

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 240**

51 Int. Cl.:

**A61M 39/00** (2006.01)

**A61L 2/26** (2006.01)

**G01L 19/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2009 PCT/US2009/001616**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2009 WO09120269**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2009 E 09724042 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2257333**

54 Título: **Sistema y método de interfaz de sensores en relación a una corriente con flujo estéril**

30 Prioridad:

**26.03.2008 US 79323**

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

**20.12.2017**

73 Titular/es:

**EMD MILLIPORE CORPORATION (100.0%)  
290 Concord Road  
Billerica, MA 01821, US**

72 Inventor/es:

**BURKE, AARON**

74 Agente/Representante:

**URIZAR LEYBA, José Antonio**

**ES 2 647 240 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

Sistema y método de interfaz de sensores en relación a una corriente con flujo estéril.

Antecedentes de la invención

[0001] La producción y el procesamiento de biocomponentes en la mayoría de los casos  
5 requiere un entorno estéril. Obviamente, para conseguir este objetivo, los propios sistemas  
deben estar esterilizados. Los métodos de esterilización incluyen el autoclave, el vapor in situ  
(SIP), la irradiación gamma y otros. Desafortunadamente a menudo, no se puede utilizar un  
único método de esterilización para esterilizar todos los componentes dentro del sistema. Por  
ejemplo, la irradiación gamma es un excelente método para esterilizar ciertos componentes,  
10 como bolsas desechables, tubos, cristales y otras piezas similares. Sin embargo, es sabido  
que este método daña los dispositivos electrónicos y a menudo llega a destruir las delicadas  
estructuras de los semiconductores.

[0002] En consecuencia, se ha hecho necesario adoptar procedimientos complejos para lograr  
el nivel deseado de esterilización del sistema. Debe señalarse que el término estéril, tal como  
15 se utiliza en esta divulgación, define un entorno libre de gérmenes. Sin embargo, estéril no  
tiene porqué ser una ausencia total de gérmenes o cuerpos extraños. Sino que más bien,  
estéril puede definir un entorno con un número máximo predeterminado de gérmenes o  
cuerpos extraños. También puede definir un entorno donde se encuentran gérmenes o  
cuerpos extraños de un tamaño máximo predeterminado en dicho entorno.

[0003] En ciertos casos, estos procedimientos necesitan que los distintos componentes se  
20 esterilicen con el método que esté disponible más adecuado a cada uno de ellos. Estos  
componentes se ensamblan después en una sala con un entorno limpio.  
Desafortunadamente, ello incrementa el tiempo y añade importantes costes al proceso,  
especialmente si se tiene en cuenta que muchos de los componentes utilizados son  
25 desechables.

[0004] La publicación de la patente de Estados Unidos No. 2007/0185472, transferida a  
Sartorius, describe una posible segunda solución a este problema. La solicitud revela el uso de  
conectores complementarios para acoplar sensores a componentes de flujo de corriente. Sobre  
estos conectores complementarios se colocan fundas estériles desechables. En resumen,  
30 estas fundas garantizan que los conectores respectivos permanecen estériles. A medida que

los conectores se encajan unos con otros, las fundas se deslizan hacia afuera, permitiendo se produzca una ruta de fluido entre los conectores. De esta manera, el dispositivo fijado al primer conector y el dispositivo fijado al segundo conector pueden esterilizarse por separado y ser ensamblados sin necesidad de un entorno estéril.

5 [0005] Aunque este sistema eliminó la necesidad de una sala de entorno limpio, este método todavía requiere procedimientos separados de esterilización para los distintos componentes del sistema, por lo cual se hace necesario contar con un procedimiento aún más sencillo.

[0006] El documento US 4.700.560 revela una célula de calibración para detectar una característica de corriente de flujo estéril que comprende una ruta de flujo en comunicación con  
10 dicha corriente de flujo estéril, un receptáculo situado en dicha corriente de flujo estéril para conectarlo a un sensor, una membrana de separación adherida a dicho receptáculo y un sensor no esterilizado fijado a dicho receptáculo que está separado de dicha corriente de flujo estéril mediante dicha membrana. También se revela un método correspondiente para la interfaz de un sensor no estéril con una corriente de flujo estéril.

15 Resumen de la invención

[0007] La presente invención proporciona un método de acuerdo a la reivindicación 1 y un sistema de acuerdo a la reivindicación 10. Las realizaciones preferentes se describen en las reivindicaciones dependientes.

[0008] La presente invención proporciona un sistema y un método para la interfaz de sensores  
20 no estériles con una corriente de flujo estéril. Como se indica anteriormente, los sensores no se pueden esterilizar de la forma que lo hacen los componentes de la corriente de flujo. Esto ocasiona realizar complejos procesos para poder incorporar un sensor dentro de una corriente de flujo esterilizado.

