

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 278**

51 Int. Cl.:

A61L 2/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2009 PCT/IB2009/007801**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.06.2010 WO10070432**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2009 E 09808953 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2379119**

54 Título: **Dispositivo y método para esterilizar nitrógeno líquido por radiación ultravioleta**

30 Prioridad:
17.12.2008 IT PO20080019

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.10.2016

73 Titular/es:
PARMEGIANI, LODOVICO (100.0%)
Via Toscana 155
63039 San Benedetto del Tronto (AP), IT

72 Inventor/es:
PARMEGIANI, LODOVICO

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 588 278 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivo y método para esterilizar nitrógeno líquido por radiación ultravioleta

Campo técnico

- 5 Esta invención se refiere a un dispositivo y un método para la esterilización rápida de nitrógeno líquido del tipo utilizado, por ejemplo, en procesos para conservar criogénicamente material biológico, en crioterapia y en gastronomía molecular.

Técnica anterior

- Como es conocido, se obtiene nitrógeno líquido comprimiendo nitrógeno gaseoso, que es muy común en la naturaleza, (constituye el 79% de la atmósfera terrestre) y tiene un punto de ebullición muy bajo (-195,82°C).
- 10 En sus aplicaciones prácticas, cuando se libera, el nitrógeno líquido se evapora y absorbe grandes cantidades de calor, haciendo que sea muy eficaz para su uso como refrigerante.
- Aunque el nitrógeno líquido tiene un recuento de partículas y un contenido microbiano bajos (en la naturaleza muy pocos microbios son capaces de sobrevivir a temperaturas alrededor de -195°C), la necesidad de garantizar la esterilidad absoluta del nitrógeno se sigue percibiendo, en la actualidad, como un problema, en vista de sus aplicaciones críticas en medicina y en la industria alimenticia.
- 15 Hasta la fecha, se conocen muchos métodos para obtener nitrógeno líquido estéril en el momento de la producción, y las empresas que suministran nitrógeno líquido pueden certificar el tipo de pureza del nitrógeno líquido suministrado. Debido a la composición particular de este líquido, sin embargo, no es posible sellar los recipientes utilizados para transportarlo y no es posible, por consiguiente, garantizar y certificar la esterilidad del nitrógeno líquido antes de que realmente el usuario final lo utilice.
- 20 Usualmente, el nitrógeno líquido se transporta desde el fabricante hasta el usuario final (hospital, laboratorio de criobiología, centro médico, y similares) en recipientes a presión y se deposita en recipientes criogénicos específicos que vienen en diversos tamaños y pueden contener de unos pocos litros a varios cientos de litros. Muy frecuentemente, entre el momento en el que deja al fabricante hasta el momento en el que llega al usuario final, el nitrógeno líquido pasa a través de varias manos (proveedores de gas subcontratados y/o agentes de transporte), exponiendo dicho nitrógeno líquido a riesgos adicionales de contaminación (durante transferencias a diferentes recipientes criogénicos utilizados para su transporte).
- 25 Además, un saneamiento o unos procedimientos de seguridad incorrectos durante la manipulación de material biológico potencialmente infectado en el hospital, laboratorio o centro médico en el que está situado el recipiente criogénico pueden conducir también a la contaminación por nitrógeno.
- 30 En la actualidad, se conoce el uso de radiación ultravioleta para esterilizar material quirúrgico, encimeras y agua u otros líquidos.
- En particular, el uso de radiación ultravioleta para esterilizar líquidos en general se describe en la publicación de patente italiana número IT1123509, que divulga un distribuidor de alimentación y un distribuidor transportador que somete el líquido a una presión constante.
- 35 Las características de esta solución, sin embargo, son aplicables a sistemas para esterilizar líquidos similares en composición al agua y son difíciles de aplicar a líquidos tales como el nitrógeno líquido, que se evapora rápidamente.
- 40 La patente de EE. UU. número 2044279 describe un método para purificar dióxido de carbono usando radiación ultravioleta.
- La patente de EE. UU. número 4620962, por otro lado, se refiere específicamente a la esterilización de nitrógeno líquido, pero implica ultrafiltración e irradiación UV de nitrógeno en el estado gaseoso, obtenido evaporando el nitrógeno líquido y comprimiendo a continuación el nitrógeno gaseoso para volverlo a licuar. Por lo tanto, es un proceso complejo y no permite que el nitrógeno sea esterilizado directamente en el estado líquido.
- 45 La publicación de patente de EE. UU. número 2003/0127506 describe un buzón que comprende lámparas ultravioletas para producir radiación UV-C y ozono. La radiación destruye los microbios patógenos en la superficie de los paquetes y el aire que circula dentro del buzón permite que el ozono penetre en los paquetes para contactar con su contenido y destruir los microbios patógenos en el contenido de dichos paquetes.
- 50 El documento de patente número WO 2007/051276 se refiere a una barra de esterilización por radiación UV que incluye una carcasa con una abertura y una fuente de radiación UV, montada dentro de la carcasa, situada para emitir radiación UV a través de la abertura.

