



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 295 518**

⑤1 Int. Cl.:
A61L 2/20 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Número de solicitud europea: **03251978 .7**

⑧6 Fecha de presentación : **28.03.2003**

⑧7 Número de publicación de la solicitud: **1413317**

⑧7 Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2004**

⑤4 Título: **Método para determinar la penetración en un lumen de vapor de peróxido de hidrógeno.**

③0 Prioridad: **29.03.2002 US 112518**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

⑦3 Titular/es: **ETHICON, Inc.**
U.S. Route 22
Somerville, New Jersey 08876, US

⑦2 Inventor/es: **Kohler, James P. y**
Williams, Harold R.

⑦4 Agente: **Ungría López, Javier**

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

Método para determinar la penetración en un lumen de vapor de peróxido de hidrógeno.

5 Antecedentes

La presente invención se refiere a esterilización en fase de vapor, y más particularmente a la determinación de la penetración de esterilizantes químicos en fase de vapor en un lumen.

10 Actualmente, la esterilización química en fase de vapor es una opción generalizada para dispositivos médicos que son sensibles a temperatura. La esterilización en fase de vapor comprende tales esterilizantes como peróxido de hidrógeno, ácido peracético, óxido de etileno y dióxido de cloro. El vapor químico difunde en contacto con y esteriliza la superficie del instrumento. La penetración en lúmenes estrechos largos del vapor representa uno de los mayores desafíos. La determinación de si tal penetración ha sido exitosa es un desafío adicional. Actualmente sigue
15 siendo difícil colocar un sensor fiable en un lumen estrecho largo. Tales sensores son típicamente demasiado grandes para alojarse en el interior del lumen y su presencia puede perjudicar la difusión al interior del lumen.

A pesar de que medir directamente la concentración de un esterilizante de vapor en el interior del lumen sigue siendo un desafío, se han propuesto varios métodos para medir directamente tal concentración en una cámara de esterilización de tal sistema de esterilización. Por ejemplo, se puede medir la concentración de peróxido de hidrógeno haciendo pasar ondas de luz de determinadas frecuencias a través de la cámara y detectando la absorción de las ondas de luz para determinar el establecimiento de los gases en la cámara. En otro método se puede colocar un par térmico recubierto de un catalizador para descomponer el peróxido de hidrógeno en el interior de la cámara y se puede usar el grado de calentamiento provocado en el par térmico por la descomposición del peróxido de hidrógeno para indicar
25 la concentración de peróxido de hidrógeno en el interior de la cámara. Por supuesto también se pueden emplear otros métodos para medir la concentración del peróxido de hidrógeno u otros vapores químicos en el interior de una cámara de esterilización, como, por ejemplo, en el documento EP-A-1 166 802, en el que la velocidad del cambio de la concentración de peróxido de hidrógeno en el interior de la cámara se usa para determinar la idoneidad de una carga. Sin embargo, tales mediciones no ponen de manifiesto la concentración en el interior de un lumen de un dispositivo
30 en el interior de una cámara.

La presente invención supera estas y otras limitaciones de la técnica anterior y proporciona un método para determinar la concentración de un esterilizante de vapor químico en el interior de un lumen de un dispositivo en el interior de una cámara de esterilización.

35 Sumario de la invención

Un método de acuerdo con la presente invención evalúa una esterilización de un lumen de un dispositivo en un proceso de esterilización por peróxido de hidrógeno en fase de vapor. El método comprende las etapas de: a) medir la concentración de vapor de peróxido de hidrógeno en el exterior del lumen; b) calcular al menos una concentración de peróxido de hidrógeno en un sitio seleccionado en el interior del lumen basándose en el tiempo de exposición, concentración de peróxido de hidrógeno en el exterior del lumen y las características físicas del lumen; y c) indicar un parámetro importante para dicha esterilización de dicho lumen basándose en dicha concentración de dicho peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado.

La etapa de indicación puede comprender presentar a un usuario los parámetros importantes para la esterilización del lumen. Tales parámetros pueden comprender la concentración de dicho peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado. Las etapas a) y b) se pueden repetir múltiples veces para calcular un valor integrado de la concentración de peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado durante un tiempo de exposición y el parámetro importante para la esterilización del lumen podría comprender tal valor integrado. El parámetro importante para la esterilización del lumen puede ser un éxito o un fracaso de la esterilización del lumen.

Los parámetros del proceso usados en la etapa de cálculo comprenden preferiblemente: presión en el exterior del lumen, la concentración de peróxido en el exterior del lumen y el tiempo. Las características físicas del lumen usadas en la etapa de cálculo comprenden preferiblemente: diámetro del lumen, longitud del lumen hasta el sitio seleccionado, tipo de material que forma el lumen y temperatura del material que forma el lumen.

Preferiblemente, la etapa de cálculo emplea un modelo matemático en el que se asume que el lumen tiene una única dimensión. La etapa de cálculo puede emplear un modelo matemático resuelto por iteración.