[0009] La presente invención conecta el sensor deseado a la corriente de flujo estéril mediante  
25 el uso de una membrana de grado estéril. Al hacerlo, el sensor no necesita ser estéril. Sólo tiene que estar suficientemente limpio. La membrana sirve para separar el entorno estéril dentro de la corriente de flujo del sensor. Esto reduce el tiempo necesario para conectar un sensor a una ruta de flujo estéril y también el tiempo y el costo de esterilizar el propio sensor.

Breve descripción de los dibujos

[0010]

La Figura 1 es una ilustración representativa de la presente invención;

La Figura 2 ilustra una primera realización de la presente invención;

5 La Figura 3 muestra una vista ampliada de la Figura 2;

La Figura 4 ilustra una segunda realización de la presente invención;

La Figura 5 muestra una vista ampliada de la Figura 4.

Descripción detallada de los dibujos

10 [0011] Es un requisito medir varias características y parámetros dentro de una corriente de flujo estéril. Este requisito aumenta la necesidad de agregar sensores que normalmente son de naturaleza electrónica. Como se ha señalado anteriormente, el método preferente para esterilizar componentes electrónicos es distinto del método preferente para esterilizar el resto de componentes de la corriente de fluido. Mientras la irradiación gamma es el método  
15 preferente para esterilizar tubos, bolsas y otros componentes de la corriente de flujo, esta forma de esterilización daña la electrónica.

[0012] La presente invención utiliza una membrana de separación estéril para cubrir un puerto de sensor en la corriente de flujo. Esta membrana está adherida al flujo de corriente, preferiblemente de manera permanente y se puede esterilizar con el resto de componentes  
20 de la ruta de flujo.

[0013] La Figura 1 muestra una realización representativa de la presente invención. El tubo 100 es parte de la corriente de flujo estéril 10. El tubo 100 consta de uno o más puertos sensores 110. El puerto dispone de un receptáculo adaptado para aceptar un dispositivo sensor y sujetarlo en el sitio 120. Los medios utilizados para sujetar el sensor 120 pueden  
25 variar. Por ejemplo, el sensor 120 puede atornillarse dentro de un receptáculo roscado. Alternativamente, este se puede encajar a presión dentro de un receptáculo. En otra realización, el sensor comprende protuberancias que pueden deslizarse lateralmente sobre unas correspondientes ranuras en el receptáculo. En otra realización este se puede quedar sujeto en el sitio con un sujetador. En una realización adicional se puede utilizar una  
30 abrazadera como la abrazadera Tri-Clover, la abrazadera Laddish o la abrazadera de banda.

En otra realización el sensor puede quedar unido al puerto ya sea por medio de adhesivos, mediante termosellado, soldado por vibración o sobremoldeo de un retenedor alrededor de la unión del sensor 120 y el puerto 110 que los conecta y bloquea juntos. Éstas son sólo ilustraciones de los distintos métodos que se pueden utilizar para asegurar el sensor al receptáculo; y no pretende ser una lista completa de todos estos métodos. Otros medios de seguridad conocidos por los expertos en la técnica también estarán incluidos dentro del ámbito de esta invención.

[0014] El sensor 120, que no es estéril, permanece físicamente separado de la corriente de flujo 10 debido a la presencia de una membrana de separación 130. Esta membrana garantiza que la corriente de flujo se mantenga estéril al prohibir que pasen cuerpos extraños a través de ella. Esta membrana 130 está adherida de forma permanente y la cara interna de la membrana (por tanto que la que se enfrenta a la ruta del flujo 10) se encuentra esterilizada con el resto de la ruta de flujo 10.

[0015] La ruta del flujo 10 se muestra en la Figura 1 como un tubo. Sin embargo, la invención no es tan limitada. La ruta del flujo puede comprender un filtro, una bolsa o cualquier contenedor adecuado. El término ruta de flujo se utiliza para denotar cualquier componente en comunicación directa con la corriente de flujo estéril. El puerto de sensor puede estar ubicado dentro de la bolsa del biorreactor.