Estos últimos dispositivos descritos son inadecuados obviamente para esterilizar nitrógeno líquido, que requiere recipientes especiales y está caracterizado por una rápida velocidad de evaporación.

5 Así, la técnica anterior deja sin resolver, en particular, el problema técnico de contaminación microbiana y viral de muestras biológicas conservadas en nitrógeno líquido por otras muestras almacenadas en el mismo recipiente criogénico o por el propio nitrógeno líquido.

10 Por lo tanto, es posible que el nitrógeno contaminado infecte una muestra biológica a través del contacto directo con la misma, por ejemplo cuando son congelados tejidos o células o en el caso de muestras que se conservan criogénicamente en bolsas u otros dispositivos sellados o dañados de manera inadecuada. Además, el nitrógeno contaminado puede entrar en contacto directo con lesiones cutáneas durante los tratamientos de crioterapia, infectando así directamente al paciente.

Por lo tanto, se percibe la necesidad de un dispositivo y un método para esterilizar nitrógeno líquido antes de que se evapore.

Por lo tanto, esta invención es aplicable a los campos técnicos del laboratorio, el médico y el culinario, en los que se debe esterilizar nitrógeno líquido inmediatamente antes de su uso como líquido criogénico.

15 Más específicamente, la invención propone, en particular, esterilizar el nitrógeno rápida y directamente en su estado líquido en los siguientes campos técnicos:

- Crioconservación

20 Para esterilizar nitrógeno líquido utilizado para llenar los recipientes criogénicos diseñados especialmente (*Dewars*) para la crioconservación y el almacenamiento a largo plazo de células y tejidos biológicos -incluyendo los humanos-. Para esterilizar nitrógeno líquido utilizado en técnicas de enfriamiento celular ultrarrápidas, particularmente aquellas en las que el nitrógeno entra en contacto directo con las células (vitrificación con sistema abierto). Para esterilizar nitrógeno líquido utilizado para conservar criogénicamente órganos a trasplantar.

- Crioterapia

25 Para esterilizar nitrógeno líquido a usar en tratamientos médicos: técnicas de crioterapia (por ejemplo en proctología o dermatología).

- Gastronomía molecular

Para esterilizar nitrógeno líquido utilizado en preparaciones culinarias (gastronomía molecular o cocinado con nitrógeno líquido); en efecto, es cada vez más común para platos a preparar por inmersión directa de los alimentos en nitrógeno líquido (por ejemplo, vitrificación de aceite de oliva o helado instantáneo).

30 **Descripción de la invención**

Por lo tanto, el objetivo de esta invención es proponer un dispositivo y un método para esterilizar rápidamente nitrógeno líquido que sean, a la vez, sencillos y eficaces.