Preferiblemente, la concentración de peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado se calcula basándose en la siguiente relación:

$$65 \quad c_p = c_o + (4k c_o / \pi) \{ \sum [\text{sen}(n\pi x / L)] ((\exp(t(k-D(n\pi/L)^2))) - 1) / (n(k-D(n\pi/L)^2))) \} - (4c_o \exp(kt)) \{ \sum [\text{sen}(n\pi x / L)] (\exp(-Dt(n\pi/L)^2)) \} / \pi;$$

en la que:

c_p representa la concentración de peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado;

c_o representa la concentración en el exterior del lumen;

k representa una constante de velocidad para pérdidas de peróxido de hidrógeno,

L representa la longitud del lumen;

D representa el coeficiente de difusión para vapor de peróxido de hidrógeno;

x representa la distancia en el lumen al sitio seleccionado desde el exterior del lumen

n representa números enteros impares 1, 3, 5, ...; y

t representa el tiempo desde el que el vapor de peróxido de hidrógeno se introduce por primera vez en el exterior del lumen.

Preferiblemente, k se determina al menos en parte basándose en un material que forma el lumen, el diámetro del lumen y la temperatura del material que forma el lumen.

En un aspecto de la invención se proporciona un método para controlar la esterilización de un lumen de un dispositivo en un proceso de esterilización por peróxido de hidrógeno en fase de vapor, comprendiendo el método las etapas de: medir una concentración de vapor de peróxido de hidrógeno en el exterior del lumen; calcular al menos una vez una concentración de peróxido de hidrógeno en un sitio seleccionado en el interior del lumen basándose en parámetros de proceso del proceso de esterilización y características físicas del lumen, en el que los parámetros de proceso incluyen la concentración de peróxido de hidrógeno en el exterior del lumen; y ajustar un parámetro del proceso de esterilización basándose en la al menos una concentración calculada de peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado.

La etapa de ajustar un parámetro del proceso de esterilización puede comprender ajustar un tiempo de exposición del dispositivo al peróxido de hidrógeno en fase de vapor y/o ajustar la concentración del peróxido de hidrógeno en el exterior del lumen. El método puede comprender medir de forma repetida la concentración del peróxido de hidrógeno en el exterior del lumen y calcular la concentración de peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado y modificar un parámetro del proceso de esterilización después de conseguir un valor preseleccionado de peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado, tal como, por ejemplo, conseguir un valor preseleccionado del tiempo integrado y exposición a concentración en el sitio seleccionado.

Breve descripción del dibujo

La Fig. 1 es un diagrama de bloque de un sistema de esterilización en el que se puede practicar el método de la presente invención.

Descripción detallada

La Fig. 1 representa, en forma de diagrama de bloque, un esterilizador 10 que comprende una cámara 12, una bomba de vacío 14 para establecer un vacío en la cámara 12 y un inyector 16 para inyectar un esterilizante, de hecho, peróxido de hidrógeno en la cámara 12. Se coloca un dispositivo médico 18 que tiene un lumen 20 en el interior de la cámara 12 para la esterilización. Un sensor de peróxido de hidrógeno 22, un sensor de temperatura 24 y un sensor de presión (25) leen la concentración de peróxido de hidrógeno, y la temperatura y la presión en el interior de la cámara 12 y proporcionan su salida a un sistema de control 26 que comprende una CPU 28 y una pantalla 30.

En su forma básica, el esterilizador 10 funciona estableciendo un vacío en el interior de la cámara 12 mediante la bomba 14 e inyectando peróxido de hidrógeno al interior de la cámara 12 con el inyector 16. El peróxido de hidrógeno puede entrar en la cámara en forma de vapor o líquida, vaporizándose cualquier peróxido de hidrógeno líquido después de la entrada en el ambiente de baja presión de la cámara 12. El contacto con el vapor de peróxido de hidrógeno esteriliza el dispositivo 18.

Para esterilizar el lumen 20 tiene que difundir a su interior vapor de peróxido de hidrógeno. El sensor de peróxido de hidrógeno 22 puede medir la concentración de peróxido de hidrógeno en el interior de la cámara 12 pero no puede medir directamente la concentración de peróxido de hidrógeno conseguida en el interior del lumen 20, especialmente en un punto central 32 difícil de penetrar del lumen 20. Para superar esta limitación, la presente invención proporciona un método para calcular la concentración de peróxido de hidrógeno conseguida en un sitio específico, tal como el punto central 32, en el interior del lumen 20 basándose en parámetros del ciclo de esterilización y los parámetros físicos del dispositivo médico 18.

ES 2 295 518 T3

El modelo matemático de la presente invención se basa en un equilibrio de masa para peróxido de hidrógeno en un punto en el interior de una región con restricción de transporte de masa de la carga, tal como el centro de un lumen 32. El equilibrio de masa alrededor de un lumen está en la forma de una ecuación diferencial, una condición inicial y una condición límite:

$$\partial c_p / \partial t = D \nabla^2 c_p + k c_p$$

Condición inicial: $t = 0$, $c_p = 0$ en todas partes

Condición límite: $c_p = c_o$ en los dos extremos del lumen

c_p = concentración de peróxido de hidrógeno en el punto de interés en el lumen, g/cm³

t = tiempo

D = coeficiente de difusión, cm²/s

∇^2 = operador diferencial, $\partial^2 / \partial x^2$ para difusión uni-dimensional en la dirección x , cm⁻²

k = constante de velocidad para pérdidas en el lumen, s⁻¹

c_o = concentración de peróxido de hidrógeno en las dos entradas al lumen, g/cm³.

