

289869

21 SEP. 1963

P.- 24.920

U.S. Serial N° 209.237



289869

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 10 de Julio de 1963, con el Núm. 289.869

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de OLIN MATHIESON CHEMICAL CORPORATION, entidad norteamericana, establecida en 460 Park Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"METODO PARA ESTERILIZAR COMPOSICIONES ACUOSAS"

=====

Este invento se refiere a un método de esterilización. Más particularmente, se refiere a un método para la esterilización de composiciones acuosas in situ, especialmente preparaciones de drogas.

5            Muchas composiciones que requieren esterilización son sensibles al calor y no pueden esterilizarse por este método corriente. La adición de agentes químicos esterilizantes introduce el problema de que queda material residual inconveniente una vez que el agente esterilizante ha completado su función. Algunos agentes esterilizantes son irritan-

10

289869



tes, tóxicos o de manejo peligroso. Se ha encontrado ahora que pueden esterilizarse composiciones acuosas mediante la acción de un material que es efectivo, conveniente y relativamente seguro de manejar, y que no deja ningún residuo peligroso ni indeseable.

De acuerdo con este invento, pueden esterilizarse composiciones acuosas, y preparaciones acuosas de drogas en particular, contaminadas por la presencia de microorganismos, especialmente bacterias de los géneros Salmonella, Bacillus, Streptococcus y Staphylococcus y hongos de los géneros Fusarium Aspergillus y Penicillium incorporando en la composición acuosa 2,3-epoxi-1-propanol y manteniendo la mezcla al margen de contaminación externa posterior durante un periodo suficiente para que el aditivo la esterilice.

El 2,3-epoxipropanol es un líquido claro como el agua que hierve a 160° C. Es relativamente seguro y fácil de manejar y, en sistemas acuosos, se hidroliza dando glicerina inocua cuando se produce la esterilización. La glicerina, además de ser biológicamente aceptable, ejerce una acción humectante y plastificante conveniente sobre el producto. No se necesitan precauciones especiales de esterilidad durante el manejo y la fabricación del producto, lo cual constituye una ventaja desde el punto de vista económico.

Hemos descubierto ahora que el 2,3-epoxipropanol en concentraciones de, aproximadamente, 0,1% a 5 % (basado sobre el peso total del producto), preferiblemente 0,5 a 1%, cuando se mezcla con sistemas acuosos y se deja cerrado para que esté al margen de contaminación externa posterior, esterilizará de modo eficaz el contenido en un periodo de una semana aproximadamente. El tiempo necesario para la hidrólisis que con-

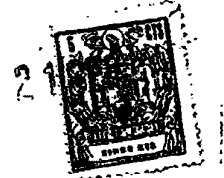
289869



duzca a glicerina depende, en general, del pH del sistema y de la temperatura a que se almacene. La acción esterilizante del 2,3-epoxipropanol es eficaz dentro de amplios límites de pH, es decir, desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 10,0. También es eficaz dentro de amplios límites de temperatura superiores e inferiores a la temperatura ambiente. En general, la hidrólisis tiene lugar más rápidamente a un pH bajo y a temperaturas elevadas y es más lenta a un pH alto y temperaturas bajas. Estas consideraciones, desde el punto de vista práctico, no suelen ser de importancia particular, puesto que, después del cierre, la esterilización se efectúa a temperatura ambiente durante el tiempo que el producto está en el almacenamiento normal o en los canales de distribución.

Así pues, es posible esterilizar soluciones acuosas, suspensiones acuosas, jaleas, lociones, cremas, emulsiones aceite en agua, aerosoles, etc. Análogamente, los preparados en que dichas composiciones sirven como vehículos para medicamentos y otras sustancias biológicamente útiles, pueden esterilizarse también por el método de este invento, puesto que el 2,3-epoxipropanol es compatible con una gran variedad de dichas sustancias.

Son ilustrativas de tales composiciones las soluciones acuosas tales como jarabes, elixires, etc; suspensiones acuosas; jaleas acuosas obtenidas a partir de carboximetilcelulosa sódica, goma guar, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carbopol, polivinilpirrolidona, tragacanto, alginato sódico, acacia, etc; lociones acuosas obtenidas a partir de monoestearato de glicerilo, estearato de diglicol, espermaceti, alcohol estearílico; o lociones claras obtenidas a



partir de compuestos cuaternarios tales como cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, etc; cremas acuosas obtenidas a partir de ácido esteárico, emulsificadas con surfactantes no iónicos tales como Spans y/o tweens o emulsificadas con surfactantes aniónicos tales como Aerosol OT, sulfato de laurilo y sodio y análogos; emulsiones aceite en agua obtenidas a partir de aceite de maiz, aceite de cártamo, aceite de oliva, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, etc.