[0016] Por ejemplo, la Figura 2 ilustra la utilización de la presente invención con una bolsa del biorreactor 200. El biorreactor 200 tiene un conducto de entrada 160 y un conducto de salida 150. En algunas realizaciones, la bolsa del biorreactor se soporta mediante una estructura circundante 170. En esta realización, la estructura circundante 170 tiene un paso dentro del cual se puede colocar el sensor 120. Igual que antes, el sensor 120 está separado del interior de la bolsa del biorreactor 200 por membrana de separación 130. La membrana de separación 130 está integrada en la bolsa para mantener una separación estéril cuando se fija, se utiliza y se retira el sensor 120. La membrana de separación está adherida a la bolsa, por ejemplo mediante soldadura térmica, adhesivo u otros medios. El sensor se puede fijar con cualquier medio. Por ejemplo, los expertos ordinarios en la técnica notarían que se puede usar un casquillo de alineación y un mecanismo de cierre de cuarto de vuelta o un orificio roscado y un cuerpo de sensor roscado además de abrazaderas y similares. Estas realizaciones sólo sugieren medios de localización o de fijación del sensor al ensamblaje de la bolsa del biorreactor y la membrana, pero no limitan las reivindicaciones de esta invención. La Figura 3

muestra una vista expandida de esta realización, donde partes similares comparten indicadores de referencia comunes.

[0017] Alternativamente, el receptáculo puede ser incorporado dentro de la bolsa de plástico del biorreactor, en un similar al escenario al mostrado en la Figura 1.

5 [0018] La Figura 4 muestra una ruta de flujo que comprende una bolsa de biorreactor 300, una tubería 310, una bomba mecánica 320 y una tubería 330. Siendo posible incorporar un puerto de sensor en cualquiera de estos componentes, en esta realización, el sensor 120 está incorporado en el tubo 310, que se encuentra aguas abajo del elemento filtrante 340. En funcionamiento, el fluido se mueve a través del tubo 330 mediante la bomba mecánica 320.  
10 Luego se bombea fuera de la bomba 320 hacia dentro del tubo 310. Después pasa a través del elemento filtrante 340, donde se esteriliza. Así, el material que sale del elemento filtrante 340 sería considerado estéril. El sensor 120 se coloca en un sitio aguas abajo del elemento filtrante 340. Este sensor se puede utilizar para realizar cualquier función. De esta forma, colocando un sensor en el tubo 310, se pueden monitorizar las características del fluido que eventualmente será depositado en la bolsa del biorreactor 300. La Figura 5 muestra una vista  
15 ampliada de la Figura 4, donde el sensor 120 está situado entre el elemento filtrante 340 y el elemento filtrante de la bolsa del biorreactor 300. Como se ha indicado anteriormente, a título ilustrativo, el sensor se puede insertar en la corriente de flujo de maneras no cubiertas por la invención únicamente. Por ejemplo, el fluido entrante se puede monitorizar colocando un  
20 sensor en el tubo 330 o en el tubo 320 antes del elemento filtrante 340. De acuerdo a la presente invención, el fluido esterilizado puede ser monitorizado colocando un sensor en la bolsa 300 del biorreactor (como se muestra en la Figura 2). Adicionalmente, si la bolsa del biorreactor 300 tiene un conducto de salida, también se puede colocar un sensor en ese conducto.

25 [0019] Los sensores pueden clasificarse en dos categorías. La primera es no invasiva. Estos tipos de sensores pueden realizar a función que se les requiere sin invadir el entorno estéril. Uno de estos es un sensor de temperatura. La segunda categoría de sensores son los sensores invasivos. Estos sensores deben quedar expuestos a la ruta del flujo para realizar la función deseada.

30 [0020] En la primera categoría, de los sensores no invasivos, estos se pueden colocar fácilmente mediante la presente invención. Algunos parámetros, como la temperatura y la

presión, se pueden medir estando solo próximos a la ruta del flujo. Los sensores de temperatura solo necesitan tener una membrana termo conductora para realizar mediciones de flujo másico o mediciones de temperatura del material de proceso. Los sensores de presión se pueden emplear del mismo modo.

5 [0021] El sensor de presión sólo tiene que estar situado directamente contra la membrana para mantener su precisión. En ambos escenarios se puede utilizar una membrana semipermeable o impermeable. Para realizar una presión que sea suficientemente precisa, la membrana está hecha de un material suficientemente flexible para que se tuerza bajo la presión diferencial, se mantenga continua y no se rompa o pierda la capacidad de mantener la  
10 separación estéril.

[0022] Por ejemplo, en una realización se utiliza una membrana que es semipermeable, pero en la cual el tamaño de los poros no se deforma lo que comprometería a la separación de esterilización. Un experto de la técnica podría diseñar la membrana que incluya la superficie de acción flexible y la conexión mecánica a una cara del sensor de presión.

