-
5 na disuelto, se esteriliza pasándolo por un filtro microbiológico, y el filtrado se concentra a presión reducida y asépticamente hasta un 40% en peso, de modo que el contenido en alcohol quede reducido a menos de un 5%. La solución acuosa estéril de sulfato de estreptomicina así
10 producida se vierte entonces en la parte alta de un secador en vacío preesterilizado de doble tambor, mantenido a una presión inferior a unos 50 mm. de mercurio. La temperatura de la superficie de los tambores se mantiene a menos de unos 150°C., y los tambores se hacen girar a tal
15 velocidad que el sulfato de estreptomicina esté en contacto con la superficie del tambor calentado durante menos de cuarenta segundos. El sulfato de estreptomicina desecado se rasca de la superficie del tambor y cae en un colector mantenido igualmente a presión reducida.

20 El secador en vacío de tambores utilizado puede ser de uno cualquiera de varios tipos comerciales, provisto de accesorios adecuados para que la cámara de vacío que rodea a los tambores pueda esterilizarse por caler u otros
25 medios antes de efectuar la desecación, y adaptado de manera que pueda mantenerse estéril durante la misma. Además, los materiales de construcción en contacto con la solución de sulfato de estreptomicina o el producto desecado se eligen de modo que se introduzca en el producto final una cantidad mínima de impurezas metálicas o de otra clase.
30 El secador preferido es el tipo de vacío con doble

287090



tambor, que se carga por arriba. Un secador de este tipo contiene dos tambores montados paralelamente y provistos de accesorios que permitan calentados por medio de vapor. La admisión para la solución que ha de desecarse está dis-
5 puesta de modo que el líquido caiga directamente en el espacio en V comprendido entre los tambores paralelos, que giran en sentidos opuestos en la dirección de avance de la solución. El aparato está provisto de accionamiento a velocidad variable, cuchillas de acero inoxidable, tambo-
10 res de hierro fundido cromado, y protección contra las salpicaduras a la entrada. El interior de la cámara de vacío debe ser de acero inoxidable, para preservarlo de la corrosión y facilitar su limpieza. Los conductos de alimentación y la pantalla contra las salpicaduras se ha-
15 cen preferiblemente de acero inoxidable. Los tableros terminales son de materiales plásticos adecuados o de acero inoxidable, y su presión se gradúa mediante tornillos compensadores apretados contra ellos. Antes de esterilizar el secador, los tambores se colocan de modo que su
20 distancia se mantenga entre 0'1 y 0'7 mm. aproximadamente.

El vacío para el secador de tambores se obtiene por cualquier medio conveniente. Uno de ellos consiste en un chorro de vapor escalonado que proporciona vapor para
25 la cámara del aparato. El vapor de agua retirado de la solución acuosa de sulfato de estreptomicina se elimina por medio de un condensador refrigerado con agua, conectado a un colector mantenido en vacío para recoger el condensado. La cámara del secador de tambores se prefiere de
30 dobles paredes convenientemente calentadas por vapor para

287090² AB



evitar la condensación sobre su cara interna. Los tambores se calientan por dentro mediante su conexión con un generador de vapor a presión elevada a través de una válvula reguladora. La salida del condensado de vapor procedente de los tambores comprende varios orificios y dispositivos de válvula. Un separador de vapor sirve para aplicar presión a los tambores; un respiradero abierto, para el vapor atmosférico libre, y una conexión con la tubería de vacío, proporcionan vapor aspirado a temperatura inferior a 100°C. al interior de los tambores. Hay dispuestos termómetros de cuadrante en la entrada y en la salida de los tambores, y un manómetro en la entrada. El secador de tambores se alimenta al vacío desde un depósito de solución acuosa estéril de sulfato de estreptomicina. La presión de las cuchillas se puede ajustar mediante una tuerca de palomilla en cada extremo de las mismas. El producto desecado, desprendido por las cuchillas, se recoge en cubetas de acero inoxidable que descansan sobre el fondo del receptáculo de vacío.