La ecuación diferencial establece que:

El cambio de masa de peróxido por volumen con el tiempo = La velocidad de entrada de masa por volumen por difusión + La velocidad de entrada de masa por volumen por procesos internos

En el lado derecho de la ecuación, la velocidad de suministro de masa de peróxido de hidrógeno por volumen está especificada por el término de difusión, que se mueve por el gradiente de concentración desde la cámara 12 al lumen 20. La velocidad de la entrada de masa por volumen en el lumen 20 por procesos internos es un término negativo, siempre que la masa se pierda en el lumen 20 por descomposición, absorción, adsorción y condensación. En ese caso, la constante de velocidad k es un número negativo.

La condición inicial requiere que la concentración de peróxido de hidrógeno sea cero en la cámara del esterilizador 12 y el lumen 20 antes de la inyección de peróxido de hidrógeno.

La condición límite establece la concentración de peróxido de hidrógeno igual a c_o en la cámara 12 en ambas entradas 24 al lumen. En la práctica, este valor cambia con el tiempo durante el ciclo de esterilización, pero se puede obtener una solución analítica para el caso uni-dimensional con concentración externa constante y coeficiente de difusión invariable en la posición para dar un cálculo útil de la concentración en el lumen en el tiempo. La solución analítica para este caso es un conjunto complicado de términos y variables que se tiene que evaluar para resolver la concentración del lumen:

$$c_p = c_o + (4k c_o / \pi) \{ \sum [\sin(n\pi x / L)] ((\exp(t(k - D(n\pi/L)^2))) - 1) / (n(k - D(n\pi/L)^2)) \} - (4c_o \exp(kt)) \{ \sum [\sin(n\pi x / L)] (\exp(-Dt (n\pi/L)^2)) \} / \pi$$

Esta solución asume que la concentración inicial de peróxido de hidrógeno c_i en la cámara 12 y la carga de los dispositivos 18 es $c_p = 0$. Se obtendría una solución más general sustituyendo c_o con $(c_o - c_i)$ en el segundo y el tercer término de la anterior ecuación de solución para permitir una concentración inicial de peróxido de hidrógeno diferente de cero.

La concentración de peróxido de hidrógeno en la cámara 12 se mide en cada momento después de la inyección por el supervisor de peróxido 22. En la anterior ecuación de solución, la concentración c_o en ambas entradas del lumen se puede estimar como la concentración de peróxido de hidrógeno en la cámara 12, ya que la resistencia a la transferencia de masa es generalmente pequeña desde la región masiva de la cámara 12 a la periferia de la carga.

La suma de los términos Σ en la solución sucede en las series $n = 1, 3, 5 \dots \infty$.

La posición de interés, x , en el lumen 20 puede estar en cualquier parte a lo largo del eje desde $x = 0$ cm en un extremo 34 del lumen 20 a $x = L$ cm en el otro extremo. En el centro 32 del lumen 20, que es habitualmente la región con mayor restricción de transporte de masa, $x/L = 0,5$.

La solución se evalúa en momentos t de un segundo después de la inyección.

ES 2 295 518 T3

El coeficiente de difusión D para peróxido de hidrógeno se calcula con la correlación publicada (Ref. J. C. Slattery y R. B. Bird, AIChE Journal, 4, 137-142, 1958).

$$D = 3,303 \times 10^{-4} ((T + 273)^{2.334})/P$$

Se puede medir la temperatura del lumen T°C y la presión de la cámara P mm Hg durante el ciclo de esterilización para evaluar D. Ya que la temperatura del material que forma el lumen 20 solamente cambia de forma moderada en la mayoría de los ciclos de esterilización, se puede asumir que es la temperatura ambiente a la que se almacenó el dispositivo 18 antes del proceso.

La constante de velocidad k no se puede medir de forma experimental en el interior del lumen 20 sin perjudicar el entorno interno, de este modo se asigna un valor a cada material de lumen, tal como acero inoxidable y polietileno. El valor se ajusta para proporcionar una escala de área, que correlaciona los resultados de eficacia de los ciclos de esterilización, como se discute a continuación.

La concentración en el centro 32 del lumen 20 se calcula a partir de la ecuación de solución analítica en cada momento durante las etapas de inyección y difusión del ciclo de esterilización con las variables como se han definido anteriormente. Para ciclos con una etapa de ventilación después de la inyección del peróxido de hidrógeno, la concentración en el lumen 20 durante el primer minuto de difusión se ajusta igual a la concentración en la cámara, ya que el peróxido de hidrógeno se conduce mediante presión de aire al interior del lumen 20. La concentración en el lumen 20 para el resto de la etapa de difusión se calcula restando las pérdidas de descomposición, absorción, adsorción y condensación.

La eficacia del ciclo de esterilización depende en gran medida de la concentración de peróxido de hidrógeno en la cámara 12 y en la carga. Sin embargo, también son importantes otras variables del proceso, tales como temperatura de cámara y carga, tamaño y composición de la carga y tiempo de exposición. Para una configuración de carga fija en un esterilizador particular con un ciclo de esterilización cualificado, la temperatura se mantiene relativamente constante durante la inyección, de forma que la concentración y el tiempo de exposición se convierten en las variables de control más importantes. El área bajo una curva de concentración-tiempo es un índice útil para cuantificar el rendimiento del ciclo para compararlo con la eficacia medida mediante indicadores biológicos.

