

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 927 706**

51 Int. Cl.:

G21G 4/08 (2006.01)

G21G 1/00 (2006.01)

A61L 2/07 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.01.2017 PCT/US2017/014277**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.11.2017 WO17192190**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.01.2017 E 17745537 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.09.2022 EP 3453032**

54 Título: **Sistemas y métodos para esterilizar conjuntos de columna de generador de radionucleidos sellados**

30 Prioridad:

04.05.2016 US 201662331616 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.11.2022

73 Titular/es:

**CURIUM US LLC (100.0%)
111 Westport Plaza, Suite 800
St. Louis, MO 63146, US**

72 Inventor/es:

**SPETH, ANDREW D.;
SPINELLI, MARK A. SR.;
WEHMER, GREGORY P. y
PETROFSKY, BRYAN S.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 927 706 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistemas y métodos para esterilizar conjuntos de columna de generador de radionucleidos sellados

5 Campo

El campo de la divulgación se relaciona, en general, con los generadores de radionucleidos y, más particularmente, con los sistemas y métodos para esterilizar conjuntos de columna de generador de radionucleidos sellados.

10 Antecedentes

El material radiactivo se usa en medicina nuclear con fines diagnósticos y terapéuticos inyectando al paciente una pequeña dosis del material radiactivo, que se concentra en ciertos órganos o regiones del paciente. Los materiales radiactivos que normalmente se usan para la medicina nuclear incluyen tecnecio-99m ("Tc-99m"), indio-111m ("In-111m"), talio-201 y estroncio-87m, entre otros.

Dichos materiales radiactivos pueden producirse usando un generador de radionucleidos. Los generadores de radionucleido incluyen, en general, una columna que tiene un medio para retener un radionucleido padre de vida prolongada que se desintegra espontáneamente en un radionucleido hijo que tiene una vida media relativamente corta. La columna puede incorporarse a un conjunto de columna que tiene un puerto de salida en forma de aguja que recibe un vial vacío para extraer solución salina u otro líquido eluyente, proporcionado a un puerto de entrada en forma de aguja, a través de una ruta de flujo del conjunto de columna, incluyendo la propia columna. Este líquido puede eluir y liberar el radionucleido hijo de la columna y al vial evacuado para su uso posterior en aplicaciones de formación de imágenes médicas nucleares, entre otros usos.

Antes de su uso en aplicaciones médicas, los generadores de radionucleidos se esterilizaban de tal manera que cuando el eluyente estéril se eluía a través del dispositivo, la elución resultante también es estéril y adecuada para su inyección en un paciente. Al menos algunos métodos de esterilización conocidos usan un conjunto de columna ventilada para el proceso de esterilización. El uso de conjuntos de columna ventilada aumenta los riesgos del material radiológico (por ejemplo, vapor radiológicamente contaminado) que se libera del conjunto de columna y la humedad generada durante el proceso de esterilización que vuelve a entrar en la línea de fluido del conjunto de columna. En algunos casos, se usan tapas o cubiertas ventiladas para cubrir el puerto de salida de los conjuntos de elución para impedir que la humedad vuelva a entrar en el conjunto de columna. Dichas tapas pueden aumentar el coste y la complejidad del proceso de esterilización. Por consiguiente, existe la necesidad de sistemas y métodos mejorados para esterilizar conjuntos de columna de generador de radionucleidos.

El documento US3970583A divulga un método para esterilizar un conjunto de columna que incluye una columna que tiene aberturas de entrada y salida, un interior que contiene un medio de retención y un isótopo padre, tal como el Mo-99m. Después de lavar abundantemente la columna con una solución salina isotónica, las aberturas de entrada y salida se cierran con tapones de goma y el generador se esteriliza en un autoclave a 120 °C.

El documento US20140161665A1 divulga un método para producir un conjunto de columna terminalmente estéril de un generador de radionucleidos. El conjunto de columna tiene un radionucleido padre de vida prolongada que produce un radionucleido hijo de vida relativamente corta, un puerto de entrada en comunicación de fluidos con la columna y un puerto de salida en comunicación de fluidos con la columna, incluyendo el puerto de salida una abertura de ventilación que proporciona acceso de fluidos a la columna. El método comprende colocar el conjunto de columna en una orientación con la abertura de ventilación orientada hacia abajo para evitar que el condensado entre en la abertura de ventilación desde arriba. Se coloca una cubierta de salida sobre el puerto de salida y el conjunto de columna se expone al vapor para su esterilización. Durante la esterilización por vapor a temperatura y presión elevadas, la cubierta de salida evita que entre humedad en la columna.

Esta sección de Antecedentes tiene como objetivo presentar al lector diversos aspectos de la técnica que pueden estar relacionados con diversos aspectos de la presente divulgación, que se describen y/o reivindican a continuación. Se cree que esta exposición es útil para proporcionar al lector información de antecedentes para facilitar una mejor comprensión de los diversos aspectos de la presente divulgación. Por consiguiente, debería entenderse que estas declaraciones deben leerse a la luz de esto y no como admisiones de la técnica anterior.

Breve resumen

Un aspecto es un método para esterilizar un conjunto de columna dentro de una cámara de esterilización de un esterilizador, incluyendo el conjunto de columna una columna que tiene un interior que contiene un medio de retención y un radionucleido padre retenido por el medio de retención. Un puerto de entrada está en comunicación de fluidos con el interior de la columna y un puerto de salida está en comunicación de fluidos con el interior de la columna. El método incluye sellar al menos uno del puerto de entrada y el puerto de salida para formar un conjunto de columna sellado de tal manera que se evite la comunicación de fluidos con el interior de la columna a través de tanto el puerto de entrada como el puerto de salida; esterilizar el conjunto de columna sellado, por exposición a una

mezcla de vapor-aire que incluye vapor y aire comprimido, para formar un conjunto de columna terminalmente esterilizado; y controlar la velocidad a la que se introduce aire comprimido en la cámara de esterilización para mantener una presión parcial dentro de la cámara de esterilización sustancialmente igual a una presión parcial dentro del conjunto de columna sellado.

5 En otro aspecto, un sistema incluye un esterilizador que define una cámara de esterilización, y un conjunto de columna sellado está dispuesto dentro de la cámara de esterilización. El conjunto de columna incluye una columna que tiene un interior que contiene un medio de retención y un radionucleido padre retenido por el medio de retención y una ruta de flujo de elución que incluye una línea de entrada y una línea de salida. Cada una de las líneas de
10 entrada y salida está en comunicación de fluidos con el interior de la columna. La ruta de flujo de elución está completamente sellado de tal manera que se evita el flujo de fluido a través del interior de la columna.

El sistema incluye además un generador de vapor, un compresor, una primera válvula conectada entre el generador de vapor y la cámara de esterilización, una segunda válvula conectada entre el compresor y la cámara de
15 esterilización, un controlador conectado a cada una de la primera válvula y la segunda válvula para controlar el suministro de vapor y aire comprimido, respectivamente, en la cámara de esterilización; un sensor de temperatura conectado al esterilizador para medir la temperatura dentro de la cámara de esterilización y un sensor de presión conectado al esterilizador para medir la presión dentro de la cámara de esterilización; en donde el controlador está configurado para controlar la velocidad a la que se introducen aire comprimido y vapor en la cámara de esterilización
20 basándose en la temperatura y la presión dentro de la cámara de esterilización y basándose en una presión parcial dentro del conjunto de columna sellado.

Existen diversos refinamientos de las características señaladas en relación con los aspectos mencionados anteriormente. También pueden incorporarse características adicionales en los aspectos mencionados
25 anteriormente. Estos refinamientos y características adicionales pueden existir individualmente o en cualquier combinación. Por ejemplo, diversas características expuestas a continuación en relación con cualquiera de las realizaciones ilustradas pueden incorporarse en cualquiera de los aspectos descritos anteriormente, solos o en cualquier combinación.

30 **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es una vista esquemática de un sistema para producir generadores de radionucleidos.

35 La figura 2 es una vista en perspectiva de un conjunto de columna de un generador de radionucleidos.

La figura 3 es una vista en perspectiva de un conjunto de columna terminalmente esterilizado completamente sellado.

40 La figura 4 es una vista en perspectiva de dos esterilizadores de autoclave de ejemplo adecuados para su uso en el sistema de la figura 1.

La figura 5 es una vista esquemática de uno de los esterilizadores de autoclave de la figura 4 conectado a un controlador.

45 La figura 6 es un diagrama de bloques del controlador mostrado en la figura 5.

Los caracteres de referencia correspondientes indican partes correspondientes a lo largo de las diversas vistas de los dibujos.

50 **Descripción detallada**

La figura 1 es una vista esquemática de un sistema 100 para fabricar generadores de radionucleidos. El sistema 100
mostrado en la figura 1 puede usarse para producir diversos generadores de radionucleidos, incluyendo, por ejemplo y sin limitación, generadores de tecnecio, generadores de indio y generadores de estroncio. El sistema 100 de la
55 figura 1 es especialmente adecuado para producir generadores de tecnecio. Un generador de tecnecio es un fármaco y dispositivo farmacéutico que se usa para crear soluciones inyectables estériles que contienen Tc-99m, un agente usado en diagnóstico por formación de imágenes con una vida media radiológica relativamente corta de 6 horas, permitiendo que el Tc-99m se elimine relativamente rápido del tejido humano. El Tc-99m se "genera" a través de la descomposición natural del molibdeno ("Mo-99"), que tiene una vida media de 66 horas, lo que es deseable
60 debido a que le proporciona al generador una vida útil relativamente larga de dos semanas. Durante la operación del generador (es decir, elución con una solución salina), el Mo-99 permanece unido químicamente a un lecho de alúmina central (es decir, un medio de retención) empaquetado dentro de la columna del generador, mientras el Tc-99m se lava libremente en un vial de elución, listo para su inyección en un paciente. Si bien el sistema 100 se describe en el presente documento haciendo referencia a los generadores de tecnecio, se entiende que el sistema
65 100 puede usarse para producir generadores de radionucleidos distintos de los generadores de tecnecio.