15 [0023] La segunda categoría, los sensores invasivos, pueden clasificarse nuevamente como sensores ligeramente invasivos o intrusivos. Los sensores ligeramente invasivos requieren la exposición a la ruta de flujo; sin embargo, las partículas de los mismos que deben quedar expuestas son muy pequeñas, lo que permite que estas pasen por membranas semipermeables. Así, la membrana permite el flujo de las partículas necesariamente más  
20 pequeñas de la ruta de flujo hasta el sensor, sin permitir que entren contaminantes desde el sensor a la ruta de flujo. En contraste, los sensores intrusivos requieren la exposición a toda la corriente de flujo. Así, si quieren ser expuestos de manera completa a la corriente de flujo se introducirán necesariamente contaminantes procedentes del sensor en la corriente de flujo.

[0024] Los sensores ligeramente invasivos se encuentran en el ámbito de aplicación de la  
25 invención. Los sensores ligeramente invasivos incluyen sensores de conductividad, sensores de oxígeno disuelto, sensores de hidrógeno disuelto y sensores de pH. En una realización se utiliza una membrana estéril para cubrir el receptáculo. Esta membrana permite el paso de pequeñas partículas, como las moléculas de hidrógeno o de oxígeno. Sin embargo, las moléculas grandes, como los contaminantes biológicos, no pueden pasar a través de la  
30 membrana. Por lo tanto, este filtro permite el paso de los materiales necesarios para el sensor, pero no permite el paso de contaminantes de regreso a la ruta de flujo. Una realización

comprende un sensor de pH no estéril que se usa con la membrana de grado estéril. El fluido y los componentes suficientemente pequeños de la corriente de flujo esterilizada pueden pasar a través de la membrana y contactar con el electrodo de pH. Las sales acuosas y otros compuestos de moléculas pequeñas van a pasar a través de la membrana y van a interactuar químicamente con el electrodo de pH y por lo tanto van a detectar las unidades de pH de la solución estéril. Cualquier molécula de mayor tamaño, incluyendo virus, bacterias complejas y otras endotoxinas, no serán arrastradas de nuevo a través de la membrana de grado estéril con las sales. El material de la membrana se escoge de manera que permita el paso eficiente de ciertos compuestos y bloquee el paso hacia atrás de organismos más grandes y nefastos dentro de la parte estéril. En una realización se puede usar una membrana de grado estéril Durapore® de 22um (hecha de PVOF). Como se ha descrito anteriormente, la elección de la membrana es una decisión de aplicación, y se basa en muchos factores que incluyen el tamaño de los contaminantes que deben quedar fuera de esta ruta de fluido estéril, el tamaño de las partículas de interés (como las moléculas de hidrógeno y de oxígeno, sales, etc.) y la rigidez que se requiere a la membrana. Además, está previsto que puedan ser elegidas las subestructuras de la membrana para adecuarse al tipo de sensor. Por ejemplo, las membranas asimétricas de 0,1 micras Millipore Express® pueden permitir la transferencia eficiente de compuestos de moléculas pequeñas a la vez que limitan el taponamiento de la superficie. Además, se puede utilizar un filtro UF que permita el paso de fluidos y sales necesarias para el correcto funcionamiento de un sensor de conductividad.

[0025] La presente invención requiere que la membrana de separación sea parte integral de la ruta de flujo, y que la superficie de la membrana que se enfrenta a la ruta de flujo esté esterilizada con los componentes de la ruta de flujo. Esta membrana de separación cubre un puerto o receptáculo que está adaptado para recibir un sensor. Debido a la presencia de la membrana de separación, este sensor permanece separado de la corriente de flujo, y por lo tanto no puede introducir contaminantes dentro de la corriente.

[0026] En una realización, la membrana de separación se escoge entre una familia de materiales estables a la radiación. Se contempla además que la adhesión de la membrana se realice de tal manera que la membrana no se pueda extraer y que la fijación del accesorio de sensor no se rompa o comprometa la integridad de la membrana.

[0027] Una vez que los componentes de la corriente de flujo hayan sido esterilizados por radiación o similar, el sensor se conecta entonces al puerto que contiene la membrana.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para la interfaz de un sensor no estéril (120) a una corriente con flujo estéril, que comprende:

5

(a) proporcionar componentes que comprenden dicha corriente de flujo estéril, dichos componentes comprenden un receptáculo para fijar dicho sensor (120);

(b) cubrir dicho recipiente con una membrana de separación (130);

10

(c) esterilizar dichos componentes y dicha membrana (130); y

(d) fijar dicho sensor (120) a dicho receptáculo mientras queda dicha membrana de separación (130) en su lugar,

**caracterizado porque** el receptáculo se incorpora dentro de una bolsa de biorreactor (300), su conducto de salida, su conducto de entrada o una estructura circundante soporta la bolsa del biorreactor (300).

