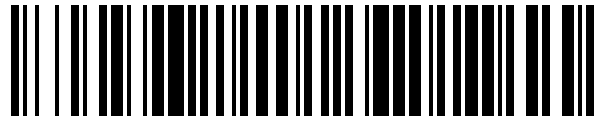


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **1 225 309**

21 Número de solicitud: 201831969

51 Int. Cl.:

C02F 101/10 (2006.01)

C02F 101/30 (2006.01)

C02F 1/66 (2006.01)

A62D 3/30 (2007.01)

12

SOLICITUD DE MODELO DE UTILIDAD

U

22 Fecha de presentación:

20.12.2018

43 Fecha de publicación de la solicitud:

21.02.2019

71 Solicitantes:

**KRZ, S.L. (100.0%)
ESTANY, 13-17, NAVE D
08038 BARCELONA ES**

72 Inventor/es:

PAMPLONA ROVIRA, Jordi

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

54 Título: **COMPOSICIÓN NEUTRALIZADORA DE DESECHOS TÓXICOS**

ES 1 225 309 U

DESCRIPCIÓN

COMPOSICIÓN NEUTRALIZADORA DE DESECHOS TÓXICOS

Campo de la invención

La presente invención se encuadra en el campo general del tratamiento de desechos tóxicos biosanitarios, y en particular se refiere a una composición neutralizadora de desechos genotóxicos y citostáticos.

Estado de la técnica

Los centros hospitalarios generan multitud de desechos que precisan una eliminación específica para garantizar una correcta salud laboral y pública. Según la ley 10/1998 de 21 de abril de residuos, éstos se clasifican en:

- residuos sanitarios asimilables a residuos municipales o de tipo I,
- residuos sanitarios no específicos o de tipo II,
- residuos sanitarios específicos o de riesgo o tipo III,
- residuos tipificados en normativas singulares o de tipo IV.

Debido a su peligrosidad, cabe destacar la manipulación y tratamiento de los residuos citostáticos, que son aquellos que contienen medicamentos citostáticos y que sus metabolitos son eliminados del organismo por excreción renal, o heces. Estas excreciones suponen un riesgo para la salud de la población no relacionada con el ámbito hospitalario debido a la posibilidad de contaminación, afectando tanto al personal manipulador, al paciente y al medio ambiente.

Los desechos genotóxicos son aquellos desechos muy peligrosos, mutágenos, teratógenos o cancerígenos, tales como los medicamentos citotóxicos utilizados para el tratamiento del cáncer, así como sus metabolitos.

Según el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo, la mayoría de este tipo de desechos, se eliminan mediante neutralización o incineración a una temperatura que pueda garantizar su destrucción.

Existe pues la necesidad de proporcionar una forma de eliminación y descontaminación de los desechos citostáticos y/o genotóxicos.

Breve descripción de la invención

La presente invención soluciona los problemas descritos en el estado de la técnica ya que proporciona una composición neutralizante de desechos citostáticos y/o genotóxicos.

5 Así pues, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición para la neutralización de desechos tóxicos (de aquí en adelante, composición de la presente invención) que comprende:

- hipoclorito sódico,
- N-óxido de N,N-dimetiltetradecilamina,
- sodio Lauril sarcosinato,
- 10 – aminas, C12-14- alquildimetil, n-oxidos,
- p-cumensulfonato sódico,
- ácido fosfónico modificado
- nitriloacetato trisódico,
- dimetilsulfóxido,
- 15 – sosa cáustica
- agua

En una realización más en particular, los componentes de la composición de la presente invención se encuentran comprendidos en los siguientes porcentajes en peso:

- 42-48.2% en peso de hipoclorito sódico,
- 20 – 3.7-4.2% en peso de N-óxido de N,N-dimetiltetradecilamina,
- 1.2-1.4% en peso de sodio Lauril sarcosinato,
- 1.2-1.4% en peso de aminas, C12-14- alquildimetil, n-oxidos,
- 0.4-0.5% en peso de p-cumensulfonato sódico,
- 2.8-3.1% en peso de ácido fosfónico modificado
- 25 – 3.2-3.7% en peso de nitriloacetato trisódico,
- 0.2-0.3% en peso de dimetilsulfóxido,
- 3.7-4.2% en peso de sosa cáustica,
- 34-38.6% en peso de agua.

