



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 266 454**

51 Int. Cl.:
G01N 33/00 (2006.01)
G01D 18/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02705820 .5**
86 Fecha de presentación : **15.01.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1362238**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **19.11.2003**

54 Título: **Método y aparato para calibrar instrumentos que controlan la concentración de un esterilizante en un sistema.**

30 Prioridad: **15.02.2001 US 784710**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

73 Titular/es: **ABBOTT LABORATORIES**
D377/AP6D, 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-6050, US

72 Inventor/es: **Wang, Jianjun;**
Mondiek, David, A.;
Boruszewski, Dennis, V. y
Guntrip, David, P.

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 y aparato para calibrar instrumentos que controlan la concentración de un esterilizante en un sistema.

5 Antecedentes de la invención

1. Campo de la Invención

Esta invención se refiere a un método para calibrar instrumentos. Más particularmente esta invención se refiere a un método para calibrar instrumentos que controlan la concentración de un esterilizante, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, en un sistema.

2. Análisis de la Técnica

El procesado aséptico de productos consumibles, tales como compuestos nutricionales y productos alimentarios, típicamente se realiza mediante la esterilización por separado de los productos y los recipientes dentro de los que se envasan los productos. Después de la esterilización, los productos esterilizados se sitúan en recipientes esterilizados y se sellan en un entorno estéril para el transporte, almacenamiento y uso.

La esterilización de dicho recipientes, que puede incluir también la esterilización de cierres por separado, puede realizarse eficazmente mediante el uso de un esterilizante, tal como vapor de peróxido de hidrógeno (H_2O_2), antes de la introducción de los productos esterilizados deseados en los recipientes. En dicho proceso, los recipientes se introducen en un aparato de esterilización en el que los recipientes se lavan abundantemente con vapor de peróxido de hidrógeno. Los recipientes se lavan abundantemente posteriormente con aire caliente o cualquier otro fluido adecuado para conseguir los niveles deseablemente bajos de peróxido de hidrógeno residual. Este procedimiento general es muy eficaz para conseguir la esterilización de los recipientes y puede realizarse sobre cualquier otro artículo que entre en contacto con el material a introducir en los recipientes.

Independientemente de la eficacia de esterilización con peróxido de hidrógeno, el control preciso de los niveles de concentración de vapor de peróxido de hidrógeno puede ser problemático. Los problemas en el control de la concentración de vapor de peróxido de hidrógeno son el resultado en parte de los cambios en las propiedades físicas y químicas del vapor de peróxido de hidrógeno en las condiciones de procesado y de la descomposición del vapor de peróxido de hidrógeno tras el contacto con las superficies de diversos objetos en el área de procesado. Como tales, las desviaciones no deseadas de la concentración de vapor de peróxido de hidrógeno de un proceso fijado, junto con la descomposición excesiva de vapor de peróxido de hidrógeno, puede dar como resultado la pérdida de esterilidad de los recipientes del área de procesado aséptica circundante. Además, el vapor de peróxido de hidrógeno es de naturaleza corrosiva, y por lo tanto unos niveles de concentración excesivos de peróxido de hidrógeno pueden dar lugar a efectos perjudiciales al equipo y al área de procesado circundante y a las superficies de los objetos dentro del área de procesado. Además, de acuerdo con las normativas gubernamentales, el uso posterior de recipientes esterilizados requiere bajos niveles de esterilizante residual.

Hasta ahora, los sistemas de detección para vapor de peróxido de hidrógeno han sido indeseablemente voluminosos, como se ejemplifica mediante el aparato de análisis de infrarrojo cercano convencional (NIR). Además, los métodos de ensayo actuales fuera de línea típicamente son demasiado lentos para controlar niveles de esterilizante con una precisión suficiente. Las disposiciones previas no han permitido un control en tiempo real durante un ciclo de procesado aséptico, y en particular, no han sido capaces de controlar concentraciones de vapor de peróxido de hidrógeno dentro del aparato de esterilización en localizaciones seleccionadas a lo largo del sistema de suministro de esterilizante durante las operaciones reales. Sin embargo, la Patente de Estados Unidos N° 5.608.156 y Taizo *et al.*, "Application of a Newly Developed Hydrogen Peroxide Vapor Phase Sensor to HPV Sterilizer", PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology, Vol. 52, N° 1/enero-febrero de 1998, pág. 13-18, describen métodos para detectar la concentración de vapor de peróxido de hidrógeno y un aparato para ello que parece que puede abordar algunos de los problemas anteriores.

La concentración de esterilizantes detectada dentro de un sistema generalmente en función de diversos parámetros medioambientales tales como por ejemplo temperatura, humedad relativa y diversas condiciones de medida, tales como, por ejemplo, localización próxima de medida. Los sistemas de detección convencionales para esterilizantes típicamente no pueden o no tienen en cuenta fluctuaciones de los parámetros medioambientales y condiciones de medida. Sin embargo, dichas fluctuaciones pueden afectar sustancialmente a los resultados de la generación de señal y a la recogida de datos cuando se usan detectores y equipos disponibles en el mercado. Por lo tanto es beneficioso mantener los parámetros de operación próximos a la localización de medida tan uniformemente como sea posible durante la recogida de datos.

El documento US-A-6517775 titulado STERILANT MONITORING ASSEMBLY AND APPARATUS AND METHOD USING SAME, describe un sistema integrado para determinar la concentración de peróxido de hidrógeno para validación, control y seguimiento de procesos asepticos. Este sistema es compacto y puede usarse para la determinación en línea de la concentración de peróxido de hidrógeno. El sistema requiere un procedimiento de calibrado único a intervalos regulares para garantizar resultados de ensayo fiables y precisos. Este sistema utiliza un detector que tiene elementos hechos de SnO_2 . Cuando el SnO_2 se calienta a una alta temperatura, aproximadamente 400°C, en

ausencia de oxígeno, los electrones libres fluyen fácilmente a través del límite de grano de las partículas de SnO_2 . En aire limpio, el oxígeno que atrapa electrones libres mediante su afinidad electrónica, se adsorbe sobre la superficie de la partícula de SnO_2 , formando una barrera de potencial en los límites de grano que restringe el flujo de electrones, provocando de esta manera que aumente la resistencia electrónica. Cuando el detector se expone a vapor de peróxido de hidrógeno, el SnO_2 adsorbe sus moléculas gaseosas y provoca la oxidación. Esto disminuye la barrera de potencial, permitiendo que los electrones fluyan más fácilmente, reduciendo de esta manera la resistencia eléctrica. Por lo tanto, el detector usa un método indirecto para medir la concentración de vapor de peróxido de hidrógeno.

Los datos de tensión de la salida del detector deben compararse con una base de datos derivada de un proceso de calibrado. La salida de dos detectores diferentes no puede compararse directamente sin calibrar. El procedimiento de calibrado usa varios puntos representativos (es decir concentración a una tensión dada) para establecer una relación matemática que cubre una zona de ensayo específica. Únicamente mediante calibrado puede la tensión de salida de un detector convertirse en un valor de concentración.

Los procedimientos de calibrado son importantes para minimizar las desviaciones provocadas por dichos componentes tales como chips semiconductores, baterías y circuitos de acondicionamiento de señal en un detector en un sistema de detección portátil. Los procedimientos de calibrado son importantes para minimizar desviaciones provocadas por dichos componentes tales como temperatura y humedad en circuitos de compensación, bobinas calefactoras, sistemas de registro de datos y chips de memoria en un detector en el sistema de detección fijado.

Si el método de calibrado no es fiable, la concentración de vapor de peróxido de hidrógeno detectada por un detector puede ser engañosa. A su vez, una determinación errónea de la concentración de vapor de peróxido de hidrógeno puede provocar la contaminación en el sistema de operación y dar como resultado deterioro. Por ejemplo, una caída en la tensión en la respuesta del detector provocada por un aumento en el caudal de aire puede interpretarse como una disminución en la concentración de vapor de peróxido de hidrógeno en el sistema. Esta disminución aparente puede provocar que los controles en el sistema aumenten la cantidad de peróxido de hidrógeno suministrado, proporcionando de esta manera una cantidad excesiva de vapor de peróxido de hidrógeno. Una cantidad excesiva de peróxido de hidrógeno en el sistema puede dar como resultado una cantidad excesiva de residuo. A la inversa, un aumento en la tensión en la respuesta del detector puede dar como resultado una disminución en el caudal de aire. Si la velocidad de suministro de peróxido de hidrógeno se reduce correspondientemente, puede ocurrir un quebrantamiento en la esterilidad del sistema.

El calibrado de los detectores uno cada vez es ineficaz y, en consecuencia, costoso. Se sabe bien que no es probable que dos detectores elegidos aleatoriamente sean idénticos. En consecuencia, sería deseable encontrar la manera de calibrar detectores individuales de manera precisa y a un coste razonable. Además, sería deseable encontrar una manera de calibrar detectores individuales de manera que uno o más de ellos pudiera usarse en unidades portátiles. El uso de un número mayor de unidades portátiles es deseable de manera que la medida de la concentración de peróxido de hidrógeno pueda realizarse en cualquier punto en una línea de producción.

Sumario de la invención

Esta invención proporciona un método y aparato para calibrar un detector para determinar la concentración de un esterilizante, por ejemplo vapor de peróxido de hidrógeno, en un sistema de esterilización.

En un aspecto, esta invención proporciona un método para calibrar un detector que se usa para medir la cantidad de un esterilizante en un sistema para administrar el esterilizante, comprendiendo el método las etapas de:

(a) generar datos de calibrado de referencia, mostrando los datos de calibrado de referencia una relación matemática entre un parámetro medible, por ejemplo tensión, y una cantidad del esterilizante, por ejemplo, partes de esterilizante por partes en millón de aire (ppm), para una pluralidad de detectores;

(b) generar datos de calibrado del detector, mostrando los datos de calibrado del detector una relación matemática entre el parámetro medible y la cantidad de esterilizante para un detector individual; y

(c) normalizar los datos de calibrado del detector para compensar la diferencia entre el parámetro medible para los datos de calibrado de referencia y el parámetro medible para los datos de calibrado del detector, donde los datos obtenidos por el detector individual pueden usarse para determinar con precisión la cantidad esterilizante en el sistema.