15

2. El método de la reivindicación 1, en donde dicha membrana (130) es impermeable.

20

3. El método de la reivindicación 1, en donde dicha membrana (120) es semipermeable.

4. El método de la reivindicación 1, en donde dicha fase de esterilización se realiza utilizando radiación gamma.

25

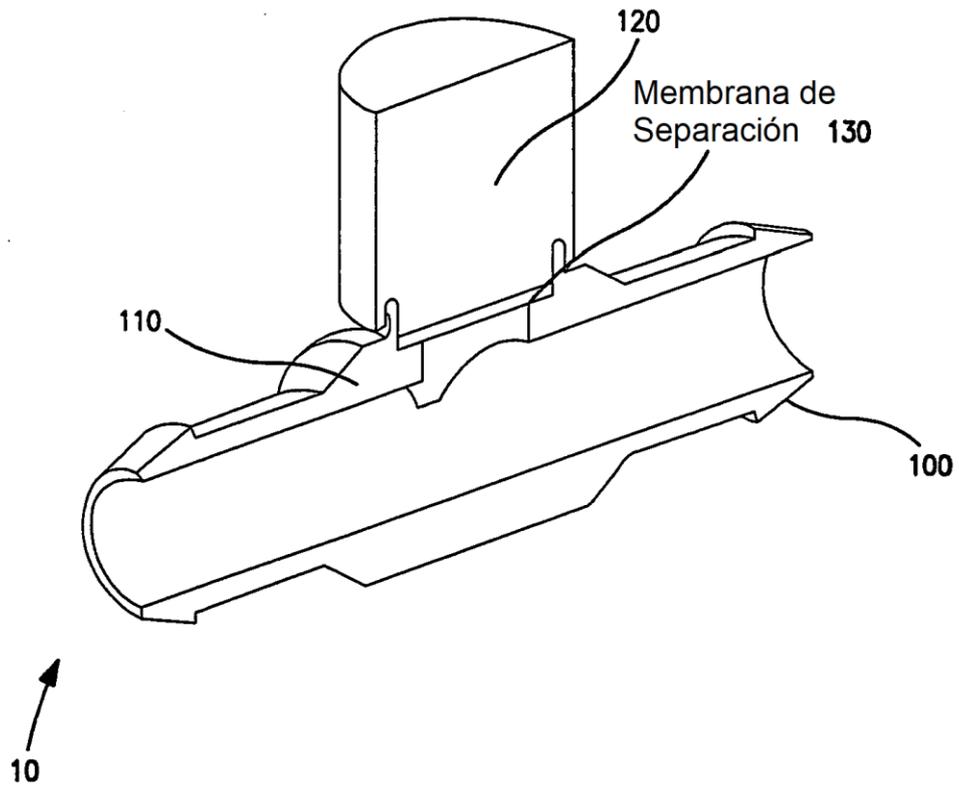
5. El método de la reivindicación 2, en donde dicho sensor (120) comprende un sensor de temperatura.

