

3433615

PATENTE DE INVENCION

NPD-1229-1-Sp.

Int. Cl. A61L // G02C

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA ESTERILIZAR EQUIPOS MEDICOS O QUIRURGICOS

=====

Solicitante: NATIONAL PATENT DEVELOPMENT CORPORATION, entidad norteamericana, residente en 375 Park Avenue, New York, N.Y. 10022, EE. UU. de A.

=====

La presente invención se relaciona con un procedimiento para la esterilización de equipos médicos y dentales.

La necesidad de un sistema esterilizante eficaz y

simple para las lentes de contacto hidrófilas (las denominadas lentes de contacto blandas) a llegado a ser un hecho reconocido.

5 Los tres métodos actualmente utilizados para la esterilización de lentes, sufren todos ellos de ciertos inconvenientes:

1. Ebullición en solución salina.

10 Este método es muy efectivo contra los patógenos del ojo. Sin embargo, tiene inconveniencias para el usuario de la lente de contacto al tener que llevar un dispositivo herbidor y, de hecho, en un estudio realizado el 16 % de los entrevistados indicaron que el ciclo de ebullición podría desanimarlos a la hora de adquirir lentes hidrofílicas fabricadas a partir de polímeros de metacrilato de hidroxietilo (HEMA).

15 2.- Tratamiento con peróxido de hidrógeno al 3 %.

20 Este método es germicidamente eficaz pero puede resultar lento y también ha de ser realizado de un modo adecuado. El agua se ha de tratar con bicarbonato sódico antes de colocar las lentes en los ojos. De hecho, este sistema no ha ganado una aceptación amplia en la práctica. Igualmente, para destruir ciertos microorganismos se requieren concentraciones de peróxido muy elevadas.

25 3.- El uso de agentes químicos.

30 En el comercio existen dos tipos básicos de soluciones esterilizantes químicas, isotónicas. Una de ellas contiene gluconato de clorhexidina, como componente activo y la otra contiene clorhexidina, ácido etilendíamina tetraacético y tимерosal (etilmercuri-tiosalicilato de sodio). Ninguno de estos sistemas químicos es ideal cuando se estima la comodidad pro-

5 longada del usuario, una esterilidad completa, seguridad y
respuesta alérgica. Si bien éstas soluciones han sido ensaya-
das con respecto a su eficacia limpiadora, se encuentran le-
jos de llevar a cabo este objetivo cuando se utilizan de for-
ma habitual; véase Krezanoski, J. American Optometric Associa-
tion, Vol. 43, páginas 305-307 (1.972). Otros problemas se
muestran en la Patente de Phares No. 3.689.673 y en Phares,
J. American Optometric Association, Vol. 43, páginas 308 et seq.
10 La patente 3.755.561 de Rankin describe también una solución
bactericida para el tratamiento de lentes de contacto.

Convenientemente, un sistema esterilizante para len-
tes de contacto hidrofílicas tiene las siguientes propiedades:

1. Deberá ser eficaz contra los diversos tipos de
patógenos del ojo en un tiempo de exposición adecuado.
- 15 2. Deberá disgregarse en productos inocuos.
3. No deberá ser absorbido en las lentes.
4. No deberá afectar a las características de las
lentes.
5. Deberá encontrarse disponible en un envase comer-
20 ciable.

Se ha encontrado ahora un nuevo sistema que consi-
gue estos objetivos. El nuevo sistema comprende una solución
de hipoclorito. La solución de hipoclorito es totalmente bac-
tericida contra cuatro patógenos del ojo conocidos: Staphylo-
25 coccus aureus, Eschericia coli; Pseudomonas aeruginosa y
Candida albicans en 30 minutos o menos. Por lo tanto, el nuevo
sistema es eficaz contra los microorganismos presentes.

El hipoclorito no penetra en las lentes.

30 Antes de colocar las lentes en el ojo, el hipoclori-
to superficial se hace inactivo mediante un agente reductor

adecuado. Así, no es posible el daño eventual del tejido ocular por el hipoclorito puesto que se destruye el hipoclorito residual.

