

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 527**

51 Int. Cl.:

G01N 27/10 (2006.01)

G06F 19/00 (2008.01)

G01F 1/00 (2006.01)

G01N 27/416 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2013 PCT/US2013/058208**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.03.2014 WO14039640**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2013 E 13765569 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2893476**

54 Título: **Sensores pre-esterilizados, pre-calibrados, de un solo uso, con control de riesgos para uso en aplicaciones de bioprocesamiento**

30 Prioridad:

06.09.2012 US 201261697421 P

15.03.2013 US 201361788708 P

12.08.2013 US 201313964833

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

11.05.2018

73 Titular/es:

**PARKER HANNIFIN CORPORATION (100.0%)
6035 Parkland Boulevard
Cleveland, OH 44124, US**

72 Inventor/es:

**SCHICK, KARL, G. y
UHEN, DAVID**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 667 527 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

Sensores pre-esterilizados, pre-calibrados, de un solo uso, con control de riesgos para uso en aplicaciones de bioprocesamiento

5

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

Esta solicitud reclama el beneficio de las solicitudes provisionales de Estados Unidos con N.º de serie 61/697.421, presentada el 6 de septiembre de 2012, y con N.º de serie 61/788.708, presentada el 15 de marzo de 2013. Estas solicitudes son incorporadas en este documento por referencia.

10

Campo de la divulgación

El objetivo de la presente divulgación generalmente se refiere a sensores y métodos relacionados con la recopilación de datos específicos de sensor y a sensores en línea pre-esterilizados, de un solo uso y/o desechables. De manera más específica, la invención se refiere a sondas o sensores pre- validados, pre-esterilizados, pre-calibrados, de un solo uso y/o desechables que contienen memoria no volátil capaz de almacenar conductividad específica y preferiblemente también información relacionada con el rendimiento "predefinido" de la sonda o sensor. El objeto se refiere a sensores, sistemas y unidades de colector con evaluación del control de riesgos y funciones de mitigación e implican funciones de recopilación de datos específicas del sensor durante el procesamiento de soluciones biofarmacéuticas.

15

20

Antecedentes

Los colectores de bolsa de un solo uso, pre-esterilizados, tales como aquellos usados en la producción biofarmacéutica (véase Patentes US-6.712.963; US-7.052.603 y US-7.410.587, incorporadas en este documento por referencia) carecen de la capacidad de controlar y validar parámetros de solución analíticos importantes durante el procesamiento de soluciones biofarmacéuticas. Dichos colectores de bolsa se usan, por ejemplo, en cromatografía preparativa, filtración de flujo tangencial (TFF), filtración de flujo normal (NFF), centrifugación o transferencia de fluidos.

25

30

Los sensores y detectores de tipo de flujo continuo, en línea, son bien conocidos en la industria y se usan ampliamente en laboratorios analíticos, plantas piloto e instalaciones de producción. Los detectores de conductividad en línea, en particular, se usan en cromatografía iónica, cromatografía preparativa, análisis de inyección de flujo (FIA), filtración de flujo tangencial (TFF), así como análisis de pureza de agua. Cuando éstos están diseñados para uso múltiple, generalmente están hechos de materiales de acero inoxidable o plástico maquinados, están diseñados para instalaciones permanentes y uso a largo plazo y son difíciles de esterilizar, requieren calibración y validación en campo por un operador experimentado antes de usarse, y son muy costosos, a menudo el coste asciende a miles de dólares.

35

40

Se ha descrito el uso de un dispositivo de memoria incrustado en sensores clínicos desechables. Por ejemplo, la patente US-5.384.028 trata de la fabricación de un biosensor de glucosa a base de enzima que utiliza un dispositivo de memoria de datos incrustado en sensores y requiere que calibración y/o validación del sensor por el médico inmediatamente antes de cada uso.

45

Los sensores en línea para uso en aplicaciones de bioprocesamiento deben ser diseñados para cumplir con las reglamentaciones gubernamentales en cuanto a trazabilidad y validación del dispositivo. Además, los sensores en línea deben cumplir los requisitos de aplicación en cuanto a exactitud y precisión. Estos requisitos presentan desafíos adicionales y poseen problemas únicos cuando el sensor en línea ha de ser desechable y adecuado para un solo uso según se desee. Otro problema es cómo proveer sensores en línea desechables que son pre-calibrados. También para aplicaciones de sensor asépticas, cada sensor de un solo uso debe satisfacer los requisitos de esterilización. Además, los sensores de un solo uso deben satisfacer requisitos económicos, es decir, los sensores deben ser de bajo costo, fáciles de reemplazar con un costo de eliminación insignificante.

50

55

El cumplimiento de los requisitos de esterilización del sensor representa otro desafío de diseño del sensor muy importante. Este es especialmente el caso cuando el sensor está diseñado para aplicaciones de colector de bolsa de un solo uso, tales como aquellos mencionados en este documento. Las industrias biotecnológica y biofarmacéutica utilizan cuatro métodos de esterilización diferentes: (1) autoclave (es decir, exposición temporizada a vapor presurizado a aproximadamente 125 °C); (2) exposición limitada en el tiempo a un gas de óxido de etileno; (3) irradiación de rayos gamma hasta 50 kGy; y (4) irradiación de haz de electrones.

60

Para muchas aplicaciones de sensor de un solo uso, por ejemplo, para colectores de bolsa, el método de esterilización preferido por la industria es la irradiación de rayos gamma o de haces de electrones. La principal ventaja de la irradiación de rayos gamma y haces de electrones radica en que el colector pre-ensamblado entero, que incluyen bolsas, tubos, conectores y sensores, primero se puede sellar en una bolsa o bolsas de transporte y después se puede exponer a radiación esterilizante o bombardeo de haces de electrones. El montaje del colector

65

entero dentro del sistema de bolsas de transporte permanece estéril durante un período nominal, a menos que este se vea comprometido durante el transporte o almacenamiento.

5 El documento US2011/004186 divulga un sistema de suministro de fluido que incluye una parte desechable y una parte no desechable configurada para comunicarse entre sí de forma inalámbrica. La porción desechable incluye elementos eléctricos tales como uno o más sensores configurados para estar en proximidad de detección de fluido, un procesador, una memoria y un transceptor. El transceptor está configurado para recibir energía de radiofrecuencia de un transmisor ubicado en la porción no desechable y alimentar los elementos eléctricos en la porción desechable. La porción no desechable controla de forma inalámbrica la parte desechable durante una sesión de suministro de fluido programando parámetros operativos y monitorizando las mediciones de suministro de fluido a través del enlace de comunicación inalámbrico.

Sumario

15 El alcance de la presente invención está limitado estrictamente por las reivindicaciones.

La presente divulgación resuelve los inconvenientes y problemas antes mencionados a los que se enfrenta la industria al proveer sensores en línea pre-calibrados, pre-esterilizados, con control de riesgos, de bajo costo capaces de ser rastreados y validados. La divulgación además provee un acceso a datos de una memoria en el sensor y un dispositivo que usa código de barras u otro medio impreso, y/o un chip de memoria no volátil incrustado en el sensor para almacenar información para cada sensor específico, incluyendo información específica del dispositivo para ser recuperada instantáneamente por el usuario.

25 Una realización tiene dos componentes principales: la interfaz del usuario y el módulo de unidad de sensor. Dicho módulo de unión de sensor contiene un conducto de fluido tubular corto, uno o más componentes de sensor o sonda, referidos en la presente memoria a veces como un sensor o un componente de sensor. El módulo de unidad de sensor además incluye una tarjeta de circuito impreso (PCB) con un chip de memoria no volátil incrustado en el sensor. Los componentes del sensor pueden incluir electrodos, sensores toroidales u otras disposiciones. Todos los componentes están diseñados o son seleccionados para métodos de producción altamente automatizados tales como aquellos usados en unidades electrónicas montadas en superficie. La presente divulgación se centra en múltiples disposiciones de electrodos como la realización preferida para llevar a cabo la función de detección.

35 En un dispositivo no de acuerdo con la invención, cuatro electrodos están ajustados a presión en cuatro agujeros pasantes dispuestos linealmente en la pared del conducto de fluido. Los electrodos son epoxidados, pegados con cemento o sellados en su lugar para evitar fugas o contaminación. Los electrodos están conectados a una PCB. La PCB contiene un chip de memoria no volátil o EEPROM o una FRAM, que se usa para almacenar datos y/o información de calibración de fábrica específicos del sensor, que generalmente incluyen el número de ID del sensor, una constante de celda, un valor de desfase de temperatura y la fecha de calibración, así como la información de control de riesgos.

40 Además, cada sensor puede presentar un valor de varianza de rendimiento "predefinido", que también es almacenado en el chip de memoria no volátil. Este valor "predefinido" es una varianza de rendimiento estadísticamente derivada (medida por ejemplo en KCl 0,100 molar a 25,0 °C), que representa el error de medición máximo para ese sensor específico dentro de un límite de confianza del 98 %. El valor de la varianza estadísticamente derivado se basa en el análisis de rendimiento de todos los sensores calibrados dentro de un ciclo de producción, generalmente de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 500 sensores. La varianza de rendimiento determinada en fábrica representa un nivel de rendimiento del sensor "predefinido" predictivo.

50 La interfaz de usuario no de acuerdo con la presente invención realiza la medición de conductividad al controlar la corriente a través de los dos electrodos de trabajo internos. Antes de la medición de la conductividad (u otro parámetro), la interfaz de usuario recupera la constante de celda de su propia memoria desde la memoria del sensor o FRAM o ha leído y/o descodificado el código de barras y recuperado esa información. La conductancia de la solución medida se multiplica por la constante de celda para llegar a la conductividad eléctrica real de la solución de proceso probada. La constante de celda específica del sensor se determina durante la calibración de fábrica usando una solución (por ejemplo KCl 0,100 molar a 25,0 °C) con una conductividad conocida. La constante de celda es posteriormente almacenada en la memoria no volátil del módulo de unidad de sensor.

60 Generalmente, después de que se prepara el módulo del sensor, se coloca en una bolsa de transporte y después se esteriliza. El sensor puede ser esterilizado por cualquiera de los diferentes métodos de esterilización utilizados en las industrias biotecnológica, biofarmacéutica o médica. En una realización, el módulo de unidad de sensor almacena información específica del sensor que no se ve afectada por irradiación de rayos gamma y haces de electrones y controla dicha irradiación para que sea adecuada y no costosa.

65 La esterilización también se puede llevar a cabo por medio de autoclave, y la presente divulgación aborda el control de riesgos, la trazabilidad del material y los procesos de post-producción o post-fabricación tales como la calibración del sensor de fábrica, el historial de uso del sensor y la confiabilidad y rendimiento del sensor después de la

esterilización del sensor por autoclave, así como por irradiación de rayos gamma. Se pueden tomar mediciones para reducir al mínimo los riesgos de esterilización incompleta por medio de autoclave con temperatura y presión cuidadosamente controladas, con el objetivo de 123 °C y 140-280 kPa. Un dispositivo que no forma parte de la presente invención incluye un denominado fusible de temperatura que no es reinicialable.

5 Otro objetivo es proporcionar un sensor de un solo uso y/o desechable adecuado para usarse una vez, que puede ser integrado con otro equipo desechable, incluyendo colectores de bolsas, utilizados en la separación y purificación de fluidos que son adecuados para aplicaciones de un solo uso.

10 Un aspecto de la presente divulgación es controlar el costo asociado con la construcción de sensores de conductividad eléctrica a la vez que se mejora el rendimiento.

Otro aspecto de la presente divulgación es proporcionar un sensor que tiene un valor de varianza de rendimiento "predefinido" almacenado.

15 Otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar un sensor que tiene la capacidad de almacenar información específica del sensor y que no se ve afectado por técnicas de irradiación de rayos gamma o haces de electrones.

20 De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un sensor de procesamiento de la solución biofarmacéutica de un solo uso que tiene capacidades de contador de uso de acuerdo con la reivindicación 1.

25 El sensor de procesamiento de biodisolución de un solo uso que tiene capacidades de contador de uso del primer aspecto de la presente invención puede ser opcionalmente tal como se especifica en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6.

De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un sistema de sensor acoplable de acuerdo con la reivindicación 7.

30 El sistema de sensor acoplable de acuerdo con el segundo aspecto de la presente invención puede ser opcionalmente tal como se especifica en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10.

Estos y otros aspectos, características, mejoras y ventajas serán entendidos claramente a través de una consideración de la siguiente descripción detallada.