Este objetivo se consigue por un dispositivo de esterilización y un método de esterilización según las reivindicaciones adjuntas, basándose en la irradiación con rayos ultravioletas.

35 Una primera ventaja de la invención se encuentra en el hecho de que el dispositivo según dicha invención, en su realización preferida, es fácil de usar, ocupa poco espacio y es aplicable en una amplia variedad de campos técnicos en los que el uso de nitrógeno líquido estéril es esencial o apropiado.

En particular, en el campo de la crioconservación, la invención hace posible conseguir la rápida congelación de material biológico con un alto grado de garantía de esterilidad.

40 Aún otra ventaja es la posibilidad de aplicar el dispositivo a recipientes comerciales ampliamente disponibles.

Estas y otras ventajas se entenderán mejor a partir de la siguiente descripción con referencia a los dibujos adjuntos que ilustran las realizaciones no limitativas preferidas de la invención.

Breve descripción de los dibujos

En los dibujos:

- 45
- la figura 1 muestra el diagrama del circuito eléctrico para un dispositivo de esterilización según la invención;
 - la figura 2 muestra una vista global de un recipiente para esterilizar nitrógeno líquido según la invención;
 - la figura 3 muestra una vista frontal del recipiente de la figura 2;

- la figura 4 es una sección transversal del recipiente por la línea A-A mostrada en la figura 3;
- las figuras 5 y 6 muestran un prototipo de un dispositivo de cierre según la invención y su aplicación esquemática a recipientes *dewar* de nitrógeno líquido.

Realización preferida de la invención

- 5 Con referencia a la figura 1, un dispositivo de esterilización por nitrógeno líquido según la invención comprende un circuito C que incluye:
- una fuente de radiación UV-C 2 en forma, por ejemplo, de una lámpara germicida;
 - un sensor 3, por ejemplo un termopar PT100 para medir la temperatura en la proximidad inmediata de la lámpara 2;
- 10 - un control 7 equipado con un temporizador para activar la lámpara 2 y programado con uno o más tiempos de activación predeterminados según los criterios ligados al rendimiento del proceso de esterilización, así como la cantidad de nitrógeno a esterilizar y las propiedades físicas del sistema en el que se coloca el nitrógeno.
- El circuito C se alimenta desde una fuente de alimentación de red 9 a través de unos conmutadores 13 y unos fusibles 12, y comprende también:
- 15 - una unidad (no ilustrada) para introducir órdenes;
- una unidad de visualización, preferiblemente una LCD 10;
 - una batería recargable 8 para el control 7;
 - un relé 11 para controlar la lámpara 2;
 - una alarma 14 audible.
- 20 Ventajosamente, el control 7 se establece para activar la alarma 14, tras la aparición de ciertas condiciones tales como, por ejemplo, una disminución en la temperatura medida por la sonda 3, para bajar un valor umbral mínimo a fin de mantener la lámpara UV-C en un nivel adecuado de rendimiento y evitar dañarla.
- En efecto, desde el punto de vista de potencia irradiada por unidad de área superficial, el rendimiento de las lámparas germicidas actualmente disponibles cae rápidamente a temperaturas por debajo de 40°C.
- 25 Por lo tanto, la lámpara 2 debe estar colocada a una distancia adecuada del nitrógeno líquido y aislada de modo preferiblemente térmico del mismo.
- En estas condiciones, la sonda 3 mide una temperatura que es procesada por el control 7 y la coloca en relación con otros parámetros significativos tales como la cantidad de nitrógeno presente, el material del que está hecho el recipiente de nitrógeno líquido y la velocidad de evaporación del nitrógeno líquido.
- 30 Basándose en el procesamiento realizado, el control 7, a través del temporizador, activa la lámpara 2 durante el tiempo requerido para emitir, al menos, la dosis de radiación necesaria para destruir los microbios resistentes al nitrógeno líquido.
- Las figuras 2 a 4 ilustran una realización preferida de un dispositivo de esterilización S según la invención.
- El dispositivo comprende un recipiente 20 y una tapa 30.
- 35 En particular, el recipiente 20 comprende una carcasa exterior 22 aislante térmicamente y un depósito interior 24 extraíble, hecho de acero inoxidable, para el nitrógeno líquido.
- Preferiblemente, el depósito 24 tiene una capacidad de 2 a 5 litros de nitrógeno líquido y está especialmente diseñado para limitar las pérdidas de calor y para garantizar una evaporación lenta del nitrógeno, facilitando así el proceso de esterilización.
- 40 El circuito C descrito esquemáticamente con anterioridad está alojado bajo la tapa 30 y comprende dos lámparas UV-C 32 germicidas, el sensor de temperatura 34 y el elemento de visualización 36.
- Para impedir que la temperatura de las lámparas caiga por debajo del valor umbral mínimo programado, unos separadores 38 están previstos para mantener la tapa levantada respecto al recipiente 20. Las lámparas están protegidas también por una pieza de cristal de cuarzo 40.
- 45 Ventajosamente, unas mamparas 42, 44 están previstas también para impedir la fuga de radiación UV reflejada por el depósito 24.