5 Los productos de disgregación del hipoclorito, así como el agente reductor son inocuos.

El sistema total final es inmune al crecimiento bacterial.

10 El hipoclorito puede ser cualquier hipoclorito inorgánico u orgánico que tenga la fórmula general $A(OCl)_x$ en donde A es un metal inorgánico o un grupo orgánico, tal como un metal alcalino, por ejemplo, sodio, potasio y litio, un metal alcalinoterreo, por ejemplo vario, magnesio y calcio, hipoclorito de alquilo, por ejemplo de t-butilo, t-amilo, etilo, propilo, isopropilo, etc, y x es la carga absoluta sobre el sustituyente inorgánico u orgánico. De éste modo, se pueden utilizar, a modo de ilustración, hipoclorito sódico, hipoclorito potásico, hipoclorito de litio, hipoclorito de calcio, hipoclorito de p-butilo o hipoclorito de t-amilo.

15 En lugar de añadir el hipoclorito como tal, se pueden emplear materiales que forman ácido hipocloroso en solución acuosa y que son estable en almacenamiento en estado seco. Ejemplos de tales materiales son N,N-diclorotaurina (sal sódica), N,N-dicloro-beta-alanina, ácido N,N'-dicloroisocianúrico (sal potásica), ácido N,N'-dicloroisocianúrico (sal sódica), N-clorcurea, N,N'-dicloro-2,5-piperazinadiona, N,N'-1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina, ácido tricloroisocianúrico, N-clorosuccinamida, N,N-dicloroglicociamina, y N,N-dicloroglocina.

20 La concentración del hipoclorito o fuente del mismo no es particularmente crítica y puede variar desde 0,05 % ó

menos a 2,5 % o incluso 5 % o más en peso de la solución acuosa. Podrá observarse que la cantidad eficaz mínima variará algo en función de la fuente de hipoclorito y de las bacterias presentes, por ejemplo la N,N'-dicloroglicina es eficaz a 0,05 % contra S. aureus en 1 hora y contra E. coli, P. aeruginosa y C. albicans en 5 minutos, y a una concentración de 0,5 % es eficaz contra los cuatro organismos en 5 minutos. La cantidad máxima de hipoclorito en la solución se controla simplemente por razones económicas.

El hipoclorito, tanto si se encuentra presente inicialmente como tal o si se forma in situ a partir de otra fuente del mismo, ha de ser reducido para hacerlo inocuo después de que ha actuado en la destrucción de las bacterias que puedan estar presentes.

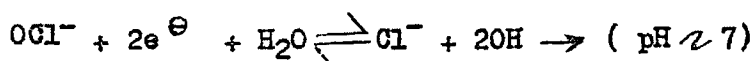
El agente reductor deberá tener la siguiente cualificación:

1. Debe ser capaz de reducir el ión hipoclorito (OCl^-) al ión cloruro (Cl^-), es decir los potenciales medios combinados del hipoclorito y agente reductor deben ser positivos. Un gran número de agentes reductores de amplia utilización satisfacen esta cualificación, como ya se conoce en la técnica.

2. El agente reductor mismo y su forma oxidada (es decir, el agente reductor se oxida cuando actúa como agente reductor) debe ser atóxico. Ejemplos de agentes reductores adecuados son los tiosulfatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo tiosulfato sódico, tiosulfato potásico y tiosulfato cálcico, ácido ascórbico, azúcares reductores, por ejemplo d-glucosa, l-glucosa, lactosa, maltosa, d-fructosa, d-xilosa, d-arabinosa, etc.; peróxidos orgánicos

e inorgánicos, por ejemplo peróxido sódico, peróxido de bario, peróxido de benzoilo, ácido peracético, ácido perpropiónico.

La reacción entre el agente reductor y el hipoclorito se puede resumir por el siguiente esquema de reacción:



en donde los $2e^-$ son suministrados por el agente reductor. La cantidad de agente reductor no es típica en tanto en cuanto se utilice lo suficiente para reaccionar con la totalidad del hipoclorito.