35 **Breve descripción de los dibujos**

40 La Figura 1 es una ilustración de una realización de la interfaz de usuario y de una unidad de sensor de conductividad que está fijado en ambos extremos de un conducto de fluido de un sistema de transferencia de fluido;

La Figura 2 es una vista en perspectiva cortada de la unidad de sensor de conductividad ilustrado de la Figura 1; La Figura 3 es una ilustración de una vista en perspectiva despiezada del sensor de conductividad de la Figura 1 y el conducto de fluido;

45 La Figura 4a es una vista en perspectiva del lado del componente del sensor de conductividad de la Figura 1;

La Figura 4b es una vista en perspectiva del lado inferior del sensor de conductividad ilustrado;

La Figura 5a es una vista en planta del lado inferior de otra realización de un sensor de conductividad;

La Figura 5b es una vista en elevación del sensor de conductividad de la Figura 5a;

La Figura 5c es una vista en planta del lado del componente del sensor de conductividad de la Figura 5a;

50 La Figura 6 es un diagrama de circuito esquemático del sensor de conductividad de la Figura 1;

La Figura 7 es una ilustración de un sensor con códigos de barras para almacenar una información específica del sensor;

La Figura 8 es una ilustración de una interfaz de usuario conectada a un lector de código de barras para leer la información específica del sensor de los códigos de barras situados en la unidad de sensor de la Figura 7;

La Figura 9 es un diagrama de flujo que ilustra el ciclo de vida de un sensor de la Figura 7;

55 La Figura 10 es una vista en perspectiva de una realización, en forma despiezada, de una celda de flujo de un solo uso que se acopla o coincide con una interfaz reutilizable de la unidad, mostrada en "sin acoplamiento" desde la interfaz reutilizable, no desechable;

La Figura 11 es una vista en perspectiva despiezada de la unidad de celda de flujo de un solo uso ilustrado en la Figura 10;

60 La Figura 12 es un esquema eléctrico asociado con la realización de la Figura 10 y la Figura 11;

La Figura 13 es una gráfica de datos relacionada con una realización de control de riesgos para un sensor generalmente de acuerdo con las Figuras 10, 11 y 12 con respecto a la salida del acelerómetro;

La Figura 14 indica resultados de prueba con una realización de acelerómetro funcional del sensor de las Figuras 10, 11 y 12;

65 La Figura 15 es una gráfica de los datos de dosis de radiación de rayos gamma frente a voltaje, en el contexto de un dispositivo de FRAM; y

La Figura 16 es una tabulación de datos generados después de la radiación de rayos gamma de múltiples sensores de presión, siendo la misma una gráfica de exposición por radiación de rayos gamma de FRAM que ilustra una explicación de un fallo del sensor de acuerdo con los datos de esta Figura.

5 Descripción detallada de las realizaciones

Como se requiere, las realizaciones detalladas de la presente divulgación se exponen en la presente memoria; sin embargo, debe entenderse que las realizaciones divulgadas son simplemente ilustrativas de la materia, que puede ser realizada en varias formas. Por lo tanto, los detalles específicos divulgados en la presente memoria no han de ser interpretados como limitantes, sino simplemente como una base para las reivindicaciones.

Se apreciará que los sensores de la presente divulgación presentan lo que se puede entender como funciones de detección primarias y funciones de detección secundarias. Estas se combinan para proporcionar un procesamiento óptimo de soluciones biofarmacéuticas valiosas tales como vacunas, anticuerpos monoclonales y otras proteínas. La tecnología de sensor de la presente invención es relevante tanto para el bioprocesamiento aguas arriba como para la purificación del producto aguas abajo. Estos sensores son especialmente adecuados para incorporarse en colectores de tubos poliméricos desechables o colectores de bolsa diseñados para el procesamiento de bucle cerrado estéril de soluciones biofarmacéuticas del tipo descrito en la presente memoria y que incluye las Patentes US-6.712.963, US-7.052.603 y US-7.410.587, y junto con el sensor y aspectos específicos del sensor de las Patentes US-7.857.506, US-7.788.047, US-7.927.010 y US-8.506.162, cada una de las cuales es incorporada por referencia de patentes específicas. Se contempla el uso ya sea para filtración de flujo normal (NFF), filtración de flujo tangencial (TFF), centrifugación de un solo uso y cromatografía líquida preparativa manuales o automatizadas. El uso del sensor en aplicaciones de biorreactor desechables para introducir soluciones de semilla estériles y la cosecha de los productos derivados de células, la profusión de caldo de células controlada. Lo mismo se puede asociar con colectores de bolsas y/o colectores de tubos.

Una realización de sensor de conductividad que no forma parte de la presente invención:

En la Figura 1 se muestra un sistema diseñado para medir la conductividad de fluidos en un sistema de fluido cerrado mediante el uso de un sensor de conductividad eléctrica en línea de un solo uso, pre-calibrado. La unidad de sensor de conductividad eléctrica se designa generalmente como 100. La unidad 100 está diseñada para ser integrable con un circuito de fluido y para ser de un tipo de un solo uso o desechable. Cuando se usa "un solo uso" en la presente memoria, lo mismo se refiere a un sensor diseñado para el uso de una sola vez, tal como para un procedimiento configurado para una duración máxima. Estos tipos de sensores se pueden utilizar múltiples veces pero sin total confianza. Estos también están diseñados para ser desechables de una manera ambientalmente apropiada. Por lo tanto, los sensores pueden ser de un solo uso y/o desechables.

Junto con la unidad de sensor conductor 100 está contenido un conducto de fluido tubular corto 102, diseñado para un intervalo de caudal del colector particular del circuito de fluido. Generalmente, el conducto de fluido 102 es tubular y tiene un diámetro entre aproximadamente 3 mm y aproximadamente 25 mm. El conducto de fluido 102 está hecho de un polímero tal como una poliolefina, por ejemplo polipropileno, pero se puede utilizar cualquier otro tubo o material de plástico apropiado. El material de tubo debe ser adecuado para acoplarse y contener el fluido que está siendo manejado, tal como proteínas valiosas, composiciones biotecnológicas o soluciones farmacéuticas. El conducto de fluido 102 tiene conexiones herméticas al fluido moldeadas 103 y 104, que pueden consistir en Luer, Barb, Triclover, o cualquier método de conexión adecuado para conectar el conducto de flujo 102 en un sistema de procesamiento o circuito de fluido, tal como el tubo polimérico 106 ilustrado. Una porción de detección o sensor de conductividad eléctrica 108 sobresale a través de la pared del conducto de una manera que será más evidente en la siguiente discusión y a partir de los dibujos.

Los terminales tales como los cables de conexión eléctrica 110 ilustrados conectan el sensor de conductividad 108 a un dispositivo de lectura de conductividad o interfaz de usuario 112. La interfaz de usuario, generalmente designada como 112, es cualquier dispositivo de tipo ordenador que comunica con el sensor 108 y mide la conductividad al enviar y recibir señales eléctricas tanto digitales como analógicas a lo largo de los terminales 110. La interfaz de usuario 112 tiene una pantalla 114 para visualizar información, por ejemplo, la lectura de conductividad eléctrica, la lectura de temperatura y la información almacenada en el sensor de conductividad 108 relacionada con la calibración, validación y rastreo del sensor.

La Figura 2 es una vista más detallada de la unidad del sensor de conductividad 100. El armazón 200 de la unidad 100 preferiblemente está sobre-moldeado con un material duradero tal como un polímero de poliuretano duro tal como TPE. El material del armazón durable sella y protege los componentes interiores de la humedad y contaminantes del exterior. El sensor 108 puede ser protegido además por una cubierta 202 como se ilustra.

El conducto de fluido 102 atraviesa la unidad 100 tal como a lo largo de su anchura como se ilustra. Los electrodos 204 están en comunicación eléctrica con el interior del conducto de fluido 102. En el dispositivo ilustrado, el conducto de fluido es intersecado por cuatro electrodos del sensor de conductividad 108. Estos electrodos 204 pueden ser colocados a lo largo del interior del conducto 102, tal como en la porción media del conducto. Los electrodos

chapados con oro se pueden usar tales como aquellos que tienen un diámetro de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 2 mm. Dichos electrodos preferiblemente están dispuestos en línea a una distancia de aproximadamente 2 a 2,5 mm.

5 En la realización ilustrada, los pines de electrodo 204 están ajustados a presión dentro y a través de cuatro agujeros dispuestos linealmente en la pared del conducto de fluido 102 y se extienden hacia el interior hueco del conducto de fluido 102. La proyección típica dentro del conducto es del orden de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 13 mm. Los electrodos 204 son epoxidados, pegados con cemento o sellados de otra manera a la pared del conducto de fluido 102 para evitar fugas o contaminación. Además, los electrodos 204 están en comunicación eléctrica con sus pistas respectivas en el sensor 108.

10 En otros dispositivos, los electrodos 204 pueden tener solo dos electrodos o pines en vez de los cuatro de esta realización ilustrada. Además, los electrodos pueden estar hechos de otros materiales, tales como cable de acero inoxidable, cable de titanio o cualquier otro material no corrosivo. El que puedan ser desechables o reciclables es un criterio que ha de ser considerado al seleccionar estos, o cualesquiera otros, materiales del dispositivo.

15 La Figura 3 muestra una vista de componente del conducto de fluido 102, sensor 108, y cubierta 202. La cubierta 202 ilustrada tiene una porción superior 302 y una porción inferior 304. Los electrodos 204 ilustrados están ajustados a presión dentro de y a través de la pared del conducto de fluido 102 y son conectados a la tarjeta de circuito impreso (PCB) 306 del sensor de conductividad 108. La PCB 306 preferida es una PCB de doble lado con pistas de soldadura conductoras. Cada pin de los electrodos 204 está en contacto directo con su pista respectiva, y cada una se muestra soldada sobre la tarjeta de circuito impreso (PCB) 306.

20 Opuesta a los electrodos 204, la PCB 306 está acuñada entre dos hileras de cinco pines de un conector DIN de 8 pines miniatura 308. Estos cinco pines del conector DIN 308 están en contacto directo con la PCB 306 y están soldados a la PCB 306. Los tres pines restantes del conector DIN 308 están cableados y soldados a la PCB 306. El extremo del sensor 108 está bloqueado y sellado por el anillo de tapa 310. El conector DIN 308 está conectado de forma separable a la interfaz de usuario 112 por los cables de conexión 110. Cada pin del conector DIN 308 está asociado con un cable individual de los cables de conexión 110.

25 La Figura 4a muestra la vista superior o la vista de componentes del sensor 108. Los electrodos 204 están conectados al lado inferior de la PCB 306. Un termistor montado en la superficie 402 está en contacto térmico con dos de los pines de electrodo de conductividad cuando se proporcionan cuatro. Una segunda función importante del termistor es actuar como un resistor de actuación para el chip de memoria no volátil, asegurando así un funcionamiento apropiado del dispositivo de memoria. El termistor 402 se usa para monitorizar la temperatura de la solución en el conducto de fluido 102, a través de conductancia térmica, tal como la que es transmitida a la interfaz de usuario 112. La interfaz de usuario 112 indica los datos de temperatura de solución y utiliza los datos de temperatura para corregir o normalizar la lectura de conductividad eléctrica de la solución.

30 Un chip de memoria no volátil incrustado en el sensor o una EEPROM 404 se monta sobre la superficie de la PCB 304. El chip de memoria no volátil o EEPROM 404 se usa para almacenar información específica del sensor. Esta información puede ser recuperada, visualizada o impresa, bajo demanda, por la interfaz de usuario 112.

35 La PCB 306 también contiene un capacitor montado en la superficie 406 que es visible en la Figura 4a. La Figura 4b es una ilustración del lado inferior de la PCB 306 en el cuarto dispositivo de electrodo que no forma parte de la presente invención. Los electrodos 204 están soldados a sus pistas respectivas 410, 411, 412 y 413. La Figura 4b también demuestra además el enclavamiento de la PCB 306 entre los pines del conector DIN 308.

40 La Figura 5a es una vista en planta del lado inferior de una PCB 306a del sensor de conductividad 108a. Las conexiones soldadas 501 y 502 a la PCB conectan dos pines 503, 504 del conector DIN de 8 pines 308a que no están en contacto directo.

45 La Figura 5b es una vista en elevación del sensor de conductividad 108a. La Figura 5b también muestra cómo la PCB es intercalada entre los pines del conector DIN. Los bajos perfiles del capacitor 406a, un chip de memoria no volátil 404a y el termistor 402a son también evidentes en la Figura 5b.

50 La Figura 5c es una vista en planta del sensor de conductividad 108a que se muestra en la Figura 5a y la Figura 5b.

55 La Figura 6 es un diagrama de un circuito eléctrico que ilustra las diversas conexiones del sensor 108 en el dispositivo que no forma parte de la presente invención. Cuatro conexiones del conector DIN de 8 pines 308 están conectadas a los cuatro pines del electrodo 204. Un pin del conector DIN 308 provee un suministro de energía de 5,0 voltios al capacitor 406, el chip de memoria no volátil (o EEPROM) 404 y una línea de datos en serie bidireccional 602. Un pin del conector DIN 308 proporciona la tierra para el capacitor 406 y el chip de memoria no volátil (o EEPROM) 404.

60 El chip de memoria no volátil (o EEPROM) 404 usa la línea de datos en serie bidireccional 602 y una línea de reloj

en serie 604 para comunicar con la interfaz de usuario. Diferentes chips de memoria no volátiles o EEPROM tienen diferentes protocolos, que son conocidos en la técnica. En esta realización, los datos en serie y las líneas de reloj en serie permiten que una interfaz de usuario 112 o un dispositivo de calibración lea, borre y escriba datos en el chip de memoria no volátil 404. La línea de datos en serie 602 es un terminal de drenaje abierto. Por lo tanto, la línea de datos en serie requiere un resistor de actuación 606 conectado a la fuente de voltaje que proviene del conector DIN 308. En este dispositivo, el termistor 402 también sirve como el resistor de actuación 606.