6. El método de la reivindicación 2, en donde dicho sensor (120) comprende un sensor de presión.

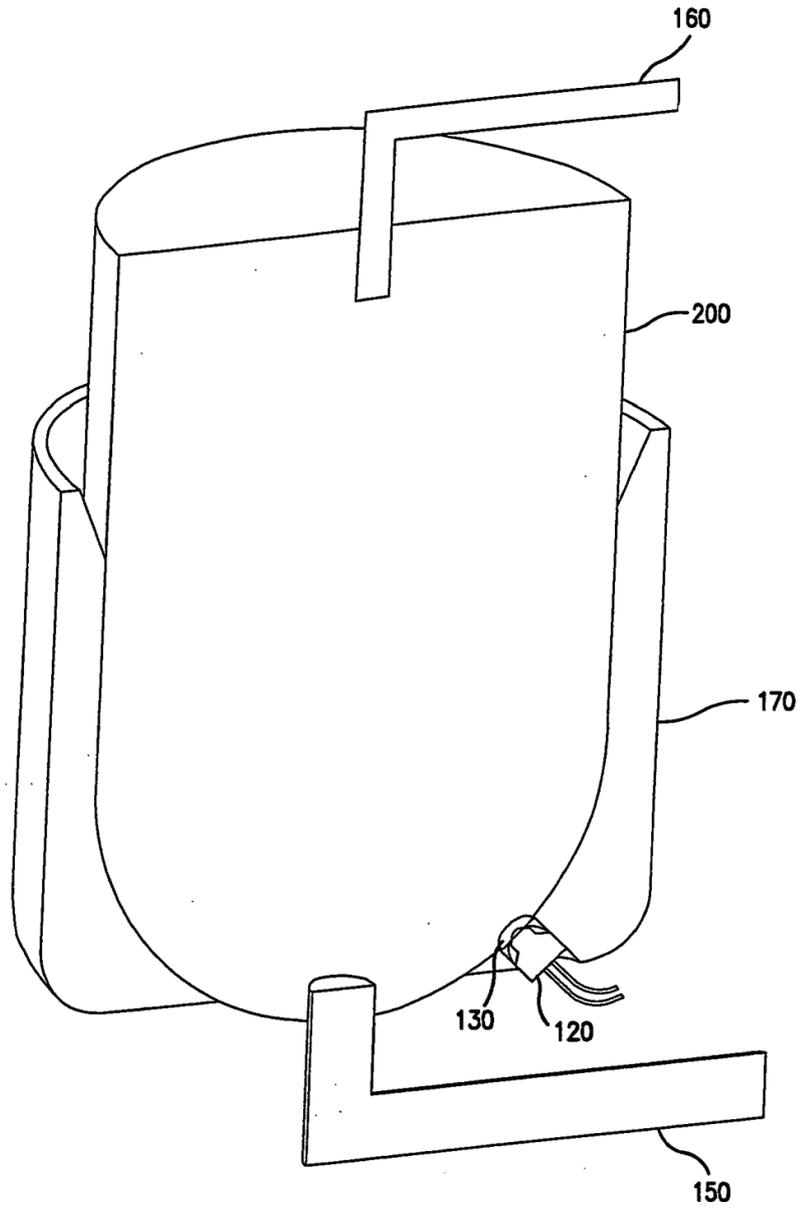
30

7. El método de la reivindicación 3, en donde dicho sensor (120) comprende un sensor de oxígeno.

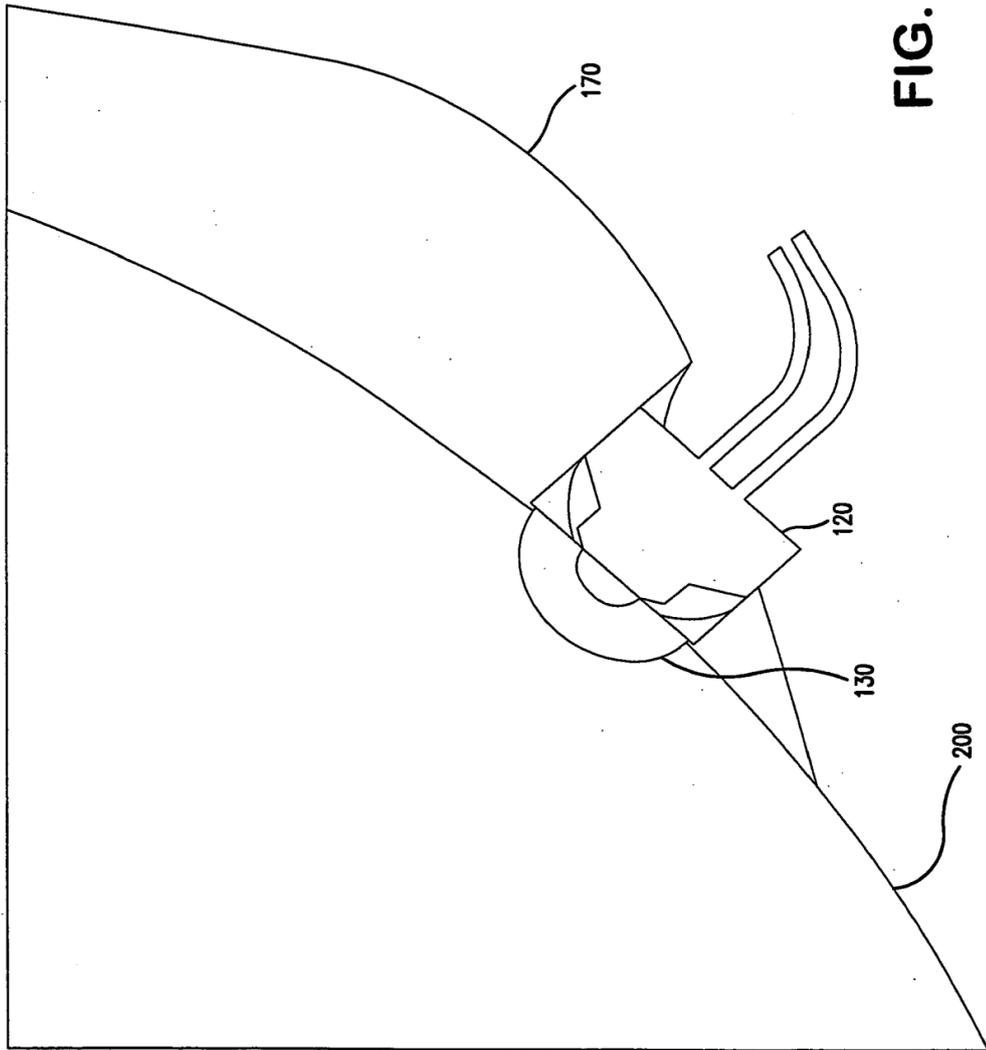
8. El método de la reivindicación 3, en donde dicho sensor (120) comprende un sensor de pH.
- 5 9. El método de la reivindicación 3, en donde dicho sensor (120) comprende un sensor de conductividad.
10. Un sistema para detectar una característica de un flujo estéril, que comprende:
- (a) una ruta de flujo (10) en comunicación con dicha corriente de flujo estéril;
  - (b) un receptáculo situado en dicha ruta de flujo (10) para fijarlo a un sensor;
  - (c) una membrana de separación (130) adherida a dicho receptáculo
  - (d) un sensor no esterilizado (120) fijado a dicho receptáculo y separado de dicha corriente de flujo estéril mediante dicha membrana (130).
- 15 caracterizado porque el receptáculo se incorpora dentro de una bolsa de biorreactor (300), su conducto de salida, su conducto de entrada o una estructura circundante soporta la bolsa del biorreactor (300).
- 20 11. El método de la reivindicación10, en donde dicho sensor (120) comprende un sensor de pH.
12. El método de la reivindicación10, en donde dicho sensor (120) comprende un sensor de temperatura
- 25 13. El método de la reivindicación10, en donde dicho sensor (120) comprende un sensor de oxígeno.
14. El método de la reivindicación10, en donde dicho sensor (120) comprende un sensor de presión.
- 30 15. El método de la reivindicación10, en donde dicho sensor (120) comprende un sensor de conductividad o la membrana de separación (130) es impermeable o semipermeable.