Se obtiene una estimación del área bajo la curva de concentración-tiempo sumando los valores de concentración de un segundo en las etapas de inyección y difusión del ciclo, como se muestra en la Tabla 1 para ciclos de esterilización en un esterilizador de plasma/gas de hidrógeno STERRAD® 200 disponible en Advanced Sterilization Products división de Ethicon, Inc., Irvine, California, con diferentes lúmenes en la carga de validación. La escala de área para acero inoxidable (SS) se establece ajustando el valor de la constante de velocidad k igual a 0,46 s⁻¹ para dar un área de aproximadamente 100 mg-s/l para los ciclos con lúmenes de acero inoxidable de 3 mm x 500 mm a 30°C. Este conjunto de lúmenes se selecciona como la base para la escala de área de acero inoxidable, ya que los lúmenes de acero inoxidable de 3 mm x 500 mm están en el límite de las reivindicaciones de la etiqueta aprobadas actualmente para el esterilizador STERRAD® 200, de forma que representan una medida de una capacidad límite de eficacia.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 295 518 T3

TABLA 1

Resultados para el Modelo de Esterilizador STERRAD® 200 para Concentración de Peróxido de Hidrógeno en Procesos de Difusión, ventilación y Reacción en Lúmenes

Lumen, mm dia. x mm longitud	Temp., °C (material de lumen)	Tiempo de Inyección. min.	-k, s ⁻¹	Conc. Peróxido Hidrógeno Lumen Media vs. Área de Tiempo, mg-s/l	de Fracción de Indicadores en Biológicos Positivos
3x400 SS	30	6,5	0,46	168, 156, 157	0/72
3x500 SS	30	6,5	0,46 ^a	101, 93, 91	0/96
3x400 SS	30	2	0,46	106, 104, 108	0/72
3x400 SS	30	1	0,46	97, 100, 108	4/72
3x400 SS	5	6,5	1,41 ^c	53, 50, 50	1/72
1x125 SS	30	6,5	4,14	139, 143, 149	0/36
0,8x100 SS	30	6,5	6,47	133, 137, 140, 136	0/48
0,8x150 SS	30	6,5	6,47	43, 44	2/24
1x500 PE	30	6,5	0,33 ^a	104, 107, 108	0/36
1x700 PE	30	6,5	0,33	34	1/12
3x1000 PE	30	6,5	0,037 ^f	262, 261, 245	0/36
3x1500 PE	30	6,5	0,037	99, 102, 97	1/36
3x1500 PE	30	20	0,037	179	0/12
3x1500 PE	30	25	0,037	188	0/12
3x1500 PE	30	30	0,037	205	0/12

SS-Acero inoxidable

PE-Polietileno

^ak seleccionada para dar un umbral de área de 100 mg-s/l

^ck_{SC} calculada a partir de k_{30C}, datos de presión de vapor y factor de velocidad de descomposición

^dk calculada como (k_{3mm}) x 3 proporción de superficie a volumen x 3 proporción de radio de difusión

^ek calculada como (k_{3mm}) x 3,75 proporción de superficie a volumen x 3,75 proporción de radio de difusión

^fk calculada como (k_{1mm})/(3 proporción de superficie a volumen x 3 proporción de radio difusión)

Los lúmenes de acero inoxidable más cortos de 3 mm x 400 mm en la Tabla 1 tienen la misma constante de velocidad que los lúmenes de 3 mm x 500 mm, ya que los materiales y los diámetros son los mismos. Sin embargo, el área es significativamente mayor para los lúmenes más cortos, ya que los centros de estos lúmenes están más

próximos a las entradas de los lúmenes. Cuando los tiempos de inyección disminuyen a dos minutos y un minuto desde 6,5 minutos para lúmenes de acero inoxidable de 3 mm x 400 mm, las áreas caen hasta aproximadamente 100 mg-s/l, y comienzan a aparecer indicadores biológicos positivos. Un indicador biológico positivo indica que algunos microorganismos de ensayo no se han inactivado. Si la temperatura de estos lúmenes disminuye desde 30°C a 5°C se tiene que corregir la constante de velocidad $0,46 \text{ s}^{-1}$ con datos cinéticos y de presión de vapor para reflejar la velocidad de descomposición disminuida y la velocidad de condensación aumentada de peróxido de hidrógeno. El área con la constante de velocidad corregida $1,41 \text{ s}^{-1}$ cae por debajo de 100 mg-s/l con un tiempo de inyección de 6,5 minutos, y los resultados biológicos están en la región positiva.