La información específica del sensor es introducida electrónicamente al chip de memoria no volátil 404 durante la calibración en fábrica del sensor de conductividad 108. La información específica del sensor puede incluir lo siguiente: constante de celda (K), desfase de temperatura, ID única del dispositivo y la fecha de calibración, el número de lote de producción del sensor, la fecha de producción del sensor, el tipo de fluido usado para la calibración, la temperatura real del fluido usado y el valor de rendimiento del sensor "predefinido".

Características específicas del sensor y de la calibración:

Durante la producción, pequeñas diferencias en los electrodos 104, los ángulos respectivos de los electrodos y los espacios entre los electrodos individuales dará por resultado diferentes lecturas de conductividad eléctrica para cada sensor producido. Estas diferencias pueden afectar significativamente a la exactitud. Estas diferencias son abordadas con éxito al normalizar o calibrar cada sensor como una parte de su procedimiento de fabricación.

En el ejemplo ilustrado, cada sensor de conductividad 108 es calibrado usando una solución de KCl (cloruro de potasio) 0,100 molar mantenida a 25,0 °C. La conductancia, que depende de la geometría de la celda y la resistividad de la solución, se determina midiendo la caída de voltaje a través de los electrodos. La conductancia medida junto con la conductividad eléctrica de la solución conocida permite el cálculo de la constante de celda (K) específica del sensor. La constante de celda (K) se determina mediante la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned} & [\text{Conductividad de la solución, (S/cm)}] / [\text{Conductancia (S)}] \\ & = [\text{Constante de Celda, K, (cm}^{-1}\text{)}] \end{aligned}$$

La constante de celda (K) específica del sensor es almacenada en la memoria no volátil 404 del sensor de conductividad 108.

Por ejemplo, la conductividad de la solución para una solución de KCl 0,100 molar se sabe que es de 12,850 μS (o 0,01285 S) a 25,0 °C. La conductancia medida típica para una solución de KCl 0,100 molar que usa un sensor con una celda de conductividad Luer de 0,317 cm con una separación de electrodo de 0,254 cm es 0,0379 Siemens. Usando la ecuación anterior, la constante de celda (K) correspondiente para el sensor desechable particular de esta ilustración se calcula que es 0,339 cm^{-1} .

Una vez que la constante de celda (K) se calcula, se almacena en el sensor. La interfaz de usuario recuperará la constante de celda (K) del sensor. Cuando se realizan operaciones normales, la interfaz de usuario 112 mide la conductancia en Siemens de la solución que fluye a través del conducto de fluido 102 al pasar una corriente a través de los electrodos 204 y medir la corriente a través de los dos electrodos internos 204. La interfaz de usuario 112 usará a continuación la constante de celda (K) de este sensor desechable particular para determinar la conductividad eléctrica de la solución que fluye a través del conducto de fluido. La interfaz de usuario calcula la conductividad de la solución al multiplicar las conductancias medidas por la constante de celda (K), como se determina en la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned} & [\text{Constante de celda, K, (cm}^{-1}\text{)}] \times [\text{Conductancia (S)}] \\ & = [\text{Conductividad de la solución, (S/cm)}] \end{aligned}$$

El sensor, una vez calibrado, proporciona una respuesta lineal para las soluciones estándar rastreables por NIST que varía de 1 a 200.000 μS .

La temperatura de una solución también afectará su conductividad eléctrica. Como resultado, el sensor también debe medir y representar la temperatura de la solución para lograr una medición exacta de la conductividad. Normalmente, los termistores no calibrados tendrán una varianza de $\pm 5\%$ entre su lectura medida y la temperatura real. Un termistor calibrado puede lograr una varianza de $\pm 1\%$ o menos.

A este respecto, un desfase de la temperatura específico del sensor se calibra en la fábrica. Para determinar el desfase de temperatura, las lecturas de temperatura se hacen mientras se bombea una solución de KCl a 25,0 °C a través del conducto de fluido y sobre los electrodos. A continuación, se hace una comparación entre la lectura de la temperatura del termistor no calibrado sobre el sensor (Tsen) con la de un termómetro o termistor (Tref) rastreable por NIST. La diferencia entre las dos lecturas es el desfase de temperatura (Tref-Tsen = DesfaseTemp). El desfase de temperatura puede tener un valor positivo o negativo. El desfase de temperatura específico del sensor se almacena a continuación en la memoria no volátil en el sensor.

Cada sensor tiene un valor de varianza de rendimiento "predefinido" que es también almacenado en el sensor, generalmente en el chip de memoria no volátil. Este valor "predefinido" es una varianza de rendimiento estadísticamente derivada (medida en KCl 0,100 molar a 25,0 °C) que representa el error de medición máximo para ese sensor específico dentro de un límite de confianza del 98 %. El valor de la varianza estadísticamente derivado se basa en el análisis de rendimiento de todos los sensores calibrados dentro de una operación de producción, generalmente de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 500 unidades de sensor. La varianza de rendimiento determinada en fábrica representa un nivel de rendimiento del sensor "predefinido" predictivo. Este tratamiento estadístico es análogo a y representativo de un procedimiento de validación de sensor. Los sensores de conductividad eléctrica pre-validados de fábrica se proveen de esta manera. El significado de "pre- validado" se ilustra además en la presente memoria e incluye lo descrito a continuación.

En la realización ilustrada, cada sensor de conductividad se somete a dos mediciones de fábrica. La primera medición implica la calibración del sensor y la determinación de la constante de celda específica (es decir, factor de respuesta) usando una solución de KCl 0,100 molar a 25,0 °C como se describe en la presente memoria. En otra medición separada y distinta con solución de KCl 0,100 molar a 25,0 °C, la conductividad eléctrica de la solución se determina experimentalmente usando el sensor pre-calibrado. Cuando se tiene en cuenta las conductividades de la solución experimentalmente derivadas para todos los sensores pre- calibrados, el valor medio de la conductividad se ciñe alrededor del valor teórico de 12.850 μ S con una desviación estándar 3 sigma de +/- 190 μ S o +/- 1,5 %. Un operador puede acceder a esta información a través de la interfaz de usuario 112 o monitor de conductividad.

Además de la información de calibración, tal como la constante de celda (K) y el desfase de temperatura, la ID del dispositivo específica del sensor, la fecha de calibración y la información estadística se almacenan en la memoria no volátil. La ID del dispositivo se almacena como una cadena de números, por ejemplo: nn-ss-xxxx-mmyy. En este ejemplo, las variables representan el número de lote de sensor (nn), el tamaño del conducto de fluido (ss), el número de serie del dispositivo (xxxx) y la fecha de fabricación por mes y año (mmyy) . Por ejemplo, el sensor que contiene la ID del dispositivo de 02-02-0122-1105 significa que el sensor era el 122° sensor hecho en el lote 02 del tamaño de conducto 02 (un conducto de fluido con un diámetro de 9,5 mm que tiene un conector de salientes), fabricado en noviembre de 2005. En esta ilustración, la fecha de calibración específica del sensor o la fecha en la cual el sensor fue calibrado usando una solución de KCl 0,100 molar a 25,0 °C también se almacena en la memoria no volátil del sensor como una entrada de datos separada.

Además, la información estadística o los datos estadísticos acerca del lote entero también se puede almacenar en la memoria no volátil. Por ejemplo, la constante de celda promedio para el lote 122 puede ser almacenada en la memoria no volátil de cada sensor en el lote 122. La desviación estándar para las constantes de celda de cada lote también se puede almacenar (es decir, valor de varianza "predefinido") en la memoria no volátil de cada sensor producido en ese lote. Esto permite al usuario determinar si un sensor particular está dentro del intervalo estadístico para lograr el margen apropiado de error para un experimento específico u operación de bioprocesamiento. Como lo apreciarán los expertos en la técnica, se pueden utilizar otros métodos estadísticos conocidos, cuyos resultados pueden ser almacenados en la memoria no volátil en el dispositivo de detección.

Además de almacenar la constante de celda (K), el desfase de temperatura, la ID de dispositivo, la fecha de calibración y otra información en la memoria no volátil del sensor, en el exterior del sensor puede figurar impreso un resumen de esta información. Esta información puede ser consultada por el usuario, usada para recalibrar posteriormente el sensor, y permitir al usuario introducir información impresa directamente en la interfaz de usuario. Parte o toda la información que es almacenada en la memoria no volátil también puede ser impresa o grabada en el sensor en forma de un código de barras o etiqueta que contiene un código de barras.

Realización de código de barras del sensor que no forma parte de la presente invención:

Como se muestra en la Figura 7, una etiqueta grabada o impresa 702 que contiene uno o más códigos de barras 702a y 702b se fija al armazón exterior 701 de la unidad de sensor 700. La unidad de sensor tiene un conector DIN de 8 pines 704 que funciona tal como se describió antes. La unidad de sensor también tiene un conducto de fluido 706, diseñado para recibir fluidos a un intervalo de caudal del colector particular del circuito de fluido. Los códigos de barras codifican parte o toda la información específica del sensor contenida en el dispositivo de memoria de sensor, EEPROM o chip de memoria. Los códigos de barras no se ven afectados por la irradiación de rayos gamma o haces de electrones. Por lo tanto, si se borra la memoria del sensor, se convierte en no funcional o es destruida, la información específica del sensor es recuperable de los códigos de barras fijados en el armazón del sensor 701 cuando se utiliza un lector de código de barras o escáner.

Como se muestra en la Figura 8, un escáner de código de barras óptico manual 800 está conectado a un puerto de entrada/salida digital del dispositivo de interfaz de usuario con el monitor 114. Además, el sensor 700 también está conectado a la interfaz de usuario 112 a través del puerto en serie DIN de 8 pines 704 como se describió antes.

La interfaz de usuario 112 tiene software para conectar con un escáner de código de barras 800 y decodificar la etiqueta de código de barras 702 en el sensor 700 y memoria para almacenar la información leída del código de barras. Al escanear el código de barras con el lector de código de barras 800, la información específica del sensor

es leída y almacenada por la interfaz de usuario 112. La información específica del sensor es entonces accesible a la interfaz de usuario 112 de tal manera que la interfaz de usuario 112 puede usar esa información para calcular la respuesta específica del sensor. Cuando el fluido o solución pasa a través del conducto de fluido 706, la interfaz de usuario 112 recopila mediciones análogas del sensor. La interfaz de usuario 112 usa a continuación estos datos

5 analógicos brutos junto con el factor de calibración específico del sensor (es decir, la constante de celda) y el factor de desfase de temperatura (DesfaseTemp) obtenido de los códigos de barras para calcular las respuestas específicas del sensor (es decir, la conductividad real del fluido). Como se muestra en la Figura 7, el factor de calibración es impreso en la etiqueta como "CF 0,182" y el desfase de temperatura es impreso como "TO -0,6".

10 Se pueden utilizar otros tipos de códigos de barras o convenciones de marcaje diferentes a los códigos de barra lineales como se muestra en la Figura 7. Por ejemplo, en lugar de los códigos de barras lineales se pueden utilizar códigos de barras multidimensionales, códigos de barras 2D o códigos de matriz. Los códigos de barras también se pueden fijar o grabar en porciones distintas del armazón del sensor, tales como en el conducto de fluido 706 o la bolsa de transporte o contenedor.

15 Una consideración de diseño de sensor importante es la accesibilidad del circuito analógico del sensor (por ejemplo, el circuito conectado al termistor y electrodos) por la interfaz de usuario 112, aun cuando el dispositivo de memoria del sensor sea no funcional o haya quedado destruido. La experimentación por el solicitante sugiere que el circuito analógico de la realización del sensor como se ilustra en las Figuras 2-6 no se ve afectado por la irradiación de rayos gamma o haces de electrones. Por lo tanto, es deseable la separación de circuitos analógicos y circuitos digitales (es decir, circuitos al dispositivo de memoria) del sensor. Al separar los circuitos analógicos y digitales, los circuitos analógicos mantienen la funcionalidad y pueden proporcionar datos brutos a la interfaz de usuario 112.

20 Como la irradiación de rayos gamma o haces de electrones hace que el chip de memoria o EEPROM se convierta en no funcional, se contempla que las unidades de sensor se puedan fabricar sin chip de memoria. En estas realizaciones, los componentes analógicos son fabricados y ensamblados en sensores. Los sensores son validados y la información específica del sensor se imprime después sobre los sensores o bolsas de transporte en forma impresa o de código de barras. Los sensores después se colocan en bolsas de transporte u otros contenedores adecuados, se irradian mediante rayos gamma o haces de electrones y después son suministrados al usuario. La información específica del sensor es introducida en la interfaz de usuario 112 ya sea mediante un escáner de código

25 de barras 800 como se muestra en la Figura 8 o manualmente por el usuario. Esta realización ahorra los costos asociados con la inclusión del chip de memoria con el sensor.

30 Un método de preparación de un sensor para su uso en la industria biofarmacéutica se ilustra en términos de este dispositivo de código de barras y generalmente es aplicable a otras realizaciones. Como se muestra en la Figura 9, primero se fabrican los sensores. Los sensores pueden ser fabricados para incluir circuitos analógicos y/o digitales. Los circuitos analógicos se pueden usar para propósitos de recopilación de datos, mientras que los circuitos digitales se pueden usar para almacenar información específica del sensor. Los sensores son después calibrados y validados usando las técnicas mencionadas anteriormente y/o aquellas conocidas en la técnica. La información específica del sensor obtenida durante los pasos de calibración y validación es posteriormente estampada o impresa en el sensor

35 en forma de código de barras u otra forma legible. Si el sensor incluye un chip de memoria, la información específica del sensor es también almacenada en el chip de memoria.