En una realización más en particular, los componentes de la composición de la presente invención se encuentran en los siguientes porcentajes en peso:

- 45.55% en peso de hipoclorito sódico,
- 4.01% en peso de N-óxido de N,N-dimetiltetradecilamina,
- 5 – 1.33% en peso de sodio Lauril sarcosinato,
- 1.33% en peso de aminas, C12-14- alquildimetil, n-oxidos,
- 0.5% en peso de p-cumensulfonato sódico,
- 3% en peso de ácido fosfónico modificado
- 3.5% en peso de nitriloacetato trisódico,
- 10 – 0.3% en peso de dimetilsulfóxido,
- 4% en peso de sosa cáustica,
- 36.48% en peso de agua.

En una realización más en particular, los desechos tóxicos que neutraliza la composición de la presente invención son desechos genotóxicos y/o citostáticos. Más en particular, los desechos genotóxicos y/o citostáticos son seleccionados entre agentes antineoplásicos que actúan sobre el ADN, antimetabolitos análogos a la pirimidina, agentes intercalantes del ADN, taxanos, agentes que actúan sobre la mitosis, agentes que actúan sobre el sistema inmunitario. Más en particular, los desechos tóxicos son seleccionados de entre fluorouracilo y paclitaxel. de entre fluorouracilo, paclitaxel, gemcitabina, bevacizumab, irinotecan, cisplatino, cetuximab, trastuzumab, carboplatino, oxaliplatino, doxorubicina, paclitaxel/albúmina y/o mezclas de los mismos.

Descripción de las figuras

- La figura 1 muestra el cromatograma iónico total para una disolución de paclitaxel a 10µg/L.
- 25 La figura 2 muestra el cromatograma iónico total para una disolución de fluorouracilo a 10µg/L.

Descripción detallada de la invención

- 30 *Ejemplo 1: Preparación de la composición de la presente invención*

Se prepararon 1000 g de la composición de la presente invención, en un reactor de fabricación pequeño, para ello, en primer lugar se introdujeron en el reactor, 455 g de hipoclorito sódico, y a continuación se añadieron 40.1 g de N-óxido de N,N-dimetiltetradecilamina, 13.3 de sodio Lauril sarcosinato, 13.3 g de aminas, C12-14-
5 alquildimetil, n-oxidos, 5 g de p-cumensulfonato sódico, 30 g de ácido fosfónico modificado, 35 g de nitriloacetato trisódico, 3 g de dimetilsulfóxido, y 40 g de sosa cáustica, se mantuvo en agitación durante 10 minutos y se añadieron 364.8 g de agua desionizada.

*Ejemplo 2: Neutralización del compuesto paclitaxel con la composición de la presente
10 invención.*

La evaluación de la efectividad de la composición de la presente invención tal y como fue preparada según el ejemplo 1, se estudió sobre una disolución que contenía 2 litros de agua a la que se añadió 50 mL de la composición de la presente invención y 5 mL de una disolución de paclitaxel (European Pharmacopoeia, Strasbourg, France, pureza > 99.9%) de
15 concentración 6 mg/mL. La disolución así preparada se agitó durante 15 minutos, se diluyó 10 veces con una disolución metanol:agua (50:50 v/v) e inmediatamente se procedió a su análisis cromatográfico (figura 1).

Los resultados obtenidos fueron:

- Concentración inicial de paclitaxel en la mezcla de neutralización (2.055 L): 14.60
20 mg/L. Este valor es teórico y se dedujo teniendo en cuenta la concentración indicada en el vial de paclitaxel Accord suministrado y el volumen de agua y de la composición de la presente invención usado en el medio de reacción.
- Concentración final de paclitaxel en la mezcla de neutralización (2.055 L): 0.27 mg/L.