La corrección de la constante de velocidad de $0,46 \text{ s}^{-1}$ a 30°C a $1,41 \text{ s}^{-1}$ a 5°C comienza escribiendo la constante de velocidad como la suma de la constante de velocidad de descomposición k^D y la constante de velocidad de condensación k^C . A los 30°C, se puede asumir que las dos constantes de velocidad son comparables en magnitud, ya que la descomposición se realiza lentamente próxima a la temperatura ambiente, mientras que la condensación disminuye en cargas calientes. Para una constante de velocidad de $0,46 \text{ s}^{-1}$ a 30°C, cada constante de velocidad individual de descomposición k^D y condensación k^C es aproximadamente $0,46/2 = 0,23 \text{ s}^{-1}$. La constante de velocidad de condensación k^C a 5°C se calcula a partir de la constante de velocidad de condensación k^C a 30°C ajustándola para la proporción de las presiones de vapor de peróxido de hidrógeno a las dos temperaturas (Hydrogen Peroxide, Schumb *et al.*, Reinhold Pub. Co., N. Y., 1955, pág. 226): k^C a 5°C = $0,23 \text{ s}^{-1} \times (2,77 \text{ mm Hg a } 30^\circ\text{C} / 0,46 \text{ mm Hg a } 5^\circ\text{C}) = 1,38 \text{ s}^{-1}$. La constante de velocidad de descomposición k^D a 5°C se calcula a partir de la constante de velocidad de descomposición k^D a 30°C y los factores de velocidad para descomposición a 30°C y 5°C: k^D a 5°C = $0,23 \text{ s}^{-1} \times (\text{factor de velocidad } 1 \text{ a } 5^\circ\text{C} / \text{factor de velocidad } 7 \text{ a } 30^\circ\text{C}) = 0,03 \text{ s}^{-1}$. Los factores de velocidad para descomposición de peróxido de hidrógeno se toman de la Tabla 2 (Ref. FMC Technical Data Sheet, pág. 10, aumentos de velocidad 2,2 veces por cada 10°C). Finalmente, la constante de velocidad a 5°C se calcula como la suma de las constantes de velocidad de condensación k^C y de descomposición k^D a 5°C: k a 5°C = $1,38 \text{ s}^{-1} + 0,03 \text{ s}^{-1} = 1,41 \text{ s}^{-1}$.

TABLA 2

Factor de Velocidad para Descomposición de Peróxido de Hidrógeno como una Función de Temperatura^a

Temperatura, °C	Factor de Velocidad para Descomposición
5	Caso de Base 1
15	2,2
25	4,84
35	10,65
45	23,4

^aLa velocidad de descomposición aumenta en un factor de 2,2 por cada aumento de 10°C en la temperatura (Ref. FMC Technical Data Sheet, pág. 10)

La ecuación de solución está restringida a un modelo uni-dimensional, de forma que el transporte de peróxido de hidrógeno en lúmenes se trataría de forma similar con 3 mm e diámetros inferiores. Sin embargo, los resultados experimentales demuestran que la eficacia en lúmenes de 1 mm e inferiores solamente se puede conseguir con longitudes de lúmenes más cortas. Por lo tanto, el modelo se tiene que ajustar para reflejar el transporte restringido en lúmenes menores.

El ajuste del diámetro se realiza en la Tabla 1 corrigiendo la constante de velocidad de $0,46 \text{ s}^{-1}$ para lúmenes de acero inoxidable de 3 mm hasta $4,14 \text{ s}^{-1}$ para lúmenes de 1 mm con factores para la proporción de superficie a volumen y la proporción de radio de difusión. Con esta constante de velocidad el área de lúmenes de 1 mm x 125 mm es mayor de 100 mg-s/l y los resultados biológicos son negativos. La constante de velocidad de $0,46 \text{ s}^{-1}$ se corrige de forma similar hasta $6,47 \text{ s}^{-1}$ para lúmenes de 0,8 mm; los lúmenes con longitud de 100 mm tienen valores de área mayores de 100 mg-s/l y resultados biológicos negativos, mientras que lúmenes con longitud de 150 mm tienen áreas menores de 100 mg-s/l y resultados biológicos positivos.

La corrección de la constante de velocidad de $0,46 \text{ s}^{-1}$ para la proporción de superficie a volumen es necesaria ya que los lúmenes de 1 mm tienen un área superficial mayor en el interior de los lúmenes para la interacción con moléculas de peróxido de hidrógeno con respecto al volumen del lumen, cuando se comparan con lúmenes de 3 mm. La mayor área superficial contribuye a una mayor pérdida de peróxido de hidrógeno en el interior del lumen menor, que se refleja en una mayor constante de velocidad.

ES 2 295 518 T3

Factor de corrección de proporción de superficie a volumen =

$$(\text{superficie/volumen})_{1 \text{ mm}} / (\text{superficie/volumen})_{3 \text{ mm}} =$$

$$(2\pi rL/\pi r^2L)_{1 \text{ mm}} / (2\pi rL/\pi r^2L)_{3 \text{ mm}} =$$

$$(1/r)_{1 \text{ mm}} / (1/r)_{3 \text{ mm}} =$$

$$(r)_{3 \text{ mm}} / (r)_{1 \text{ mm}} =$$

$$1,5 \text{ mm}/0,5 \text{ mm} = 3$$

donde r representa el lumen o la proporción de difusión.

Además de la corrección de la proporción de superficie a volumen es necesaria la corrección de la constante de velocidad de $0,46 \text{ s}^{-1}$ para radios de difusión, ya que la difusión a la pared del lumen menor es mayor que para la más grande.