Los datos de calibrado de referencia se generan mediante un método que comprende las etapas de:

(a) proporcionar una pluralidad de detectores;

(b) someter cada uno de la pluralidad de detectores a al menos dos cantidades de aire (por ejemplo 30 metros cúbicos/hora y 110 metros cúbicos/hora), teniendo cada una de las al menos dos cantidades de aire (1) una calidad conocida (por ejemplo humedad relativa del 60% a 70°C) (2) una concentración conocida de vapor esterilizante (por ejemplo 10.000 ppm de vapor de peróxido de hidrógeno), teniendo el vapor esterilizante un estado físico conocido (por ejemplo, 70°C);

ES 2 266 454 T3

(c) medir las señales (por ejemplo, tensión) emitidas por cada uno de la pluralidad de detectores, siendo cada una de las señales proporcional a una concentración (por ejemplo, ppm) de vapor esterilante;

5 (d) establecer una relación matemática entre las señales emitidas por cada uno de la pluralidad de detectores y las concentraciones de vapor esterilante para cada uno de la pluralidad de detectores; y

(e) establecer los datos de calibrado de referencia mediante un análisis estadístico de las señales emitidas por cada uno de la pluralidad de detectores y las concentraciones de vapor esterilante para cada uno de la pluralidad de detectores.

10 Los datos de calibrado del detector se generan mediante un método que comprende las etapas de:

(a) proporcionar un detector;

15 (b) someter el detector a al menos dos cantidades de aire, teniendo cada una de las al menos dos cantidades de aire (1) una calidad conocida y (2) una concentración conocida de vapor esterilante, teniendo el vapor esterilante un estado físico conocido;

20 (c) medir las señales (por ejemplo, tensión) emitidas por el detector, correspondiendo cada una de las señales a una concentración de vapor esterilante (por ejemplo ppm de vapor de peróxido de hidrógeno); y

(d) establecer una relación matemática entre las señales emitidas y las concentraciones de vapor esterilante para el detector.

25 Los datos de calibrado del detector pueden normalizarse para compensar la diferencia entre el parámetro medible para los datos de calibrado de referencia (por ejemplo, tensión) y el parámetro medible para dichos datos de calibrado del detector para el detector (por ejemplo tensión) mediante un método que comprende las etapas de:

(a) seleccionar una concentración de vapor esterilante;

30 (b) determinar el valor del parámetro medible al que la concentración de vapor esterilante obtenida de los datos de calibrado del detector iguala la concentración de dicho vapor esterilante obtenido de los datos de calibrado de referencia; y

35 (c) ajustar los valores medidos por el detector individual a una cantidad suficiente para compensar la desviación entre los datos de calibrado de referencia y los datos de calibrado del detector.

40 El método de esta invención provoca una reducción en el tiempo necesario para calibrar un sistema de esterilización y proporciona un medio para comparar directamente las señales obtenidas a partir de diferentes detectores de manera que se evitan las etapas complejas implicadas en la medida indirecta de parámetros.

En una realización, que es relativamente sencilla de llevar a la práctica, se supone una relación lineal entre la señal medida (por ejemplo, tensión) y la concentración de esterilante (por ejemplo, ppm de vapor de peróxido de hidrógeno). Los puntos en la curva para un detector individual (es decir, datos de calibrado del detector) se mueven verticalmente o rotacionalmente o ambos para convertir estos valores de concentración asociados con este punto en un valor de concentración en la curva que representa los datos de calibrado de referencia.

50 La forma de los datos para el calibrado de detectores para determinar la concentración de vapor de peróxido de hidrógeno en una corriente de aire no es crítica. Las formas preferidas para la presentación de los datos incluyen, aunque sin limitación, curvas representadas en coordenadas cartesianas, monogramas, y tablas de consulta que contienen datos de señal/concentración.

En una realización, en la que se emplean curvas representadas en coordenadas cartesianas, el método implica las etapas de

55 (a) preparar una curva de calibrado de referencia, teniendo la curva de calibrado de referencia una pendiente y una ordenada en el origen;

60 (b) preparar una curva de calibrado del detector, teniendo la curva de calibrado del detector una pendiente y una ordenada en el origen; y

(c) normalizar la curva de calibrado del detector para compensar (1) la diferencia entre la pendiente de la curva de calibrado de referencia y la pendiente de la curva de calibrado del detector y (2) la diferencia entre la ordenada en el origen de la curva de calibrado de referencia y la ordenada en el origen de la curva de calibrado del detector.

65 Para esta realización, la curva de calibrado de referencia se prepara mediante un método que comprende las etapas de:

(a) proporcionar una pluralidad de detectores;

(b) someter cada detector de la pluralidad de detectores a al menos dos cantidades de aire, teniendo cada una de las al menos dos cantidades de aire (1) una calidad conocida y (2) una concentración conocida de vapor esterilante, teniendo el vapor esterilante un estado físico conocido;

(c) medir las señales emitidas por cada uno de la pluralidad de detectores, siendo proporcional cada una de las señales a la concentración de vapor esterilante;

(d) establecer una relación matemática lineal entre las señales emitidas por cada uno de la pluralidad de detectores y las concentraciones de vapor esterilante para cada uno de la pluralidad de detectores; y

(e) establecer la curva de calibrado de referencia mediante un análisis estadístico de las señales emitidas por cada uno de la pluralidad de detectores y las concentraciones de vapor esterilante para cada uno de la pluralidad de detectores.

Para esta realización, la curva de calibrado del detector se prepara mediante un método que comprende las etapas de:

(a) proporcionar un detector individual;

(b) someter el detector a al menos dos cantidades de aire, teniendo cada una de las al menos dos cantidades de aire (1) una calidad conocida y (2) una concentración conocida de vapor esterilante, teniendo el vapor esterilante un estado físico conocido;

(c) medir las señales emitidas por el detector, siendo cada una de las señales proporcional a la concentración del vapor esterilante; y

(d) establecer una relación matemática lineal entre las señales emitidas por el detector individual y las concentraciones de vapor esterilante para el detector individual.

La curva de calibrado del detector se normaliza para compensar (1) la diferencia entre la pendiente de la curva de calibrado de referencia y la pendiente de la curva de calibrado del detector y (2) la diferencia entre la ordenada en el origen de la curva de calibrado de referencia y la ordenada en el origen de la curva de calibrado del detector mediante un método que comprende las etapas de:

(a) determinar la ordenada en el origen de la curva de calibrado de referencia;

(b) determinar la ordenada en el origen de la curva de calibrado del detector;

(c) determinar la pendiente de la curva de calibrado de referencia

(d) determinar la pendiente de la curva de calibrado del detector;

(e) ajustar la curva de calibrado del detector, si fuera necesario, para compensar la diferencia entre la ordenada en el origen de la curva de calibrado de referencia y la ordenada en el origen de la curva de calibrado del detector;

(f) ajustar la curva de calibrado del detector, si fuera necesario, para compensar la diferencia entre la pendiente de la curva de calibrado de referencia y la pendiente de la curva de calibrado del detector.

En otro aspecto, esta invención proporciona un método para calibrar una unidad portátil para medir la concentración de peróxido de hidrógeno. En este método, el vapor de peróxido de hidrógeno puede hacerse pasar a través de un recipiente de calibrado, que se sumerge en un baño de agua, en condiciones de ensayo controladas. Un detector portátil para la detección de vapor de peróxido de hidrógeno instalado dentro del recipiente de calibrado responderá a la concentración de peróxido de hidrógeno, la temperatura y la humedad relativa para cada ejecución del ensayo. La concentración de peróxido de hidrógeno puede volver a comprobarse mediante un método de valoración convencional. La precisión del valor de la concentración de peróxido de hidrógeno determinado de esta manera puede comprobarse mediante una unidad de detección para el residuo de vapor de peróxido de hidrógeno (kit Drager) para determinar la concentración de peróxido de hidrógeno residual en la corriente de flujo que sale del sistema. Pueden añadirse zonas de choque adicionales al sistema para capturar todo el peróxido de hidrógeno de la corriente de aire que fluye si se detectara peróxido de hidrógeno residual mediante una unidad de detección para residuo de vapor de peróxido de hidrógeno. Pueden generarse datos adicionales para cubrir aquellos estados que serían de esperar que se encontraran en una aplicación práctica.

El método de esta invención puede realizar calibrados que imitan condiciones de procesamiento estáticas y dinámicas, tales como las observadas en la esterilización de máquinas asépticas Bosch y esterilización por pulverización con peróxido de hidrógeno de botellas. La flexibilidad en la selección de parámetros encontrados en la generación de vapor de peróxido de hidrógeno permite un calibrado dinámico y estático de instrumentos para la determinación de

ES 2 266 454 T3

la concentración de peróxido de hidrógeno en condiciones de alta temperatura, alta concentración, caudal variable de aire, y humedad variable para la celda de ensayo.

5 El método de esta invención permite el calibrado de instrumentos para determinar la concentración de vapor de peróxido de hidrógeno para numerosas aplicaciones. La aplicación combinada de baño de agua, estación de valoración, kit de Dräger, bomba de dosificación medida y un caudalímetro de peróxido de hidrógeno permite el calibrado de una unidad de detección portátil para determinar bajas concentraciones de peróxido de hidrógeno.

10 El método de esta invención puede usarse también para investigar la condensación de peróxido de hidrógeno para cambiar la velocidad de inyección del peróxido de hidrógeno, la temperatura o temperaturas del cambiador o cambiadores de calor, la temperatura o temperaturas del baño o baños de agua y los caudales de aire. Las velocidades de condensación y descomposición de peróxido de hidrógeno pueden calcularse determinando la diferencia entre la cantidad de peróxido de hidrógeno inyectado y la cantidad de peróxido de hidrógeno detectado durante un periodo de tiempo seleccionado. Puede estimarse también la temperatura a la que el aire puede saturarse con peróxido de hidrógeno en condiciones conocidas.