Como se muestra en la figura 1, el sistema 100 incluye, en general, una pluralidad de estaciones. En la realización de ejemplo, el sistema 100 incluye una estación de carga de cofres 102, una estación de formulación 104, una estación de activación 106, una estación de llenado/lavado 108, una estación de carga de ensayo/autoclave 110, una estación de autoclave 112, una estación de descarga de autoclave 114, una estación de pruebas de control de calidad 116, una estación de protección 118 y una estación de embalaje 120.

La estación de carga de cofres 102 está configurada para recibir y manipular cofres o contenedores de material radiactivo, tal como un radionucleido padre, y transferir el material radiactivo a la estación de formulación 104. El material radiactivo puede transportarse en recipientes de contención secundaria y contenedores blindados que deben retirarse de un cofre exterior antes de la formulación. La estación de carga de cofres 102 incluye herramientas y mecanismos adecuados para extraer recipientes y contenedores blindados de contención secundaria de los cofres exteriores, así como trasladar contenedores blindados a la celda de formulación. Los dispositivos adecuados que pueden usarse en la estación de carga de cofres 102 incluyen, por ejemplo y sin limitación, unos telemanipuladores 122.

En la estación de formulación 104, la materia prima radiactiva (es decir, Mo-99) se somete a pruebas de control de calidad, tratada químicamente si es necesario, y a continuación se ajusta el pH mientras se diluye la materia prima radiactiva a una concentración objetivo final deseada. El material radiactivo formulado se almacena en un recipiente de contención adecuado (por ejemplo, dentro de la estación de formulación 104).

Los conjuntos de columna que contienen una columna de medio de retención (por ejemplo, alúmina) se activan en la estación de activación 106 para facilitar la unión del material radiactivo formulado con el medio de retención. En algunas realizaciones, los conjuntos de columna se activan eluyendo los conjuntos de columna con un volumen adecuado de HCl a un nivel de pH adecuado. Los conjuntos de columna se mantienen durante un tiempo de espera mínimo antes de cargar los conjuntos de columna con el radionucleido padre.

Después de la activación, los conjuntos de columna se cargan en la estación de llenado/lavado 108 usando un mecanismo de transferencia adecuado (por ejemplo, un cajón de transferencia). A continuación, cada conjunto de columna se carga con el radionucleido padre eluyendo la solución radiactiva formulada (por ejemplo, Mo-99) desde la estación de formulación 104 a través de conjuntos de columna individuales usando sistemas de manejo de líquidos adecuados (por ejemplo, bombas, válvulas, etc.). El volumen de solución radiactiva formulada eluido a través de cada conjunto de columna sellado se basa en la actividad Curie (Ci) deseada para el conjunto de columna sellado correspondiente. El volumen eluido a través de cada conjunto de columna sellado es equivalente a la actividad Ci total identificada en el momento de la calibración del conjunto de columna. Por ejemplo, si un volumen de Mo-99 formulado necesario para hacer un generador de 1,0 Ci (en el momento de la calibración) es 'X', el volumen necesario para hacer un generador de 19,0 Ci es simplemente 19 veces X. Después de un tiempo de espera mínimo, los conjuntos de columna cargados se eluyen con un volumen y una concentración adecuados de ácido acético, seguido de una elución con un volumen y una concentración adecuados de solución salina para "lavar" los conjuntos de columna. Los conjuntos de columna se mantienen durante un tiempo de espera mínimo antes de realizar ensayos en los conjuntos de columna.

Los conjuntos de columna cargados y lavados se transfieren a continuación a la estación de carga de ensayo/autoclave 110, en donde se toman ensayos de cada conjunto de columna para comprobar la cantidad de radionucleidos padre e hijo producidos durante la elución. Cada conjunto de columna se eluye con un volumen adecuado de solución salina y la solución resultante se analiza para verificar los niveles de radionucleidos padre e hijo en el ensayo. Cuando el material radiactivo es Mo-99, las eluciones se analizan tanto para Tc-99m como para Mo-99. Los conjuntos de columna que tienen un ensayo de radionucleido hijo (por ejemplo, Tc-99m) que se encuentra fuera de un cálculo de intervalo aceptable se rechazan. Los conjuntos de columna que tienen un radionucleido padre (por ejemplo, Mo-99) que supera un límite máximo aceptable también se rechazan.

Después del proceso de ensayo, las tapas de punta se aplican al puerto de salida y al puerto de llenado del conjunto de columna sellado. Los conjuntos de columna pueden proporcionarse con tapas de punta ya aplicada en el puerto de entrada. Si el conjunto de columna no se proporciona con una tapa de punta preaplicada al puerto de entrada, puede aplicarse una tapa de punta antes de, después de o al mismo tiempo que se aplican tapas de punta al puerto de salida y al puerto de llenado. A continuación, los conjuntos de columna con tapa de punta ensayados se cargan en un esterilizador de autoclave 124 localizado en la estación de autoclave 112 para la esterilización terminal. Los conjuntos de columna sellados se someten a un proceso de esterilización en autoclave dentro de la estación de autoclave 112 para producir conjuntos de columna terminalmente esterilizados.

Después del ciclo de esterilización en autoclave, los conjuntos de columna se descargan desde la estación de autoclave 112 a la estación de descarga de autoclave 114. A continuación, los conjuntos de columna se transfieren a la estación de protección 118 para su protección.

Algunos de los conjuntos de columna se transfieren a la estación de pruebas de control de calidad 116 para un control de calidad. En la realización de ejemplo, la estación de pruebas de control de calidad 116 incluye un aislador de prueba de QC que se desinfecta antes de la prueba de control de calidad y se mantiene a una presión positiva y

un entorno de sala limpia de grado A para minimizar las posibles fuentes de contaminación. Los conjuntos de columna se eluyen asépticamente para el muestreo de QC en proceso y se someten a pruebas de esterilidad dentro del aislador de la estación de pruebas de control de calidad 116. Las tapas de punta se vuelven a aplicar a las agujas de entrada y salida de los conjuntos de columna antes de que los conjuntos de columna se transfieran de nuevo a la estación de descarga de autoclave 114.

El sistema 100 incluye un mecanismo de transferencia adecuado para transferir conjuntos de columna desde la estación de descarga de autoclave 114 (que se mantiene a un diferencial de presión negativa, entorno de sala limpia de grado B) al aislador de la estación de pruebas de control de calidad 116. En algunas realizaciones, los conjuntos de columna sometidos a pruebas de control de calidad pueden transferirse desde la estación de pruebas de control de calidad 116 de vuelta a la estación de descarga de autoclave 114 y pueden volver a esterilizarse y volver a probarse o volver a esterilizarse y empaquetarse para su envío. En otras realizaciones, los conjuntos de columna se desechan después de someterse a pruebas de control de calidad.

En la estación de protección 118, los conjuntos de columna de la estación de descarga de autoclave 114 se inspeccionan visualmente para detectar la presencia de piezas de cierre del recipiente y, a continuación, se colocan dentro de un recipiente de protección contra la radiación (por ejemplo, una clavija de plomo). El recipiente de protección contra la radiación se inserta en una caja fuerte apropiada construida con material de protección contra la radiación adecuado (por ejemplo, plomo, tungsteno o uranio empobrecido). A continuación, los conjuntos de columna protegidos se liberan de la estación de protección 118.

En la estación de embalaje 120, los conjuntos de columna protegidos de la estación de protección 118 se colocan en cubos preetiquetados con las etiquetas reglamentarias adecuadas (por ejemplo, FDA). También se imprime una etiqueta que identifica de manera única a cada generador y se aplica a cada cubo. A continuación, se aplica una capota a cada cubo. A continuación se aplica un asa a cada capota.

El sistema 100 puede incluir, en general, cualquier sistema y dispositivo de transporte adecuado para facilitar la transferencia de conjuntos de columna entre estaciones. En algunas realizaciones, por ejemplo, cada una de las estaciones incluye al menos un telemanipulador 122 para permitir que un operario esté fuera del entorno de celda caliente (es decir, dentro de la sala o laboratorio circundante) para manipular y transferir conjuntos de columna dentro del entorno de celda caliente. Es más, en algunas realizaciones, el sistema 100 incluye un sistema de transporte para transportar automáticamente conjuntos de columna entre las estaciones y/o entre las subestaciones dentro de una o más de las estaciones (por ejemplo, entre una subestación de llenado y una subestación de lavado dentro de la estación de llenado/lavado 108).

En la realización de ejemplo, algunas estaciones del sistema 100 incluyen y/o están encerradas dentro de una cámara de contención de radiación nuclear protegida, también denominada en el presente documento "celda caliente". Las celdas calientes incluyen, en general, un recinto construido con material de protección contra la radiación nuclear diseñado para proteger el entorno circundante de la radiación nuclear. Los materiales de protección adecuados a partir de los que pueden construirse celdas calientes incluyen, por ejemplo y sin limitación, plomo, uranio empobrecido y tungsteno. En algunas realizaciones, las celdas calientes están construidas con paredes de plomo revestidas de acero que forman un prisma de forma cúbica o rectangular. En algunas realizaciones, una celda caliente puede incluir una ventana de visualización construida con un material de protección transparente. Los materiales adecuados a partir de los que pueden construirse ventanas de visualización incluyen, por ejemplo y sin limitación, vidrio de plomo. En la realización de ejemplo, cada una de las estaciones de carga de cofres 102, la estación de formulación 104, la estación de llenado/lavado 108, la estación de carga de ensayo/autoclave 110, la estación de autoclave 112, la estación de descarga de autoclave 114 y la estación de protección 118 incluyen y/o están encerradas dentro de una celda caliente.

En algunas realizaciones, una o más de las estaciones se mantienen en un cierto grado de sala limpia (por ejemplo, Grado B o Grado C). En la realización de ejemplo, las celdas calientes pre-autoclave (es decir, la estación de carga de cofres 102, la estación de formulación 104, la estación de llenado/lavado 108, la estación de carga de ensayo/autoclave 110) se mantienen en un entorno de sala limpia de Grado C, y la celda o estación de descarga de autoclave 114 se mantiene en un entorno de sala limpia de Grado B. La estación de protección 118 se mantiene en un entorno de sala limpia de Grado C. Las estaciones de embalaje 120 se mantienen en un entorno de sala limpia de Grado D. A menos que se indique lo contrario, las referencias a clasificaciones de salas limpias se refieren a clasificaciones de salas limpias de acuerdo con el Anexo 1 de las directrices de la Unión Europea sobre Buenas prácticas de fabricación.