Factor de corrección de proporción de radio de difusión =

$$(r)_{3 \text{ mm}} / (r)_{1 \text{ mm}} =$$

$$1,5 \text{ mm}/0,5 \text{ mm} = 3$$

La constante de velocidad para el lumen de 1 mm se calcula a partir de la constante de velocidad $0,46 \text{ s}^{-1}$ para el lumen de 3 mm y a partir de los dos factores de proporción de superficie a volumen y proporción de radio de difusión:

$$k \text{ para } 1 \text{ mm} = 0,46 \text{ s}^{-1} \times 3 \times 3 = 4,14 \text{ s}^{-1}$$

Se realiza un cálculo similar para la constante de velocidad para el lumen de 0,8 mm:

$$k \text{ para } 0,8 \text{ mm} = 0,46 \text{ s}^{-1} \times 1,5/0,4 \times 1,5/0,4 = 6,47 \text{ s}^{-1}$$

En este modelo uni-dimensional para el transporte en la dirección axial x en el lumen, los efectos del transporte radial se dirigen ajustando la constante de velocidad. Si la ecuación diferencial para el equilibrio de masa se estableció en coordenadas cilíndricas en vez de en coordenadas Cartesianas, en la solución se representaría el transporte bi-dimensional en las direcciones axial y radial, y no se requeriría un ajuste para el tamaño del lumen en la constante de velocidad. Sin embargo, la ecuación diferencial para el transporte bi-dimensional transitorio con un término de reacción no tiene solución analítica y se tiene que resolver de forma numérica. El ordenador del esterilizador 28 se podría usar para obtener una solución aproximada del modelo bi-dimensional, pero los límites prácticos de la memoria a bordo disponible limitan la implementación preferida del modelo en el caso uni-dimensional.

La escala de área para el segundo material de lumen, polietileno (PE), en la Tabla 1 se establece de forma similar para un caso limitante en el esterilizador STERRAD® 200. La constante de velocidad de ajusta a $0,33 \text{ s}^{-1}$ para lúmenes de 1 mm x 500 mm para dar un área de aproximadamente 100 mg-s/l. Los lúmenes más largos de 1 mm x 700 mm con la misma constante de velocidad tienen un área menor de 100 mg-s/l con resultados biológicos en la región positiva. La constante de velocidad de $0,33 \text{ s}^{-1}$ para lúmenes con 1 mm de diámetro se corrige con factores para la proporción de superficie a volumen y la proporción de radio de difusión para obtener la constante de velocidad de $0,037 \text{ s}^{-1}$ para lúmenes de 3 mm. El área para lúmenes de polietileno de 3 mm x 1000 mm es mayor de 100 mg-s/l y los resultados biológicos son negativos, mientras que el área para lúmenes de 3 mm x 1500 mm es aproximadamente 100 mg-s/l con resultados biológicos positivos. Aumentando el tiempo de inyección en la Tabla 1 desde 6,5 minutos a 20, 25 y 30 minutos, el área para lúmenes de 3 mm x 1500 mm aumenta más allá del umbral de 100 mg-s/l y los resultados biológicos son negativos.

Si los resultados de la Tabla 1 se vuelven a disponer de acuerdo con la magnitud del área bajo la curva de concentración-tiempo, se evidencia un patrón interesante en la Tabla 3. Todas los lúmenes con un área mayor de o igual a 110 mg-s/l solamente tienen indicadores biológicos negativos. Los lúmenes con un área próxima a 100 mg-s/l tienen indicadores negativos o algunos positivos, mientras que todos los lúmenes con un área menor de 90 mg-s/l tienen al menos un indicador biológico positivo. Estos resultados demuestran que el área bajo la curva de concentración-tiempo del modelo se correlaciona bien con la eficacia en una diversidad de tamaños y materiales de lumen. Por lo tanto, el área se puede usar durante el ciclo de esterilización como una herramienta en tiempo real para aceptar o para cancelar un ciclo de esterilización. Las entradas al modelo están disponibles fácilmente con un software de esterilizador. Las variables del proceso de presión, concentración y tiempo se controlan durante el ciclo de esterilización, mientras que la temperatura, las dimensiones y la composición del elemento de carga más restrictivo se podrían introducir para cada ciclo por el usuario. Los dispositivos 18 se podrían identificar con un código, especialmente un código legible a máquina tal como un código de barras, que contendría los propios parámetros físicos o se referiría a un conjunto de

ES 2 295 518 T3

parámetros almacenados en el sistema de control 26. La temperatura del material del lumen, en vez de asumirse el introducirse como temperatura ambiente, se podría medir durante el ciclo.

TABLA 3

Resultados para el Esterilizador STERRAD® Dispuestos por Área Bajo la Curva						
Lumen mm diam. X mm longitud	Tem. °C (material de lumen)	Tiempo de Inyección, min.	-k, s ⁻¹	Concentración de H ₂ O ₂ en Lumen Media vs. Área de- Tiempo, mg.s./l	Fracción de IB Positivos	Zona de Resultados del Indicador
3x400 SS	30	6,5	0,46	168, 156, 157	0/72	Negativo
1x125 SS	30	6,5	4,14	139, 143, 149	0/36	
0,8x100SS	30	6,5	6,47	133, 137, 140, 136	0/48	
3x1000 PE	30	6,5	0,037	262, 261, 245	0/36	
3x1500 PE	30	20, 25, 30	0,037	179, 188, 205	0/36	
3x500 SS	30	6,5	0,46	101, 93, 91	0/96	Positivos y Negativos Mezclados
3x400 SS	30	2	0,46	106, 104, 108	0/72	
3x400 SS	30	1	0,46	97, 100, 108	4/72	
1x500 PE	30	6,5	0,33	104, 107, 108	0/36	Positivo
3x1500 PE	30	6,5	0,037	99, 102, 97	1/36	
3x400 SS	5	6,5	1,41	53, 50, 50	1/72	
0,8x150 SS	30	6,5	6,47	43, 44	2/24	
1x700 PE	30	6,5	0,33	34	1/12	