Durante su uso, el nitrógeno líquido no estéril se vierte en el depósito 24, la tapa 30 se coloca en el recipiente 20 y el proceso de esterilización comienza activando las lámparas UV-C como se ha descrito con anterioridad.

Un recipiente para esterilizar nitrógeno como se ha descrito con anterioridad es particularmente útil en procesos de vitrificación de tejidos y células.

5 En realidad, cuando se ha completado la esterilización, el proceso de vitrificación se puede realizar directamente en el depósito 24. El nitrógeno que entra en contacto directo con el material biológico es estéril y proporciona también procesos seguros para la vitrificación de células humanas (ovocitos y embriones) usando soportes abiertos (por ejemplo Cryotops o Cryoleaf) sin riesgo de contaminar la muestra.

10 Como se ha indicado, la invención contempla calcular el mínimo tiempo de irradiación necesario para destruir los microbios resistentes al nitrógeno líquido; el cálculo tiene en cuenta que la velocidad a la que son destruidos los microbios (esterilización) es directamente proporcional a la cantidad de nitrógeno líquido a esterilizar y depende de las propiedades físicas del recipiente en el que está situado el nitrógeno.

15 El método según la invención tiene en cuenta también que el nitrógeno líquido liberado en un recipiente absorbe grandes cantidades de calor y se evapora, y que es deseable calcular los tiempos de irradiación de tal modo que se complete la irradiación antes de que el nitrógeno se evapore completamente.

20 Ya que la velocidad a la que se suprimen los microbios depende del rendimiento del sistema de irradiación UV-C que es, a su vez, inversamente proporcional a la temperatura a la que funciona el sistema de irradiación, el método según la invención contempla también una etapa para verificar el rendimiento del sistema midiendo la temperatura en la proximidad de la bombilla a fin de mantener las condiciones de máximo rendimiento incluso en presencia del efecto altamente refrigerante inducido por la evaporación del nitrógeno líquido.

25 Por lo tanto, este método para esterilizar nitrógeno líquido está basado en emitir, al menos, una dosis mínima de radiación UV necesaria para matar microbios que pueden sobrevivir en el punto de ebullición del nitrógeno (-195,82°C). Esta dosis se irradia preferiblemente con rapidez, dentro de un corto intervalo de tiempo, antes de que el nitrógeno líquido se evapore completamente y de manera que se impida una reducción del rendimiento de la lámpara.

Las figuras 5 y 6 muestran un prototipo de un dispositivo de cierre según la invención y su aplicación esquemática a recipientes *dewar* 56 de nitrógeno líquido.