40 El sensor es después colocado en una bolsa de transporte u otro contenedor, en 908. El contenedor y/o el sensor son después esterilizados mediante autoclave, exposición limitada con el tiempo a un gas de óxido de etileno, irradiación de rayos gamma, irradiación de haces de electrones, o por cualquier otro método conocido en la técnica, en 910. El sensor y contenedor son después almacenados hasta que son suministrados al usuario, en 912.

45 El usuario extrae entonces el sensor de la bolsa de transporte u otro contenedor, en 914. El usuario después conecta el sensor a la interfaz de usuario, en 916. Si el sensor incluye un chip de memoria que contiene información específica del sensor, la interfaz de usuario descarga esa información, en 918. O bien, el usuario usa un escáner de código de barras conectado a la interfaz de usuario para leer e introducir la información en la interfaz de usuario, en 920 o introduce la información específica del sensor encontrada en la etiqueta, en 922. Ya sea antes o después de introducir la información específica del sensor, el sensor es conectado al sistema en línea, circuito cerrado o sistema de transferencia de fluido, en 924. La interfaz de usuario y el sensor son a continuación utilizados para recopilar

50 datos, en 926, tal como conductividad eléctrica, del fluido que pasa a través del sistema. Debido a que los sensores están diseñados para ser de un solo uso y/o desechables, al final de sus ciclos de vida los sensores pueden ser destruidos, desechados o reciclados.

60 Control de riesgos en la reutilización de sensor modular:

65 Junto con la presente divulgación, se aplica el control de riesgos de tecnología de un solo uso, que incluye evaluación y mitigación de riesgo, particularmente en el contexto de las buenas prácticas de fabricación que pueden ser estipuladas en el manejo y producción biofarmacéutica. Esto se ilustra en conexión con la interfaz de usuario de usos múltiples 915 y un módulo de unidad de sensor de un solo uso 917. Estos dos componentes principales tienen una característica de unidad liberable, tal como la disposición de acoplamiento ilustrada mediante la que una cara de

acoplamiento 937 del módulo de sensor de un solo uso se acopla de manera segura pero liberable en un lugar de acoplamiento 931 de la interfaz de usuario de usos múltiples. Por consiguiente, el módulo de un solo uso 917 nuevo y estéril se fija a la interfaz 915 antes de usarse (y generalmente en un ambiente estéril). Después de completarse el procesamiento de la solución a través de un sistema de colector como se describe generalmente en este documento, el módulo 917 es separado fácilmente de la interfaz 915, permitiendo la reutilización de la interfaz con un módulo nuevo 917.

La reutilización intencional o accidental de sensores y colectores de un solo uso en aplicaciones de buenas prácticas de fabricación puede verse comprometida por el uso a largo plazo excesivo de sensores de un solo uso. Las aplicaciones que no siguen las buenas prácticas de fabricación pueden incluir la reutilización accidental o intencional de sensores y colectores de un solo uso y representa un potencial de riesgo de contaminación importante. La presente divulgación proporciona el control de uso para limitar el riesgo de contaminación y/o un posible fallo del componente. Se incluye un límite de uso activo restringido con el tiempo para sensores de un solo uso. Como un ejemplo, las aplicaciones de purificación de buenas prácticas de fabricación aguas abajo críticas pueden requerir que el uso de sensor no exceda 50 horas, lo cual puede variar dependiendo del criterio de un usuario, tal como el departamento de metrología de un usuario. Las aplicaciones de biorreactor aguas arriba pueden tolerar limitaciones de uso menos estrictas particularmente cuando se incorporan filtros de esterilización (tales como del tipo NFF) son con monitorización de retropresión.

Un contador de uso de sensor es un enfoque de control de riesgos que proporciona un historial de tiempo y rendimiento para un sensor específico desde la instalación hasta el desmantelamiento del sensor. El contador de uso del sensor es iniciado por un evento de umbral, el cual puede ser visualizado cuando se conecta a un monitor. Por ejemplo, cuando el sensor es un sensor de presión, el evento de umbral ocurrirá cuando un nivel de presión preseleccionado ha sido excedido, por ejemplo, 7 kPa de presión. Este evento de umbral es caracterizado además por un intervalo de tiempo preseleccionado, por ejemplo, cinco minutos. En este caso, el intervalo de tiempo será contado como un "uso" de sensor solo cuando el evento de umbral ha ocurrido durante cinco minutos o más. Por consiguiente, el uso del sensor puede ser equiparado para lograr un valor de parámetro particular para una duración dada. En una realización, el uso de sensor específico y los intervalos de tiempo asociados son almacenados en el dispositivo de memoria en el sensor.

En una realización de contador de uso adicional, el tiempo de uso del sensor acumulado total también pueden ser preseleccionado, por ejemplo, 100 horas. El tiempo de uso transcurrido y/o el tiempo de uso restante generalmente se actualizan a intervalos regulares, y cuando el sensor es conectado a un monitor, es visible por el monitor. Dichos datos son almacenados en una memoria en el sensor. El tiempo restante será visualizado en el monitor cuando se provea, y una alarma se activará cuando se haya logrado el tiempo de uso total preseleccionado. En este punto, el contador de uso de sensor, cuando se proporciona con provisiones de entrada para inhabilitar el sensor, se evitará el uso continuado del sensor. En otra alternativa, se puede proveer una característica de traspaso que permita el uso continuado del sensor, tal como por personal autorizado que tenga una oportunidad protegida por contraseña para intervenir y fijar límites en el uso del sensor.

Se puede proporcionar un contador de uso de sensor más automatizado a través de la inclusión de un dispositivo de detección de movimiento electrónico que responde a una acción de bomba pulsante (tal como de bombas peristálticas o de pistón), dando por resultado un contador de uso de sensor de funcionamiento más autónomo. Un ejemplo de un dispositivo de detección de movimiento electrónico adecuado es un chip de acelerómetro de 3 ejes fabricado por Freescale, por ejemplo número de parte MMA8450Q. Generalmente, este irá acompañado por un circuito electrónico de soporte capaz de operar y controlar el dispositivo de detección de movimiento, tal como se ilustra en la Figura 12. Dicho dispositivo es capaz de detectar pequeños movimientos de sensor inducidos en tres dimensiones con alta resolución, y por lo tanto se puede utilizar como un marcador general capaz de detectar el inicio y el fin del ciclo de uso de un sensor, colector o similar durante el procesamiento de soluciones biofarmacéuticas. El mismo se puede utilizar como un marcador de evento de encendido/apagado general.

La ubicación de un acelerómetro situado en el módulo electrónico de la interfaz 915, cuando el sensor de un solo uso y la celda de flujo 917 está fijado al mismo, tal como la estación de acoplamiento 931 de la interfaz, hace que el acelerómetro sea sensible a pulsos tales como las vibraciones de una bomba peristáltica de movimiento de fluido a través del conducto de fluido tubular 929. Estas vibraciones son analizadas por el software del sistema en cuanto a contenido y amplitud de frecuencia. Estas señales son indicaciones de que el sensor está siendo usado. Las señales pueden ser transmitidas a una unidad de procesamiento o monitor (no mostrado) por medio de una unidad de terminales 933. Basándose en los datos del acelerómetro (y cuando se dispongan los datos del termistor como se indica en otra parte en la presente memoria), el software en el sistema escribe a la memoria del sensor y marca un evento de sensor "usado" o de recuento. El sistema también puede limitar el tiempo de operación total que un sensor puede estar activo para abordar la posibilidad de que el sensor se use después de un cierto nivel de exposición de la muestra de fluido.

Durante el bombeo a través de un sensor o colector de un solo uso, se generan pulsos, y la presente divulgación funciona para detectar la vibración del sensor resultante, indicando así el inicio de uso del sensor, colector o similar. Cuando la vibración de este componente o sistema cesa, se indica el fin de la campaña de uso del sensor. Esto

tiene la capacidad de proveer un detector de evento de encendido/apagado como un indicador útil para el funcionamiento del contador de uso de sensor autónomo generalizado que no requiere entrada por el usuario u operador. El mismo es independiente del nivel o naturaleza del parámetro de señal del sensor, tal como presión, temperatura, conductividad o turbidez. Esta información de uso es automáticamente almacenada en la memoria del sensor, por ejemplo, un dispositivo de memoria FRAM 925.

El acelerómetro puede adoptar la forma de un acelerómetro de tarjeta de circuito impreso de área pequeña, fijado al exterior de un sensor de flujo directo analítico de un solo uso como se describe generalmente en la presente memoria. En una realización de acelerador particular, su circuito está integrado en la tarjeta de circuito impreso del sensor, tal como por el circuito detallado en la Figura 12. Por ejemplo, la Figura 10 muestra dicho acelerómetro interno 913 situado en el módulo de interfaz no desechable 915 en el cual la unidad de celda de flujo de un solo uso 917 está montada de una manera segura pero extraíble para facilitar el reemplazo de un sensor más allá de su vida útil designada con un sensor nuevo y generalmente una unidad de celda de flujo completa nueva 917. La unidad de celda de flujo 917 generalmente incluye una tarjeta de circuito 935 y electrodos 921. Se muestran cuatro electrodos, dos de los cuales generalmente proporcionan los niveles de excitación y los otros dos son líneas de sensor usadas para determinar la conductividad de la solución, cuando el dispositivo es un sensor de conductividad eléctrica.

En la Figura 11, un termistor 927 se ilustra sobresaliendo en la celda de flujo, dando por resultado el contacto directo con el fluido de la muestra. El termistor 927 puede llevar a cabo dos funciones. El termistor se puede usar para medir la temperatura del fluido en conexión con la compensación descrita en otra parte de la presente memoria para desviaciones de medición de la conductividad eléctrica debido a efectos de temperatura. A este termistor también se puede dar periódicamente una pequeña cantidad de energía, tal como impartir una espiga de corriente corta. Esta espiga de energía provoca un incremento a corto plazo en la temperatura del termistor. El tiempo de decaimiento de la temperatura después de la espiga de energía se usa para determinar si el sensor se llena con fluido y para medir el caudal de fluido. Estas dos mediciones son indicadores de que el sensor está siendo usado, registrando así un "recuento de uso."

El contador de uso del sensor puede incorporar una función de medidor de flujo. En dicho enfoque, se aprecia que la salida auto-correlacionada del chip del acelerómetro 913 descrito anteriormente genera un tren de picos cuya frecuencia (en Hz) es idéntica a la frecuencia de pulso de rotación. Esto se ilustra en la Figura 13, que representa gráficamente la altura del pico relativo frente al tiempo de la bomba (por ej., peristáltica o de pistón). Los resultados de la prueba típica (véase Figura 14) obtenidos con un acelerómetro funcional como el fijado al sensor de flujo directo analítico muestra que la frecuencia medida del tren de picos está relacionada con la salida de la bomba de fluido. Como se señaló en general anteriormente, el acelerómetro es capaz de distinguir entre fluidos de prueba no comprimibles (por ej., agua corriente) y fluidos comprimibles (por ej., aire). Para una velocidad de bomba dada, la diferencia de salida del acelerómetro entre el agua y el aire (usando estos ejemplos) es de 3,5 órdenes de magnitud. Esta diferencia de magnitud dimensionable significa que el dispositivo puede detectar fácilmente bolsas de aire más grandes que pueden haber sido transferidas desde una bolsa de reactivo vacía, indicando así el fin de un ciclo de suministro de reactivo. Esto se puede aplicar en conexión con el funcionamiento de continuación de uso.

La magnitud de la señal de salida del acelerómetro está afectada por la fijación mecánica del acelerómetro y de la unidad de sensor. La señal de salida más grande se obtiene con una unidad de sensor y colector libremente suspendidos. Sin embargo, un sensor unido rígidamente dará como resultado una salida de acelerómetro más baja pero estable. Para una exactitud de velocidad del flujo mejorada, se prefiere generalmente una integración de pico a pico de la señal de salida a las mediciones de la altura del pico.

Cuando se desea, y en ciertas situaciones, el dispositivo de detección de movimiento del sensor del contador de uso de almacenamiento del sensor automatizado indicado anteriormente se usa junto con la salida del sensor específica para proporcionar una segunda confirmación de salida de nivel del dispositivo de detección de movimiento del sensor. Por ejemplo, la salida del dispositivo de detector de movimiento del sensor puede ser comparable electrónicamente con la salida de un elemento de sensor de presión que radica en la tarjeta de circuito impreso del sensor y en contacto con el conducto de tubo a través del cual fluyen las soluciones biofarmacéuticas.

Con este enfoque, cualquier solución que es bombeada a través de un sensor, tubo o colector, tal como con una bomba peristáltica o dispositivo similar, fijará la vibración del sensor tal como es detectada por el dispositivo de detección de movimiento, así como pulsos de presión co-detectados, que son detectados por el sensor de presión que está en contacto físico con el conducto de fluido definido por el colector de tubo u otro sistema o dispositivo. La frecuencia de pulso y/o la magnitud de señal se pueden usar para confirmación de uso para un dispositivo o componente que está siendo monitorizado.