15 El método de esta invención puede usarse para calibrar un detector para un sistema de esterilización para mejorar la capacidad para determinar la concentración de esterilizante en un punto dado del sistema en cualquier momento en diversas etapas del procesado. Mediante este método, puede proporcionarse información precisa del proceso en cada etapa.

20 El método de esta invención puede usarse también para calibrar instrumentos para controlar la concentración de vapor de peróxido de hidrógeno en cualquier entorno en el que se emplee vapor de peróxido de hidrógeno. Dichos entornos incluyen, aunque sin limitación, operaciones en sala limpia, esterilización de aislante farmacéutico, sistemas de procesado asépticos e investigación microbiológica de la velocidad de muerte de diversas bacterias bajo el efecto de peróxido de hidrógeno.

25 Esta invención proporciona un método para calibrar instrumentos para determinar la concentración de un esterilizante, por ejemplo vapor de peróxido de hidrógeno, para un amplio intervalo de condiciones de procesado y operación. Estas condiciones de operación incluyen, aunque sin limitación temperatura del aire, caudal de aire, temperatura de evaporación, velocidad de inyección de peróxido de hidrógeno, grado de saturación del aire por vapor de peróxido de hidrógeno a diferentes temperaturas, variaciones de humedad, fluctuaciones de presión, etc.

30 Debe entenderse que el método de esta invención no se limita al peróxido de hidrógeno esterilizante. El método de esta invención puede usarse para calibrar instrumentos para determinar la concentración de otros gases usados para esterilización.

Breve descripción de los dibujos

35 La Figura 1 es un diagrama esquemático que ilustra un sistema adecuado para generar vapor de peróxido de hidrógeno en condiciones de operación controlables. Este diagrama incluye los componentes del sistema que son necesarios para calibrar un detector para un sistema de esterilización.

40 La Figura 2 es un diagrama esquemático que ilustra una célula de ensayo para usar en el calibrado de un detector para un sistema de esterilización.

45 La Figura 3 ilustra un tipo de gráfico adecuado para calibrar un detector que se usa para detectar la concentración de peróxido de hidrógeno en un sistema. El gráfico incluye una curva de calibrado de referencia y una curva de calibrado del detector.

50 Descripción detallada

Como se usa en este documento, el término “esterilizante” significa una sustancia que puede matar uno o más microorganismos diana. La expresión “datos de calibrado de referencia” significa un conjunto de datos derivados del examen de una pluralidad de detectores, usados para construir una base de datos. El conjunto de datos se obtiene a partir de al menos el número mínimo de una pluralidad de detectores que proporcionarán un resultado estadísticamente significativo. La expresión “parámetro medible” significa una variable que puede medirse mediante un método de medida aceptable para un especialista en la técnica. El término “cantidad” significa la propiedad o aspecto de una cosa que puede medirse, contarse o compararse tal como por ejemplo caudal de aire. La expresión “datos de calibrado del detector” significa conjunto de datos, derivados del examen de un detector individual, usados para construir una base de datos. El conjunto de datos se obtiene a partir de un único detector en un estado físico dado y a un nivel de concentración dado. El término “normalización” significa provocar que los datos de calibrado del detector se conformen a los datos de calibrado de referencia. La expresión “calidad de aire” significa el estado físico del aire en el que el peróxido de hidrógeno se vaporiza. Los parámetros que pueden usarse para caracterizar la calidad del aire incluyen, aunque sin limitación, temperatura, humedad relativa, presión y similares. El término “señal” significa una cantidad eléctrica fluctuante, tal como tensión, corriente, potencia del campo eléctrico, cuyas variaciones representan información codificada. La expresión “relación matemática” significa una ecuación matemática que expresa al menos un parámetro como función de al menos otro parámetro. El término “pendiente” significa la velocidad a la que una ordenada de un

ES 2 266 454 T3

punto de una línea en un plano de coordenadas cambia con respecto a un cambio en las abscisas. El término “ordenada en el origen” significa la distancia desde el origen de coordenadas a lo largo del eje de coordenadas hasta el punto en el que la línea, una curva, o una superficie corta al eje. La expresión “kit de Drager” significa una unidad para detectar la concentración de vapor de peróxido de hidrógeno residual. La expresión “estado estático” se refiere a la situación en la que tanto el detector como el vapor de peróxido de hidrógeno están momentáneamente sellados en una cámara hermética a aire mantenida a una temperatura y humedad constantes durante la ejecución del ensayo o del calibrado. La expresión “estado dinámico” se refiere a la situación en la que el detector se instala en la corriente en la que fluye el vapor de peróxido de hidrógeno.

En un aspecto, esta invención implica un método para calibrar un detector que se usa para medir la cantidad de un esterilizante en un sistema para suministrar el esterilizante, comprendiendo el método las etapas de:

(a) generar datos de calibrado de referencia, mostrando los datos de calibrado de referencia una relación entre un parámetro medible, por ejemplo tensión y una cantidad del esterilizante, por ejemplo, partes del esterilizante por partes en millón de aire (ppm), para una pluralidad de detectores;

(b) generar datos de calibrado del detector, mostrando los datos de calibrado del detector una relación entre el parámetro medible y una cantidad del esterilizante para un detector individual;

(c) normalizar los datos de calibrado del detector para compensar la diferencia entre el parámetro medible para los datos de calibrado de referencia y el parámetro medible para los datos de calibrado del detector para el detector individual, donde la cantidad de esterilizante en el sistema puede determinarse con precisión.

Para generar los datos de calibrado de referencia, cada uno de una pluralidad de detectores se somete a al menos dos cantidades de aire (por ejemplo 30 metros cúbicos/hora y 110 metros cúbicos/hora). Cada una de las al menos dos cantidades de aire tiene (1) una calidad conocida (por ejemplo una humedad relativa del 60% a 70°C) y (2) una concentración conocida de vapor esterilizante (por ejemplo 10.000 ppm de vapor de peróxido de hidrógeno). El vapor esterilizante tiene también un estado físico conocido (por ejemplo 70°C). Se miden las señales emitidas por cada uno de los detectores. Cada una de las señales medidas corresponde a la concentración de vapor esterilizante. Después, se establece una relación matemática entre las señales medidas y las concentraciones correspondientes a las señales medidas para cada uno de los detectores. Las operaciones anteriores se repiten hasta que se establece una relación matemática entre las señales medidas y las concentraciones correspondientes a las señales medidas para cada detector de la pluralidad de detectores. Después, los datos de calibrado de referencia se derivan de los datos y las relaciones matemáticas obtenidas de las medidas anteriores. Típicamente, los datos de calibrado de referencia representan la media (media aritmética) de los datos obtenidos a partir de las medidas anteriores. El número de detectores usado para preparar los datos de calibrado de referencia preferiblemente es suficiente para proporcionar datos de calibrado de referencia que presentan una distribución normal con aproximadamente un 95% de los valores de los detectores dentro de las dos desviaciones típicas de la media. En general, se prefiere usar al menos 10 detectores para proporcionar datos para preparar los datos de calibrado de referencia.

Para generar los datos de calibrado del detector, se proporciona un detector individual. Este detector se somete a al menos dos cantidades de aire, teniendo cada uno de las al menos dos cantidades de aire (1) una calidad conocida y (2) una concentración conocida de vapor esterilizante. El vapor esterilizante tiene un estado físico conocido. Se miden las señales emitidas por el detector. Cada una de las señales medidas corresponde a una concentración de vapor esterilizante. Se establece una relación matemática entre las señales emitidas por el detector y las concentraciones correspondientes a las señales medidas por el detector. Después, los datos de calibrado del detector se derivan de los datos y relaciones matemáticas obtenidas a partir de las medidas anteriores.

Después, los datos de calibrado del detector se normalizan para compensar la diferencia entre el parámetro medido para los datos de calibrado de referencia (por ejemplo tensión) y el parámetro medible para los datos de calibrado del detector para el detector individual. Para realizar la etapa de normalización, se selecciona una concentración de vapor esterilizante. Se determina el valor del parámetro medible al que la concentración de vapor esterilizante obtenida de los datos de calibrado del detector iguala la concentración de dicho vapor esterilizante a partir de los datos de calibrado de referencia. Este valor del parámetro medible para una concentración dada debe estar en ambos datos de calibrado de referencia y datos de calibrado del detector. Los valores del parámetro medible en los datos de calibrado del detector se ajusta una cantidad suficiente para compensar la desviación de los datos de calibrado del detector a partir de los datos de calibrado de referencia.

La forma de los datos para ambos datos de calibrado de referencia y datos de calibrado del detector no es crítica. Las formas preferidas de datos incluyen, aunque sin limitación, curvas representadas en coordenadas cartesianas, nomogramas y tablas que contienen datos de señal/concentración. Por supuesto, la forma de los datos de calibrado de referencia y los datos de calibrado del detector deben ser del mismo orden para asegurar un ajuste significativo.

En una realización, en la que se emplean curvas representadas en coordenadas cartesianas, el calibrado debe realizarse de la siguiente manera. Se prepara una curva de calibrado de referencia lineal que tiene una pendiente y una ordenada en el origen. El valor de la concentración se representa en el eje de abscisas y el valor de la señal se representa en el eje de ordenadas. Se prepara una curva de calibrado de detector lineal para un detector individual que tiene una pendiente y una ordenada en el origen. El valor de la concentración se representa en el eje de abscisas y

ES 2 266 454 T3

el valor de la señal se representa en el eje de ordenadas. La curva de calibrado de referencia y la curva de calibrado del detector cortan en un conjunto de coordenadas. La curva de calibrado de un detector se normaliza a la curva de calibrado de referencia para compensar (1) la diferencia entre la pendiente de la curva de calibrado de referencia y la pendiente de la curva de calibrado del detector y (2) la diferencia entre la ordenada en el origen de la curva de calibrado de referencia y la ordenada en el origen de la curva de calibrado del detector. La normalización puede realizarse de diversas maneras. En una realización de normalización, la curva de calibrado del detector puede ajustarse físicamente, ajustándolo verticalmente y rotacionalmente de manera que la ordenada en el origen y la pendiente de la curva de calibrado del detector se conforman a la ordenada en el origen y la pendiente respectivamente de la curva de calibrado de referencia. En otra realización de normalización, la variable que representa la señal sobre la curva de calibrado del detector (es decir, tensión o log (tensión)) puede sustituirse en la ecuación que relaciona la concentración y la señal de la curva de calibrado de referencia.