Aún más, la presión dentro de una o más estaciones del sistema 100 puede controlarse a un diferencial de presión negativo o positivo con respecto al entorno circundante y/o con respecto a celdas o estaciones adyacentes. En algunas realizaciones, por ejemplo, todas las celdas calientes se mantienen a una presión negativa con respecto al entorno circundante. Es más, en algunas realizaciones, el aislador de la estación de pruebas de control de calidad 116 se mantiene a una presión positiva con respecto al entorno circundante y/o con respecto a las estaciones adyacentes del sistema 100 (por ejemplo, con respecto a la estación de descarga de autoclave 114).

La figura 2 es una vista en perspectiva de un conjunto de columna 200 de elución de ejemplo que puede producirse con el sistema 100. Como se muestra en la figura 2, el conjunto de columna 200 incluye una columna de elución 202 conectada de manera fluida en un extremo superior 204 a un puerto de entrada 206 y un puerto de carga 208 a través de una línea de entrada 210 y una línea de carga 212, respectivamente. Un puerto de ventilación 214 que se comunica de manera fluida con un respiradero de eluyente 216 a través de un conducto de ventilación 218 se coloca junto al puerto de entrada 206 y puede, en operación, proporcionar un respiradero a un vial o botella de eluyente conectado al puerto de entrada 206. El conjunto de columna 200 también incluye un puerto de salida 220 que está conectado de manera fluida a un extremo inferior 222 de la columna 202 a través de una línea de salida 224. Un conjunto de filtro 226 está incorporado en la línea de salida 224. La columna 202 define un interior de columna que incluye un medio de retención (por ejemplo, perlas de alúmina, no mostradas). Como se ha descrito anteriormente, durante la producción del conjunto de columna 200, la columna 202 se carga a través del puerto de carga 208 con un material radiactivo, tal como el molibdeno-99, que se retiene con el interior de la columna 202 por el medio de retención. El material radiactivo retenido por el medio de retención también se denomina en el presente documento "radionucleido padre".

Durante el uso del conjunto de columna 200, un vial de eluyente (no mostrado) que contiene un fluido eluyente (por ejemplo, una solución salina) se conecta al puerto de entrada 206 perforando un tabique del vial de eluyente con el puerto de entrada 206 en forma de aguja. Un vial de elución vacío (no mostrado) se conecta al puerto de salida 220 perforando un tabique del vial de elución con el puerto de salida 220 en forma de aguja. El fluido eluyente del vial de eluyente se extrae a través de la línea de elución y eluye la columna 202 que contiene el radionucleido padre (por ejemplo, Mo-99). La presión negativa del vial evacuado extrae eluyente del vial de eluyente y a través de la vía de flujo, que incluye la columna, elude el radionucleido hijo (por ejemplo, Tc-99m) para su suministro a través del puerto de salida 220 y al vial de elución. El respiradero de eluyente 216 permite que entre aire en el vial de eluyente a través del puerto de ventilación 214 para evitar una presión negativa dentro del vial de eluyente que de otro modo podría impedir el flujo de eluyente a través de la vía de flujo. Después de haber eluido el radionucleido hijo de la columna 202, el vial de elución se retira del puerto de salida 220.

El conjunto de columna 200 mostrado en la figura 2 se muestra en un estado finalmente ensamblado. En particular, el conjunto de columna 200 incluye una tapa de entrada 228, una tapa de salida 230 y una tapa de puerto de carga 232. Las tapas 228, 230, 232 protegen los puertos 206, 214, 220 y 208 respectivos e impiden que entren contaminantes en el conjunto de columna 200 a través de las agujas. En procesos anteriores de producción de generadores de radionucleidos, el cierre de la aguja se aplica después de un proceso de esterilización de tal manera que el conjunto de columna se ventila durante el proceso de esterilización.

Antes del embalaje final, los conjuntos de columna de elución de los generadores de radionucleidos destinados al uso en la industria médica se esterilizan de tal manera que cuando el eluyente estéril se eluye a través del dispositivo, la elución resultante también es estéril y adecuada para su inyección en un paciente. Los métodos conocidos de esterilización de conjuntos de columna incluyen el conjunto aséptico y la esterilización en autoclave de un conjunto de columna ventilada. El conjunto aséptico incluye, en general, esterilizar los componentes del conjunto de columna sellado por separado y, posteriormente, ensamblar el conjunto de columna sellado en un entorno aséptico. La esterilización en autoclave incluye, en general, exponer un conjunto de columna ventilada, que tiene una columna cargada con el radionucleido padre, a un entorno de vapor saturado o de mezcla de vapor-aire.

La esterilización en autoclave proporciona ventajas sobre el conjunto aséptico debido a que permite la producción de un generador terminalmente esterilizado. En otras palabras, la esterilización en autoclave produce un conjunto de generador que se esteriliza en su recipiente final o al menos que se esteriliza con la ruta de flujo entre el puerto de entrada, la columna y el puerto de salida (es decir, la ruta de flujo de elución) ensamblados en su forma final, incluyendo las tapas ventiladas o no ventiladas sobre los puertos de entrada y salida. La esterilización terminal proporciona una garantía de esterilidad significativamente mayor que el conjunto aséptico. Como se ha indicado anteriormente, los métodos conocidos de esterilización en autoclave incluyen la exposición de un conjunto de columna ventilada a un entorno de vapor saturado o una mezcla de aire-vapor. Durante este proceso, el líquido que reside en el conjunto de columna, incluyendo la columna y los tubos que se extienden entre la columna y los puertos de entrada y salida, puede calentarse hasta la forma de vapor (por ejemplo, vapor) para matar y/o inactivar los contaminantes. El respiradero permite la introducción de vapor y la liberación de vapores de la columna durante el proceso de esterilización. Sin embargo, debido a que el conjunto de columna está ventilado, el material radiológico (por ejemplo, vapor radiológicamente contaminado) puede salir del conjunto de columna, y/o la humedad generada durante el proceso de esterilización puede volver a entrar en la línea de fluido del conjunto de columna, lo que puede afectar negativamente al rendimiento del generador.

Se divulgan un conjunto de columna de generador terminalmente esterilizado completamente sellado y unos sistemas y métodos para producir unos conjuntos de columna de generador terminalmente esterilizado completamente sellados.

La figura 3 es una vista en perspectiva de un conjunto de columna de generador 300 completamente sellado y terminalmente esterilizado, con un soporte de línea de elución en forma de U 302, que soporta las líneas de entrada y salida 304, 306 y los puertos del conjunto de columna 300.

Un puerto de entrada 308 en forma de aguja y un respiradero 310 del conjunto de columna 300 están cubiertos y completamente sellados por uno de los dos tapones obturadores 312, y un puerto de salida 314 en forma de aguja del conjunto de columna 300 está cubierto por el otro de los tapones obturadores 312. Cada uno de los tapones obturadores 312 es un miembro de una sola pieza sólido y no hueco, construido de un material elastomérico que puede perforarse por los puertos en forma de aguja del conjunto de columna 300. Los tapones obturadores 312 están contruados de un material elastomérico adecuado de tal manera que cuando uno de los puertos en forma de aguja del conjunto de columna 300 perfora uno de los tapones obturadores 312, el tapón obturador 312 sella el puerto correspondiente. Los materiales adecuados a partir de los cuales pueden contruarse los tapones obturadores 312 incluyen, por ejemplo y sin limitación, silicona. Un material particularmente adecuado a partir del cual pueden contruarse los tapones obturadores 312 es el caucho de silicona comercialmente disponible vendido por Wacker Chemie AG con el nombre comercial Elastosil® 3003LR/20.

Un puerto 316 de llenado o carga en forma de aguja está cubierto por un tope de puerto de llenado 318. El tope de puerto de llenado 318 puede contruarse con materiales iguales o similares a los de los tapones obturadores 312. Un material particularmente adecuado a partir del que puede contruarse el tope de puerto de llenado 318 es el caucho de silicona comercialmente disponible vendido por Wacker Chemie AG con el nombre comercial Elastosil® 3003LR/50.

Un método adecuado para producir el conjunto de columna 300 de generador terminalmente esterilizado completamente sellado de la figura 3 incluye sellar completamente la ruta de flujo de elución (incluido el puerto de entrada 308, la línea de entrada 304, la línea de salida 306 y el puerto de salida 314) del conjunto de columna 300 de tal manera que no se permita el flujo de fluido a través de la columna 320 del conjunto de columna 300 y someter el conjunto de columna sellado 300 a un proceso de esterilización. El sellado de la ruta de flujo de elución del conjunto de columna 300 incluye el sellado de al menos uno de los puertos de entrada y salida 308, 314 en forma de aguja del conjunto de columna 300 usando, por ejemplo, los tapones obturadores 312. Por ejemplo, haciendo referencia adicional a la figura 1, se coloca un tapón obturador 312 sobre el puerto de salida 314 y/o el puerto de entrada 308 del conjunto de columna 300 en la estación de carga de ensayo/autoclave 110. El sistema 100 puede incluir una estación de tapado dedicada que usa herramientas automáticas o semiautomáticas (por ejemplo, telemanipuladores) para aplicar los tapones obturadores 312 al puerto de entrada 308 y/o al puerto de salida 314 del conjunto de columna 300. Dicha estación de tapado puede localizarse, por ejemplo, entre una subestación de ensayo y una subestación de carga de autoclave dentro de la estación de carga de ensayo/autoclave 110. En algunas realizaciones, los conjuntos de columna pueden estar provistos de tapones obturadores 312 ya colocados en el puerto de entrada 308. En tales realizaciones, no se aplica un tapón obturador al puerto de entrada 308 en la estación de carga de ensayo/autoclave 110.