La solución acuosa de sulfato de estreptomicina empleada como material de partida para la práctica del nuevo procedimiento se puede preparar por cualquiera de los métodos conocidos en la especialidad para producir soluciones con una pureza aproximada de 650 microg. de estreptomicina base por miligramo de sólidos no volátiles disueltos. Es importante advertir que, al preparar tales soluciones, debe tenerse cuidado eliminar de ellas cualquier cantidad apreciable de disolventes orgánicos que puedan contener. Un método de preparación que ha resultado satisfactorio se describe en la patente de EUA. 2.804.456, Me-



tátesis resinosa de sulfato de estreptomicina, de Pier-
son y otros. Las soluciones designadas por "fraccio-
nes ricas" en la descripción y en los ejemplos de la
patente, si están bien elaboradas son materiales satis-
factorios de partida aplicables al procedimiento del pre-
sente invento.

La "fracción rica" descrita por este procedimi-
miento contiene sulfato cálcico residual disuelto en la
solución acuosa de sulfato de estreptomicina. Este resi-
duo de sulfato cálcico se precipita convenientemente de
la solución de sulfato de estreptomicina añadiendo meta-
nol o etanol. Después de precipitar el sulfato cálcico,
la solución se filtra, para retirar este precipitado, y
el filtrado, que contiene sulfato de estreptomicina di-
suelto prácticamente libre de sulfato cálcico, se concen-
tra en un evaporador circulante en vacío parcial, a fin de
eliminar el alcohol introducido para la precipitación.

Para que el secado por el vacío en los tambores se desa-
rrolle debidamente, es esencial que la solución sometida
a esta operación esté substancialmente libre de contami-
nación con disolventes orgánicos. Por ello interesa re-
ducir el contenido en alcohol de la solución a menos de
un 5% durante esta fase de concentración, que se lleva a
cabo manteniendo la temperatura interna de la solución
acuosa de estreptomicina a menos de 35°C. La evaporación
prosigue hasta que la concentración del sulfato acuoso de
estreptomicina sea de un 40 a 70% en peso de sólidos di-
sueltos.

De la descripción precedente se desprende que el
orden de fases para preparar soluciones acuosas de sulfato



de estreptomicina e introducirlas en el secador de tambores al vacío no es riguroso. Así, las "fracciones ricas" precipitadas pueden tratarse primero con carbón, y descalcificarse, esterilizarse y concentrarse luego, o bien se descalcifican primero y luego se concentran, decoloran y esterilizan. Lo importante al preparar el material de partida es que la solución que ha de secarse esté substancialmente libre de disolventes orgánicos y de impurezas molestas de color, y que contenga sulfato de estreptomicina de tal pureza que los sólidos no volátiles disueltos den un factor mínimo de estreptomicina no inferior a 650 microg. de esta base por miligramo de sólidos no volátiles disueltos.

De conformidad con un método de preparación del material de partida, una solución acuosa de sulfato de estreptomicina, substancialmente libre de disolventes orgánicos, se ajusta primero a una concentración aproximada de 20 a 70% en peso de sólidos. Para obtener resultados óptimos, se emplea una solución con un 40% de sólidos; las concentraciones menores hacen menos económico el uso del secador, y las mayores son difíciles de manipular, por ser menos convenientes sus características de viscosidad. Las soluciones diluídas pueden concentrarse en el vacío, si se quiere, para obtener otra solución de la concentración adecuada. La solución acuosa de concentración conveniente se agita luego con una pequeña cantidad de carbón vegetal activado, para eliminar las impurezas molestas, y se filtra para retirar el carbón vegetal con las impurezas adsorbidas. La solución filtrada que contiene el sulfato de estreptomicina disuelto se esterili-

37090

- 2 AB



liza a continuación, con preferencia pasándola por un filtro de bacterias; a fin de eliminar la contaminación bacteriana.