Haciendo referencia ahora a las Figuras 1 y 2, se introduce aire comprimido a temperatura ambiente en un sistema 10 adecuado para generar vapor de peróxido de hidrógeno en condiciones de operación controlables mediante una válvula 12. El aire comprimido se representa por la letra "A". El aire se filtra mediante un filtro de aire 14 para retirar la suciedad y otras sustancias extrañas. Una válvula 16, preferiblemente una válvula de diafragma, se usa para controlar el caudal de aire y un regulador de presión 18 se usa para ajustar la presión del aire. El caudal de aire se controla mediante un caudalímetro 20 y los parámetros de calidad de aire se miden y registran mediante un sistema de adquisición de datos (por ejemplo sistema de adquisición de datos Keithley 500, Keithley Instruments, Inc., 28775 Aurora Rd., Cleveland, Ohio 44139). Los parámetros de calidad de aire incluyen temperatura, humedad y presión. Estos parámetros se controlan mediante un detector de temperatura 22, un detector de humedad 24 y un detector de presión 26, respectivamente. Debido a las variaciones estacionales en la calidad del aire en la sala que contiene los componentes del sistema 10, el contenido de humedad del aire se ajusta a un nivel predeterminado para el propósito de calibrado. El contenido de humedad del aire se ajusta usando un deshumidificador 28, que funciona abriendo o cerrando una válvula 30, o un humidificador 32 que funciona abriendo o cerrando una válvula 34. La calidad de aire ajustada se mide mediante un detector de temperatura 36 y un detector de humedad 38 localizados aguas abajo del puerto de salida 40 del deshumidificador 28 y el puerto de salida 41 del humidificador 32. En consecuencia, el nivel de temperatura y el nivel de humedad del aire serán conocidos.

El aire se calienta después a una temperatura especificada mediante un cambiador de calor 42. La concentración de vapor de peróxido de hidrógeno (en lo sucesivo en este documento H_2O_2) en una muestra de aire saturada con vapor de H_2O_2 es una función de la temperatura. Según aumenta la temperatura del aire, el aire puede contener una mayor concentración de vapor de H_2O_2 . La temperatura del aire puede controlarse mediante un interruptor de temperatura 44 localizado aguas abajo de la salida 46 del cambiador de calor 42. En el cambiador de calor 42, la temperatura es una función de la presión del vapor. Ajustando la presión de vapor del cambiador de calor 42, la temperatura puede controlarse del aire. El aire se introduce después en un cambiador de calor 48 y se funde con una corriente de gotas de H_2O_2 creadas por un atomizador 50. Se provoca que el H_2O_2 se evapore rápidamente y se caliente adicionalmente a una mayor temperatura. Una bomba de medida 52 controla la velocidad de inyección del H_2O_2 líquido en el aire que fluye al cambiador de calor 48. Se usa un caudalímetro 54 para controlar el caudal de H_2O_2 líquido para asegurar que la velocidad de inyección de H_2O_2 es correcta. La temperatura del H_2O_2 líquido puede medirse mediante un detector de temperatura 56 para asegurar una temperatura consistente para todas las operaciones de calibrado. Un tanque para almacenar el H_2O_2 líquido está denominado por el número de referencia 58, y una válvula para controlar la inyección de H_2O_2 líquido en la corriente de aire se denomina mediante el número de referencia 60. El tanque 58 y la válvula 60 son aquellos que se usan convencionalmente para introducir el H_2O_2 líquido en un sistema de esterilización. En consecuencia, el tanque 58 y la válvula 60 son resistentes a H_2O_2 .

La mezcla de aire y vapor de H_2O_2 puede estar en uno de varios estados. Estos estados se describen de la siguiente manera:

1. El aire está saturado con vapor de H_2O_2 - la condensación de gotas de vapor de H_2O_2 ocurre cuando disminuye la temperatura;

2. El aire no está saturado con vapor de H_2O_2 - el vapor de H_2O_2 se descompone sobre las superficies de ciertos materiales; el vapor de H_2O_2 condensa cuando la temperatura cae por debajo de la temperatura de saturación.

3. En ambos estados (saturado e insaturado), si la temperatura aumenta, las gotas de H_2O_2 se revaporizarán;

4. El calor latente de evaporación de H_2O_2 es positivo. La evaporación de H_2O_2 genera un calor extra en el sistema.

La temperatura del aire generalmente es mayor que la temperatura a la que se ajusta el cambiador de calor 48, la temperatura del aire es difícil de predecir y controlar.

Pueden usarse dos cambiadores de calor adicionales 62 y 64 para reducir la temperatura del aire y asegurar que el aire está saturado con vapor de H_2O_2 a una temperatura conocida. Para que al aire alcance un estado de saturación, es habitual evaporar un líquido a una temperatura alta y reducir después la temperatura. Si se inyecta una cantidad del líquido suficiente al sistema a una alta temperatura, puede garantizarse la saturación cuando se enfría el vapor. También, el proceso de saturación debería realizarse en el último punto posible antes de que el vapor de H_2O_2 se use para esterilización, porque es difícil controlar la condensación y descomposición en algún otro punto en el sistema.

ES 2 266 454 T3

La temperatura del aire en diversas localizaciones en el sistema 10 puede controlarse mediante detectores de temperatura 65a, 65b y 65c.

El aire que contiene el H_2O_2 se introduce después en la celda de ensayo 66. Un diagrama simplificado de la celda de ensayo 66 se muestra en la Figura 2. La celda de ensayo 66 se describe en el documento US-A-6517775, titulado STERILANT MONITORING ASSEMBLY AND APPARATUS AND METHOD USING NAME. En el documento US-A-6517775, la celda de ensayo se denomina como montaje de control de esterilizante y se denomina mediante el número de referencia 200. Un detector 68 adecuado para determinar la concentración de vapor de H_2O_2 se instala en la celda de ensayo 66 para calibrar. Se prefiere que las condiciones dentro de la celda de ensayo 66 sean sustancialmente idénticas a aquellas usadas en los procesos de esterilización reales. Debe observarse que los datos para la operación de calibrado es probable que sean válidos únicamente después de que el sistema 10 alcance un estado de equilibrio. En consecuencia, el sistema 10 debería ejecutarse una cantidad de tiempo suficiente para alcanzar un estado de equilibrio.

Se prefiere realizar dos tipos de ejecuciones en cada operación de calibrado. En una ejecución de ensayo estadístico, una celda interna 70 en la celda de ensayo 66 se sitúa en comunicación fluida con la corriente de aire que fluye para una cantidad especificada de tiempo, habiendo alcanzado un estado de equilibrio la corriente de aire que fluye. Para determinar la concentración de vapor de H_2O_2 en una muestra de aire, la celda interna 70 en la celda de ensayo 66 se sella después mediante un pistón 72 moviéndose en un cilindro 74 bajo la fuerza de aire comprimido que empuja contra un resorte 76. El aire comprimido puede introducirse al cilindro 74 mediante una entrada 78. Puede usarse una junta tórica resistente a H_2O_2 80 para asegurar que la celda interna 70 se selle contra una placa de aislamiento de calor 82. La cubierta de la cámara de ensayo 66 se denomina mediante el número de referencia 84 y un termopar está representado por el número de referencia 86. Los datos obtenidos mediante esta ejecución de ensayo estadístico reflejan el nivel de concentración de vapor de H_2O_2 , independiente del caudal de aire. El aire que fluye alrededor de la celda interna 70 sirve como camisa aislante para mantener una temperatura uniforme y constante durante la ejecución del ensayo estadístico. En una ejecución de ensayo dinámico, la celda interna 70 se sitúa en comunicación fluida con el aire que fluye en todo momento. En otras palabras, la celda interna 70 no se sella contra la placa de aislamiento de calor 82. En la ejecución del ensayo dinámico, los datos obtenidos reflejan únicamente la concentración de vapor de H_2O_2 a un caudal de aire específico.

Los resultados obtenidos a partir de dos tipos de ejecuciones de calibrado pueden usarse para verificar la determinación de la concentración de vapor de H_2O_2 en las condiciones de esterilización reales. Por ejemplo, si las lecturas de concentración de vapor de H_2O_2 determinadas en ejecuciones de ensayo estático permanecen sustancialmente constantes, pero si las lecturas de concentración de vapor de H_2O_2 determinadas en ejecuciones de ensayo dinámico varían sustancialmente (1) el caudal de aire puede haber cambiado (2) la velocidad de adición del esterilizante al sistema puede haber cambiado o (3) puede que algo funcione mal en el sistema. De manera similar, si las lecturas de concentración de vapor de H_2O_2 determinadas en condiciones de ejecución estática varían sustancialmente, pero si las lecturas de concentración de vapor de H_2O_2 determinadas en ejecuciones de ensayo dinámicas permanecen sustancialmente constantes, (1) el caudal de aire puede haber cambiado, (2) la velocidad de adición de esterilizante al sistema puede haber cambiado o (3) puede que algo no funcione bien en el sistema. Suponiendo que el caudal de aire no haya cambiado y que la velocidad de adición del esterilizante al sistema no haya cambiado, lo que debe funcionar mal en el sistema es que el detector para determinar la concentración de vapor de H_2O_2 está proporcionando lecturas no fiables que pueden dar como resultado un calibrado no fiable. Si el método para calibrar el detector no es fiable, la concentración de vapor de H_2O_2 determinada por el detector puede ser engañosa. Una determinación errónea de la concentración de vapor de H_2O_2 puede dar como resultado la contaminación del sistema y como resultado un deterioro del producto. Por ejemplo, una caída en la tensión en la respuesta medida por el detector provocada por un aumento en el caudal de aire puede interpretarse como una disminución en la concentración de vapor de H_2O_2 en el sistema. Esta disminución aparente en la respuesta puede provocar que los controles en el sistema aumenten la cantidad de H_2O_2 suministrado, proporcionando de esta manera una cantidad excesiva de vapor de H_2O_2 . Una cantidad excesiva de H_2O_2 en el sistema dará como resultado una cantidad excesiva de residuo. A la inversa, un aumento en la tensión en la respuesta del detector puede dar como resultado una disminución en el caudal de aire. Si la velocidad de suministro de H_2O_2 se reduce correspondientemente, puede ocurrir una rotura en el sistema de esterilidad. Por las razones anteriores, frecuentemente se desea volver a comprobar el calibrado de los detectores.