El método también puede incluir sellar el puerto de carga o llenado 316 del conjunto de columna 300 usando, por ejemplo, el tope de puerto de llenado 318. Haciendo referencia de nuevo a la figura 1, el tope de puerto de llenado 318 puede aplicarse al puerto de llenado en forma de aguja 316 del conjunto de columna 300 después del proceso de ensayo realizado en la estación de carga de ensayo/autoclave 110. El tope de puerto de llenado 318 puede aplicarse al conjunto de columna sellado 300 simultáneamente con el tapón obturador de salida 312, antes de aplicar el tapón obturador de salida 312 o después de aplicar el tapón obturador de salida 312 al conjunto de columna 300. El tope de puerto de llenado 318 puede aplicarse al conjunto de columna 300 dentro de una estación de tapado del sistema 100 usando herramientas automatizadas o semiautomáticas (por ejemplo, un telemanipulador).

Cuando los tapones obturadores 312 y el tope de puerto de llenado 318 se aplican a los puertos de entrada y salida 308, 314 respectivos y al puerto de llenado 316 del conjunto de columna 300, el conjunto de columna 300 se sella completamente. Es decir, no se permite un flujo de fluido a través de la ruta de flujo de elución o a través del interior de la columna 320. En otras palabras, se evita la comunicación de fluidos con el interior de la columna 320 (y el radionucleido padre contenido en la misma).

El conjunto de columna 300 completamente sellado se somete a continuación a un proceso de esterilización que da como resultado un conjunto de columna 300 terminalmente esterilizado completamente sellado. El proceso de esterilización puede realizarse en un esterilizador de autoclave (por ejemplo, el esterilizador 124) localizado, por ejemplo, entre la estación de carga de ensayo/autoclave 110 y la estación de descarga de autoclave 114 (mostrada en la figura 1). Los procesos de esterilización descritos en el presente documento pueden realizarse en esterilizadores de autoclave disponibles en el mercado, incluyendo, por ejemplo y sin limitación, los esterilizadores de la serie PST disponibles en Belimed.

La figura 4 es una vista en perspectiva de dos esterilizadores de autoclave de ejemplo 400 adecuados para usar en el sistema 100 de la figura 1 y para realizar los métodos descritos en el presente documento. La figura 5 es una vista esquemática de uno de los esterilizadores de autoclave 400 conectado a un controlador 500 para controlar la operación del esterilizador 400.

Como se muestra en la figura 4, cada uno de los esterilizadores 400 incluye un recinto 402, en general, rectangular que define una cámara de esterilización 404 en la que se realiza un proceso de esterilización. En esta realización,

los recintos 402 se fabrican de acero inoxidable, específicamente, acero inoxidable 316L, aunque los recintos pueden construirse con cualquier otro material adecuado que permita que el sistema 100 funcione como se ha descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, los esterilizadores 400 y/o los recintos 402 están colocados dentro de una cámara de contención radiológica (es decir, una celda caliente) para proporcionar protección contra la radiación.

En esta realización, cada uno de los recintos 402 incluye una pluralidad de pistas o carriles 406 localizados dentro de la cámara de esterilización 404. Los carriles 406 están separados verticalmente dentro de la cámara de esterilización 404 y están configurados para recibir carros 408 que transportan estantes (no mostrados en la figura 4) de conjuntos de columna de generador de radionucleidos.

Cada uno de los esterilizadores 400 también incluye dos puertas de sellado 410 localizadas en lados opuestos del recinto 402 respectivo para sellar las aberturas de acceso 412 a la cámara de esterilización 404. En esta realización, las puertas de sellado 410 son puertas de sellado de estilo guillotina, aunque las puertas de sellado 410 pueden tener cualquier otra configuración adecuada que permita que el sistema 100 funcione como se ha descrito en el presente documento.

Haciendo referencia a la figura 5, cada uno de los esterilizadores de autoclave 400 incluye una entrada de vapor 502 para introducir vapor saturado en la cámara de esterilización 404 y una entrada de aire comprimido 504 para introducir aire comprimido en la cámara de esterilización 404. Un generador de vapor 506 está conectado a la entrada de vapor 502 y un compresor 508 está conectado a la entrada de aire comprimido 504. El generador de vapor 506 incluye, en general, un generador de vapor limpio, tal como un generador de vapor limpio disponible comercialmente. En algunas realizaciones, los esterilizadores de autoclave 400 incluyen un filtro in situ (no mostrado) para filtrar el aire comprimido antes de que se introduzca en la cámara de esterilización 404 a través de la entrada de aire comprimido 504.

Los esterilizadores de autoclave 400 también incluyen una válvula de entrada de vapor 510 (en general, una primera válvula) conectada entre el generador de vapor 506 y la entrada de vapor 502 para controlar el suministro de vapor saturado a la cámara de esterilización 404, y una válvula de entrada de aire comprimido 512 (en general, una segunda válvula) conectada entre el compresor 508 y la entrada de aire comprimido 504 para controlar el suministro de aire comprimido a la cámara de esterilización 404. La válvula de entrada de vapor 510 y la válvula de entrada de aire comprimido 512 pueden incluir, en general, cualquier válvula accionable adecuada que permita que los esterilizadores de autoclave 400 funcionen como se ha descrito en el presente documento, incluyendo, por ejemplo y sin limitación, válvulas accionadas eléctricamente y válvulas accionadas neumáticamente. Cada una de la válvula de entrada de vapor 510 y la válvula de entrada de aire comprimido 512 está conectada al controlador 500 para controlar la operación de las válvulas respectivas.

Los esterilizadores de autoclave 400 también incluyen un ventilador 514 para mezclar vapor y aire comprimido dentro de la cámara de esterilización 404. Un motor 516 está conectado al ventilador 514 para controlar su operación. En esta realización, el ventilador 514 está montado en la parte superior o techo del recinto 402, cerca de la entrada de vapor 502 y la entrada de aire comprimido 504.

En esta realización, cada uno de los esterilizadores de autoclave 400 también incluye una camisa de vapor 518 para controlar la temperatura de la cámara de esterilización 404. La camisa de vapor 518 está conectada de manera fluida a la fuente de vapor presurizado y está llena de vapor presurizado para aislar la cámara de esterilización 404 y facilitar el mantenimiento de una temperatura relativamente constante dentro de la cámara de esterilización 404.

Los esterilizadores 400 también incluyen uno o más sensores para monitorizar las condiciones dentro de la cámara de esterilización 404. Cada uno de los esterilizadores de autoclave 400 incluye un sensor de temperatura 520 conectado al esterilizador para medir la temperatura dentro de la cámara de esterilización, y un sensor de presión 522 conectado al esterilizador para medir la presión dentro de la cámara de esterilización. El sensor de temperatura 520 y el sensor de presión 522 están conectados al controlador 500 para proporcionar retroalimentación al controlador 500 sobre las condiciones de temperatura y presión dentro del esterilizador de autoclave 400. El sensor de temperatura 520 puede ser cualquier sensor de temperatura adecuado que permita que el esterilizador 400 funcione como se ha descrito en el presente documento, incluyendo, por ejemplo y sin limitación, un detector de temperatura de resistencia. El sensor de presión 522 puede ser cualquier sensor de presión adecuado que permita que el esterilizador 400 funcione como se ha descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el sensor de presión 522 es un transductor de presión.

El controlador 500 está conectado a cada una de las válvulas de entrada de vapor 510, la válvula de entrada de aire comprimido 512 y el motor de ventilador 516 para controlar la operación de los componentes respectivos. También, como se ha indicado anteriormente, el controlador 500 está conectado a los sensores de temperatura y presión 516 y 518 para monitorizar las condiciones de temperatura y presión dentro de la cámara de esterilización 404. En la realización de ejemplo, el controlador 500 también está conectado al generador de vapor 506 y al compresor 508 para controlar la operación del generador de vapor 506 y el compresor 508.

El controlador 500 está configurado para controlar la operación de al menos la válvula de entrada de vapor 510 y la válvula de entrada de aire comprimido 512 en respuesta a las mediciones de temperatura y presión recibidas del sensor de temperatura 520 y el sensor de presión 522, respectivamente. Específicamente, el controlador 500 controla la posición y/o regula cada una de la válvula de entrada de vapor 510 y la válvula de entrada de aire comprimido 512 para controlar el suministro de vapor saturado y aire comprimido, respectivamente, en la cámara de esterilización 404.

La figura 6 es un diagrama de bloques del controlador 500. El controlador 500 puede tener cualquier configuración de controlador adecuada que permita que el esterilizador 400 funcione como se ha descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, por ejemplo, el controlador 500 es un controlador PID. En esta realización, el controlador 500 incluye al menos un dispositivo de memoria 610 y un procesador 615 que está acoplado al dispositivo de memoria 610 para ejecutar instrucciones. En esta realización, las instrucciones ejecutables se almacenan en el dispositivo de memoria 610 y el controlador 500 realiza una o más operaciones descritas en el presente documento mediante la programación del procesador 615. Por ejemplo, el procesador 615 puede programarse codificando una operación como una o más instrucciones ejecutables y proporcionando las instrucciones ejecutables en el dispositivo de memoria 610.

El procesador 615 puede incluir una o más unidades de procesamiento (por ejemplo, en una configuración multinúcleo). Además, el procesador 615 puede implementarse usando uno o más sistemas de procesadores heterogéneos en donde un procesador principal está presente con procesadores secundarios en un solo chip. ej. Como otro ejemplo ilustrativo, el procesador 615 puede ser un sistema multiprocesador simétrico que contiene múltiples procesadores del mismo tipo. Además, el procesador 615 puede implementarse usando cualquier circuito programable adecuado que incluya uno o más sistemas y microcontroladores, microprocesadores, controladores lógicos programables (PLC), circuitos de conjunto de instrucciones reducido (RISC), circuitos integrados de aplicación específica (ASIC), circuitos lógicos programables, matrices de puertas programables en campo (FPGA), y cualquier otro circuito capaz de ejecutar las funciones descritas en el presente documento. En esta realización, el procesador 615 controla la operación del esterilizador de autoclave 400 emitiendo señales de control al menos a la válvula de entrada de vapor 510, la válvula de entrada de aire comprimido 512 y el motor de ventilador 516. Además, en esta realización, el procesador 615 recibe señales del sensor de temperatura 520 y el sensor de presión 522 asociados con la temperatura y la presión, respectivamente, dentro de la cámara de esterilización 404.