Además, la información almacenada en el sensor proporciona la base para un sensor, colector u otro "diario" de uso del dispositivo que recopila y almacena eventos. Por ejemplo, eventos de encendido/apagado que son desencadenados por el inicio y detención de la acción de la bomba son almacenados como eventos de encendido/apagado. Cuando se desee, los datos de evento serán almacenados con marcas de hora del día y calendario, junto con la presión, temperatura o cualquier otra información de salida del sensor relevante. O bien, si se desea, solamente se pueden almacenar conjuntos de datos de evento de encendido/apagado de la bomba,

proporcionando así un conjunto de datos contextual a largo plazo de un sensor, colector o de otro dispositivo. Esto puede ser útil para aumentar al máximo el almacenamiento de datos en el sensor.

5 Control de riesgos del indicador de umbral de irradiación de rayos gamma que no forma parte de la presente invención:

10 Otro protocolo de esterilización frecuentemente usado radica en la irradiación de rayos gamma y con el cual surgen problemas de esterilización incompleta debido a niveles de exposición por radiación de rayos gamma más bajos. También pueden surgir problemas con niveles de radiación de rayos gamma excesivos que pueden causar la descomposición de los materiales del sensor de polímero de plástico, potencialmente dando como resultado un aumento de los niveles de lixiviación y extracción y efectos no deseables asociados, conduciendo a problemas de contaminación de productos biofarmacéuticos valiosos. Sin embargo, la esterilización basada en rayos gamma es deseable debido a que se evita estrés ambiental y a las condiciones que se producen durante la esterilización en autoclave.

15 Básicamente, la esterilización por irradiación de rayos gamma proporciona un nivel de exposición a la radiación controlado con el tiempo en el intervalo de 25 a 45 kGy que es eficaz y suficiente para destruir cualquier microorganismo potencialmente contaminante que pueda haber sobrevivido a procedimientos de limpieza pre-radiación. Generalmente después de dichos procedimientos de limpieza, los productos son colocados en bolsas y sellados y después sometidos a exposición de rayos gamma, proporcionando un producto envasado que mantiene de manera eficaz la esterilidad durante muchas semanas. En el momento de su utilización, se extrae el producto estéril del envase en un ambiente aséptico inmediatamente antes de la instalación y uso.

20 Procediendo de esta manera, es posible determinar y documentar el nivel de exposición a rayos gamma antes de la distribución, puesta en marcha o uso de los sensores, colectores de sensores, colectores de tubo, colectores de bolsa u otros dispositivos o componentes de la presente divulgación. El indicador de umbral de radiación de rayos gamma de la presente invención es ilustrado por el circuito adecuado para uso actual que se proporciona en la Figura 12. Se sabe que la irradiación de rayos gamma afecta el rendimiento de los transistores bipolares. La radiación de rayos gamma ionizante hace que la corriente de base en transistores bipolares se incremente, debido a la presencia de cargas positivas netas en los óxidos que cubren el área del dispositivo sensible e incrementa la velocidad de recombinación de superficie. Cuando se expone a radiación de rayos gamma detectada por el sensor de rayos gamma 919, el componente F1 en la Figura 12 funciona como un indicador de radiación de rayos gamma no reinicializable. La diferencia medida y almacenada en el voltaje umbral pre-rayos gamma y post-rayos gamma es usada de manera eficaz como un indicador cualitativo (si/no) post-radiación de rayos gamma.

35 Con referencia más particular a la Figura 12, el transistor bipolar Q1 tiene tanto su base como emisor unidos a la electrónica del sistema por medio del conector P2. Cuando se usan los pines 1 y 2, el sistema escanea la corriente de base Q1 y mide el voltaje del colector Q1. Esta medición se hace durante la fabricación, y la relación entre la ganancia de corriente y el voltaje de base de Q1 es almacenada en la memoria del sensor U1. Si el sensor ha sido expuesto a radiación de rayos gamma, la relación entre la ganancia de corriente y el voltaje de base cambiará de una manera repetible. Esto es usado por el firmware del sistema para detectar un sensor que ha sido esterilizado con radiación de rayos gamma.

45 Como se describió anteriormente, la irradiación con rayos gamma de los sensores y colectores de tubo es una alternativa rentable al autoclave. Además de la degradación de los materiales poliméricos con radiación de rayos gamma excesiva (por ejemplo, en exceso de 45 kGy), la irradiación de rayos gamma de chips de memoria basados en silicio destruirá todo el contenido de la memoria, dando por resultado una memoria no funcional. De acuerdo con la prueba, el material de polímero del sensor y los componentes electrónicos permanecerán funcionales después de ser expuestos a entre aproximadamente 25 y aproximadamente 45 kGy. Los chips de FRAM son estables a los rayos gamma hasta 45 kGy; sin embargo, el voltaje de suministro del chip aumentará a 5,5 voltios para que dicho chip permanezca funcional a niveles de irradiación de rayos gamma más altos. Lo mismo se ilustra, por ejemplo, en la Figura 15, descrita más detalladamente en la presente memoria. La respuesta del sensor después de los datos de irradiación de rayos gamma se describe en la Figura 16.

55 Con respecto a la Figura 16, la presión de aire aplicada significa una presión de prueba de calibración (por ejemplo, 210 kPa) o la presión de prueba de esfuerzo (620 kPa). CF1 y CF2 son dos factores de calibración almacenados en el sensor que definen la curva de presión/respuesta para un sensor específico. Junto con el valor de PZ, estos son los parámetros de calibración para una calibración de tres puntos para el sensor de presión con el cual se generan estos datos. La presión del aire desde un tanque de aire presurizado se suministró a un conjunto de sensores de presión de extremo muerto donde el valor de PZ se determinó a presión aplicada de cero Pa, CF1 es el factor de calibración para una presión de aire aplicada de 414 kPa (10 % FS), y CF2 es el factor de calibración para una presión aplicada de 370 kPa (90 % FS), estos tres, parámetros almacenados en FRAM, definieron la curva de respuesta específica del sensor de 0 Pa a 410 kPa.

65 El presente enfoque que no forma parte de la invención utiliza dispositivos de FRAM que se ha determinado que sobreviven a los niveles de radiación de rayos gamma superiores a 45 kGy. Esto se ilustra, por ejemplo, en la Figura

15. La irradiación de rayos gamma de los dispositivos de memoria FRAM se logra por un incremento en el voltaje umbral del FRAM. El voltaje umbral pre-rayos gamma promedio es 4,25 (+/- 0,050) voltios, mientras que el voltaje umbral de post-irradiación de rayos gamma promedio se mide a 4,75 (+/- 0,250) voltios. Esta diferencia se puede usar como un indicador de irradiación de rayos gamma cualitativo (si/no) de que el sensor o similar ha sido sometido a irradiación de rayos gamma. Este es un ejemplo ilustrado en la Figura 15, que muestra una diferencia distinta en la medición de voltaje entre la gráfica de datos pre-rayos gamma y post-rayos gamma.

Esta diferencia entre los niveles de umbral de irradiación de pre- y post-rayos gamma se puede usar como un medidor del nivel de rayos gamma cuantitativo. Por ejemplo, los sensores o similares que son evaluados son expuestos a un nivel de radiación de rayos gamma controlado (es decir, conocido, certificado y publicado). Los datos de exposición a rayos gamma publicados, junto con la medición correspondiente del voltaje umbral post-radiación de rayos gamma promedio se pueden usar para generar una curva de calibración de dos puntos que es almacenada, tal como en el dispositivo de memoria de FRAM específico del sensor. La curva de calibración de exposición de rayos gamma de dos puntos correlaciona el voltaje umbral pre-rayos gamma de nivel bajo promedio de 4,25 V con un nivel de radiación de rayos gamma de 0 kGy, mientras que el voltaje umbral de nivel alto promedio de 4,75 V se correlaciona con el nivel de radiación de rayos gamma de 35kGy (+/- 5 %) si la radiación de rayos gamma certificada se realizó a 35kGy. Si el nivel de radiación de rayos gamma es certificado en algún otro nivel, entonces el nivel certificado está correlacionado con el voltaje umbral promedio post-rayos gamma correspondiente.

Un chip de FRAM puede tener un requisito de voltaje de suministro especificado en fábrica de 5,00 Voltios. La Figura 15 (eje y) muestra un número de umbrales de voltaje de suministro en exceso de 5,00 Voltios en los niveles de exposición de 35kGy y 45kGy. Los FRAM afectados no serían funcionales a un voltaje de suministro especificado de 5,00 Voltios. Sin embargo, como se ha determinado en esta divulgación, un voltaje de suministro mayor que el voltaje umbral indicado más alto restaurará la funcionalidad de FRAM. Por lo tanto, un voltaje de suministro entre 5,250 y 5,500 Voltios garantizaría de manera segura la funcionalidad de FRAM en todos los niveles de exposición a rayos gamma indicados. Esta es la base para un medidor de la exposición a rayos gamma electrónicamente verificable como se indica aquí. Cuando un sensor es conectado a un monitor, el nivel de exposición a rayos gamma almacenado en el dispositivo de memoria específico del sensor es visualizado por el monitor indicando ya sea un nivel de exposición a rayos gamma de cero kGy para un sensor no irradiado con rayos gamma o un número de kGy positivo que sustancialmente coincide con el nivel de exposición a rayos gamma real para ese sensor.

Además, es posible llevar a cabo una verificación de la memoria pre-rayos gamma usando un patrón seleccionado (por ej., una secuencia de número único) escrito por el monitor en el dispositivo de FRAM y almacenado en una memoria reservada que no forma parte de la presente invención. El monitor emite entonces un comando de "Leer" y visualiza el contenido de memoria almacenado confirmando así la exactitud de la secuencia de lectura/escritura. La verificación de la memoria pre-rayos gamma es llevada a cabo a un voltaje de suministro de memoria (Vcc) de 5,25 y 5,50V.

El voltaje umbral de memoria mínimo (Vcc) es conocido (por ej., 4,25 promedio, véase Figura 15) o es experimentalmente determinado al aumentar el Vcc de 4,00V a 5,25V y verificar el patrón de memoria almacenado después de cada incremento de paso de voltaje. El voltaje de Vcc aplicado más bajo que proporciona acceso a la memoria y visualiza correctamente el patrón de memoria almacenado es el Vcc de irradiación pre-rayos gamma del dispositivo de memoria probado. El valor de irradiación pre-rayos gamma del voltaje umbral mínimo es almacenado en una memoria estable a los rayos gamma en el sensor.

La verificación de memoria post-rayos gamma se produce después de la instalación del sensor/colector irradiado con rayos gamma. Después de conectar el sensor al monitor, la secuencia de inicio del sensor inicial incluye una nueva prueba del Vcc aumentando el Vcc gradualmente de 4,00V a 5,25V como se indicó anteriormente. El voltaje de Vcc aplicado más bajo que proporcione acceso a la memoria y correctamente visualiza el patrón de memoria almacenado es el Vcc post-rayos gamma del dispositivo de memoria probado. El valor post-rayos gamma del Vcc es almacenado en una ubicación de memoria de sensor separada.

El voltaje umbral de irradiación post-rayos gamma específico del sensor se espera que exceda el voltaje umbral de irradiación pre-rayos gamma en 0,25 a 0,75 Voltios a un nivel de irradiación de rayos gamma de 35 kGy, véase Figura 15. El voltaje umbral de irradiación pre-rayos gamma almacenado está asociado con el nivel de irradiación de rayos gamma de 0 kGy mientras que el voltaje umbral de irradiación post-rayos gamma representa el nivel de irradiación de 35 kGy. El nivel de irradiación de rayos gamma puede ser especificado y aplicado dentro de +/- 5 % del nivel de exposición especificado. Por lo tanto, para un nivel de irradiación de rayos gamma de 35 kGy especificado, la exposición real podría variar de 33,25 kGy a 36,75.