Como se ha indicado anteriormente, el sistema 10 debería ejecutarse durante una cantidad de tiempo suficiente para alcanzar un estado de equilibrio. Cuando el sistema se activa inicialmente, el aire que sale de la celda de ensayo 66 fluye hacia un puerto de recogida de muestra 88 situado aguas abajo de la celda de ensayo 66. Una válvula 90 se hace funcionar para que permite que el aire que fluye a través del puerto de recogida de muestra 88 se transporte a un conversor catalítico 92, que acelera la descomposición de H_2O_2 (es decir, degradación de H_2O_2) antes de que entre en el entorno ambiental. Durante este período de activación inicial, una válvula 94, preferiblemente una válvula de tres vías programable, permite que el aire fluya a través del sistema 10 hasta una válvula 96, preferiblemente una válvula de tres vías y de allí al conversor catalítico 92. Durante esta fase de activación inicial, se cierra una válvula 98 que se describirá posteriormente.

Después de la fase de activación inicial, es decir, cuando el sistema 10 ha alcanzado un estado de equilibrio, la señal (por ejemplo datos de tensión) obtenidos del detector 68 se correlacionan con la concentración de vapor de H_2O_2 en la celda de ensayo 66. Para realizar esta correlación, una muestra de aire recogido mediante el puerto de recogida de muestra 88 pasará a través de una estación valoración 100, que comprende una serie de zonas de choque 102 ajustadas en un baño de hielo 104. El caudal de la muestra de aire se mide mediante un medidor de flujo 106; la duración

ES 2 266 454 T3

del ensayo se controla de manera precisa mediante el funcionamiento de la válvula 94. Para realizar esta medida, la válvula 94 permite que el aire fluya a través del sistema 10 a la válvula 96, que funciona para permitir que el aire entre en la estación de valoración 100. La válvula 90 funciona para permitir que el aire fluya al conversor catalítico 92 y la válvula 98 se cierra. La cantidad de H_2O_2 capturado en las zonas de choque 102 es una función del tiempo. Midiendo el tiempo consumido y la cantidad de H_2O_2 recogido en las zonas de choque 102, puede estimarse la concentración de H_2O_2 . Por ejemplo, si el flujo de aire es de 10 metros cúbicos por minuto, y aproximadamente condensan 10 ml de vapor de H_2O_2 en las zonas de choque 102, entonces la concentración de H_2O_2 es igual a aproximadamente 1 ml por metro cúbico. La velocidad de flujo de la muestra de aire en la estación de valoración 100 puede controlarse ajustando el tamaño de un orificio en el puerto de recogida de muestra 88.

Cuando la estación de valoración 100 se usa para determinar la concentración de H_2O_2 en la muestra de aire en la celda de ensayo 66, la válvula 94 funciona para permitir que el aire que contiene vapor de H_2O_2 se recircule a una cámara de ensayo 108 en un baño de agua 110. La cámara de ensayo 108 puede usarse para calibrar una unidad de detección de H_2O_2 portátil 112. Una unidad de detección de H_2O_2 portátil es una que puede instalarse en un esterilizador de bombona tal como por ejemplo un aparato Bosch, o que puede colocarse en cualquier localización en un aislador o habitación limpia para controlar la esterilización por H_2O_2 . Una unidad de detección de H_2O_2 portátil puede instalarse también dentro de un recipiente, tal como un recipiente de plástico de 946,336 ml (32 onzas), para detectar el estado vapor de H_2O_2 después de un procedimiento de pulverización de vapor de H_2O_2 para la esterilización de bombonas. La unidad portátil es una unidad integrada que comprende un detector de H_2O_2 , un elemento de registro de datos con una batería para suministrar potencia, un circuito de acondicionamiento de señal, un receptor de infrarrojos cercano (NIR) un conversor DC/DC y un detector de temperatura. Las unidades portátiles preferiblemente son programables y los datos obtenidos usando dicha unidad pueden descartarse después de un ensayo. Una unidad portátil tiene un tamaño de aproximadamente 2,54 cm por 6,08 cm por 5,08 cm. Las unidades de detección de H_2O_2 portátiles se describen en el documento US-A-63118151 titulado SELF-CONTAINED STERILANT MONITORING ASSEMBLY AND METHOD OF USING SAME. Antes de realizar las medidas en la cámara de ensayo 108, se prefiere que el sistema 10 se ejecute durante una cantidad de tiempo suficiente para evitar la condensación de H_2O_2 . Dicha condensación es el resultado de una diferencia de temperatura entre el aire que contiene el vapor de H_2O_2 y las superficies internas de tuberías, la celda de ensayo 66, la cámara de ensayo 108 y las válvulas. Durante la fase de activación inicial que se sugiere antes de la utilización de la cámara de ensayo 108, la válvula 94 funciona para permitir que el aire fluya dentro de la cámara de ensayo 108 y la válvula 98 está abierta. La válvula 96 funciona para permitir que al aire que sale de la cámara de ensayo 108 fluya al conversor catalítico 92, y la válvula 90 se abre. Cuando la cámara de ensayo se usa para calibrar una unidad de detección portátil 112, la válvula 96 funciona para evitar que el aire que sale de la cámara de ensayo 108 fluya al conversor catalítico 92, y la válvula 90 está abierta. La válvula 96 funciona para permitir que el aire que sale de la cámara de ensayo 108 fluya a la estación de valoración 100.

Durante el calibrado de la unidad portátil 112, la unidad portátil 112 se sitúa dentro de la cámara de ensayo 100 y funciona mediante un control remoto (no mostrado), preferiblemente un control remoto de infrarrojo cercano (NIR). El flujo de aire se ajusta ajustando el tamaño del orificio de la unidad de recogida de muestra 88. La temperatura del baño de agua 110 es la misma que la temperatura de la muestra de aire que contiene el vapor de H_2O_2 . Midiendo la duración de la ejecución y el caudal de la muestra de aire, la concentración de vapor de H_2O_2 en la muestra puede calcularse de la misma manera que se usó para calibrar el detector 68 ensayado en la célula de ensayo 66. Después puede establecerse una relación entre los datos de tensión obtenidos a partir de la unidad de detección de H_2O_2 portátil 112 y el valor de concentración de vapor de H_2O_2 .

Se permite que la válvula 90 permanezca abierta la mayor parte del tiempo, aunque generalmente se cierra cuando se requiere un menor caudal de aire. Si el caudal de aire es bajo, la válvula 90 se cierra y el aire fluirá únicamente a través de las válvulas 94, 96 y 98. Debe observarse que las válvulas 12, 16, 30, 34 y 60 funcionan según se requiera para ajustar las condiciones de caudal y humedad y variar la cantidad de H_2O_2 admitido al sistema 10.

Los detectores de temperatura adicionales 114a, 114b y 114c pueden usarse para controlar la temperatura en la cámara de ensayo 108 y en la estación de valoración 100. Un detector de presión 16 puede usarse para controlar la presión en la cámara de ensayo 108. Un kit Drager 118 puede usarse para detectar la concentración de vapor de H_2O_2 residual que sale del sistema 10.

Los componentes del sistema incluyen, aunque sin limitación componentes de aire acondicionado (por ejemplo reguladores de presión, medidores de flujo, deshumidificadores, humidificadores, cambiadores de calor) detectores de temperatura, detectores de humedad, atomizador, bomba de dosificación medida, celda de ensayo, baño de agua, cámara de ensayo, estación de valoración y válvulas, están todos disponibles en el mercado. La selección óptima de estos componentes puede realizarla un especialista en la técnica. Mientras que los tamaños del sistema 10 y los componentes del mismo no son críticos, las dimensiones de unos pocos componentes se dan para proporcionar una idea de la cantidad de espacio requerida para un sistema de calibrado. El tamaño del sistema 10 es de aproximadamente 3 metros x 4 metros x 3 metros. El tamaño de la celda de ensayo 66 es de aproximadamente 30,48 cm x 15,24 cm x 15,24 cm. El tamaño de la unidad portátil 112 es de aproximadamente 2,54 cm x 5,08 cm x 5,08 cm. El tamaño del kit Drager 118 es de aproximadamente 7,62 cm x 7,62 cm x 10,16 cm. El tamaño de la cámara de ensayo 108 es de aproximadamente 20,32 cm de alto x aproximadamente 10,16 cm de diámetro. El volumen de una zona de choque 102 es de aproximadamente 125 ml.

ES 2 266 454 T3

Las condiciones de operación del sistema pueden variar aunque generalmente están dentro de los siguientes intervalos:

- (a) la temperatura del aire varía de aproximadamente -10°C a aproximadamente 85°C;
- (b) la humedad relativa del aire varía de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 100%;
- (c) el caudal de aire varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 metros cúbicos por hora;
- (d) la concentración de esterilizante varía de 100 a 25.000 ppm.

Los procedimientos de calibrado deberían realizarse a intervalos de tiempo regulares para obtener resultados de ensayo fiables y precisos. El sistema de calibrado 10 puede asegurar la fiabilidad y precisión de la predicción de la concentración de H_2O_2 determinada por un detector de H_2O_2 por simulación de las condiciones de proceso.

Puede realizarse una serie de ejecuciones de calibrado para diferentes intervalos de temperatura, diversos niveles de concentración de H_2O_2 , caudales seleccionados, humedad relativa ajustada, diferentes concentraciones de H_2O_2 líquido.

El método de esta invención puede usarse para calibrar un detector para un sistema de esterilización para mejorar la capacidad para determinar la concentración de esterilizante a un punto dado en el sistema en cualquier momento en diversas etapas de procesado. Mediante este método, puede proporcionarse información precisa sobre el proceso en cada etapa.