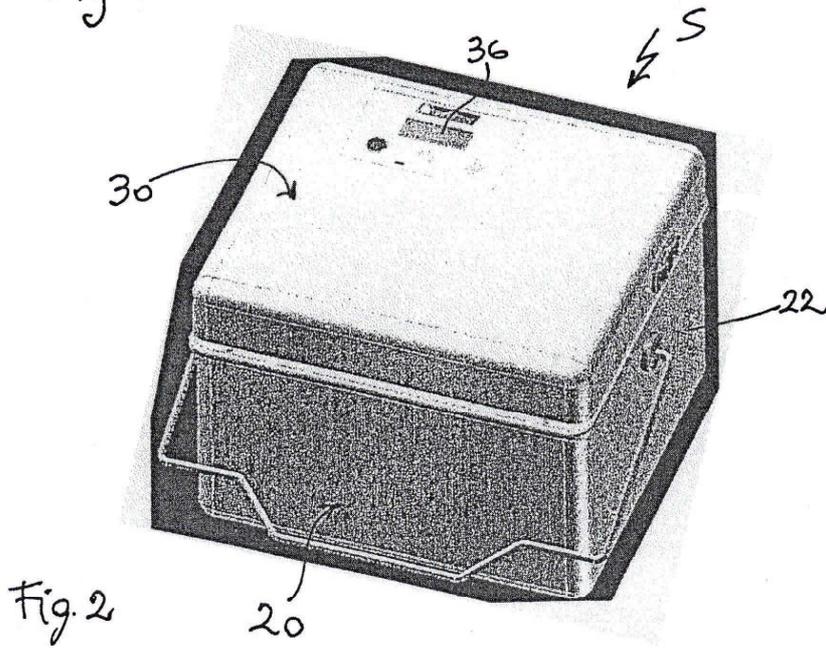
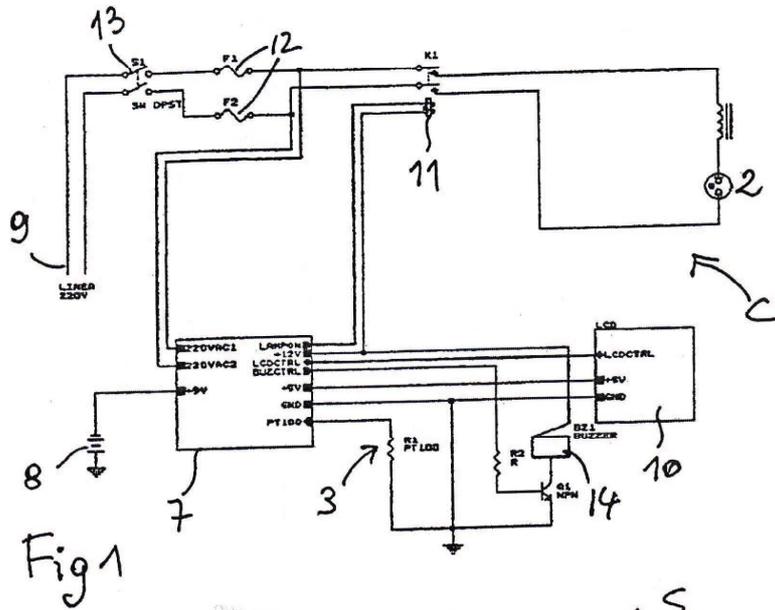
30 El dispositivo de cierre 50 está conformado de tal modo que se pueda usar como un “tapón de esterilización universal” para recipientes criogénicos disponibles comercialmente. Comprende un circuito C, como se ha descrito con anterioridad, equipado con dos lámparas UV-C 52 y un sensor de temperatura 54 adyacente.

El dispositivo S se puede aplicar tanto a “*dewars* abiertos” (pequeños recipientes criogénicos con capacidad hasta 5-6 litros de nitrógeno líquido) como a grandes *dewars* para transportar nitrógeno y almacenar muestras (criobancos).