Teniendo en cuenta estos datos, el porcentaje de neutralización de paclitaxel en las
25 condiciones indicadas es del 98.1 %

Para llevar a cabo el ejemplo 2, se utilizaron los siguientes reactivos y equipos:

Patrones: Paclitaxel: European Pharmacopoeia (Strasbourg, France), pureza > 99.9%.

Reactivos:

- Metanol: Honeywell (Morriston, NJ, EE.UU.), de calidad HPLC y pureza > 99.9%.
- 30 - Ácido fórmico, calidad LC-MS: Fisher Scientific (Belgium)
- Formiato de amonio, Fluka (Steinheim, Alemania)

- Vial de 5 mL de concentrado para solución de perfusión de paclitaxel (Accord Healthcare S. L. U., Barcelona, España) de 6 mg/mL
- Disolución de la presente invención según el ejemplo 1

Materiales y equipos

- 5 - Cromatógrafo de líquidos: HPLC Agilent series 1290 RRLC (Agilent, Santa Clara, CA, USA) equipado con una bomba binaria (G4220A) y automuestreador termostatzado (G1330B).
- Espectrómetro de masas: Espectrómetro de masas triple cuadrupolo de Agilent (6460 A) con fuente de ionización por electronebulización (ESI) (G1958-65138).
- 10 - Columna Zorbax Plus C18 (100 x 2.1 mm, 1.8 μ m de tamaño de partícula) de Agilent.
- Software *MassHunter* de Agilent para la optimización, caracterización y tratamiento de datos.

La determinación cromatográfica se llevó a cabo empleando una fase móvil binaria con metanol, conteniendo 0.1% ácido fórmico, (eluyente A) y una solución acuosa 5 mM de formiato de amonio (eluyente B). El gradiente de elución empleado se muestra en la Tabla 1.

Tiempo (min)	% A	% B
0,00	25	75
3,75	100	0
6,50	25	75
7,50	25	75

Tabla 1: gradiente de elución.

Durante todo el análisis se mantuvo un flujo constante de 0.2 mL/min. El volumen de inyección fue de 5 μ L y la temperatura de la columna se mantuvo a 25 °C.

El paclitaxel se ionizó en modo ESI positivo, y se detectó empleando la monitorización de reacciones múltiples (MRM). La temperatura del gas de la fuente y la temperatura del gas de secado fueron 325 °C y 400 °C, respectivamente con flujos de 5 L/min y 11 L/min, respectivamente. La presión del nebulizador fue de 45 psi. El voltaje del capilar y del cono se mantuvieron a 3500 V y 500 V, respectivamente. El tiempo de retención y los parámetros MS/MS se muestran en la Tabla 2.

Compuesto	Tiempo de retención (min)	Ion precursor (m/z)	Ion producto(m/z)
Paclitaxel	4,95	854,5 (105) ^a	286,2 (7) ^b
			509,3 (17)
			551,4 (5)
			569,4 (6)

Tabla 2: Parámetros cromatográficos y del MS/MS

^a Voltaje del fragmentador (V); ^b Energía de colisión (eV)

Los datos del ejemplo 2, muestran que la composición de la presente invención, neutraliza más del 98% del producto citostático tras 15 minutos de actuación.

5

Ejemplo 3: Neutralización del compuesto fluorouracilo con la composición de la presente invención.

La evaluación de la efectividad de la composición de la presente invención tal y como fue preparada según el ejemplo 1, se estudió sobre una disolución que contenía 2 litros de agua a la que se añadió 50 mL de la composición de la presente invención y una disolución de fluorouracilo de concentración 50 mg/ml. La disolución así preparada se agitó durante 15 minutos, se diluyó 10 veces con una disolución acetonitrilo: agua (50:50 v/v) e inmediatamente se procedió a su análisis cromatográfico (figura 2).

Los resultados obtenidos fueron:

- 15
- Concentración inicial de fluorouracilo en la mezcla de neutralización (2.055 L): 121.66 mg/L. Este valor es teórico y ha sido deducido teniendo en cuenta la concentración indicada en el vial de fluorouracilo Accord suministrado y el volumen de agua y de la composición de la presente invención usado en el medio de reacción.
 - Concentración final de fluorouracilo en la mezcla de neutralización (2.055 L): <LOQ (LOQ= 0.010 mg/L).
- 20

Teniendo en cuenta estos datos, el porcentaje de neutralización de fluorouracilo en las condiciones indicadas es > 99.9 %.