A pesar de que las composiciones de hipoclorito de la invención se utilizan preferiblemente para esterilizar lentes de contacto hidrofílicas, se pueden usar también para esterilizar las lentes de contacto duras más convencionales así como otros equipos médicos y dentales de metal, cristal o plástico de diversas variedades. Por lo tanto, con los hipocloritos se pueden esterilizar equipos médicos (incluyendo los quirúrgicos) de plástico y metal, equipos dentales tales como forceps, dispositivos intrauterinos, escalpelos, tijeras, espéculos, fresas dentales, punzones, mordazas, agujas, jeringas, otoscopios, depresores linguales tanto metálicos como plásticos, espejos dentales, quitacoronas, cateters, presas metálicas para la boca, componentes plásticos y metálicos de equipos de audífonos.

Se prefiere el empleo de un pH tamponado que se encuentre próximo a la neutralidad en el sistema de agente reductor. Esto es particularmente preferido con las lentes de contacto blandas. El ojo es muy sensible a los cambios de pH y por lo tanto un sistema esterilizante deberá tener un pH del orden de 6,5 a 8,5. Cualquier tampón no tóxico convencio-

nal capaz de mantener este pH, puede ser utilizado, por ejemplo una mezcla de dihidrogenofosfato de potasio (0,025 molar) e hidrogenofosfato de disodio (0,025 molar) en agua u otras mezclas de estas sales que proporcionen un pH del orden de 6,5 a 8,5 tales como las que se indican en Handbook of Chemistry and Physica, 47ª ed. (1966), página D-79, por ejemplo KH_2PO_4 0,008695 molar y Na_2HPO_4 0,03043 molar y otras mezclas tampón que se indican en la misma página y que proporcionan valores pH del orden de 6,5 a 8,5, por ejemplo una mezcla de 50 ml de borax 0,25 molar y 20,5 ml de HCl 0,1 molar, tampones de citrato sódico-ácido cítrico, etc.

En lugar de utilizar una composición de hipoclorito tamponada, se pueden utilizar alternativamente hipocloritos no tamponados y tratarse con frecuencia las lentes de contacto y otros equipos quirúrgicos o médicos, por ejemplo se puede lavar el equipo con agua estéril para separar cualquier solución de hipoclorito residual.

La invención se puede utilizar para esterilizar cualquiera de las lentes de contacto hidrofílicas conocidas actualmente, es decir las lentes de contacto blandas. Las lentes hidrofílicas son generalmente polímeros de acrilatos y metacrilatos de hidroxialquilo, por ejemplo polímeros de metacrilato de hidroximetilo, acrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxipropilo y acrilato de hidroxipropilo. Normalmente son polímeros de metacrilato de hidroxietilo (HEMA), usualmente polímeros escasamente reticulados del mismo en donde el agente reticulante es dimetacrilato de etilenglicol, por ejemplo 0,05 - 2 % de agente reticulante. Sin embargo, pueden estar presentes otros agentes reticulantes además de o en lugar del dimetacrilato de etilenglicol. Así, se pueden utilizar como

agentes reticulantes: dimetacrilato de etilenglicol, dimetacrilato de 1,4-butileno, dimetacrilato de dietilenglicol, dimetacrilato de propilenglicol, dimetacrilato de dietilenglicol, dimetacrilato de dipropilenglicol, diacrilato de dietilenglicol, diacrilato de dipropilenglicol, divinilbenceno, diviniltolueno, tartrato de dialilo, piruvato de alilo, maleato de alilo, diviniltartrato, trialilmelamina, N,N'-metilenbisacrilamida, maleato de dialilo, diviniléter, citrato de dialilmonoetilenglicol, vinilcitrato de etilenglicol, vinilmaleato de alilo, itaconato de dialilo, diéster de etilenglicol, ácido itacónico, divinilsulfona, hexahidro-1,3,5-triacriltriazina, fosfito de trialilo, dialileter de ácido bencenofosfónico, poliéster de anhídrido maléico con trietilenglicol, aconitato de dialilo, cintraconato de divinilo, fumarato de dialilo, metacrilato de glicidilo, acrilato de glicidilo, acrilato de alilo y metacrilato de alilo.