En la Tabla 3 se demuestra una característica especial de este modelo para los lúmenes de polietileno y de acero inoxidable. En el lumen de polietileno de 3 mm x 1500 mm un tiempo de inyección de 6,5 minutos produce un área en el centro del lumen de aproximadamente 100 mg-s/l con resultados biológicos en la zona mixta. Si esta área se calculó durante un ciclo de esterilización, el software podría elegir aumentar el tiempo de exposición a peróxido de hidrógeno (tiempos de etapa de inyección y/o difusión) hasta que el área aumentara hasta una valor mayor de o igual a 110 mg-s/l para conseguir la eficacia. Este enfoque se demuestra en la Tabla 3 en los ciclos con lúmenes de 3 mm x 1500 mm para tiempos de inyección de 20, 25 y 30 minutos. Para estos tres casos, las áreas son mayores de o iguales a 110 mg-s/l y la eficacia se consigue en todos los casos. Se observa un resultado similar en lúmenes de acero inoxidable de 3 mm x 400 mm. Los tiempos de inyección de 1 y 2 minutos se corresponden a áreas próximas a 100 mg-s/l con indicadores biológicos en la zona mixta, mientras que al aumentar el tiempo de inyección hasta 6,5 minutos se producen áreas mayores de o iguales a 110 mg-s/l y solamente indicadores biológicos negativos. Empleando un área bajo la curva de concentración-tiempo en el ciclo de esterilización en una región con transición de transporte de peróxido de hidrógeno de la carga, tal como en el centro 32 del lumen 20, se mejoraría el rendimiento del esterilizador disminuyendo el número de ciclos cancelados. También ofrecería una medición adicional para liberación paramétrica de la carga para complementar temperatura, presión y concentración en la cámara.

Los estudios en la Tabla 1 se realizaron con la mínima cantidad de inyección de peróxido de hidrógeno necesaria para conseguir la eficacia, pero en la práctica, la solución de peróxido de hidrógeno inyectada en el esterilizador puede ser una cantidad mayor debido a un volumen de inyección mayor o una concentración de solución inicial mayor. En estos casos, el área bajo la curva de concentración-tiempo alcanzaría el umbral de 110 mg-s/l en un menor tiempo de inyección, de forma que todo el tiempo del ciclo se podría acortar para ofrecer un beneficio de un tiempo de cambio más rápido para el usuario.

Si se colocó una carga en el esterilizador a una temperatura inicial menor, el tiempo de pre-calentamiento del ciclo podría aumentarse con plasma o calentamiento por convección para calentar la carga antes de la inyección para

ES 2 295 518 T3

permitir que el área bajo la curva de concentración-tiempo alcance el umbral de 110 mg-s/l. En este caso, una carga inicialmente fría no daría como resultado una cancelación del ciclo, de forma que el rendimiento del proceso se potenciaría disminuyendo la frecuencia de cancelaciones de ciclo.

- 5 El tiempo de exposición a peróxido de hidrógeno, la cantidad de inyección de peróxido de hidrógeno y la temperatura de la carga antes de la inyección se pueden usar para aumentar el área bajo la curva de concentración-tiempo hasta el umbral de 110 mg-s/l. Como un resultado se mejoraría el rendimiento del proceso disminuyendo la frecuencia de la cancelación de ciclos u ofreciendo una menor duración de ciclo al usuario.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un método para evaluar una esterilización de un lumen de un dispositivo en un proceso de esterilización por peróxido de hidrógeno en fase de vapor, comprendiendo el método las etapas de:

- a) medir la concentración de vapor de peróxido de hidrógeno en el exterior del lumen;
- b) calcular al menos una vez una concentración de peróxido de hidrógeno en un sitio seleccionado en el interior del lumen basándose en el tiempo de exposición, la concentración de peróxido de hidrógeno en el exterior del lumen y las características físicas del lumen; y
- c) indicar un parámetro importante para dicha esterilización de dicho lumen basándose en dicha concentración de dicho peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la etapa de indicación comprende presentar a un usuario dicho parámetro importante para la esterilización del lumen.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el parámetro importante para la esterilización del lumen comprende la concentración de dicho peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado.

4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el método comprende adicionalmente repetir las etapas a) y b) y calcular un valor integrado de la concentración de peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado durante un tiempo de exposición y en el que el parámetro importante para la esterilización del lumen comprende dicho valor integrado.

5. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el parámetro importante para la esterilización del lumen es un éxito o fracaso de la esterilización del lumen.

6. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 en el que los parámetros del proceso usados en la etapa de calcular al menos una vez una concentración de vapor de peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado en el lumen comprende: presión en el exterior del lumen, la concentración de peróxido en el exterior del lumen y el tiempo.

7. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 en el que las características físicas del lumen usadas en la etapa de calcular al menos una vez una concentración de vapor de peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado en el lumen comprenden: diámetro del lumen, longitud del lumen en el sitio seleccionado, tipo de material que forma el lumen y temperatura del material que forma el lumen.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la etapa b) emplea un modelo matemático en el que se asume que el lumen tiene una única dimensión.