Entre los medicamentos que pueden incorporarse en composiciones acuosas tales como las ilustradas arriba figuran, por ejemplo, uno o más de los siguientes: compuestos adrenérgicos tales como efedrina, desoxiefedrina, fenilefrina, epinefrina y análogos; agentes colinérgicos tales como fisostigmina, neostigmina, y análogos; agentes antiespasmódicos tales como atropina, metantelina, papaverina y análogos; agentes curariformes tales como clorisondamina y análogos; tranquilizantes y musculo-relajadores tales como flufenazina, clorpromazina, triflupromazina, mefenesina, meprobamato y análogos; antihistaminas tales como difenhidramina, dimenhidrinato, tripelenamina, perfenazina, cloroprofenazina, cloroprofeniridamina y análogos; agentes hipotensivos tales como rauwolfia, reserpina y análogos; agentes cardioactivos tales como benzhidroflumetiazida, flumetiazida, clorotiazida, aminotrato y análogos; esteroides tales como testosterona, fluorocortisona, triancinolona, cortisona, prednisolona y análogos; agentes antibacteriales, p. ej. sulfonamidas tales como sulfadiazina, sulfamerazina, sulfametazina, sulfisoxazol y análogos; antimaláricos tales como cloroquina y análogos; antibióticos tales como las tetraciclinas, nistatina, estreptomi-

289869



cina, penicilina, griseofulvina y análogos; sedantes tales como hidrato de cloral, fenobarbital y otros barbituratos, glutetimida, agentes antituberculosos tales como isoniazida y análogos; analgésicos tales como aspirina, meperidina y análogos; insulina y otros polipéptidos, vitaminas y enzimas, productos de sangre y análogos.

También pueden incluirse en las composiciones acuosas otros materiales tales como agentes estabilizantes, materiales tensoactivos, agentes colorantes y saporíferos y otros agentes auxiliares según sea necesario o conveniente.

La composición acuosa puede prepararse de la manera corriente incluyendo en la misma el medicamento u otro ingrediente activo. Después se añade el 2,3-epoxipropanol en la proporción anteriormente indicada y se mezcla íntimamente con la composición acuosa hasta que se disuelve o se dispersa totalmente en la composición. El 2,3-epoxipropanol puede añadirse en forma no diluída o como solución acuosa concentrada. El producto se introduce o se empaqueta en el recipiente en que haya de distribuirse, es decir, frasco, tubo, recipiente aerosol, vial, etc. El envase se cierra luego para evitar la penetración de contaminantes adicionales.

Los ejemplos siguientes son ilustrativos del invento.

#### EJEMPLO 1

Se prepararon 2 kg. de una jalea acuosa con carboximetilcelulosa sódica al 2 %, de alta viscosidad, conteniendo 0,3 % de bifosfato sódico para dar un pH 4,8. Se emplearon dos niveles de *B. subtilis* sobre carbonato cálcico, 100 organismos/gr. y 40,000 organismos/gr. para contaminar la jalea. Una mitad se separó y se empleó como control y, sobre la otra

289869



mitad, se añadieron dos niveles separados de 2,3-epoxipropanol en concentraciones de 0,5 % y 1 %, respectivamente. Las jaleas se introdujeron después en tubos de ungüento de hojalata corrientes, de 0,014 kg. se cerraron y se conservaron a temperatura ambiente (25° C.) durante 2 semanas y luego se sometieron a ensayo de esterilidad. De cada uno de 10 tubos, se extruyó 1 grano haciéndole pasar al interior de 75 ml. de medio de tioglicolato estéril. Los resultados fueron los siguientes:

10

Concentración de 2,3-epoxipropanol

Controles		0.5%		1.0%	
<u>LC<sup>+</sup></u>	<u>HC<sup>+</sup></u>	<u>LC</u>	<u>HC</u>	<u>LC</u>	<u>HC</u>
10/10	10/10	0/10	0/10	0/10	0/10

15

+LC - Concentración baja de inóculo (100 organismos/gramo.)

HC - Concentración alta de inóculo (40.000 organismos/gr.)

Se deduce claramente que todos los controles estaban contaminados mientras que los tubos conteniendo 0,5%, así como 1 %, de 2,3-epoxipropanol, produjeron jaleas estériles sin contaminación.