Las composiciones y procedimientos de la invención se pueden utilizar también para esterilizar lentes de contacto en donde el HEMA está copolimerizado (normalmente en presencia de 0,05 - 2 % de un agente reticulante) con vinilpirrolidona, acrilamida, metacrilamida, metacrilato de metoxietoxi, acrilato de metoxitrietilenglicol o metacrilato de metoxitrietilenglicol o en donde el HEMA está polimerizado o copolimerizado en presencia de polivinilpirrolidona, copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo u otros polímeros de vinil-lactama.

Por lo tanto, la invención se puede emplear para esterilizar lentes de contacto hidrofílicas hechas de acuerdo con lo descrito en Patente Wichterle 2.976.576; Patente Wichterle reconocida 27.401; Patente Wichterle 3.361.858; Patente Wichterle 3.476.499; Patente Isen 3.488.111; Patente

Wichterle 3.496.254; Patente Wichterle 3.499.862; Patente Shepherd 3.618.213; Patente Wichterle 3.542.907; Patente Wichterle 3.557.761; Patente Leeds 3.621.079; Patente Wichterle 3.660.545; Patente Wichterle 3.679.504; Patente Stoy 3.691.263; Patente Wichterle 3.699.089; Patente Steckler 3.532.679; Patente Seiderman 3.639.524; Patente Seiderman 3.503.942; Patente Seiderman 3.721.657; Patente Ewell 3.647.736; Patente O'Driscoll 3.700.761; Patente Stamberger 3.758.448 y Patente Stamberger 3.772.235. Las descripciones de las patentes mencionadas en éste párrafo se incorporan con fines de referencia en la presente memoria.

La combinación de la solución esterilizante de equipos médicos o dentales que contiene hipoclorito con la adición ulterior de agente neutralizante, resulta única ya que, entre otras, la capacidad de destrucción es de rápida y completamente eficaz al mismo tiempo que el hipoclorito no penetra en las lentes y no puede presentarse un daño en el tejido ocular.

El sistema esterilizante se puede formular en forma de soluciones (es decir, una solución que contiene hipoclorito y otra solución que contiene el agente reductor), tabletas, cápsulas o tabletas o cápsulas de dos componentes, dos tabletas separadas (una de ellas con el hipoclorito y la otra con el agente reductor). Si se desea, la solución de agente reductor se puede aplicar a partir de una botella comprimible cuando el hipoclorito se aplica como tableta o solución. La forma más adecuada consiste en una tableta de dos componentes, conteniendo una de las capas el hipoclorito y, si se desea, el ingrediente tampón que se disolverá instantáneamente para destruir los patógenos del ojo, y conteniendo la otra

capa, por ejemplo una capa de núcleo conteniendo el agente reductor o una capa de fondo que se disolverá una vez completada la acción bactericida del hipoclorito y reducido el hipoclorito a Cl^- . Por lo tanto, el agente reductor puede estar circundado por cualquiera de los revestimientos protectores, sensibles al agua convencionales. El revestimiento sensible al agua deberá ser suficientemente grueso para proporcionar una protección al agente reductor durante un tiempo suficiente para que el hipoclorito actúe como esterilizante.

A menos que se especifique lo contrario, todas las partes y porcentajes son en peso.

EJEMPLO 1

En éste ejemplo se utilizan dos soluciones para esterilización, conteniendo una de ellas el hipoclorito en una solución acuosa tamponada cerca de la neutralidad y conteniendo la otra el agente reductor en un exceso estequiométrico del hipoclorito en una solución acuosa que también está tamponada cerca de la neutralidad.