REIVINDICACIONES

1. Un sensor de procesamiento de una solución biológica de un solo uso que tiene capacidades de contador de uso, que comprende:
- 5 un sensor de un solo uso y una celda de flujo (917);
un conducto de fluido (929) a través del cual fluye la solución biofarmacéutica durante el uso del sensor (917);
un dispositivo de memoria en el sensor (925);
un contador de uso asociado al sensor;
- 10 dicho contador de uso utiliza un acelerómetro (913) localizado en un módulo electrónico de una interfaz de uso múltiple (915) que se conecta al sensor de un solo uso y a la celda de flujo (917) de modo que el acelerómetro es sensible a los pulsos del fluido que se mueve a través del conducto de fluido (929) y detecta la vibración de dicho sensor correspondiente al flujo de la solución a través del conducto de fluido como un evento de umbral para designar un evento de uso del sensor contado, después de lo cual el evento de uso del sensor contado se
- 15 almacena en el dispositivo de memoria y se acumula con eventos de uso anteriores o posteriores hasta que se alcanza un total de uso máximo almacenado en el dispositivo de memoria;
una unidad de procesamiento que comprende un software para analizar las señales de vibración del acelerómetro del contenido de frecuencia y la amplitud y para escribir en el dispositivo de memoria del sensor para realizar un evento de uso del sensor contado; y
- 20 una unidad terminal (933) para transmitir las señales del acelerómetro a dicha unidad de procesamiento.
2. El sensor de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho dispositivo de memoria tiene datos de serialización y trazabilidad específicos del sensor que son recuperables del dispositivo de memoria.
- 25 3. El sensor de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho contador de uso reconoce el cese de detección de movimiento como un punto final de uso, de modo que el punto final de uso se almacena en el dispositivo de memoria, y la duración entre dicho evento de umbral de uso y dicho punto de fin de uso se almacena en el dispositivo de memoria como una cantidad de uso que se acumula hasta que se alcanza el total de uso máximo.
- 30 4. El sensor de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sensor incluye un electrodo (921) al menos parcialmente situado en dicho conducto de fluido, y dicho electrodo recopila datos de parámetros de la solución biofarmacéutica dentro del conducto de fluido, usándose los datos de los parámetros para calcular una propiedad de la solución seleccionada del grupo que consiste en conductividad eléctrica, presión, temperatura, pH, oxígeno disuelto, turbidez y combinaciones de los mismos.
- 35 5. El sensor de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el acelerómetro (913) proporciona la detección de movimiento y funciona como un medidor de flujo, de modo que cuando un fluido relativamente no comprimible fluye a través del conducto de fluido se genera una primera salida del acelerómetro, y cuando un fluido comprimible fluye a través del conducto de fluido se genera una segunda salida del acelerómetro, dando como resultado una
- 40 diferencia entre la primera y la segunda salidas del acelerómetro, indicando así un fin a un ciclo de un colector dentro del cual está incluido el sensor.
6. El sensor de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye además primeras provisiones de entrada para desactivar el sensor una vez que se alcanza el total de uso máximo y segundas provisiones de entrada para
- 45 permitir el uso continuado del sensor incluso después de que se alcanza el total de uso máximo.
7. Un sistema de sensor acoplable que comprende la combinación de una interfaz de usuario de uso múltiple, un módulo sensor de procesamiento de la solución biofarmacéutica de un solo uso que procesa el módulo de sensor y un detector de movimiento:
- 50 la interfaz de uso múltiple (915) que tiene una función de recepción y transmisión electrónica y que comprende una base que tiene una ubicación de acoplamiento (931);
el módulo de sensor de un solo uso (917) que comprende:
- 55 un conducto de fluido (929) a través del cual fluye la solución biofarmacéutica durante el uso del sensor;
un dispositivo de memoria en el sensor (925);
un contador de uso asociado al sensor;
- 60 dicho contador de uso utiliza un acelerómetro (913) ubicado en un módulo electrónico de la interfaz de uso múltiple, en donde el acelerómetro es sensible a los pulsos del fluido que se mueve a través del conducto de fluido (929) y detecta cambios en el flujo de la solución a través del conducto de fluido como un evento de umbral para designar un evento de uso del sensor contado, tras lo cual el evento de uso de sensor contado se almacena en el dispositivo de memoria y se acumula con eventos de uso anteriores o posteriores hasta alcanzar un total de uso máximo almacenado en el dispositivo de memoria;
- 65 una unidad de procesamiento que comprende un software para analizar señales del contador de uso y para escribir en el dispositivo de memoria del sensor para realizar un evento de uso del sensor contado; y
una unidad terminal (933) para transmitir el evento de uso de sensor contado a dicha unidad de

procesamiento.

8. El sistema de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicho acelerómetro (913) está en la base de la interfaz de uso múltiple.
- 5
9. El sistema de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicho contador de uso utiliza el movimiento detectado por un detector de movimiento del flujo de la solución a través del conducto de fluido como el evento de umbral para designar un evento de uso del sensor contado.
- 10
10. El sistema de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicho contador de uso utiliza un termistor de auto-calentamiento (927) en comunicación operativa con el conducto de fluido, de modo que el termistor al detectar cambios en la lectura de la temperatura del líquido que fluye en comparación con su lectura de temperatura del aire, da como resultado el evento de umbral para designar un evento de sensor contado.

FIG. 1

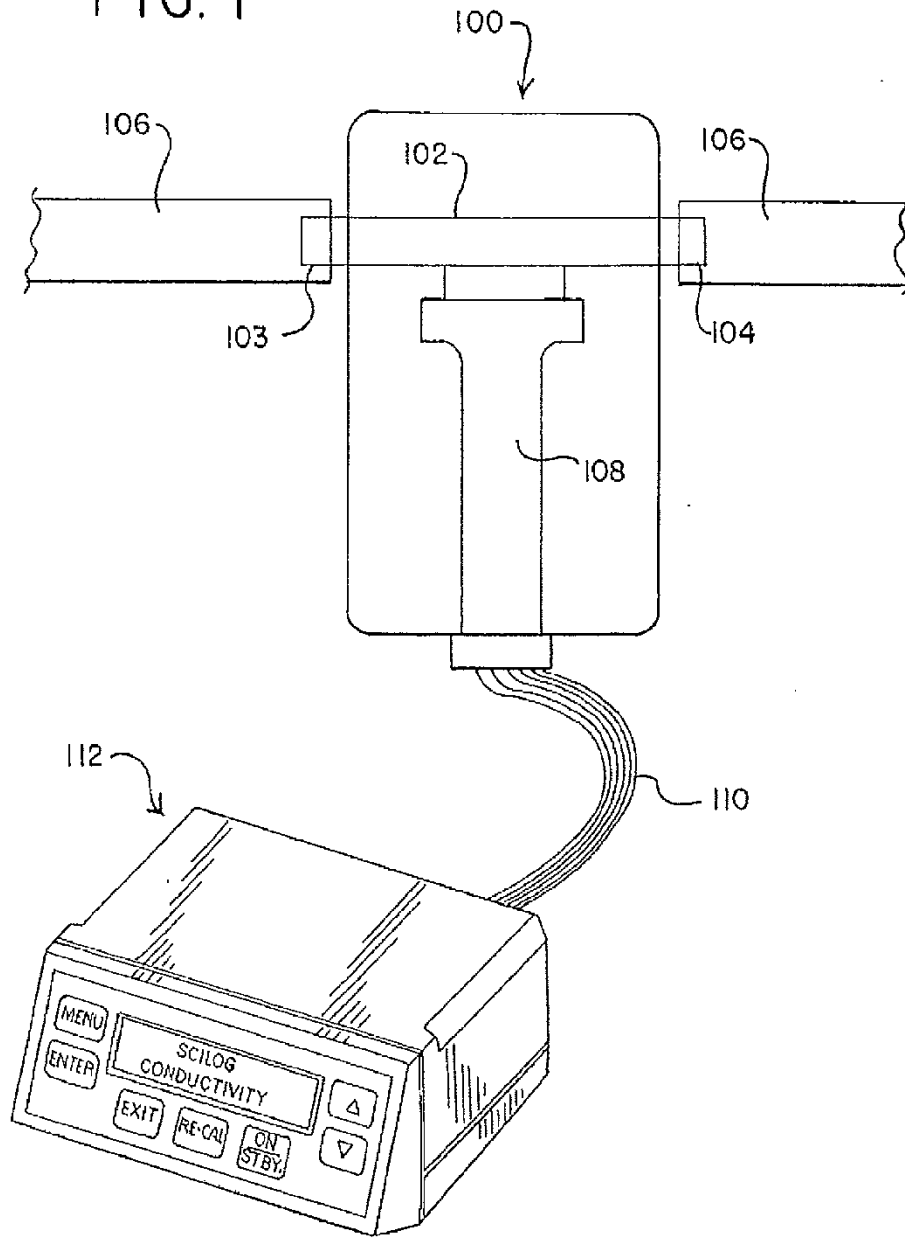


FIG. 2

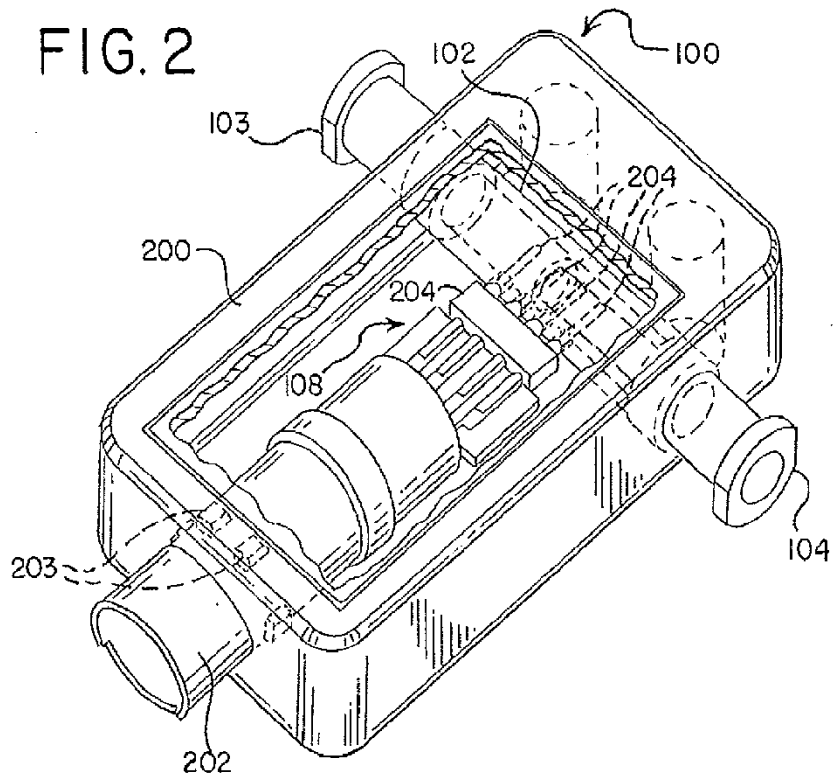
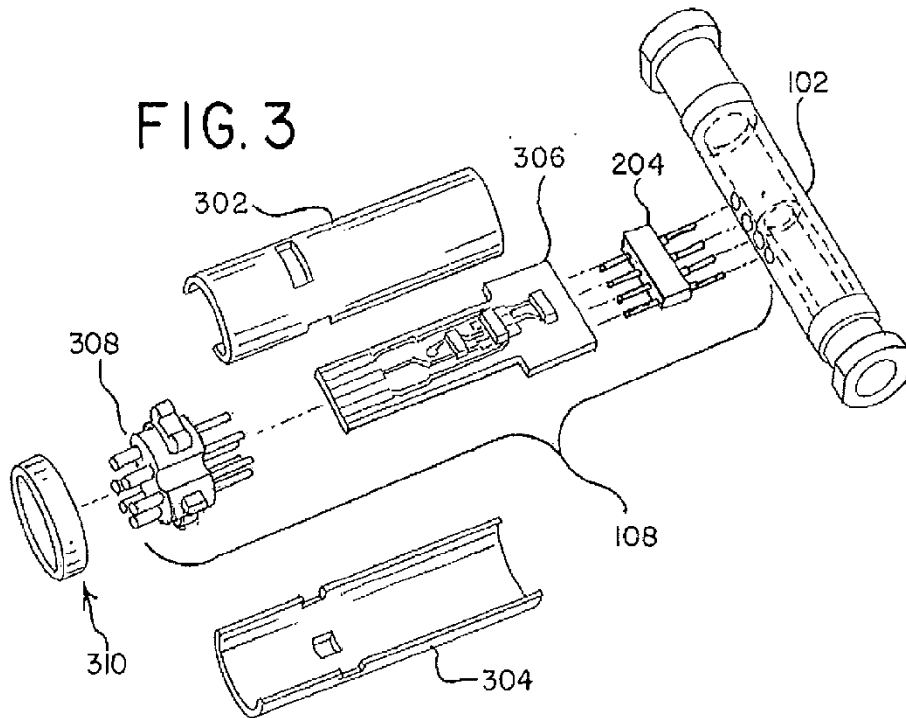
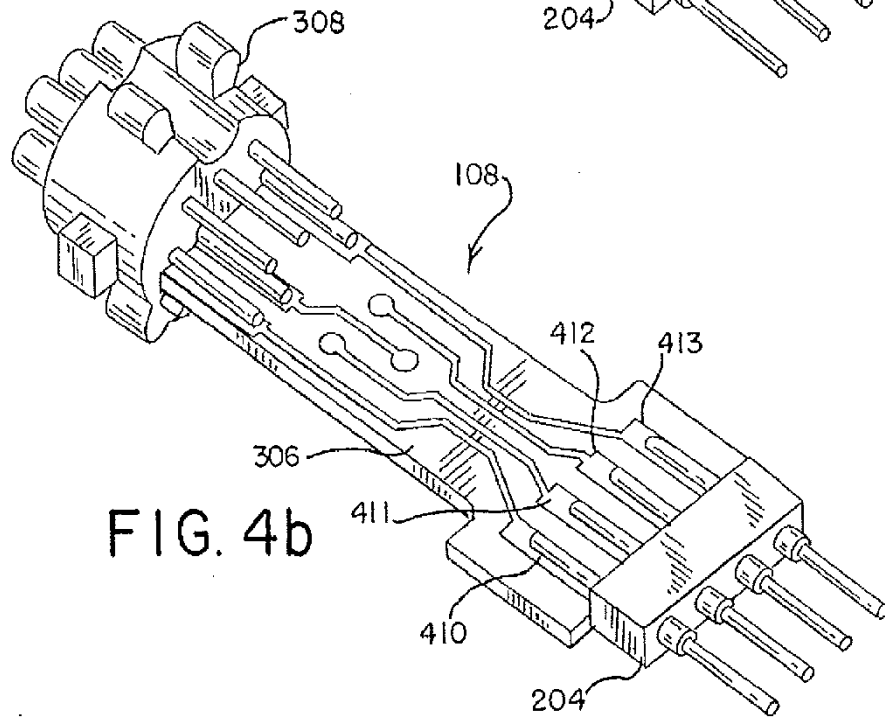
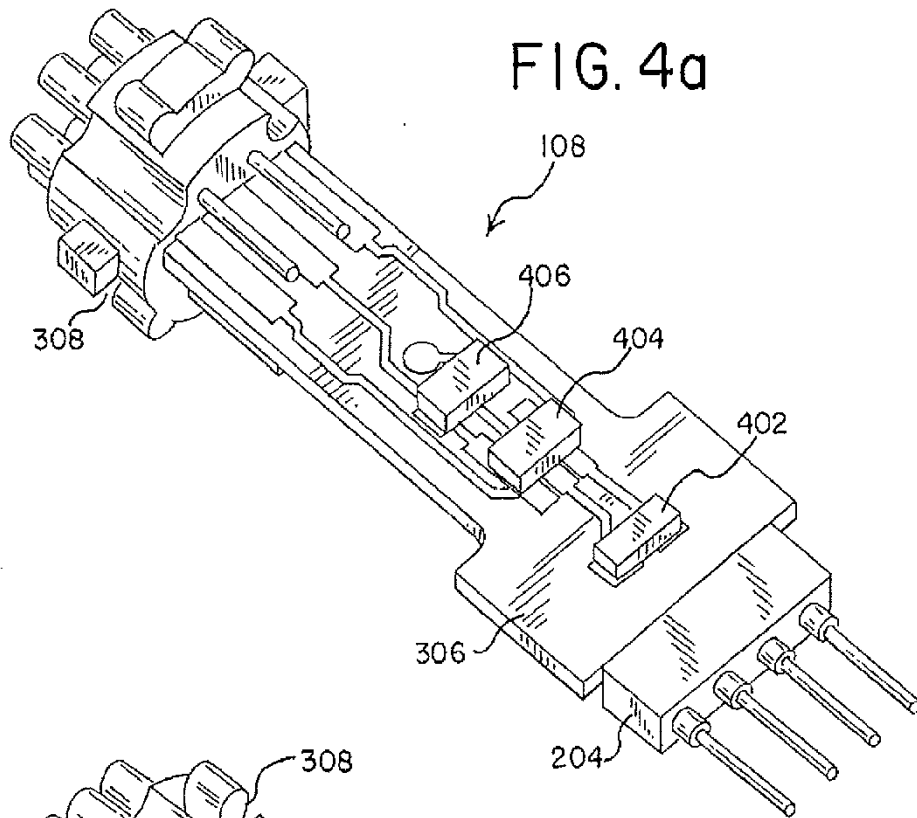