El dispositivo de memoria 610 es uno o más dispositivos que permiten almacenar y recuperar información tal como instrucciones ejecutables y/u otros datos. El dispositivo de memoria 610 puede incluir uno o más medios legibles por ordenador, tal como, sin limitación, memoria de acceso aleatorio dinámica (DRAM), memoria de acceso aleatorio estática (SRAM), un disco de estado sólido y/o un disco duro. El dispositivo de memoria 610 puede configurarse para almacenar, sin limitación, código fuente de aplicación, código objeto de aplicación, partes del código fuente de interés, partes de código objeto de interés, datos de configuración, eventos de ejecución y/o cualquier otro tipo de datos.

En esta realización, el controlador 500 incluye una interfaz de presentación 620 que está conectada al procesador 615. La interfaz de presentación 620 presenta información, tal como el código fuente de aplicación y/o eventos de ejecución, a un usuario 625, tal como un técnico u operario. Por ejemplo, la interfaz de presentación 620 puede incluir un adaptador de pantalla (no mostrado) que puede acoplarse a un dispositivo de pantalla, como un tubo de rayos catódicos (CRT), una pantalla de cristal líquido (LCD), una pantalla LED orgánica (OLED) y/o una pantalla de "tinta electrónica". La interfaz de presentación 620 puede incluir uno o más dispositivos de visualización.

El controlador 500 también incluye una interfaz de entrada de usuario 630 en esta realización. La interfaz de entrada de usuario 630 está conectada al procesador 615 y recibe la entrada del usuario 625. La interfaz de entrada de usuario 630 puede incluir, por ejemplo, un teclado, un dispositivo señalador, un ratón, un lápiz óptico, un panel sensible al tacto (por ejemplo, un panel táctil o una pantalla táctil), un giroscopio, un acelerómetro, un detector de posición y/o una interfaz de entrada de audio de usuario. Un solo componente, tal como una pantalla táctil, puede funcionar tanto como un dispositivo de visualización de la interfaz de presentación 620 como de la interfaz de entrada de usuario 630. En esta realización, la interfaz de entrada de usuario 630 recibe entradas asociadas con una temperatura de exposición deseada, una presión de exposición deseada y un tiempo de exposición deseado.

En esta realización, el controlador 500 incluye además una interfaz de comunicación 635 conectada al procesador 615. La interfaz de comunicación 635 se comunica con uno o más dispositivos remotos, tales como el sensor de temperatura 520 y el sensor de presión 522.

Durante su uso, el proceso de esterilización incluye, en general, colocar el conjunto de columna sellado 300 dentro de la cámara de esterilización 404 del esterilizador de autoclave 400, sellar la cámara de esterilización 404, elevar la temperatura y la presión dentro de la cámara de esterilización 404 a una temperatura de exposición y presión de exposición deseadas, y exponer el conjunto de columna sellado 300 a una mezcla de vapor-aire comprimido (también denominada "fase de exposición").

El conjunto de columna sellado 300 se expone a la mezcla de vapor-aire durante un período de tiempo adecuado y a una temperatura y presión de exposición adecuadas que permiten que se esterilicen las superficies exteriores de los puertos en forma de aguja, que están cubiertos por los tapones obturadores 312 y el tope de puerto de llenado 318, mientras se hace coincidir la presión de la cámara con la presión formada dentro del conjunto de columna sellado.

- 5 En algunas realizaciones, la fase de exposición puede realizarse a una temperatura de exposición de al menos 100 °C, al menos 110 °C, al menos 120 °C, al menos 122 °C, al menos 124 °C, al menos 126 °C, al menos 128 °C, al menos 130 °C e incluso hasta 140 °C. En algunas realizaciones, la fase de exposición se realiza a una temperatura de exposición comprendida entre aproximadamente 110 °C y aproximadamente 130 °C. En otras realizaciones, la fase de exposición se realiza a una temperatura de exposición comprendida entre aproximadamente 120 °C y aproximadamente 140 °C. En otras realizaciones más, la fase de exposición se realiza a una temperatura de exposición comprendida entre aproximadamente 120 °C y aproximadamente 130 °C.

- 15 En algunas realizaciones, la fase de exposición puede realizarse a una presión de exposición de al menos 2000 milibares (mbar), al menos 2500 mbar, al menos 2700 mbar, al menos 2900 mbar, al menos 3000 mbar, al menos 3050 mbar, al menos 3075 mbar, al menos 3100 mbar e incluso hasta 3200 mbar. En algunas realizaciones, la fase de exposición se realiza a una presión de exposición comprendida entre aproximadamente 2900 mbar y aproximadamente 3200 mbar. En otras realizaciones, la fase de exposición se realiza a una presión de exposición comprendida entre aproximadamente 2800 mbar y aproximadamente 3100 mbar. En otras realizaciones más, la fase de exposición se realiza a una presión de exposición comprendida entre aproximadamente 3000 mbar y aproximadamente 3100 mbar.

- 25 Haciendo referencia a las figuras 4 y 5, el controlador 500 controla la válvula de entrada de vapor 510 y la válvula de entrada de aire comprimido 512 para elevar la presión y la temperatura dentro de la cámara de esterilización 404 a la presión de exposición deseada y a la temperatura de exposición deseada. El controlador 500 controla la válvula de entrada de vapor 510 abriendo la válvula de entrada de vapor 510 para permitir la entrada de vapor saturado a alta temperatura, en la cámara de esterilización 404 a través de la entrada de vapor 502, elevando de este modo la temperatura de la cámara de esterilización 404 a la temperatura de exposición deseada. El controlador 500 recibe retroalimentación de temperatura del sensor de temperatura 520 y cierra y/o regula la válvula de entrada de vapor 510 una vez que se alcanza la temperatura de exposición deseada. Además, el controlador recibe mediciones de presión del sensor de presión 522 y controla la válvula de entrada de aire comprimido 512 para controlar la presión de la cámara para que coincida con la presión calculada dentro de un conjunto de columna de generador sellado para equilibrar las presiones dentro y fuera del conjunto de columna para evitar que se rompa el conjunto de columna.

- 35 El conjunto de columna sellado 300 se expone al entorno de mezcla de vapor-aire durante un tiempo adecuado que da como resultado la esterilización de todos los componentes y superficies del conjunto de columna sellado 300, incluyendo las superficies interior y exterior de los puertos en forma de aguja que están cubiertos por los tapones obturadores 312 y el tope de puerto de llenado 318. En algunas realizaciones, por ejemplo, el conjunto de columna sellado 300 se expone al entorno de mezcla de vapor-aire durante al menos 10 minutos, al menos 15 minutos, al menos 20 minutos, al menos 25 minutos, al menos 30 minutos, al menos 35 minutos e incluso hasta 45 minutos. En algunas realizaciones, el conjunto de columna sellado 300 se expone al entorno de mezcla de vapor-aire durante un tiempo de exposición de entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 45 minutos, y, más adecuadamente, durante un tiempo de exposición de entre aproximadamente 20 minutos y aproximadamente 40 minutos.

- 45 En esta realización, la mezcla de vapor-aire se forma en la cámara de esterilización 404 introduciendo aire comprimido estéril en la cámara de esterilización 404 a través de la entrada de aire comprimido 504 y mezclando el aire comprimido con el vapor introducido en la cámara de esterilización 404 a través de la entrada de vapor 502. En algunas realizaciones, por ejemplo, el aire comprimido regulado se alimenta a través de un filtro estéril in situ a la cámara de esterilización 404 y se mezcla homogéneamente con vapor saturado (introducido desde la entrada de vapor 502) con el ventilador interior 514.

- 55 La velocidad a la que se introduce el aire comprimido en la cámara de esterilización 404 se controla a una velocidad para mantener una presión parcial alrededor del conjunto de columna sellado a una presión sustancialmente igual a una presión parcial dentro del conjunto de columna sellado. Por ejemplo, pueden determinarse experimentalmente las presiones de punto de referencia adecuadas a las que debe realizarse el proceso de esterilización para evitar la deformación física del conjunto de columna. Estos valores pueden almacenarse en el controlador 500 (específicamente, en el dispositivo de memoria 610 del controlador 500). A continuación, la presión de la cámara de esterilización se monitoriza usando sensores o monitores de presión adecuados (por ejemplo, el sensor de presión 522), y la velocidad a la que se introduce aire comprimido en la cámara de esterilización 404 se controla usando el controlador 500 basándose en la presión detectada dentro de la cámara de esterilización 404. Por ejemplo, si la presión detectada dentro de la cámara de esterilización 404 es demasiado baja (por ejemplo, más de 30 mbar por debajo de la presión de referencia), se agrega aire comprimido, por ejemplo, por el controlador 500 que abre y/o regula la válvula de entrada de aire comprimido 512 hasta que la presión detectada alcanza la presión de referencia. Además, si la presión detectada dentro de la cámara de esterilización supera la presión de referencia un umbral preestablecido (por ejemplo, más de 60 mbar por encima de la presión de referencia), se termina el flujo de aire

comprimido hacia la cámara de esterilización 404.

El proceso de esterilización también incluye monitorizar la temperatura dentro de la cámara de esterilización 404 y controlar el flujo de vapor saturado hacia la cámara de esterilización 404 para ajustar la temperatura. Por ejemplo, la temperatura dentro de la cámara de esterilización 404 se mide usando el sensor de temperatura 520 y si la temperatura medida está por debajo de un umbral de temperatura, se añade vapor saturado a alta temperatura a la cámara de esterilización 404. El flujo de vapor a la cámara de esterilización 404 se controla por el controlador 500, específicamente, controlando la válvula de entrada de vapor 510.

En algunas realizaciones, se esteriliza a la vez más de un conjunto de columna sellado. En una realización, por ejemplo, hasta 192 conjuntos de columna se cargan en la cámara de esterilización 404 del esterilizador de autoclave 400 y se someten simultáneamente a un proceso de esterilización.