5 La selección del filtro de bacterias depende en gran parte de la concentración de la solución de sulfato de estreptomycin. Para soluciones con una concentración de sólidos de 40% o menos, el filtro de bacterias preferido es una bujía con poros de 1,2 micras de diámetro máximo. Las soluciones concentradas a más de un 4% de sólidos se filtran con
10 preferencia empleando almohadillas filtrantes bacteriológicas. El filtrado así obtenido es una solución acuosa estéril de sulfato de estreptomycin, substancialmente exenta de contaminación con disolventes orgánicos, y apropiada para llevarla directamente a un secador de vacío de tambores esterilizado.
15

El sulfato de estreptomycin sólido obtenido de este modo es un producto singular que se disuelve muy rápidamente. Las soluciones de este material mantienen un índice reducido de color y una potencia biológica uniforme durante
20 lapsos bastante largos.

En los ejemplos ilustrativos que siguen, las temperaturas de régimen se indican en grados centígrados; la holgura entre tambores se mide en centímetros, la presión interna del secador, en mm. de Hg, y la concentración de sólidos en solución se calcula a base del peso. El tiempo durante el cual permanece el sulfato de estreptomycin en contacto con la superficie calentada del tambor se puede calcular fácilmente a partir de la velocidad de rotación del
25 mismo en revoluciones por minuto. La solución está en contacto con la superficie del tambor durante alrededor de 2/3
30

287090



de una revolución completa. Por tanto, 1 rpm. corresponderá aproximadamente a 40 minutos de contacto del sulfato de estreptomocina con la superficie del tambor calentado.

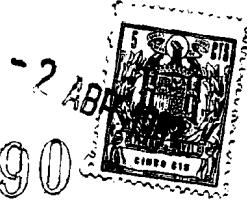
EJEMPLO 1º.

5 Una solución acuosa de estreptomocina, preparada como se describe en el procedimiento de metátesis resinosa, de la patente de EUA. 2.804.456, y designada aquí por "fracción rica", se trata con etanol suficiente para precipitar el sulfato cálcico disuelto. Después de precipitado este
10 último, la solución se filtra para separarlo, y el filtrado, que contiene sulfato de estreptomocina disuelto, substancialmente libre de sulfato cálcico, se concentra en un evaporador circulante, en vacío parcial, a fin de eliminar el alcohol introducido durante la fase de precipitación.

15 Para que la desecación al vacío en tambores se desarrolle eficazmente, es esencial reducir el contenido en alcohol a menos de un 5% en el curso de esta concentración, que se lleva a cabo manteniendo la temperatura interna de la solución acuosa de estreptomocina a menos de 35°C. La evaporación prosigue hasta que la concentración de la solución
20 acuosa de sulfato de estreptomocina se aproxima a 70% en peso de sólidos disueltos.

 Una porción de la solución acuosa concentrada de sulfato de estreptomocina se agita con un 1% de carbón vegetal activado, para eliminar las impurezas molestas de color, y se filtra luego, a fin de retirar el carbón con las impurezas adsorbidas. El filtrado, que contiene el sulfato de
25 estreptomocina purificado, se pasa luego por una almohadilla filtrante bacteriológica. El filtrado resultante es una solución acuosa estéril de sulfato de estreptomocina que puede
30

287090



llevarse al secador de tambores al vacío.

Un secador de dos tambores de 15 cm. de diámetro y 20 cm. de longitud lleva accesorios en su revestimiento para esterilizarlo por dentro con calor antes de usarlo.