20

EJEMPLO 2

Se estabilizó 1 litro de una solución acuosa de sulfato de estreptomicina equivalente a 400 mg/ml. de actividad estreptomicina, con 20 mg./ml. de citrato sódico y 5 mg./ml. de bisulfito sódico. La solución se contaminó luego con 1 c.c./litro de un cultivo de organismos mixtos (conteniendo especies de Saccharomyces, Aspergillus, Penicillium, Fusarium, Cladosporium, Bacillus, Escherischia, Staphylococcus, Streptococcus, Pseudomonas y Alternaria) y luego se dividió en dos partes. Una por-

30

289869



ción de 200 ml. se dejó como control y se añadió, sobre 800 ml., 2,3-epoxipropenol(1 %). Ambas soluciones se introdujeron a un nivel de 10 c.c. en viales de 20 c.c., sin tener en cuenta precauciones de esterilidad. Luego se cerraron los viales y se taparon y conservaron a temperatura ambiente (25° C.) durante 3 semanas. Al final de dicho periodo, los viales de control presentaban un fuerte desarrollo de organismos mientras que los viales que contenían el 2,3-epoxipropenol seguían estando claros y brillantes. Un ensayo de esterilidad demostró que los viales de control estaban contaminados con microorganismos gram positivos y gram negativos, mientras que los viales de ensayo eran estériles. El ensayo químico del contenido de estreptomicina no pudo acusar ningún cambio en la potencia de los viales de control ni tampoco de los viales tratados.

### EJEMPLO 3

Se preparó una loción acuosa de la composición siguiente: (pH 5,3):

20	Alcohol cetílico	3.0 gramos
	Alcohol estearílico	0.2 gramos
	Tween 20	2.2 gramos
	Span 40	0.5 gramos
	Propilenglicol	4.5 gramos
25	Metilparaben	0.2 gramos
	Propilparaben	0.02 gramos
	Agua destilada c.s.	100 c.c.

Se inocularon 1.800 gr. de la loción anterior con una suspensión de B. Subtilis de manera que contuviera aproximadamente 10.000 organismos/ml. Luego se dividió la loción:

289809

21



se guardaron 800 gr. como control y, sobre un kilo, se añadieron 10 ml. de 2,3-epoxipropanol (1%). Después de dejar en reposo a temperatura ambiente (25°C), durante 2 semanas, se ensayó la esterilidad en ambas lociones de la manera usual.

5 El control acusó la contaminación de *B. subtilis*, mientras que la loción de ensayo que contenía el 2,3-epoxipropanol resultó estéril.

#### EJEMPLO 4

10 Se preparó una suspensión acuosa de penicilina procaína de la composición siguiente (pH 6,8).

Penicilina procaína	500.000 unidades por ml.
Lecitina	10,0 gr.
Citrato sódico	10,0 gr
15 Metilparaben	1,3 gr.
Propilparaben	0,2 gr.

Agua para inyección, c.s. 1 litro.

Se inocularon 2 litros de la suspensión anterior con 1,7 ml. de un cultivo de organismos mixtos descrito en el  
20 Ejemplo 2 (además, se añadió la cepa Cahill resistente a la penicilina de *S. aureus*). Luego se dividió la suspensión en dos partes conservándose una de ellas como control. Sobre el litro restante se añadieron 10 ml. de 2,3-epoxipropanol (1%).  
Los preparados se conservaron durante 3 semanas a temperatura ambiente (25°C.), determinándose la esterilidad de la  
25 manera usual. Los ensayos de esterilidad indicaron que el control estaba contaminado por microrganismos gram positivos mientras que los viales de ensayo eran estériles. El ensayo químico del contenido de penicilina no fué capaz de acusar  
30 cambio alguno en la potencia de los viales de control ni en



215  
289869

la de los viales tratados.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 11 de Julio de 1962, bajo el Núm. 209.237, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

1º.- Un método para esterilizar composiciones acuosas caracterizado por incorporar a la composición 2,3-epoxipropanol.

2º.- Un método de acuerdo con el punto 1, caracterizado por que la composición acuosa es una solución.

3º.- Un método de acuerdo con el punto 1, caracterizado por que la composición acuosa es un aerosol.

4º.- Un método de acuerdo con el punto 1, caracterizado por que la composición acuosa es una jalea.

5º.- Un método de acuerdo con el punto 1, caracterizado por el hecho de que la composición acuosa contiene un medicamento.

6º.- Un método de acuerdo con el punto 1, caracterizado por el hecho de que la concentración de 2,3-epoxipropanol es aproximadamente de 0,1% a 5% en peso.

7º.- Un método de acuerdo con el punto 1, caracterizado por disolver aproximadamente de 0,1% a 5% de 2,3-epoxipropanol en una solución acuosa, y mantener la solución durante

289839

219



una a cuatro semanas mientras se la protege de contaminación exterior hasta que sea esteril.

8ª.- Método para esterilizar composiciones acuosas.

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

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

Madrid,

21 SEP. 1963

P.A. Alberto de Elizaburu  
Por Encargado