Se prepara una solución de 50 ppm de NaOCl en agua por dilución de una solución de NaOCl al 5 % de stock. La solución diluida se tampona a un pH de 7,4 con un tampón de KH_2PO_4 - Na_2HPO_4 (KH_2PO_4 0,008695 molar y Na_2HPO_4 0,03043 molar aproximadamente). Después de exponerse las lentes de contacto hidrofílicas (fabricadas a partir de polímeros de metacrilato de hidroxietilo disponibles en el comercio como Soflens) a la dilución de NaOCl de 50 ppm durante 30 minutos (éste tiempo se puede incrementar a una hora, tres horas o incluso más si así se desea, por ejemplo durante la noche, y también se puede reducir a 25, 20, 15, 10 ó 5 minutos a condición de que se destruyan todas las bacterias), se añaden 10 cc de una solución de

Na_2SO_3 de 400 ppm tamponada a pH 7,4 con KH_2PO_4 - Na_2HPO_4 , para destruir el cloro activo. Las lentes están dispuestas ya para colocarse en el ojo.

EJEMPLO 2

5 Se utiliza un sistema de dos pellets. Uno de ellos contiene hipoclorito de litio y tampón KH_2PO_4 - Na_2HPO_4 de modo que cuando la tableta se disuelve en agua, la composición esté cerca del punto neutro (pH 7,3 aproximadamente). La otra tableta comprende el agente reductor, por ejemplo tiosulfato

10 sódico. Se disuelve la primera tableta en agua para dar una solución tamponada cerca de la neutralidad (pH 7,3) y conteniendo 0,5 % de hipoclorito de litio. Después de unos 30 minutos, se añade la otra tableta que contiene tiosulfato sódico en una cantidad molar igual a por lo menos 0,75 moles por mol

15 de hipoclorito de litio en la solución. Esto destruye la totalidad del hipoclorito presente. Las lentes de contacto blandas (fabricadas a partir de un polímero de metacrilato de hidroxietilodisponible en el comercio como Soflens) pueden ser extraídas entonces de la solución y encontrarse listas para su utilización. En lugar de tiosulfato sódico se puede

20 utilizar una cantidad equivalente de ácido ascórbico o glucosa.

EJEMPLO 3

25 Se prepara una tableta de dos componentes de modo que la capa superior contenga el hipoclorito nodulizable (hipoclorito de litio) e ingredientes tampón (KH_2PO_4 - Na_2HPO_4) para dar una solución de hipoclorito con un pH de 7,4 cuando se disuelve en agua. El hipoclorito y el tampón se disuelven tan pronto como la tableta se coloca en el agua. Las lentes

30 de contacto blandas (Soflens) se sumergen en la solución.

La capa de fondo de la tableta contiene tiosulfato sódico rodeado por gelatina.

Una vez que se ha desintegrado la gelatina, lo cual lleva unos 30 minutos, el tiosulfato sódico se disuelve para reducir el hipoclorito activo a Cl^- y hacer que las lentes sean seguras para su posterior utilización.

EJEMPLO 4

Se prepara otra cápsula de dos componentes mediante encapsulación del tiosulfato sódico en una capa, por ejemplo de 0,1524 ml de espesor de copolímero de metacrilato de hidroxietilo/metacrilato de etilenglicol (100:0,2) y con una capa exterior de hipoclorito de litio $\text{KH}_2\text{PO}_4\text{-Na}_2\text{HPO}_4$. Cuando la cápsula se coloca en agua, el hipoclorito sódico y los tampones se disuelven instantaneamente. El agua se lixivia a través de la capa de polímero HEMA hidrofílico para alcanzar al tiosulfato sódico el cual se lixivia entonces gradualmente para reducir el hipoclorito a Cl^- . La cápsula de dos componentes se coloca en agua y se utiliza para esterilizar lentes de contacto hidrofílicas (Soflens) de modo similar al ejemplo 3. En lugar de tiosulfato sódico se puede emplear ácido ascórbico o lactosa, por ejemplo. El espesor de la capa de polímero HEMA determina la velocidad de elución del agente reductor.