Para llevar a cabo el ejemplo 3, se utilizaron los siguientes reactivos y equipos:

Patrones: Fluorouracilo: European Pharmacopoeia (Strasbourg, France), pureza > 99.9%.

25 Reactivos:

- Acetonitrilo: Honeywell (Morriston, NJ, EE.UU.), de calidad HPLC y pureza > 99.9%.
 - Ácido fórmico, calidad LC-MS: Fisher Scientific (Geel, Bélgica)
 - Vial de 100 mL de concentrado para solución de perfusión de fluorouracilo (Accord Healthcare S. L. U., Barcelona, España) de 50 mg/mL
- 5 – Disolución de la presente invención según el ejemplo 1

Materiales y equipos

- Cromatógrafo de líquidos: HPLC Agilent series 1290 RRLC (Agilent, Santa Clara, CA, USA) equipado con una bomba binaria (G4220A) y automuestreador termostatzado (G1330B).
- 10 – Espectrómetro de masas: Espectrómetro de masas triple cuadrupolo de Agilent (6460 A) con fuente de ionización por electronebulización (ESI) (G1958-65138).
- Columna Zorbax Plus C18 (100 x 2.1 mm, 1.8 µm de tamaño de partícula) de Agilent.

La determinación cromatográfica se lleva a cabo empleando una fase móvil binaria con acetonitrilo (eluyente A) y una solución acuosa 0.1 % de ácido fórmico (eluyente B). El gradiente de elución empleado se muestra en la Tabla 3.

15

Tiempo (min)	% A	% B
0,00	10	90
3,75	100	0
6.00	100	0
6,50	10	90
7,50	10	90

Tabla 3: gradiente de elución.

Durante todo el análisis se mantuvo un flujo constante de 0.2 mL/min. El volumen de inyección fue de 5 µL y la temperatura de la columna se mantuvo a 25 °C.

El fluorouracilo se ionizó en modo ESI negativo y se detectó empleando la monitorización de reacciones múltiples (MRM). La temperatura del gas de la fuente y la temperatura del gas de secado fueron 325°C y 400°C, respectivamente con flujos de 5 L/min y 11 L/min, respectivamente. La presión del nebulizador fue de 45 psi. El voltaje del capilar y del cono se mantuvieron a 3500 V y 500 V, respectivamente. El tiempo de retención y los parámetros MS/MS se muestran en la Tabla 4.

20

25

Compuesto	Tiempo de retención	Ion precursor (m/z)	Ion producto(m/z)
-----------	---------------------	---------------------	-------------------

	(min)		
Fluorouracilo	1,57	129,1 (85) ^a	85,9 (15) ^b
			59,0 (35)

Tabla 4: Parámetros cromatográficos y del MS/MS

^a Voltaje del fragmentador (V); ^b Energía de colisión (eV)

Los datos del ejemplo 3, muestran que la composición de la presente invención, neutraliza totalmente el producto citostático tras 15 minutos de actuación.

REIVINDICACIONES

1. Composición para la neutralización de desechos tóxicos que comprende:

- 5 – hipoclorito sódico,
- N-óxido de N,N-dimetiltetradecilamina,
- sodio Lauril sarcosinato,
- aminas, C12-14- alquildimetil, n-oxidos,
- p-cumensulfonato sódico,
- 10 – ácido fosfónico modificado
- nitriloacetato trisódico,
- dimetilsulfóxido,
- sosa cáustica
- agua
- 15 2. Composición para la neutralización de desechos tóxicos según la reivindicación 1, caracterizada por que los componentes se encuentran comprendidos en los siguientes porcentajes en peso:
 - 42-48.2% en peso de hipoclorito sódico,
 - 3.7-4.2% en peso de N-óxido de N,N-dimetiltetradecilamina,
 - 20 – 1.2-1.4% en peso de sodio Lauril sarcosinato,
 - 1.2-1.4% en peso de aminas, C12-14- alquildimetil, n-oxidos,
 - 0.4-0.5% en peso de p-cumensulfonato sódico,
 - 2.8-3.1% en peso de ácido fosfónico modificado
 - 3.2-3.7% en peso de nitriloacetato trisódico,
 - 25 – 0.2-0.3% en peso de dimetilsulfóxido,
 - 3.7-4.2% en peso de sosa cáustica,

- 34-38.6% en peso de agua.