Un método de ejemplo para esterilizar un conjunto de columna sellado completamente sellado incluye:

- a) cargar una pluralidad de conjuntos de columna en la cámara de esterilización de un esterilizador de autoclave;
- b) calentar gradualmente la cámara de esterilización hasta una temperatura de exposición de entre aproximadamente 122 °C y aproximadamente 130 °C, mientras se eleva simultáneamente la presión en la cámara de esterilización hasta una presión de exposición de entre aproximadamente 2800 mbar y aproximadamente 3200 mbar;
- c) introducir aire estéril comprimido en la cámara de esterilización y mezclar homogéneamente el aire estéril dentro de la cámara para crear una presión parcial igual a la presión dentro de los conjuntos de columna sellados para evitar que se rompan los conjuntos de columna;
- d) permitir que la temperatura de la cámara de esterilización se estabilice durante un período de estabilización de entre aproximadamente 3 minutos y aproximadamente 10 minutos;
- e) exponer los conjuntos de columna a un entorno de mezcla de vapor-aire durante un tiempo de exposición de al menos 30 minutos;
- f) enfriar gradualmente la cámara de esterilización hasta una temperatura final inferior a 90 °C, más adecuadamente entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 70 °C; y
- g) retirar la pluralidad de conjuntos de columna sellados de la cámara de esterilización.

En algunas realizaciones, los valores F_0 de fin de ciclo de autoclave son de al menos 40 minutos, al menos 50 minutos, al menos 60 minutos, al menos 70 minutos, al menos 80 minutos, al menos 90 minutos e incluso hasta 120 minutos. Por comparación general, los valores F_0 de fin de ciclo para procesos anteriores de esterilización en autoclave son inferiores a 20 minutos. La expresión "valor F_0 " se refiere a la cantidad de minutos equivalentes de esterilización con vapor a 250 °F (121 °C) suministrados a una carga o producto (por ejemplo, un conjunto de columnas). Por ejemplo, si un ciclo tiene un valor F_0 de 12, la efectividad de esterilización de ese ciclo es igual a 12 minutos a 250 °F (121 °C) independientemente de la temperatura del proceso y el tiempo usado en el ciclo.

Las realizaciones de los métodos de esterilización descritos en el presente documento pueden lograr niveles de garantía de esterilidad (SAL) de hasta aproximadamente 10^{-78} . Esto es significativamente más alto que el SAL que puede lograrse con un conjunto aséptico (SAL de aproximadamente 10^{-6}) o los procesos previos de esterilización en autoclave (SAL de aproximadamente 10^{-14}).

En comparación con los procesos de esterilización anteriores, las realizaciones de los procesos de esterilización usados para esterilizar terminalmente el conjunto de columna sellado 300 se realizan en condiciones únicas que facilitan la esterilización de todos los componentes y superficies del conjunto de columna sellado 300, incluyendo los puertos de entrada y salida en forma de aguja que están cubiertos por los tapones obturadores 312. Por ejemplo, las realizaciones de los procesos de esterilización descritos en el presente documento se realizan a temperaturas, en general, más altas y durante tiempos de exposición más prolongados en comparación con los procesos de esterilización anteriores usados en los conjuntos de columna ventilados. Es más, la presente divulgación incluye la introducción y mezcla de aire comprimido con vapor saturado para mantener el diferencial de presión entre el conjunto de columna sellado y la cámara de esterilización, y evitar la ruptura del conjunto de columna.

Los métodos de la presente divulgación proporcionan varias ventajas sobre los procedimientos de esterilización de conjuntos de columna conocidos. Por ejemplo, las realizaciones de los métodos descritos en el presente documento son relativamente más baratas y sencillas debido a que no necesitan el uso de una cubierta de aguja de salida ventilada durante el proceso de esterilización. Aún más, los métodos de la presente divulgación son relativamente más limpios debido a que el conjunto de columna está completamente sellado durante la esterilización, impidiendo de este modo la liberación de vapor radiológicamente contaminado del conjunto de columna. Es más, las

realizaciones de los métodos descritos en el presente documento reducen significativamente el riesgo de que la humedad vuelva a entrar en un puerto abierto o ventilado del conjunto de columna debido a que todos los puertos de la ruta de flujo de elución están completamente sellados durante el proceso de esterilización.

- 5 Al presentar elementos de la presente invención o la o las realizaciones de la misma, los artículos "un", "una", "la", "el" y "dicho" pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales además de los elementos enumerados.

REIVINDICACIONES

1. Un método para esterilizar un conjunto de columna dentro de una cámara de esterilización de un esterilizador, incluyendo el conjunto de columna una columna que tiene un interior que contiene un medio de retención y un radionucleido padre retenido por el medio de retención, un puerto de entrada en comunicación de fluidos con el interior de la columna y un puerto de salida en comunicación de fluidos con el interior de la columna, comprendiendo el método:
 - sellar al menos uno del puerto de entrada y el puerto de salida para formar un conjunto de columna sellado de tal manera que se evite la comunicación de fluidos con el interior de la columna a través de tanto el puerto de entrada como el puerto de salida;
 - esterilizar el conjunto de columna sellado, por exposición a una mezcla de vapor-aire que incluye vapor y aire comprimido, para formar un conjunto de columna terminalmente esterilizado; y
 - controlar la velocidad a la que se introduce aire comprimido en la cámara de esterilización para mantener una presión parcial dentro de la cámara de esterilización sustancialmente igual a una presión parcial dentro del conjunto de columna sellado.
2. El método de la reivindicación 1, en donde sellar al menos uno del puerto de entrada y el puerto de salida incluye cubrir el puerto de salida con una tapa elastomérica y en donde esterilizar el conjunto de columna sellado esteriliza una superficie exterior del puerto de salida que está cubierta por la tapa elastomérica.
3. El método de la reivindicación 1, en donde exponer el conjunto de columna sellado a la mezcla de vapor-aire incluye exponer el conjunto de columna sellado a la mezcla de vapor-aire durante al menos 25 minutos.
4. El método de la reivindicación 1, en donde esterilizar el conjunto de columna sellado incluye:
 - colocar el conjunto de columna sellado en la cámara de esterilización;
 - calentar la cámara de esterilización a una temperatura de exposición de entre 120 °C y 130 °C; presurizar la cámara de esterilización a una presión de exposición de entre 2000 milibares y 4000 milibares;
 - mezclar vapor y aire comprimido estéril dentro de la cámara de esterilización para formar una mezcla de vapor-aire;
 - exponer el conjunto de columna sellado a la mezcla de vapor-aire durante al menos 25 minutos a la temperatura de exposición y a la presión de exposición.
5. El método de la reivindicación 1, en donde el conjunto de columna incluye un puerto de carga en comunicación de fluidos con el interior de la columna, incluyendo además el método sellar el puerto de carga para formar el conjunto de columna sellado, y en donde esterilizar el conjunto de columna sellado incluye someter el conjunto de columna sellado a un proceso de esterilización que tiene un valor F_0 de al menos 40 minutos.
6. Un sistema que comprende:
 - un esterilizador que define una cámara de esterilización;
 - un conjunto de columna sellado dispuesto dentro de la cámara de esterilización, incluyendo el conjunto de columna:
 - una columna que tiene un interior que contiene un medio de retención y un radionucleido padre retenido por el medio de retención; y
 - una ruta de flujo de elución que incluye una línea de entrada y una línea de salida, estando cada una de las líneas de entrada y salida en comunicación de fluidos con el interior de la columna, en donde la ruta de flujo de elución está completamente sellada de tal manera que se evita el flujo de fluido a través del interior de la columna;
 - un generador de vapor, un compresor, una primera válvula conectada entre el generador de vapor y la cámara de esterilización, una segunda válvula conectada entre el compresor y la cámara de esterilización, un controlador conectado a cada una de la primera válvula y la segunda válvula para controlar el suministro de vapor y aire comprimido, respectivamente, en la cámara de esterilización,
 - un sensor de temperatura conectado al esterilizador para medir la temperatura dentro de la cámara de esterilización, y
 - un sensor de presión conectado al esterilizador para medir la presión dentro de la cámara de esterilización, en donde el controlador está configurado para controlar la velocidad a la que se introducen aire comprimido y vapor en la cámara de esterilización basándose en la temperatura y la presión dentro de la cámara de esterilización y basándose en una presión parcial dentro del conjunto de columna sellado.
7. El sistema de la reivindicación 6 que incluye además un ventilador colocado dentro de la cámara de esterilización, en donde el ventilador mezcla vapor y aire comprimido introducidos en la cámara de esterilización desde el generador de vapor y el compresor, respectivamente.

8. El sistema de la reivindicación 6 que incluye además una cámara de contención de radiación, en donde el esterilizador está localizado dentro de la cámara de contención de radiación.

9. El sistema de la reivindicación 6, en donde el esterilizador es un esterilizador de autoclave.

5

10. El método de la reivindicación 1, en donde esterilizar el conjunto de columna sellado incluye:

calentar la cámara de esterilización a una temperatura de exposición de entre 110 °C y 130 °C; y
exponer el conjunto de columna sellado a la mezcla de vapor-aire a la temperatura de exposición durante al
menos 25 minutos.