5 Después de la esterilización del secador por calor, se introduce en el mismo mediante aspiración una solución acuosa de sulfato de estreptomicina concentrada a un 70% en peso de sólidos disueltos. El secador se hace funcionar a un vacío de 20 mm. de presión. La velocidad de los tambores se ajusta a 2,67 rpm. para mantener la capa de solución acuosa estéril de sulfato de estreptomicina unos quince minutos en contacto con el tambor calentado. La temperatura de éste se mantiene ajustando bien la presión del vapor a una temperatura aproximada de 80°C., y la holgura entre las superficies de los tambores se fija a 0'012 cm. aproximadamente. El avance de la solución que se introduce en el secador se regula de manera que haya siempre una pequeña reserva de solución acuosa de sulfato de estreptomicina por encima del punto de contacto de los dos tambores.

10

15

20

La solución desecada de sulfato de estreptomicina se desprende de la superficie del tambor por medio de una rasqueta o cuchilla de acero inoxidable, y cae en un colector.

El sulfato de estreptomicina desecado que se obtiene de este modo es un producto satisfactorio para su administración parentérica, con un factor químico superior a 650 microg/mg., gran estabilidad cromática y ritmo rápido de disolución.

25

EJEMPLO 2º.

Una porción de la solución acuosa estéril de sul-



fato de estreptomina preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1º, se diluye con agua destilada estéril suficiente para que la concentración de la solución de sulfato de estreptomina resultante sea de un 21% en peso. Se repite el secado del ejemplo 1º, alimentando el secador con la solución al 21%. El sulfato de estreptomina desecado que se obtiene es satisfactorio para su administración parentérica en cuanto a factor, estabilidad cromática y rapidez de disolución en agua.

10 EJEMPLO 3º.

Se prepara una solución de sulfato de estreptomina según se ha descrito en el ejemplo 1º, y se diluye con agua destilada estéril hasta una concentración aproximada de 40% en peso de sólidos disueltos, para llevarla a un secador de vacío de tambores del tipo descrito en el ejemplo 1º, en las siguientes condiciones:

15 Temperatura en la superficie de los tambores, 100°C.

Velocidad de los tambores: 1 rpm. (25 segundos de contacto.)

Holgura entre tambores: 0'02 cm.

20 Vacío: 18 mm. Hg.

Rapidez de carga de la solución: 30 cc. por minuto.

25 El sulfato de estreptomina desecado que se obtiene por este procedimiento es enteramente satisfactorio para su administración parentérica, con un factor de estreptomina superior a 650 microg/mg. y buena estabilidad cromática, y se disuelve rápidamente en el agua.

EJEMPLO 4º.

Se preparan soluciones de sulfato de estreptomina de diversas concentraciones, mediante dilución con agua des-

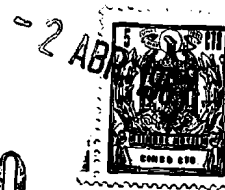
287090



5 tilada estéril de una solución al 70% obtenida según se describe en el ejemplo 1º. Luego se efectúan varios experimentos de secado en un desecador en vacío de tambores del tipo descrito en el mismo ejemplo. En la tabla siguiente se indican las condiciones en que se desarrollan los citados experimentos:

Tanda núm.	Tambor Veloc. rpm.	Holgura mm.	Concentración de sólidos desecados (% en peso)	Rapidez de carga (cc/minuto)	Temper. del tambor, °C.	Vacío del régimen mm. Hg.
1	0.76	0'17	59.5	13.6	101	55
2	1.6	0'17	59.5	21	122	48
3	1.1	0'17	59.5	15.9	79	16
4	1.1	0'22	59.5	14.7	81	16
5	1.1	0'30	59.5	18.9	122	18
6	1.1	0'17	52.8	18.7	100	18
7	0.76	0'30	39.6	24.2	101	19
8	1.6	0'17	40.1	30	102	19
9	1.6	0'17	21	-	102	18
10	6.0	0'12	40	37	84	15
11	6.0	0'12	40	47.5	101	23
12	6.0	0'12	40	45.5	129	24

10 El sulfato de estreptomycin desecado que se obtiene en los diversos conjuntos de condiciones de trabajo es muy satisfactorio para su administración parentérica, presentando un buen factor de estreptomycin, una disolución rápida y gran estabilidad cromática en solución acuosa.