35 Además, el dispositivo 50 esteriliza tanto el nitrógeno líquido como el interior del recipiente de manera que el nitrógeno líquido esté listo para su uso cuando se requiera, por ejemplo en criobiología, crioterapia o gastronomía molecular.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo para esterilizar rápidamente nitrógeno líquido usando radiación ultravioleta, caracterizado por que comprende:
- un recipiente (20; 56) para el nitrógeno líquido, estando abierto el recipiente en una parte superior;
- 5
- medios de cierre (30, 50) del recipiente, alojando dichos medios de cierre
 - al menos una lámpara de radiación UV (32; 52) que irradia en el interior del recipiente,
 - un sensor (34; 54) para supervisar la temperatura de la lámpara,
 - medios de control conectados de modo operativo al sensor y a la lámpara para activar dicha lámpara de manera que irradie durante un período establecido de tiempo basándose en la temperatura medida por el sensor y en la dosis mínima de radiación necesaria para destruir microbios resistentes al nitrógeno líquido.
- 10
2. El dispositivo según la reivindicación 1, en el que el recipiente (20) comprende una carcasa exterior (22) aislante térmicamente, un depósito interior (24) extraíble, hecho de acero inoxidable, para el nitrógeno líquido y una tapa (30) que aloja dicha al menos una lámpara UV (32) germicida, el sensor de temperatura (34) y los medios de control.
3. El dispositivo según la reivindicación 1 ó 2, en el que el sensor de temperatura (34; 54) está situado cerca de dicha al menos una lámpara UV (32; 52).
- 15
4. El dispositivo según la reivindicación 3, en el que la tapa (30) se mantiene en una posición levantada respecto al recipiente (20) mediante unos separadores (38) y dicha al menos una lámpara UV (32) está protegida por una pieza de cristal de cuarzo (40).
5. El dispositivo según la reivindicación 4, en el que unas pantallas (42, 44) están previstas para impedir la fuga de radiación UV reflejada por el depósito (24).
- 20
6. El dispositivo según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha al menos una lámpara UV es una lámpara UV-C que irradia a 253,7 nm.
7. Un método para esterilizar nitrógeno líquido por irradiación UV, caracterizado por que comprende las siguientes etapas:
- 25
- disponer un recipiente (20; 56) abierto en una parte superior, en el que se almacena nitrógeno líquido en dicho recipiente;
- 30
- disponer medios de cierre (30; 50) de dicho recipiente, en el que dichos medios de cierre alojan, al menos, una lámpara de radiación UV (32; 52) que irradia en el interior del recipiente, un sensor (34; 54) para supervisar la temperatura de la lámpara y medios de control conectados de modo operativo al sensor y a la lámpara para calcular un tiempo de irradiación;
 - determinar una dosis UV mínima necesaria para suprimir los microbios situados en el recipiente o en el nitrógeno líquido;
 - medir la temperatura en la proximidad de la lámpara;
 - calcular un tiempo de irradiación como una función de la temperatura medida y la dosis mínima determinada;
- 35
- irradiar el nitrógeno líquido durante el tiempo de irradiación calculado.
8. Un proceso para congelar rápidamente material biológico usando nitrógeno líquido almacenado en un recipiente (20; 56), comprendiendo el proceso un método de esterilización preliminar según la reivindicación 7.