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la etapa b) emplea un modelo matemático resuelto por iteración.

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la concentración de peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado se calcula basándose en la siguiente relación:

$$c_p = c_o + (4k c_o / \pi) \{ \sum [\text{sen}(n\pi x / L)] ((\exp(t(k - D(n\pi/L)^2))) - 1) / (n(k - D(n\pi/L)^2)) \} - (4c_o \exp(kt)) \{ \sum [\text{sen}(n\pi x / L)] (\exp(-Dt(n\pi/L)^2)) \} / \pi;$$

en la que:

c_p representa la concentración de peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado;

c_o representa la concentración en el exterior del lumen;

k representa una constante de velocidad para pérdidas de peróxido de hidrógeno,

L representa la longitud del lumen;

D representa el coeficiente de difusión para vapor de peróxido de hidrógeno;

x representa la distancia en el lumen al sitio seleccionado desde el exterior del lumen

n representa números enteros impares 1, 3, 5, ...; y

t representa el tiempo desde el que se introduce por primera vez peróxido de hidrógeno en el exterior del lumen.

ES 2 295 518 T3

11. Un método de acuerdo con la reivindicación 10 en el que k se determina al menos en parte basándose en un material que forma el lumen, el diámetro del lumen y la temperatura del material que forma el lumen.

12. Un método para controlar la esterilización de un lumen de un dispositivo en un proceso de esterilización por peróxido de hidrógeno en fase de vapor, comprendiendo el método de las etapas de:

medir una concentración de vapor de peróxido de hidrógeno en el exterior del lumen;

10 calcular al menos una vez una concentración de peróxido de hidrógeno en un sitio seleccionado en el interior del lumen basándose en parámetros del proceso de esterilización y características físicas del lumen, en el que los parámetros del proceso incluyen la concentración de peróxido de hidrógeno en el exterior del lumen;

15 ajustar un parámetro del proceso de esterilización basándose en la al menos una concentración calculada de peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado.

13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12 en el que los parámetros del proceso usados en la etapa de cálculo de al menos una vez una concentración de vapor de peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado en el interior del lumen comprenden: presión en el exterior del lumen, la concentración de peróxido en el exterior del lumen y el tiempo.

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que las características físicas del lumen usadas en la etapa de calcular al menos una vez una concentración de vapor de peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado en el interior del lumen comprenden: diámetro del lumen, longitud del lumen en el sitio seleccionado, un tipo de material que forma el lumen y temperatura del material que forma el lumen.

15. Un método de acuerdo con la reivindicación 12 en el que la etapa de ajustar un parámetro del proceso de esterilización comprende ajustar un tiempo de exposición del dispositivo al peróxido de hidrógeno en fase de vapor.

16. Un método de acuerdo con la reivindicación 12 en el que la etapa de ajustar un parámetro del proceso de esterilización comprende ajustar la concentración de peróxido de hidrógeno en el exterior del lumen.

17. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la concentración de peróxido de hidrógeno en el exterior del lumen se mide una pluralidad de veces y se realiza un cálculo de la concentración de peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado una pluralidad de veces.

18. Un método de acuerdo con la reivindicación 17 y que comprende adicionalmente medir repetidamente la concentración de peróxido de hidrógeno en el exterior del lumen y calcular la concentración de peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado y modificar un parámetro del proceso de esterilización después de conseguir un valor preseleccionado de peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado.

19. Un método de acuerdo con la reivindicación 17 y que comprende adicionalmente la etapa de calcular un tiempo integrado y exposición a concentración del sitio seleccionado al peróxido de hidrógeno.

20. Un método de acuerdo con la reivindicación 19 y que comprende adicionalmente la etapa de modificar un parámetro del proceso de esterilización después de conseguir un valor preseleccionado del tiempo integrado y de la exposición a concentración en el sitio seleccionado.

21. Un método de acuerdo con la reivindicación 12 en el que la concentración de peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado se calcula basándose en la siguiente relación:

$$c_p = c_o + (4k c_o / \pi) \{ \sum [\sin(n\pi x / L)] ((\exp(t(k - D(n\pi/L)^2))) - 1) / (n(k - D(n\pi/L)^2)) \} - (4c_o \exp(kt)) \{ \sum [\sin(n\pi x / L)] (\exp(-Dt (n\pi/L)^2)) \} / \pi;$$

en la que:

c_p representa la concentración de peróxido de hidrógeno en el sitio seleccionado;

c_o representa la concentración en el exterior del lumen;

k representa una constante de velocidad para pérdidas de peróxido de hidrógeno,

L representa la longitud del lumen;

D representa el coeficiente de difusión para vapor de peróxido de hidrógeno;

ES 2 295 518 T3

x representa la distancia en el lumen al sitio seleccionado desde el exterior del lumen

n representa números enteros impares 1, 3, 5, ...; y

5 t representa el tiempo desde el que se introduce por primera vez peróxido de hidrógeno desde el exterior del lumen.

22. Un método de acuerdo con la reivindicación 21 en el que k se determina al menos en parte basándose en un material que forma el lumen, el diámetro del lumen y la temperatura del material que forma el lumen.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1