10

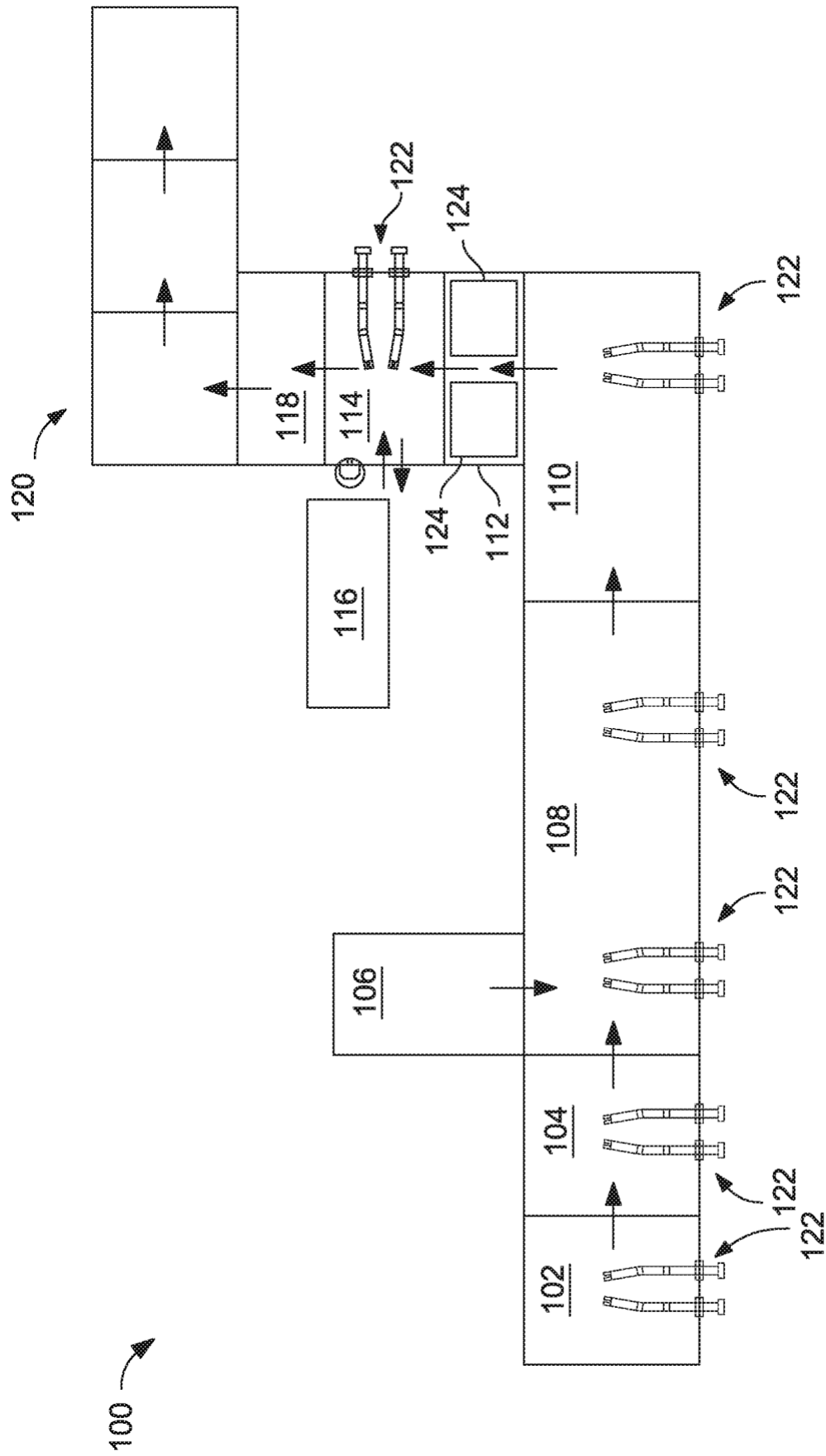


FIG. 1

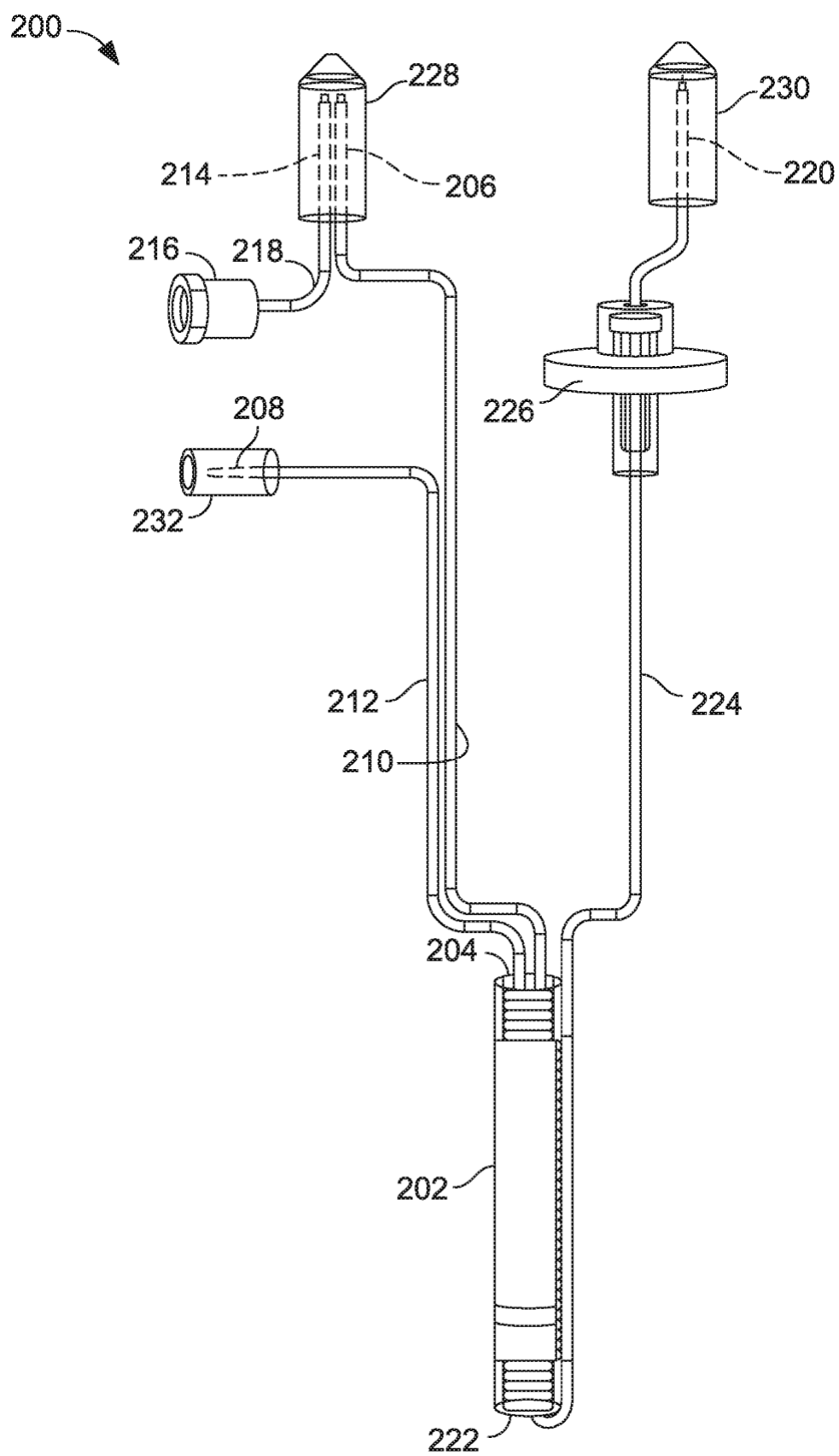


FIG. 2

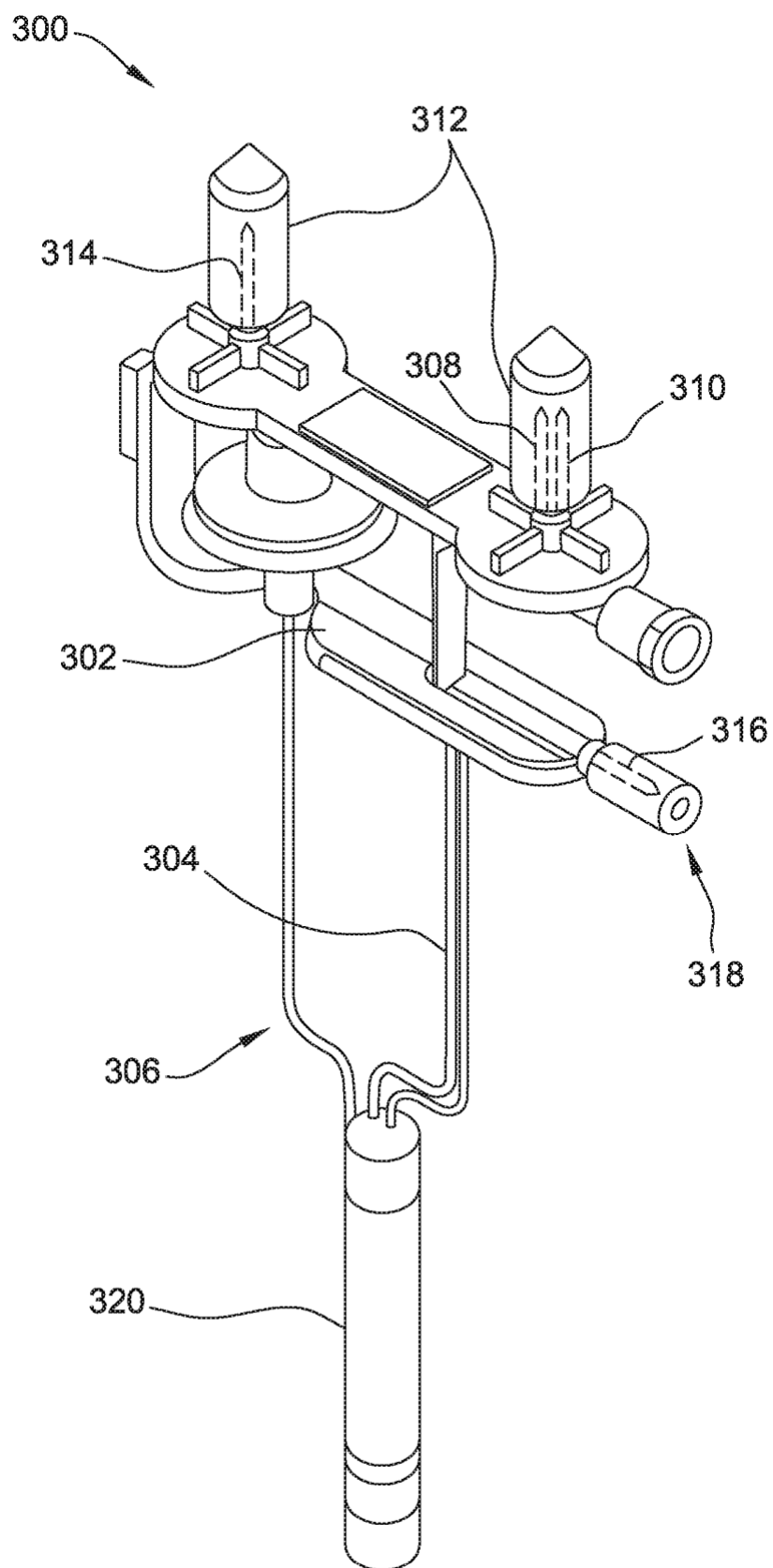


FIG. 3