287090

EJEMPLO 5º.

Se repite el procedimiento del ejemplo 1º, empleando una solución acuosa de sulfato de estreptomicina con una concentración de 40% en peso de sólidos. Las condiciones de trabajo en el secador de tambores son las siguientes:

Velocidad de los tambores: 3 rpm (unos 13 seg. de contacto).

Holgura entre tambores: 0'35 mm.

Vacío: 13 mm. Hg.

Presión de vapor en los tambores: 1'45 Kg/cm².

Temperatura de la camisa del secador: 80°C.

El sulfato de estreptomicina desecado que así se obtiene es satisfactorio para su administración parentérica por su factor de estreptomicina, su estabilidad cromática y su rapidez de disolución en el agua.

-----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento para la preparación de sulfato de estreptomicina sólido estéril, el cual comprende aplicar una delgada capa de una solución acuosa estéril de sulfato de estreptomicina, substancialmente libre de contaminación con disolventes orgánicos, a la superficie de un tambor giratorio calentado; y mantener esta superficie a una presión por debajo de la atmosférica; evaporar la humedad de la película para producir sulfato de estreptomicina sólido estéril; y retirar este producto de la superficie del tambor calentado.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la solución estéril de sulfato de estreptomicina se



prepara agitando una solución acuosa de sulfato de estreptomycinina con carbón vegetal decolorante, retirando este carbón decolorante para obtener una solución substancialmente incolora de sulfato de estreptomycinina, y pasar la solución incolora de sulfato de estreptomycinina por un filtro de bacterias para eliminar la contaminación bacteriana.

5

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la concentración de la citada solución acuosa estéril de sulfato de estreptomycinina varía entre 20 y 70% en peso de sólidos, aproximadamente.

10

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la concentración de la solución acuosa estéril de sulfato de estreptomycinina es, al menos, de 20% en sólidos.

15

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la temperatura en la superficie del tambor calentado se mantiene alrededor de 80° a 150°C.

20

6.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la capa de solución acuosa estéril de sulfato de estreptomycinina se mantiene en contacto con el tambor calentado durante un lapso aproximado de cuatro a cuarenta segundos.

25

7.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la superficie del tambor calentado se mantiene a una presión aproximada de 1 a 50 mm. de mercurio.

30

8.- Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la solución acuosa estéril de sulfato de estreptomycinina se introduce directamente en el espacio en V comprendido entre un par de tambores calentados paralelos que giran en sentidos opuestos.

287090²



9.- Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la distancia entre los tambores giratorios se mantiene entre 0'1 y 0'7 mm. aproximadamente.

5 10 15 10.- Procedimiento para la preparación de sulfato de estreptomicina sólido estéril, el cual comprende preparar una solución acuosa estéril de sulfato de estreptomicina, con una concentración aproximada de 40% de sólidos y 60% de agua, substancialmente libre de disolventes orgánicos; aplicar una delgada película de dicha solución acuosa estéril a la superficie de un tambor giratorio, manteniendo su temperatura a unos 102°C. y su presión a unos 5 mm. Hg. durante alrededor de trece minutos; a fin de evaporar la humedad de dicha película y obtener sulfato de esterptomici-
na sólido estéril; y retirar este producto de la superficie del tambor.

20 11.- Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la solución acuosa estéril de sulfato de estreptomicina se prepara agitando una solución acuosa de un 40% en peso de sólidos del sulfato con carbón vegetal decolorante, retirando el carbón para obtener una solución decolorada de sulfato de estreptomicina, y pasando la solución decolorada por un filtro de bacterias, para eliminar la contaminación bacteriana y obtener una solución acuosa estéril de sulfato de estreptomicina.

25 12.- Procedimiento para la preparación de sulfato de estreptomicina sólido estéril.

Esta memoria consta de diez y ocho páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA,

2 ABR 1963