El método de esta invención puede usarse también para calibrar instrumentos para controlar la concentración de vapor de H_2O_2 en cualquier entorno en el que se emplee vapor de H_2O_2 . Dichos entornos incluyen, aunque sin limitación operaciones en sala limpia, esterilización de aislante farmacéutico, sistema de procesado aséptico e investigación microbiológica de velocidad de muerte para diversas bacterias bajo el efecto de peróxido de hidrógeno.

Esta invención proporciona un método para calibrar instrumentos para determinar la concentración de un esterilizante, por ejemplo vapor de H_2O_2 para un amplio intervalo de condiciones de procesado y operación. Estas condiciones de operación incluyen, aunque sin limitación temperatura del aire, caudal de aire, temperatura de evaporación, velocidad de inyección de peróxido de hidrógeno, grado de saturación de aire mediante vapor de peróxido de hidrógeno a diferentes temperaturas, variaciones de humedad, fluctuaciones de presión, etc.

Debe entenderse que el método de esta invención no se limita al peróxido de hidrógeno esterilizante. El método de esta invención puede usarse para calibrar instrumentos para determinar la concentración de otros gases usados para la esterilización.

El siguiente ejemplo no limitante ilustra adicionalmente el método de esta invención.

Ejemplo 1

El siguiente ejemplo ilustra el calibrado de un detector mediante el método de esta invención.

El sistema 10 mostrado en la Figura 1 se usó para realizar el método de este ejemplo. Cuando el sistema se activa, las válvulas 12, 16, 30, 34 y 60 funcionan de manera que se suministran las cantidades deseadas de aire y H_2O_2 y la calidad de aire deseada a la celda de ensayo 66. Debido a que la celda de ensayo 66 se está usando para calibrar un detector 66, las válvulas 94, 96 y 98 funcionan de manera que el aire se recircula a la cámara de ensayo 108. Se permite que la válvula 90 permanezca abierta durante la ejecución del calibrado de este ejemplo. Las condiciones de calidad de aire típicas son 65% de humedad relativa, 70°C. Los caudales típicos de aire varían de aproximadamente 30 metros cúbicos/hora a aproximadamente 110 metros cúbicos/hora.

Datos de Calibrado de Referencia

Se usaron quince (15) detectores (TGS 816, Figaro USA, Inc., Glenview, IL 60025) para preparar una curva de calibrado de referencia lineal. Esta curva se describe mediante la ecuación $y_1 = a_1 + b_1 x$ en la que x representa concentraciones de H_2O_2 , y_1 representa la media de las lecturas de tensión tomadas a un valor particular de concentración de H_2O_2 para los 15 detectores, a_1 representa la media (media aritmética) de las ordenadas en el origen de las representaciones de tensión frente a la concentración de H_2O_2 para los 15 detectores, y b_1 representa la media (media aritmética) de las pendientes de las representaciones de tensión frente a la concentración de H_2O_2 para los 15 detectores. Véase la Figura 3. El valor de la pendiente y el valor de la ordenada en el origen de cada uno de los 15 detectores se determinaron mediante los datos recogidos a al menos tres puntos (concentraciones) de las abscisas. Cada punto se determinó mediante al menos dos repeticiones a cada concentración. La Tabla 1 es una compilación de las pendientes y ordenadas en el origen para cada uno de los 15 detectores usados para preparar los datos de calibrado de referencia.

ES 2 266 454 T3

TABLA 1

	Detector	Ordenada en el origen	Pendiente
5	1	-0,96	0,39
	2	-0,954	0,36
10	3	-0,938	0,36
	4	-1,11	0,41
	5	-0,95	0,361
15	6	-1,04	0,37
	7	-1,2	0,34
20	8	-1,04	0,37
	9	-1,3	0,342
	10	-1,2	0,45
25	11	-1,4	0,34
	12	-1,11	0,44
30	13	-0,98	0,361
	14	-1,12	0,41
35	15	-1,05	0,38

Los datos en la Tabla 1 producen un valor de pendiente medio (es decir, media de b_1) de 0,379 y un valor de ordenada en el origen media (es decir, media de a_1) de -1,090. La siguiente tabla, la Tabla 2, muestra la relación entre la tensión y la concentración de H_2O_2 para los datos de calibrado de referencia utilizando el valor dependiente de 0,379 y el valor de -1,090, que se derivaron de los datos en la Tabla 1.

TABLA 2

	Concentración de H_2O_2 (ppm)	Tensión (voltios)	Log (concentración de H_2O_2)	Log (tensión)
45	3535	1,838	3,548	0,254
50	5839	2,210	3,766	0,337
	8250	2,510	3,916	0,394
55	10607	2,715	4,026	0,435
	12964	2,898	4,113	0,468

60 Datos de Calibrado del Detector

Se usó un (1) detector (TGS 816, Figaro USA, Inc., Glenview, IL 60025) para preparar una curva de calibrado del detector lineal. Esta curva se describe mediante la ecuación $y_2 = a_2 + b_2x$, en la que x representa concentraciones de H_2O_2 , y_2 representa la lectura de tensión tomada a un valor particular de concentración de H_2O_2 para un único detector, a_2 representa la ordenada en el origen de la representación de tensión frente a la concentración de H_2O_2 para el único detector, y b_2 representa la pendiente de la representación de la tensión frente a la concentración de H_2O_2 para un único detector. Véase la Figura 3. Los valores de la pendiente y la ordenada en el origen del único detector se determinaron

ES 2 266 454 T3

mediante los datos recogidos a al menos tres puntos sobre las abscisas. Cada punto se determinó mediante al menos dos repeticiones a cada concentración. Las concentraciones usadas se muestran en la Tabla 3.

TABLA 3

Concentración de H ₂ O ₂ (ppm)	Tensión (voltios)	Log (concentración de H ₂ O ₂)	Log (tensión)
3535	1,838	3,548	0,264
5839	2,210	3,766	0,344
8250	2,510	3,916	0,400
10607	2,715	4,026	0,434
12964	2,898	4,113	0,462

Los datos en la Tabla 3 produjeron un valor dependiente de 0,351 y un valor de ordenada en el origen de -0,98.

Normalización

Se usaron las siguientes relaciones matemáticas para convertir las lecturas de un detector individual a valores estandarizados basados en los datos de calibrado de referencia. En las siguientes ecuaciones, “tensión_r” significa tensión de un punto sobre la curva de calibrado, “tensión_s” significa tensión de un punto de la curva de calibrado del detector, “concentración_r” significa concentración de un punto sobre la curva de calibrado de referencia, y “concentración_s” significa concentración de un punto sobre la curva de calibrado del detector.

Curva de calibrado de referencia:

$$\text{Log (tensión}_r\text{)} = -1,090 + 0,379 \text{ Log (concentración}_r\text{)}$$

Curva de calibrado del detector:

$$\text{Log (tensión}_s\text{)} = -0,981 + 0,352 \text{ Log (concentración}_s\text{)}$$

$$\text{Log (concentración}_s\text{)} = [\text{Log (tensión}_s\text{)} + 0,981]/0,352$$

Sustituyendo el equivalente de Log (tensión_s) en la ecuación para Log (tensión_r) produce:

$$\text{Log (tensión}_r\text{)} = -1,090 + 0,379 \times [\text{Log (tensión}_s\text{)} + 0,981]/0,352$$

Por lo tanto, pueden convertirse los datos de tensión obtenidos a partir del detector individual en un valor de concentración sobre la curva de referencia. Para comparar diversos detectores, la Tabla 4 muestra valores que se encuentran en una conversión típica desde el valor de la tensión de salida de un detector a un valor sobre la curva de calibrado de referencia, correspondiendo dicho valor a una concentración específica del vapor de H₂O₂.

TABLA 4

Concentración de H ₂ O ₂	Log (concentración de H ₂ O ₂)	Tensión (ref ¹)	Log (tensión ref)	tensión (sen ²)	Log (tensión-sen)	Log (tensión convertida a partir de tensión (sen))
6000	3,778	2,196	0,342	2,224	0,347	0,342
8000	3,903	2,448	0,389	2,461	0,391	0,389
10000	4,000	2,664	0,426	2,662	0,425	0,426

ES 2 266 454 T3

TABLA 4 (continuación)

Concentración de H ₂ O ₂	Log (concentración de H ₂ O ₂)	Tensión (ref ¹)	Log (tensión ref)	tensión (sen ²)	Log (tensión-sen)	Log (tensión convertida a partir de tensión (sen))
12000	4,079	2,855	0,456	2,838	0,453	0,456
14000	4,146	3,027	0,481	2,996	0,477	0,481
16000	4,204	3,184	0,503	3,140	0,497	0,503

¹ Los valores de la tensión sobre la curva de calibrado de referencia corresponden a las concentraciones obtenidas usando una ecuación derivada del análisis estadístico. La ecuación fue una ecuación lineal en la que podían determinarse la pendiente y una ordenada en el origen de la línea.

² Los valores de tensión se obtuvieron mediante un experimento en el que el valor de la tensión correspondiente no correspondía a la concentración de H₂O₂.

La séptima columna de la Tabla 4 muestra que para una concentración dada de H₂O₂, el valor de log (tensión) obtenido mediante el método de esta invención es igual al valor de log (tensión) de la curva de calibrado de referencia, como se muestra en la cuarta columna de la Tabla 4. Por lo tanto, si un detector individual da una lectura de tensión de 0,347 voltios, la lectura se ajustará a 0,342 voltios, lo que se traduce en una concentración de H₂O₂ de 6000 ppm. El método de esta invención permite el uso de una pluralidad de detectores para medir los niveles de concentración de esterilizante mediante los datos de calibrado de referencia fijados reduciendo de esta manera el número de conversiones de datos encontrados cuando se usan numerosos detectores. Esta característica es extremadamente útil cuando se usan diversos detectores al mismo tiempo en las condiciones de esterilización reales.