3. Composición para la neutralización de desechos tóxicos según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, caracterizada por que los componentes se encuentran en los siguientes porcentajes en peso:

5

- 45.55% en peso de hipoclorito sódico,
- 4.01% en peso de N-óxido de N,N-dimetiltetradecilamina,
- 1.33% en peso de sodio Lauril sarcosinato,
- 1.33% en peso de aminas, C12-14- alquildimetil, n-óxidos,
- 10 - 0.5% en peso de p-cumensulfonato sódico,
- 3% en peso de ácido fosfónico modificado
- 3.5% en peso de nitriloacetato trisódico,
- 0.3% en peso de dimetilsulfóxido,
- 4% en peso de sosa cáustica,
- 15 - 36.48% en peso de agua.

4. Composición para la neutralización de desechos tóxicos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde los desechos tóxicos son desechos genotóxicos y/o citostáticos.

20

5. Composición para la neutralización de desechos tóxicos según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde los desechos son seleccionados de entre fluorouracilo, paclitaxel, gemcitabina, bevacizumab, irinotecan, cisplatino, cetuximab, trastuzumab, carboplatino, oxaliplatino, doxorubicina, paclitaxel/albúmina y/o mezclas de los mismos.

Fig. 1

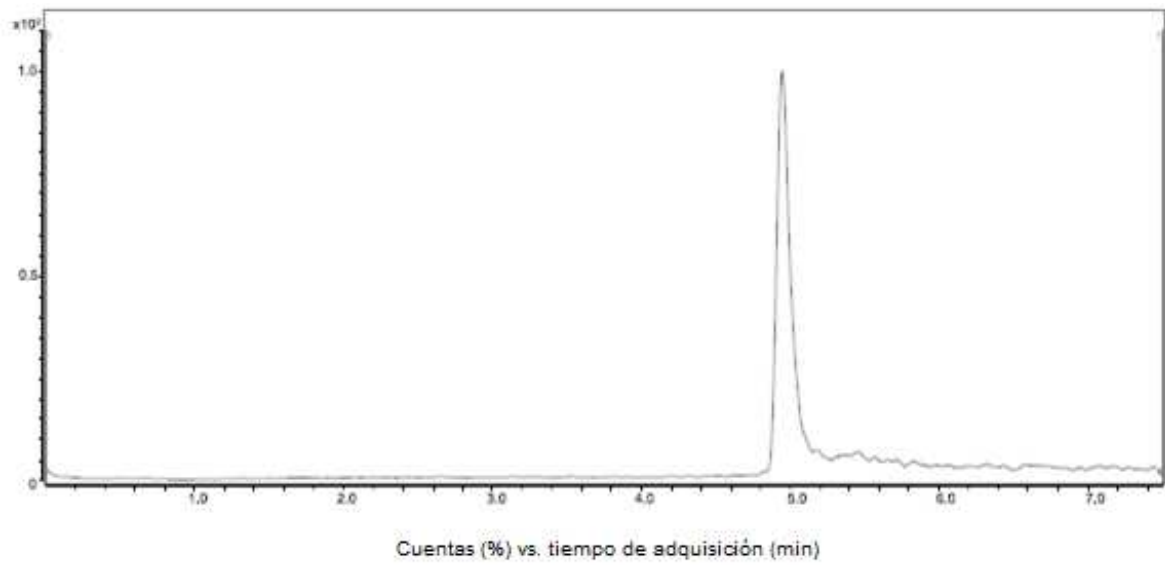


Fig. 2