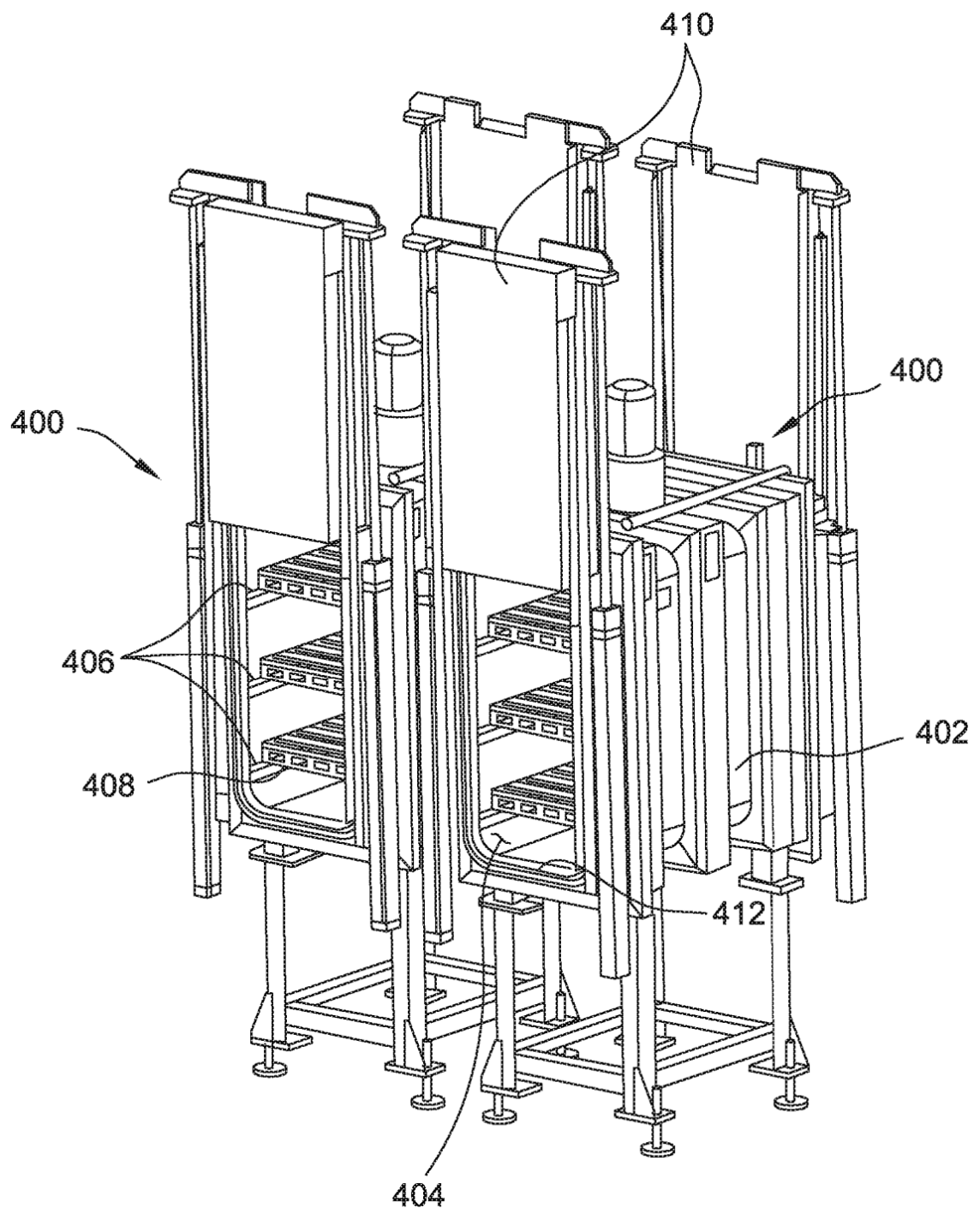


FIG. 4

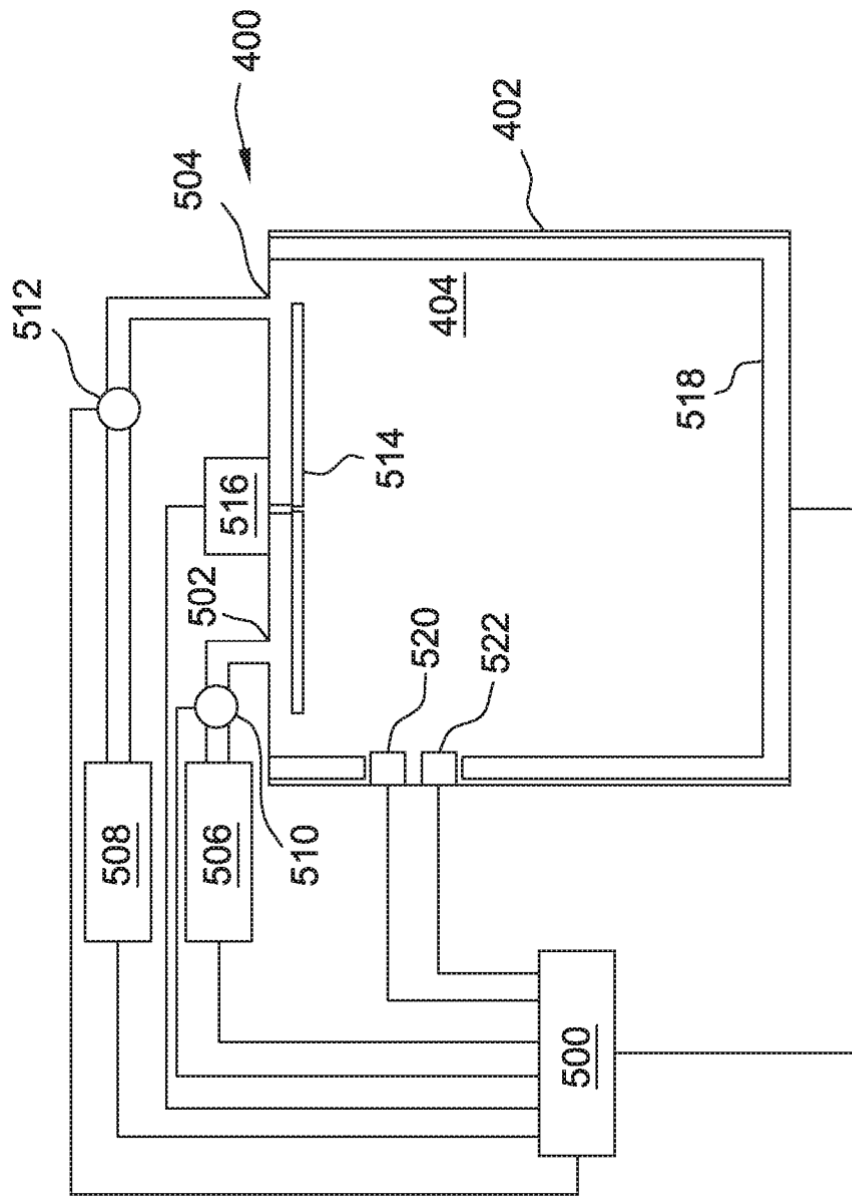


FIG. 5

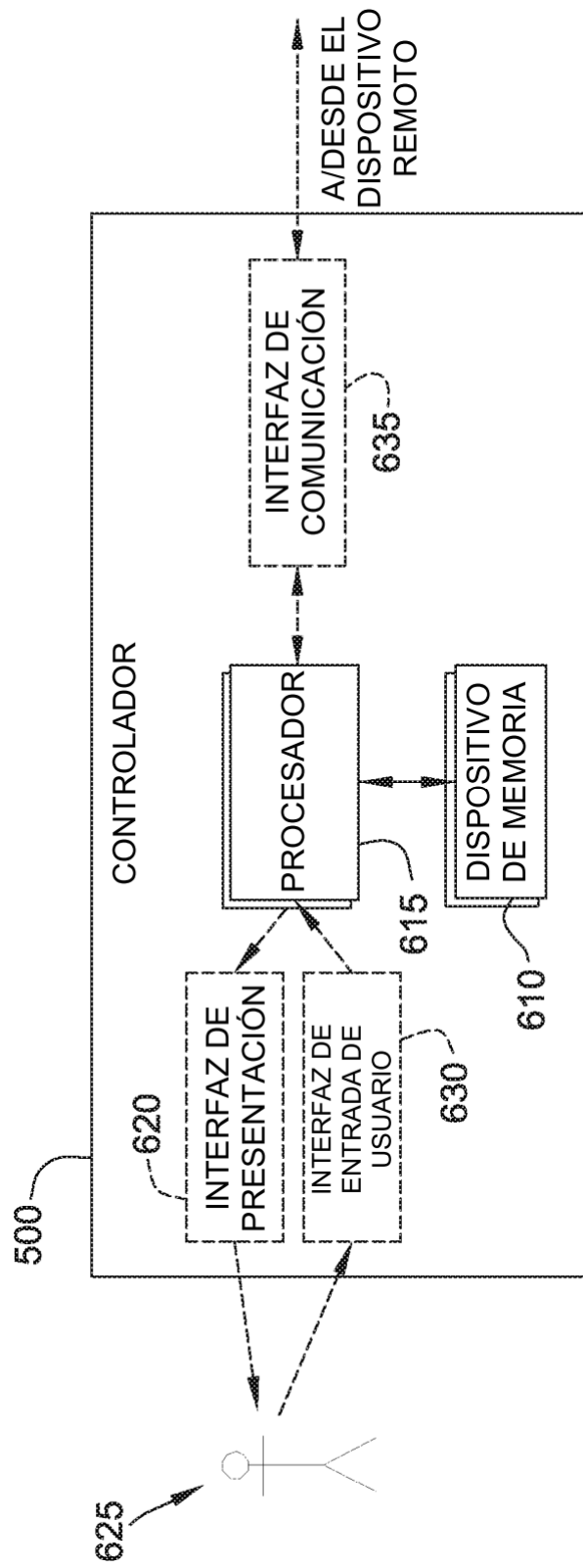


FIG. 6