FIG. 3





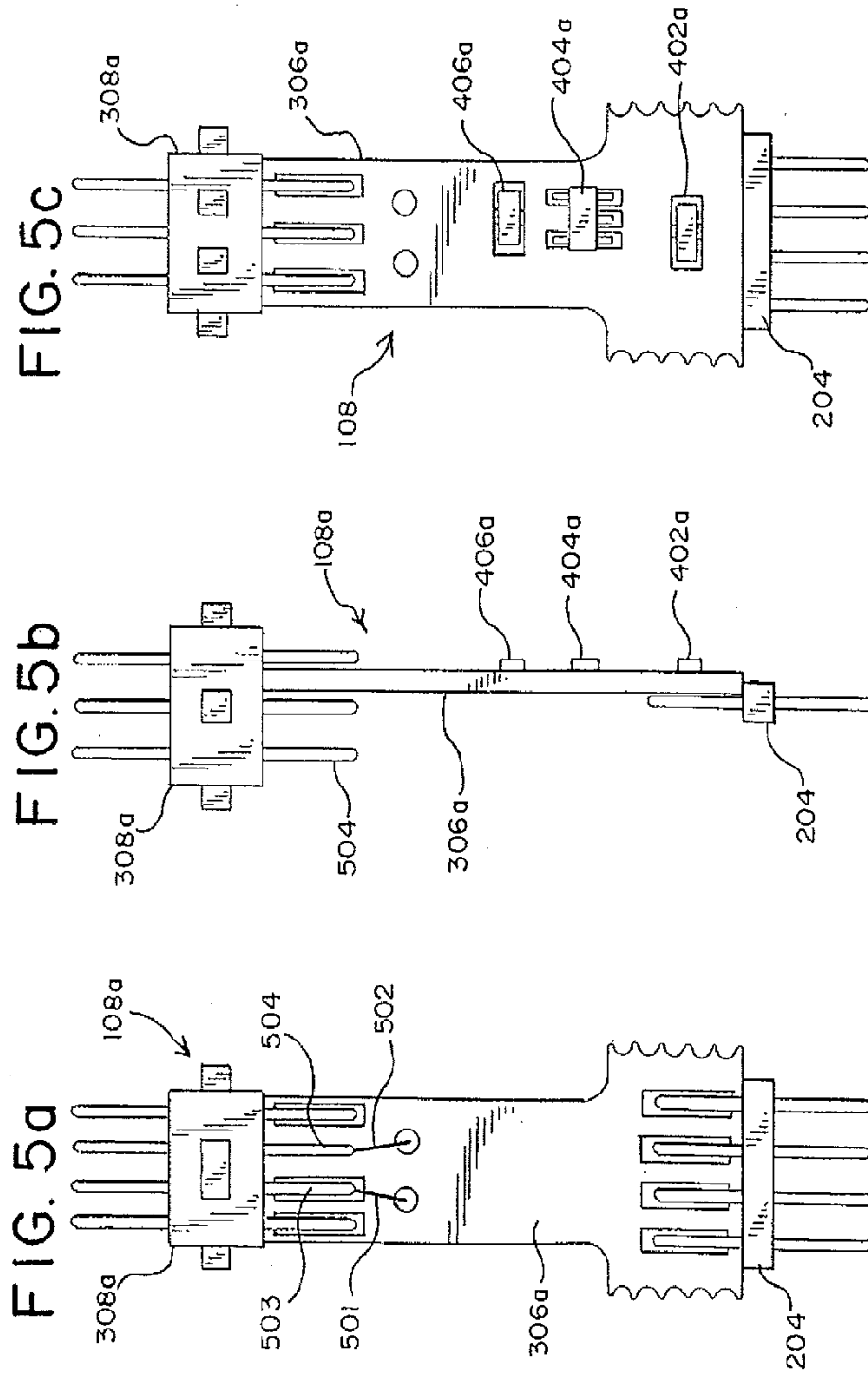
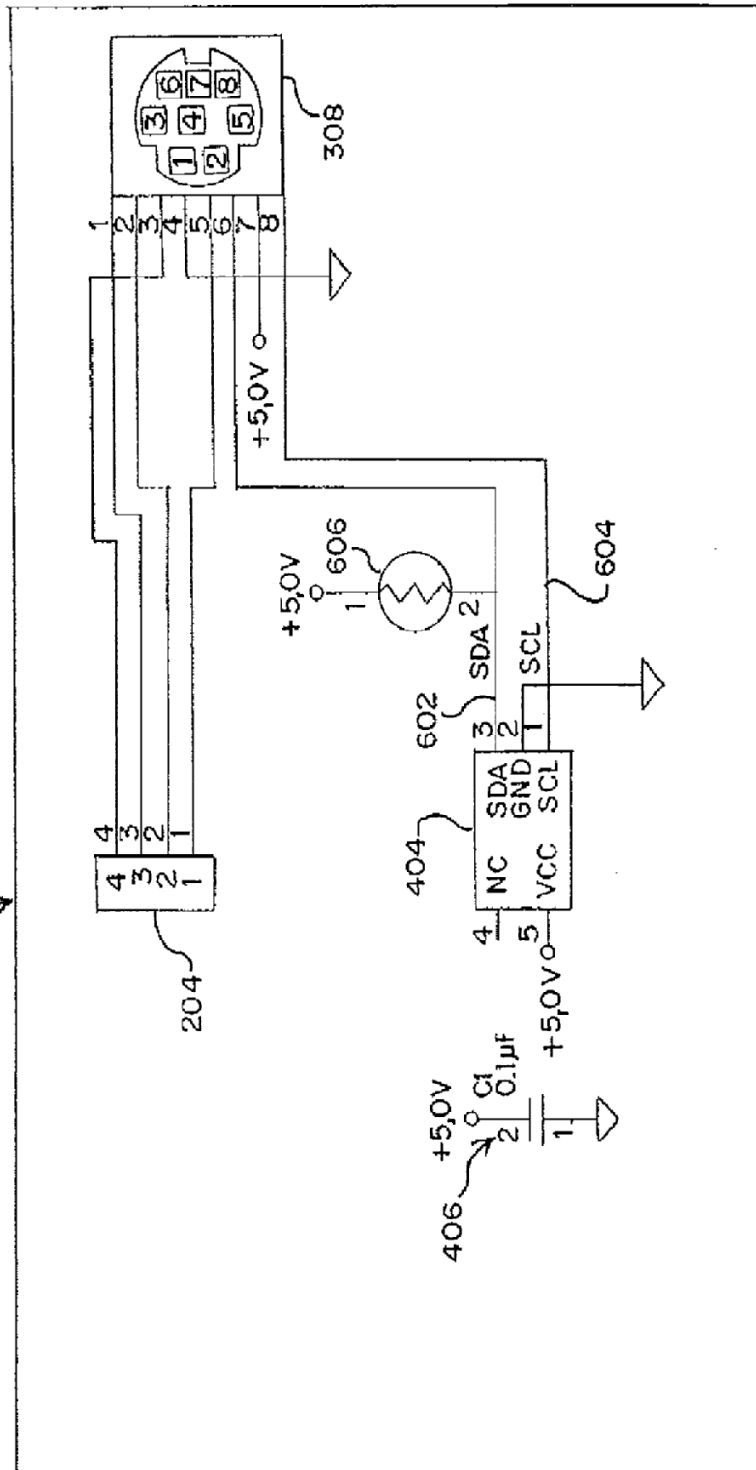