Diversas modificaciones y alteraciones de esta invención resultarán evidentes para los especialistas en la técnica sin alejarse del alcance de esta invención, y debe entenderse que esta invención no se limita únicamente a las realizaciones ilustrativas mostradas en este documento.

REIVINDICACIONES

1. Un método para calibrar un detector que se usa para medir la cantidad de esterilante en un sistema para suministrar dicho esterilante, comprendiendo dicho método las etapas de:

(a) generar datos de calibrado de referencia para una pluralidad de detectores, mostrando dichos datos de calibrado de referencia una relación matemática entre un parámetro medible y una cantidad de dicho esterilante, generándose dichos datos de calibrado de referencia mediante

- proporcionar dicha pluralidad de detectores,
- someter cada una de dicha pluralidad de detectores a al menos dos cantidades de aire, teniendo cada una de dicha al menos dos cantidades de aire (1) una calidad conocida y (2) una concentración conocida de vapor esterilante, teniendo dicho vapor esterilante un estado físico conocido;
- medir señales emitidas por cada uno de dicha pluralidad de detectores, siendo proporcional cada una de las señales a una concentración de vapor esterilante;
- establecer una relación matemática entre dichas señales emitidas por cada uno de dicho pluralidad de detectores y dichas concentraciones de vapor esterilante para cada uno de dicha pluralidad de detectores; y
- establecer dichos datos de calibrado de referencia mediante un análisis estadístico de dichas señales emitidas por cada uno de dicha pluralidad de detectores y dichas concentraciones de vapor esterilante para cada uno de dicha pluralidad de detectores;

(b) generar datos de calibrado del detector, mostrando dichos datos de calibrado del detector una relación matemática entre dicho parámetro medible y dicha cantidad de dicho esterilante para un detector individual, estando generados dichos datos de calibrado del detector por:

- proporcionar un detector individual;
- someter dicho detector individual a al menos dos cantidades de aire, teniendo cada una de dichas al menos dos cantidades de aire (1) una calidad conocida y (2) una concentración conocida de vapor esterilante, teniendo dicho vapor esterilante un estado físico conocido;
- medir las señales emitidas por dicho detector individual, correspondiendo cada una de dichas señales a una concentración de vapor esterilante;
- establecer una relación matemática entre dichas señales emitidas y dichas concentraciones de vapor esterilante para dichos detectores individuales; y

(c) normalizar dichos datos de calibrado del detector para compensar la diferencia entre dicho parámetro medible para dichos datos de calibrado de referencia y dichos parámetros medibles para dichos datos de calibrado del detector, donde los datos obtenidos mediante dicho detector individual pueden usarse para determinar de manera precisa dicha cantidad de esterilante en dicho sistema.

2. El método de la reivindicación 1, en el que dichos datos de calibrado del detector se normalizan para compensar la diferencia entre dicho parámetro medible para dichos datos de calibrado de referencia y dicho parámetro medible para dichos datos de calibrado del detector para dicho detector mediante un método que comprende las etapas de:

- (a) seleccionar una concentración de vapor esterilante;
- (b) determinar el valor de dicho parámetro medible al que la concentración de vapor esterilante obtenida de los datos de calibrado del detector se iguala a dicha concentración de vapor esterilante obtenido a partir de dichos datos de calibrado de referencia; y
- (c) ajustar los valores medidos por dicho detector individual a una cantidad suficiente para compensar la desviación entre dichos datos de calibrado de referencia y dichos datos de calibrado del detector.

3. El método de la reivindicación 1 ó 2 en el que:

(a) dicha relación matemática de los datos de calibrado de referencia entre dicho parámetro medible y dicha cantidad de esterilante se realiza preparando una curva de calibrado de referencia, teniendo dicha curva de calibrado de referencia una pendiente y una ordenada en el origen;

ES 2 266 454 T3

(b) dicha relación matemática de los datos de calibrado del detector entre dicho parámetro medible y dicha cantidad de dichos esterilante para un detector individual se realiza preparando una curva de calibrado del detector, teniendo dicha curva de calibrado del detector una pendiente y una ordenada en el origen;

5 (c) dicha etapa de normalización se realiza normalizando dicha curva de calibrado del detector para compensar (1) la diferencia entre dicha pendiente de dicha curva de calibrado de referencia y dicha pendiente de dicha curva de calibrado del detector y (2) la diferencia entre dicha ordenada en el origen de dicha curva de calibrado de referencia y dicha ordenada en el origen de dicha curva de calibrado del detector.

10 4. El método de la reivindicación 3, en el que dicha relación matemática entre dichas señales emitidas por cada uno de dicha pluralidad de detectores y dichas concentraciones de vapor esterilante para cada uno de dicha pluralidad de detectores es una relación matemática lineal.

15 5. El método de la reivindicación 3, en el que dicha señales emitidas por dicho detector individual son proporcionales a dicha concentración de vapor esterilante y dicha relación matemática establecida entre dichas señales emitidas por dicho detector individual y dichas concentraciones de vapor esterilante para dicho detector individual es una relación matemática lineal.

20 6. El método de cualquiera de las reivindicación 1, 4 y 5, en el que la temperatura del aire varía de -10°C a 85°C .

7. El método de cualquiera de las reivindicación 1, 4 y 5, en el que la humedad relativa del aire varía de 10 al 100%.

25 8. El método de cualquiera de las reivindicación 1, 4 y 5, en el que el caudal de aire varía de 1 a 200 metros cúbicos por hora.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 4 y 5, en el que la concentración de esterilante varía de 100 a 25000 ppm.

30 10. El método de cualquiera de las reivindicación 1, 4 y 5, en el que la dicho esterilante es peróxido de hidrógeno.

35 11. El método de la reivindicación 3, en el que dicha curva de calibrado del detector se normaliza para compensar (1) la diferencia entre dicha pendiente de dicha curva de calibrado de referencia y dicha pendiente de dicha curva de calibrado del detector y (2) la diferencia entre dicha ordenada en el origen de dicha curva de calibrado de referencia y dicha ordenada en el origen de dicha curva de calibrado del detector mediante un método que comprende las etapas de:

(a) determinar dicha ordenada en el origen de dicha curva de calibrado de referencia;

40 (b) determinar dicha ordenada en el origen de dicha curva de calibrado del detector;

(c) determinar dicha pendiente de dicha curva de calibrado de referencia;

45 (d) determinar dicha pendiente de dicha curva de calibrado del detector;

(e) ajustar dicha curva de calibrado del detector, si fuera necesario, para compensar dicha diferencia entre dicha ordenada en el origen de dicha curva de calibrado de referencia y dicha ordenada en el origen de dicha curva de calibrado del detector;

50 (f) ajustar dicha curva de calibrado del detector, si fuera necesario para compensar dicha diferencia entre dicha pendiente de dicha curva de calibrado de referencia y dicha pendiente de dicha curva de calibrado del detector.

55 12. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho detector a calibrar está compuesto dentro de una unidad portátil para medir la concentración de un esterilante y en el que el método comprende adicionalmente las etapas de:

(a) hacer pasar un vapor esterilante a través de un recipiente, estando dicho recipiente sumergido en un baño de agua, estando instalada dicha unidad portátil dentro de dicho recipiente, respondiendo dicha unidad portátil a la concentración de esterilante, la temperatura y la humedad relativa para una ejecución de ensayo; y

60 (b) determinar la concentración de dicho esterilante mediante un método de valoración.

13. El método de la reivindicación 12, en el que dicho esterilante es peróxido de hidrógeno.

65 14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que dicho esterilante se suministra en una corriente de aire que fluye y en el que el método comprende adicionalmente la etapa de verificar que dicho detector para medir la cantidad de esterilante en un sistema para suministrar dicho esterilante se ha calibrado de manera precisa mediante:

ES 2 266 454 T3

(a) realizar al menos dos ejecuciones de ensayo estático para dicho detector para obtener lecturas de concentración de vapor esterilante;

5 (b) realizar al menos dos ejecuciones de ensayo dinámico para dicho detector para obtener lecturas de concentración de vapor esterilante;

(c) comparar los resultados de dichas al menos dos ejecuciones de ensayo estático;

10 (d) comparar los resultados de dichas al menos dos ejecuciones de ensayo dinámico;

(e) concluir que (1) el caudal de aire ha cambiado o (2) la velocidad de adición de esterilante al sistema ha cambiado o (3) dicho detector no es fiable si (i) dichas lecturas de concentración de vapor esterilante determinadas en dicha ejecución de ensayo estático permanecen sustancialmente constantes, pero dichas lecturas de concentración de vapor esterilante determinadas en dichas ejecuciones de ensayo dinámico varían sustancialmente o (ii) si dichas lecturas de
15 concentración de vapor esterilante determinadas en dichas ejecuciones de ensayo estático varían sustancialmente, pero dichas lecturas de concentración de vapor esterilante determinadas en dichas ejecuciones de ensayo dinámico permanecen sustancialmente constantes.