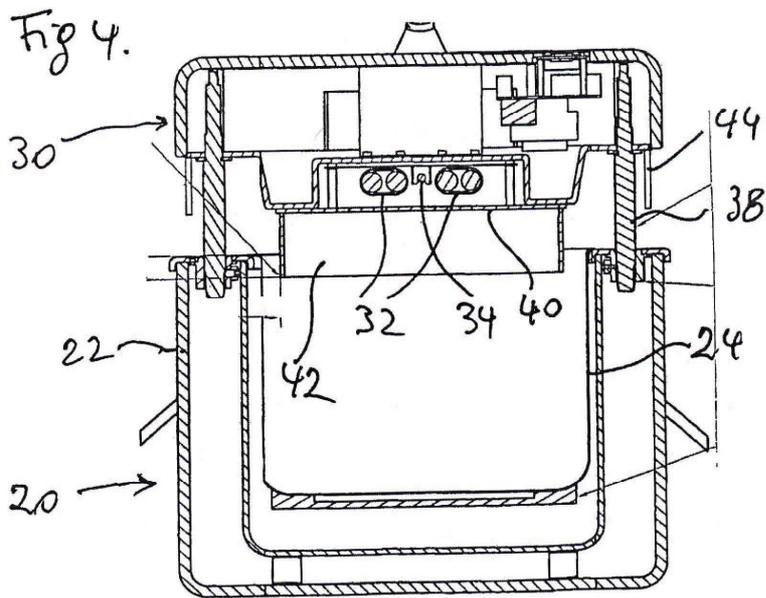
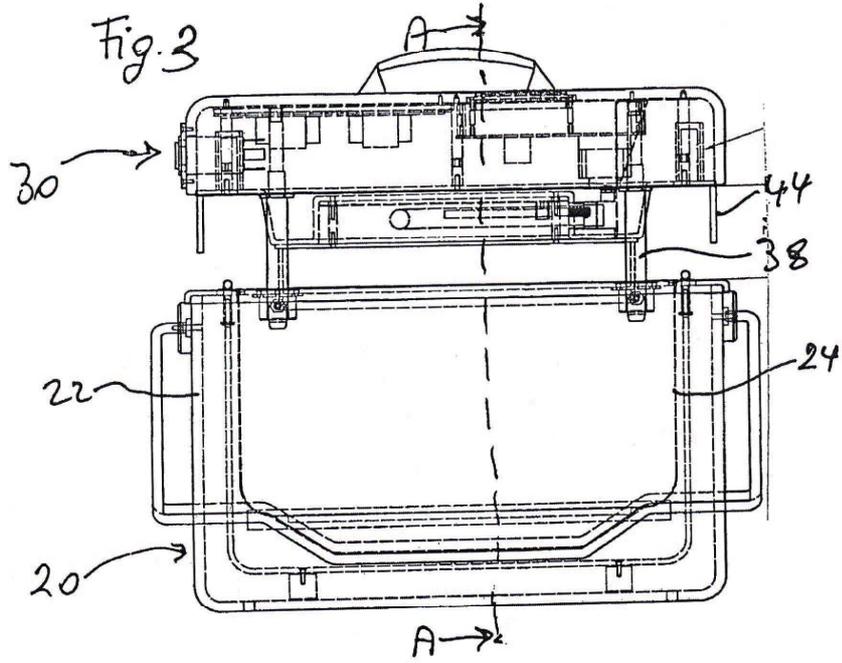


Fig 5

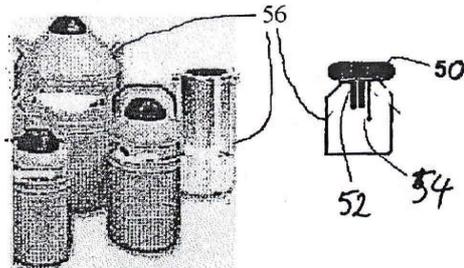
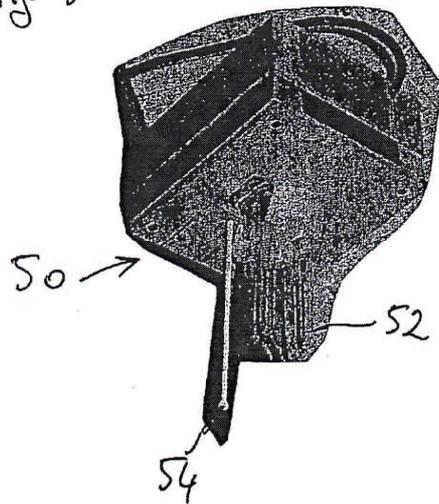


Fig. 6