**FIG. 1**



**FIG. 2**



**FIG. 3**

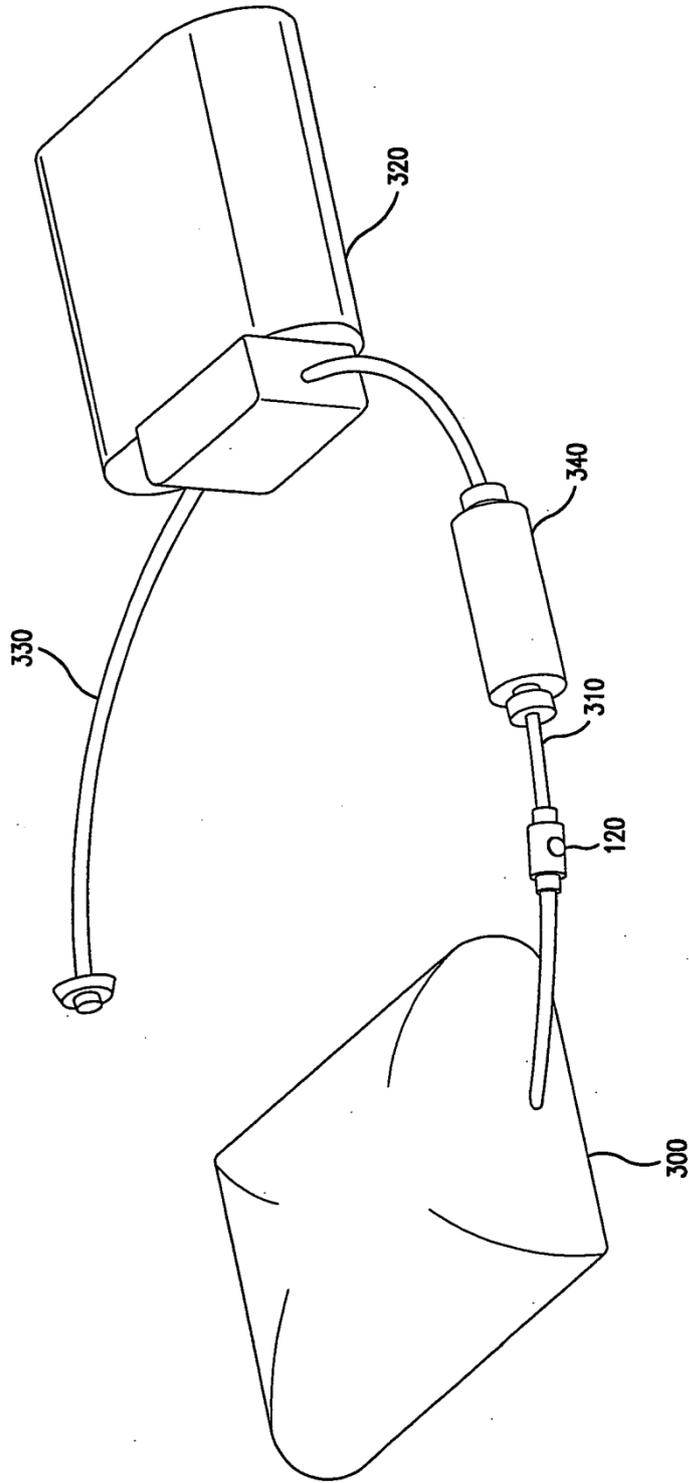
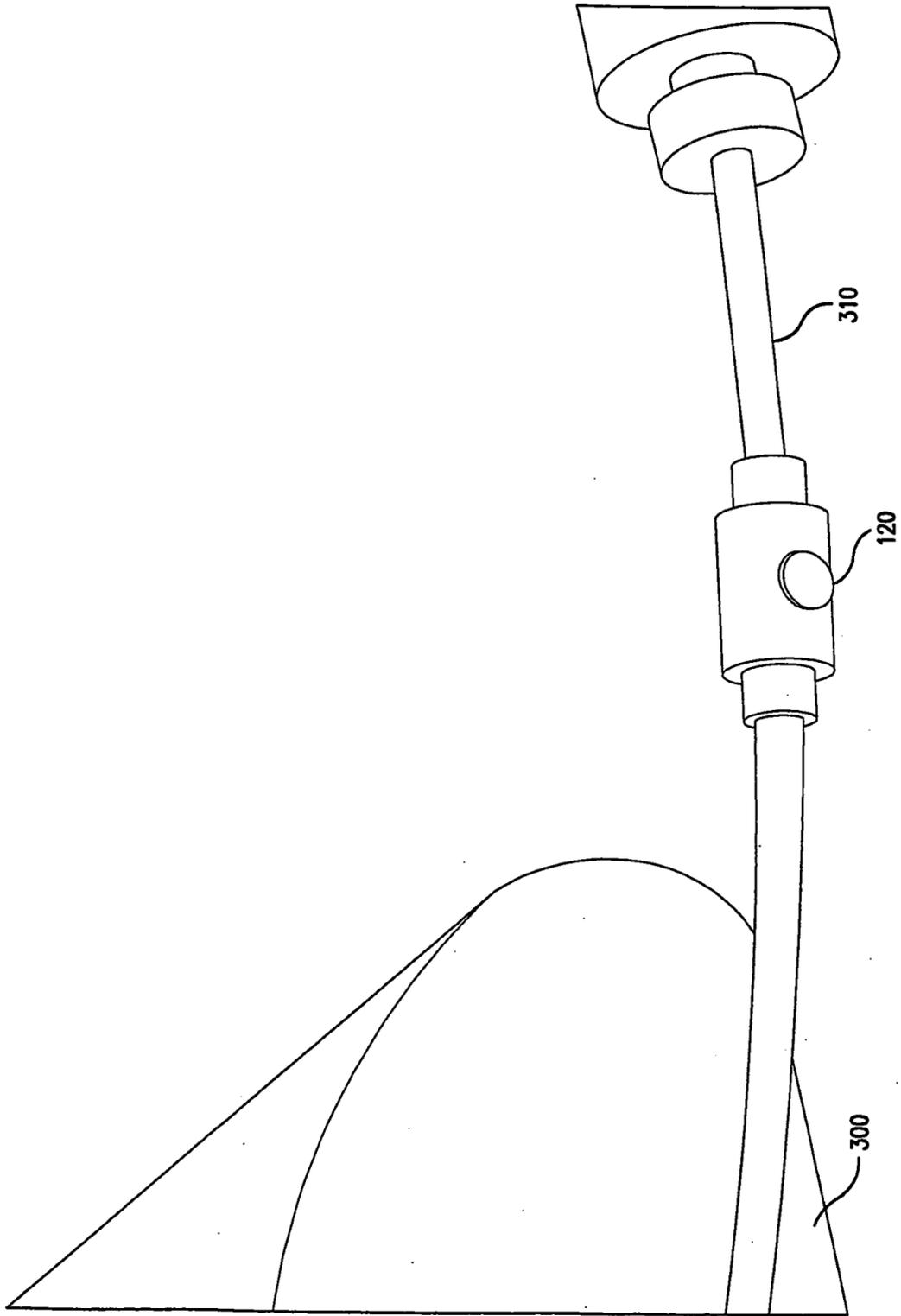


FIG. 4



**FIG. 5**

**REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN**

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la conveniencia del lector. No forma parte del documento de Patente. A pesar del gran cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones y la EPO se exime de toda responsabilidad en este respecto.

**Documentos citados en la memoria descriptiva:**

• US 20070185472 A [0004]

• US 4700560 A [0006]