EJEMPLO 5

Se repite el procedimiento del ejemplo 2, pero en lugar de esterilizar lentes de contacto se esteriliza un forceps de acero inoxidable que había sido contaminado con *S. aureus*.

En modo similar, se pueden esterilizar otros equipos médicos o quirúrgicos.

En lugar del hipoclorito de sodio o litio, se pueden utilizar otras fuentes de hipoclorito, tales como ácido N,N,N'-tricloroisocianúrico ó 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina, por ejemplo. Si se desea proteger la fuente de hipoclorito de la atmósfera hasta su utilización, se puede proporcionar un revestimiento protector externo de metilcelulosa, sucrosa u otro material inerte soluble en agua. Las tabletas que poseen el núcleo de agente reductor rodeado por un polímero hidrofílico el cual a su vez está rodeado por la fuente de hipoclorito y tampón con o sin un revestimiento exterior adicional de material inerte, se pueden preparar del modo descrito en la Patente de Shepherd No. 3.577.512 ó en la Patente de Gould 3.641.237, por ejemplo. Estas descripciones se incorporan en la presente memoria con fines de referencia.

Como se ha indicado, supra, la tableta o cápsula de dos componentes es la preferida puesto que el usuario de las lentes de contacto está libre de utilizar una pluralidad de soluciones antes de que sus lentes estén en el estado adecuado para su colocación, evitándose los problemas de estabilidad asociados con las soluciones de hipoclorito y evitando la necesidad de añadir ulteriormente la tableta de agente reductor cuando utiliza un sistema de dos tabletas.

Tal y como se utiliza en las reivindicaciones, el término tableta intenta cubrir también los términos de cápsulas y píldoras.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son sus-

ceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de patentes presentadas en Norteamérica con los nos. 431.295 de 7 de enero de 1.974 y 529.311 de 4 de diciembre de 1,974; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA ESTERILIZAR EQUIPOS MEDICOS O QUIRURGICOS, caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para esterilizar equipos médicos o quirúrgicos, caracterizado porque comprende sumergir los equipos en una solución de una fuente de hipoclorito no tóxico, utilizándose el hipoclorito en una cantidad no superior a 0,05%, basado en el peso de la solución, para destruir los microorganismos patogénicos presentes; y reducir entonces el hipoclorito a cloruro con un agente reductor no tóxico en una cantidad suficiente para reducir la totalidad del hipoclorito.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la solución se tampona a un pH de 6,5 a 8,5 con un tampón no tóxico.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la exposición de dichos equipos al hipoclorito, se efectúa durante un período de tiempo comprendido entre 5 minutos y 3 horas.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la fuente de hipoclorito es un hipoclorito de metal alcalino o alcalinoterreo.

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el hipoclorito es hipoclorito sódico.

6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el agente reductor es tiosulfato sódico.

7.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el hipoclorito es hipoclorito de litio.

5 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente reductor es tiosulfato sódico.

10 9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la fuente de hipoclorito es un compuesto N-cloro-orgánico que forma iones hipoclorito in situ cuando se disuelve en agua.

10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el agente reductor es un tiosulfato de metal alcalino o alcalinoterreo.

15 11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la etapa adicional de formar la solución añadiendo una tableta que contiene:

(1) una capa del hipoclorito en una forma en la cual se encuentra disponible inmediatamente para su solución en agua; y

20 (2) una capa del agente reductor en una forma en la cual no se disuelve en agua hasta después de que ha tenido tiempo de destruir todos los microorganismos patogénicos presentes.

25 12.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque la tableta contiene también en la capa

(1) un agente tampón para tamponar el pH entre 6,5 y 8,5.

13.- Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque el tampón es de $\text{KH}_2\text{PO}_4\text{-Na}_2\text{HPO}_4$.

30 14.- Procedimiento para esterilizar equipos médicos o quirúrgicos, tal y como queda sustancialmente descrito en

la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 OCT. 1975

NATIONAL PATENT DEVELOPMENT CORPORATION.

5

ALBERTO Y RUBEN
Firmados L. Geste Forastades