20

25

30

35

40

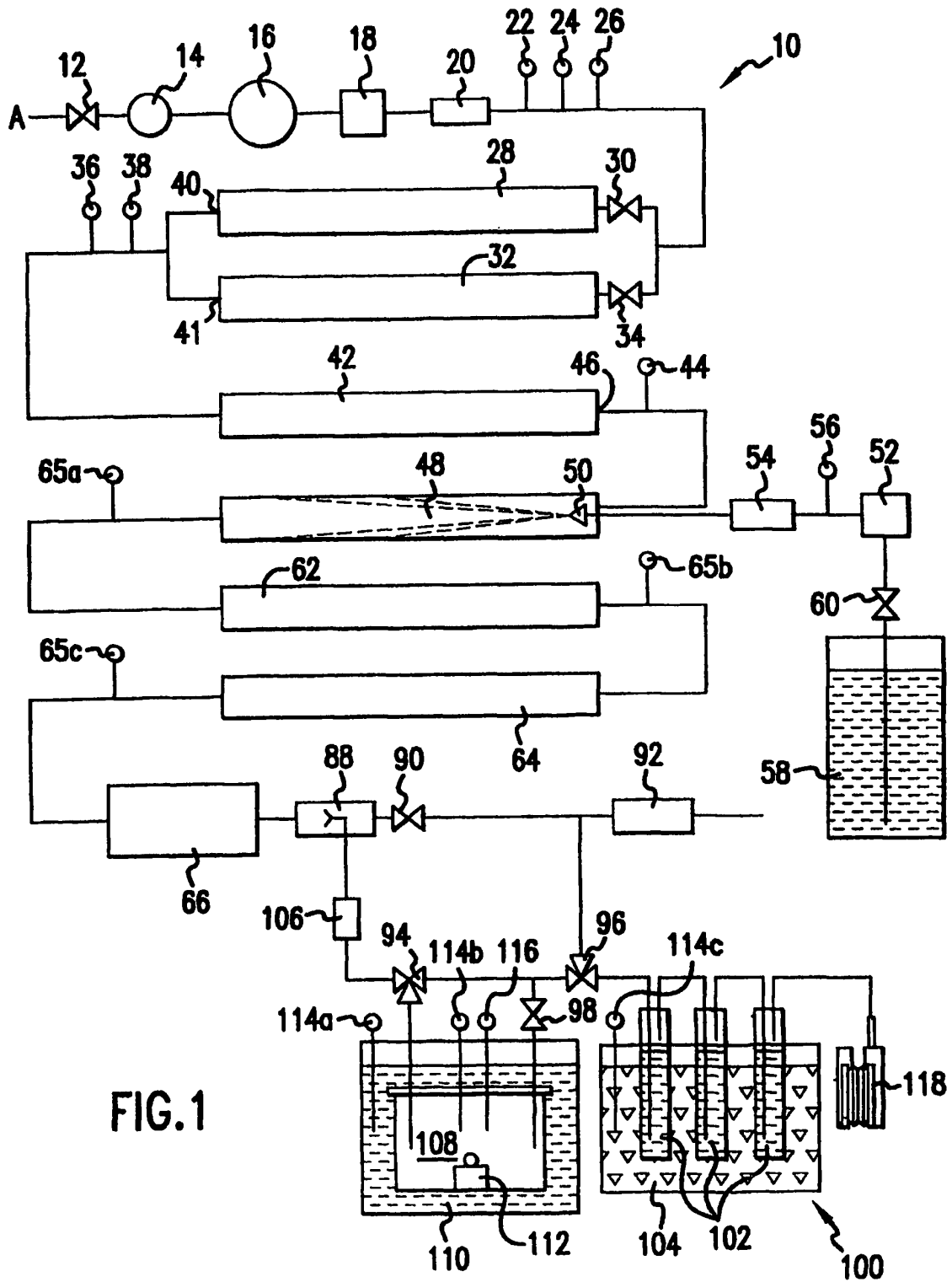
45

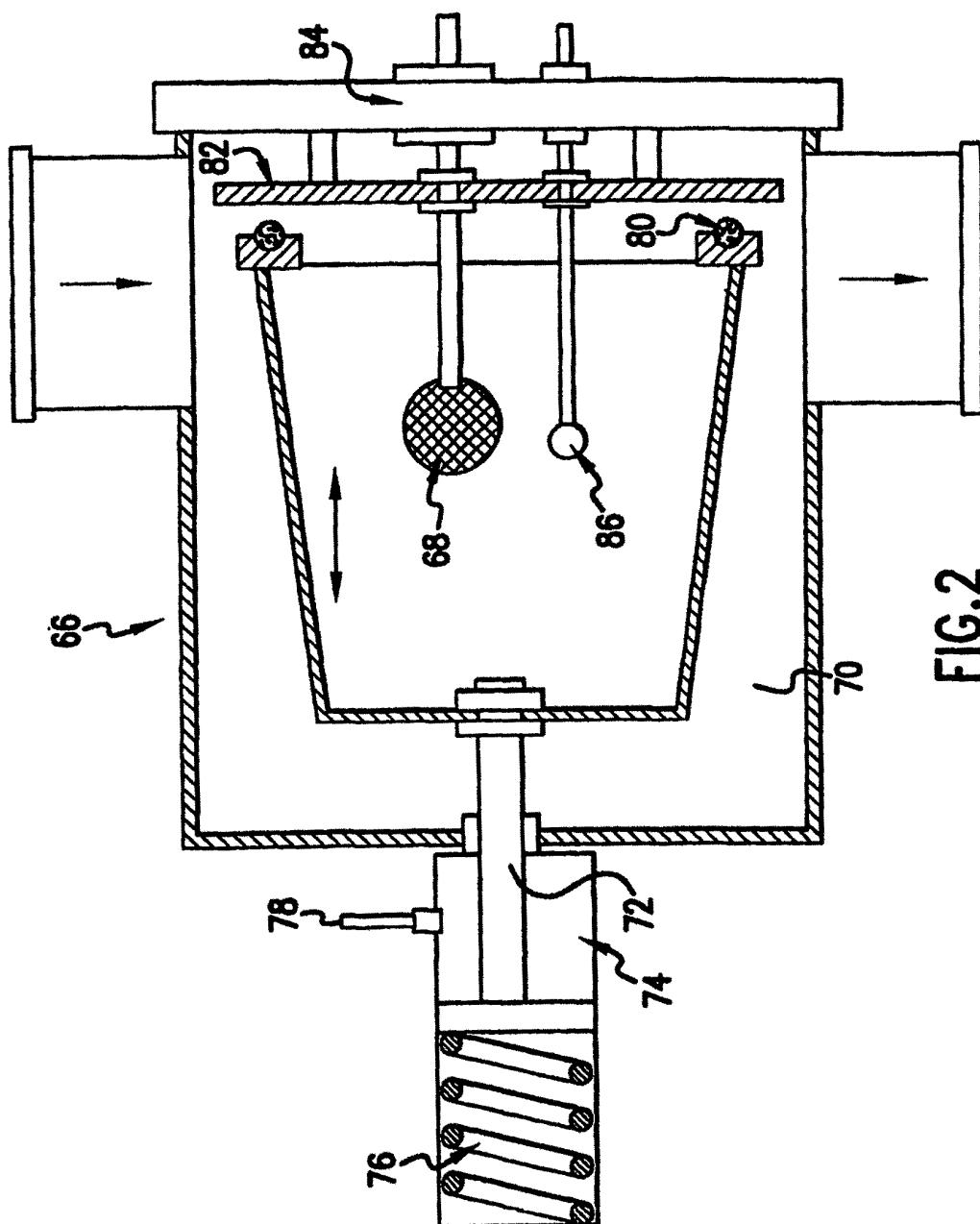
50

55

60

65





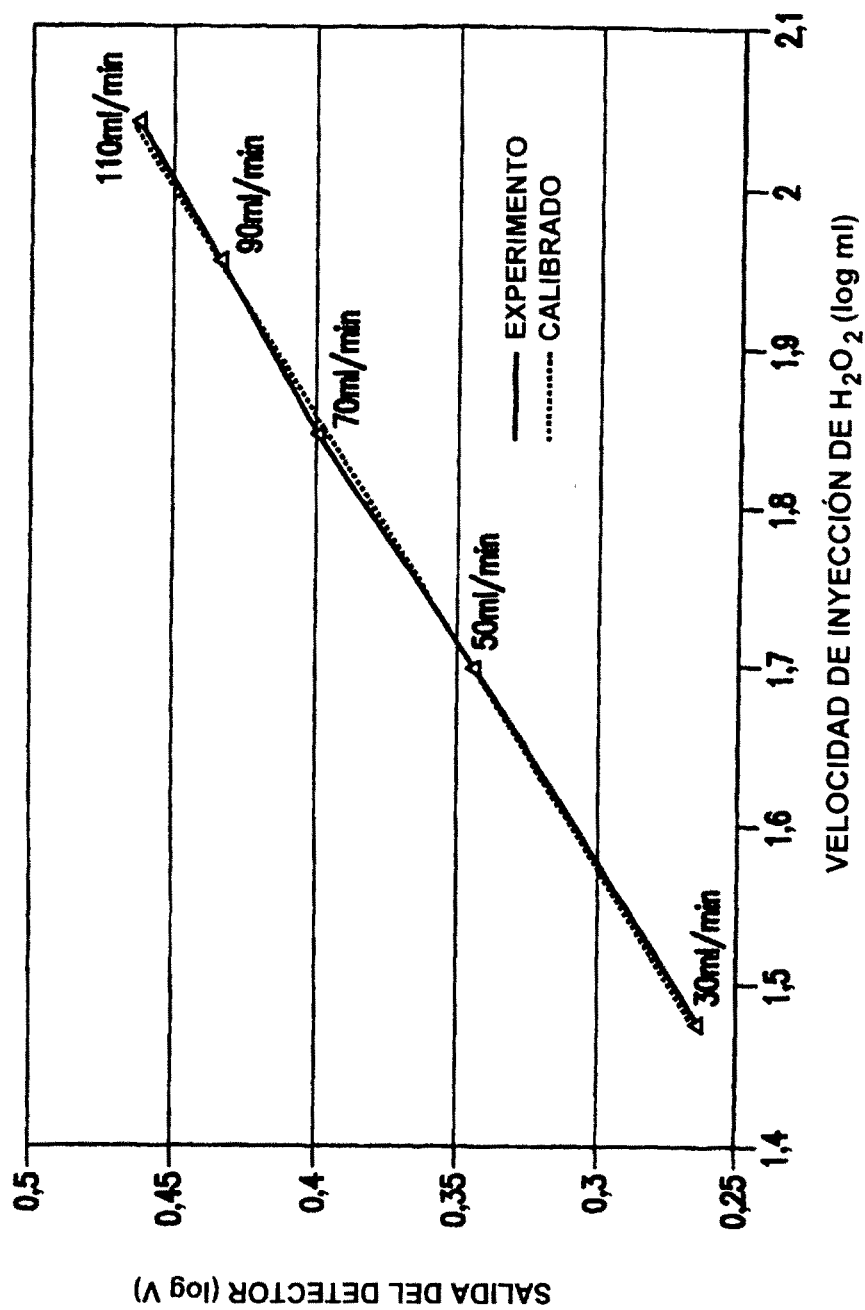


FIG.3