FIG. 6



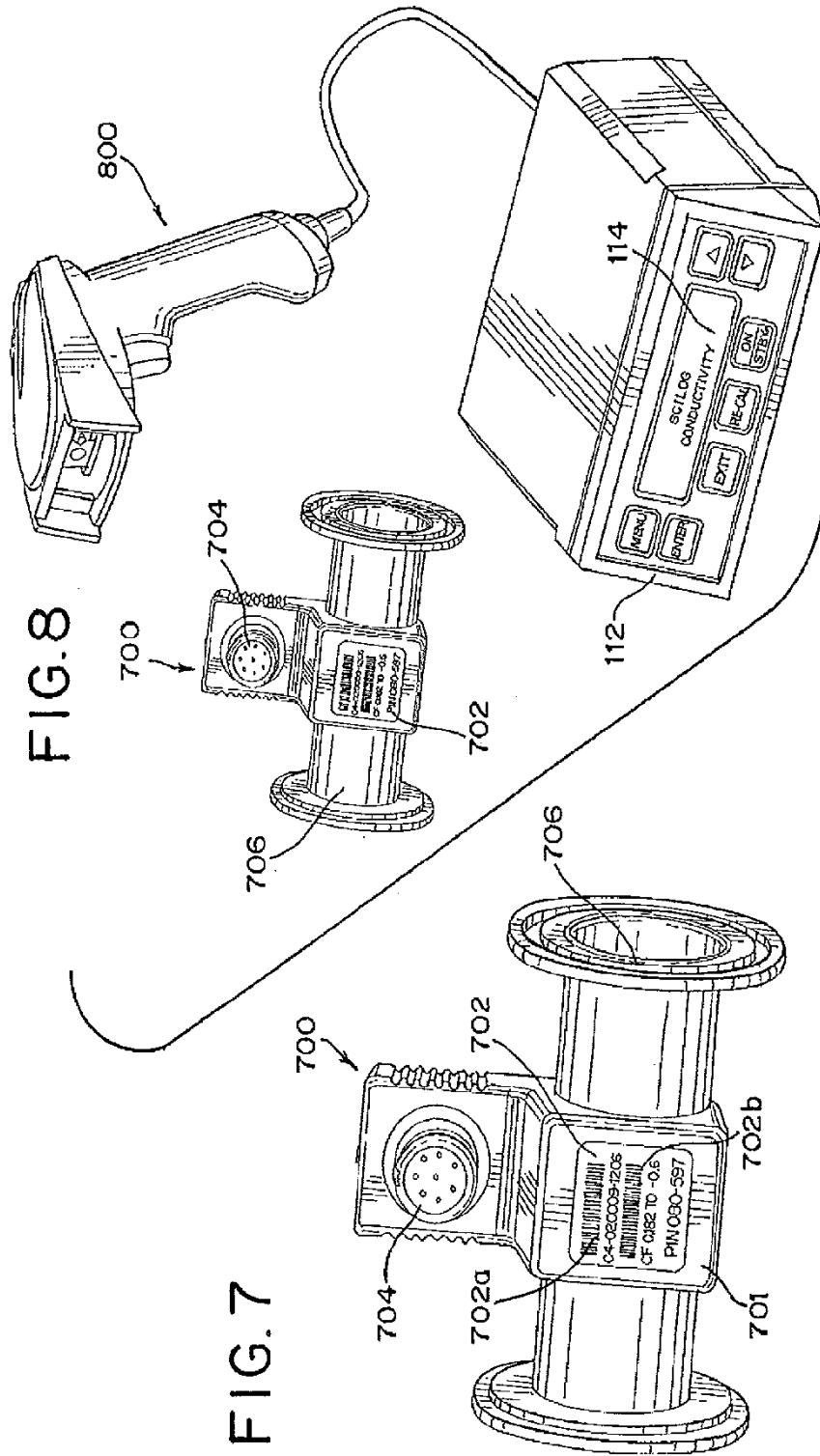
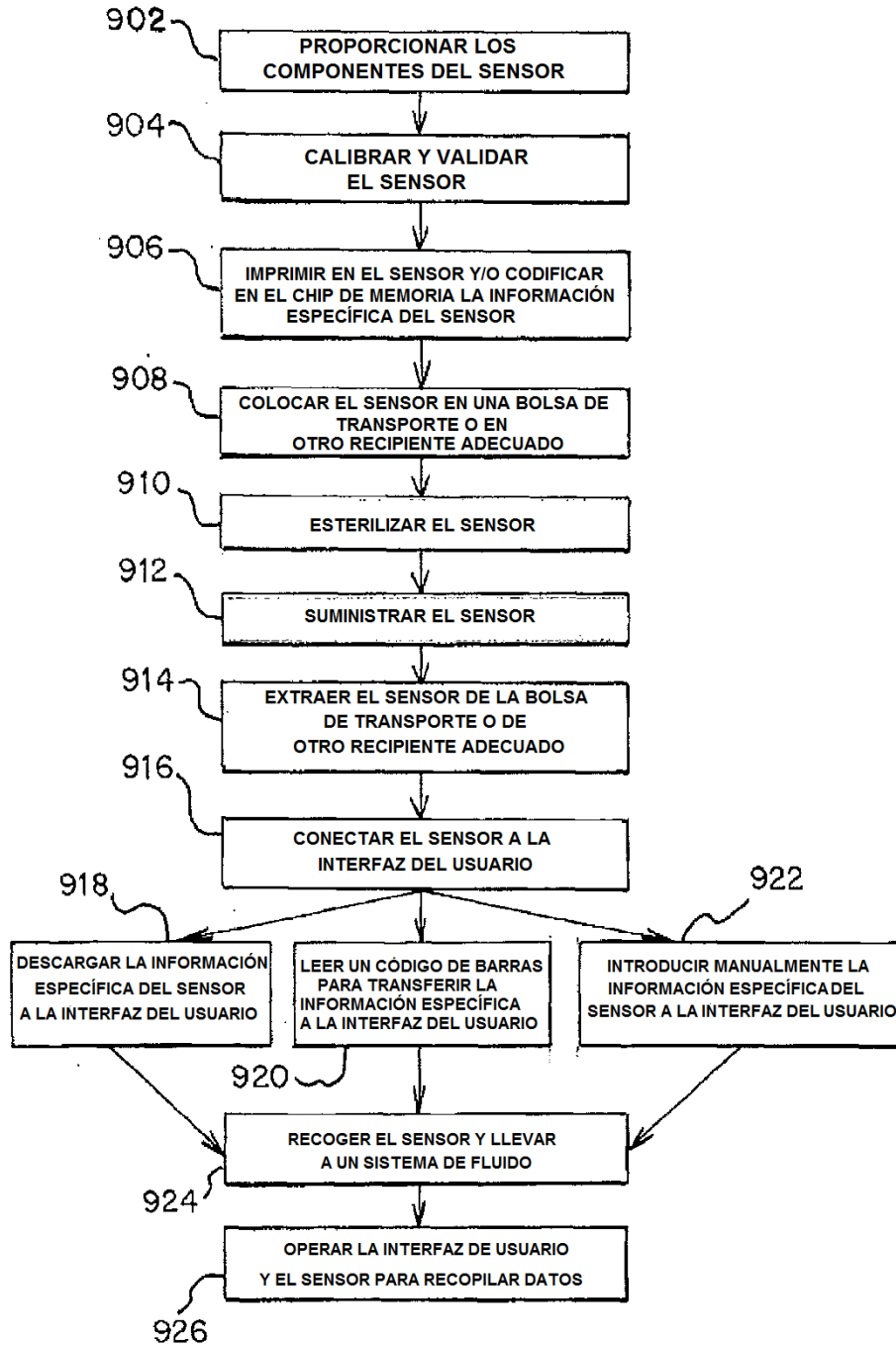
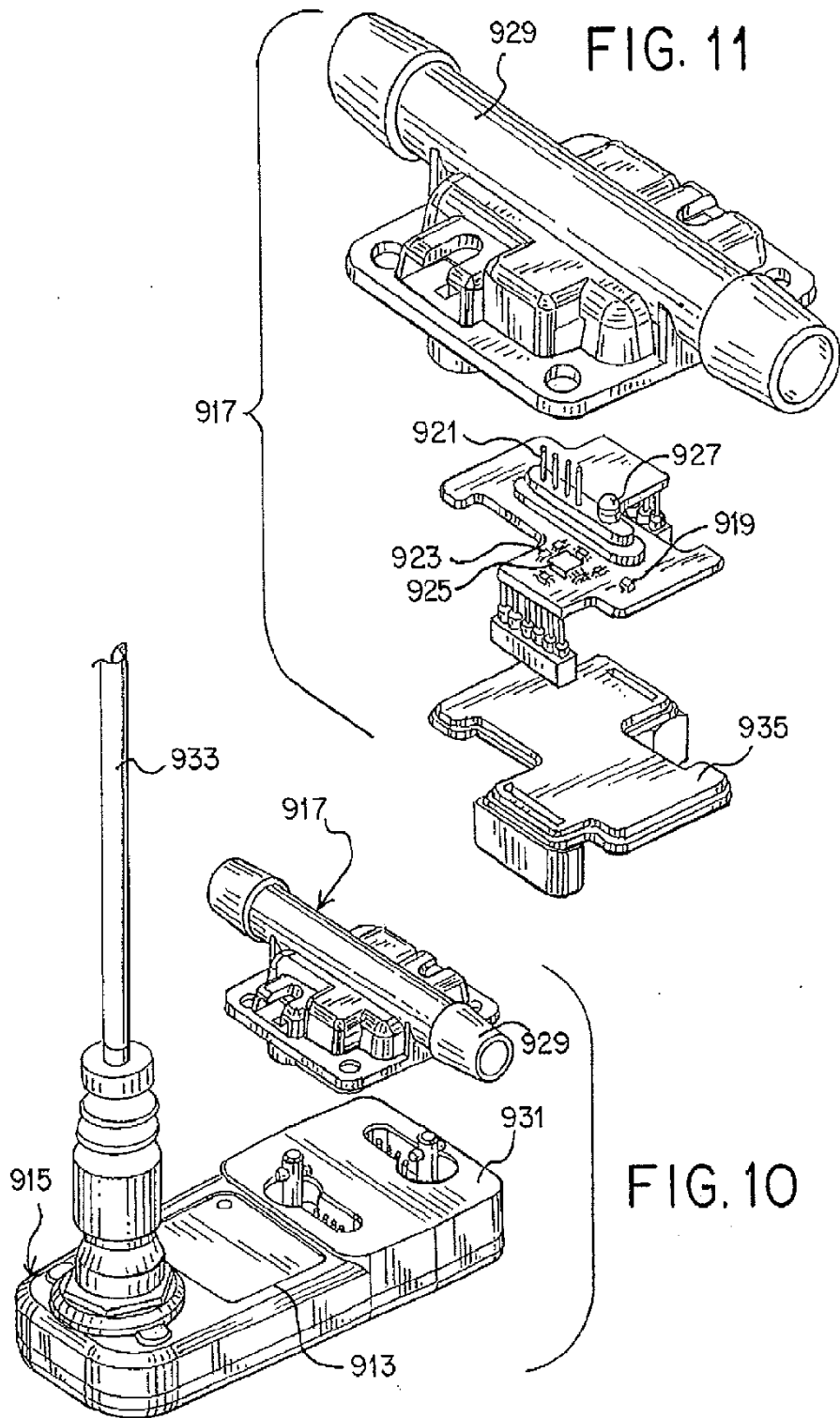


FIG. 9





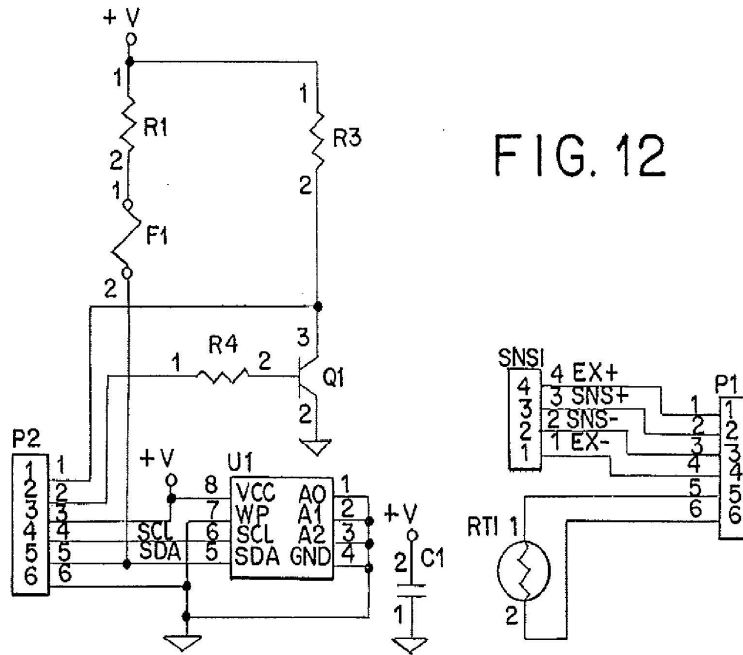


FIG. 12

FIG. 13

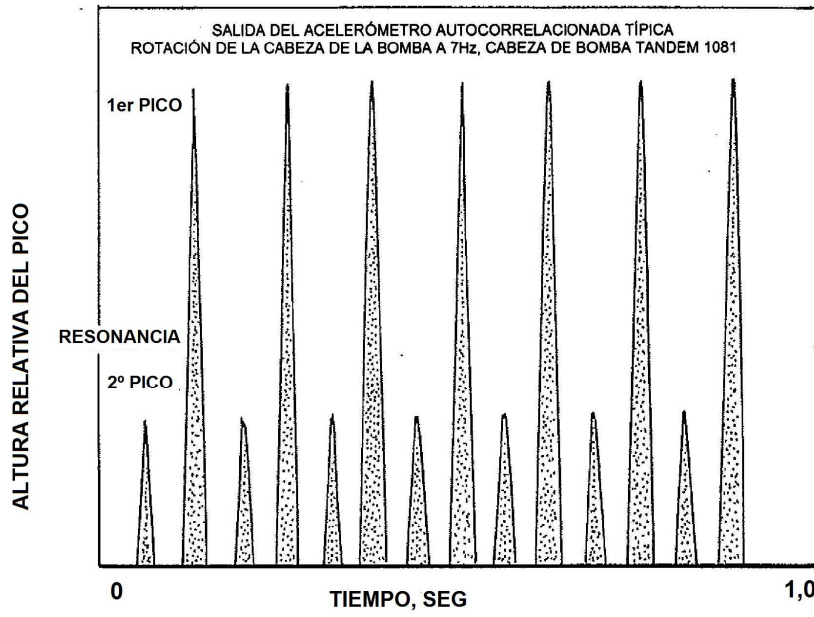


FIG. 16

ID DE SENSOR	CF-1	CF-2	PZ	PRESIÓN DE AIRE APLICADA				
				0,00 kPa	103,9 kPa	206,91 kPa	310,47 kPa	413,75 kPa
S1-290023-1111	0,974	1,052	-28	0,00	104,52	206,91	310,2	413,75
S1-290024-1111	0,961	1,072	-21	0,00	104,8	207,39	310,75	415,48
S1-290025-1111	0,983	1,037	-36	0,00	103,7	205,88	309,37	413,41
S1-290026-1111	0,953	1,072	-20	0,069	103,9	206,22	309,78	415,13
S1-290027-1111	1,006	1,016	-29	0,00	103,7	205,88	309,16	412,93
S1-290028-1111	0,951	1,037	-22	0,138	104,11	206,64	310,26	415,48
S1-290029-1111	0,962	1,062	-24	0,00	103,77	205,74	309,09	413,89
S1-290030-1111	0,968	1,055	-30	0,069	103,9	206,22	309,92	414,79
S1-290031-1111	0,965	1,056	-30	0,069	103,84	205,88	309,51	414,1
S1-290032-1111	0,958	1,069	-25	0,069	103,97	206,08	309,51	414,44
S1-290033-1111	1,005	1,015	-22	0,00	103,84	206,02	309,3	413
S1-290034-1111	0,965	1,070	-5	-0,276	104,32	206,7	309,85	414,44
S1-290035-1111	0,975	1,060	-10	-0,207	104,18	206,43	309,3	413,34
S1-290036-1111	0,955	1,086	-3	-0,344	104,87	207,6	310,68	415,13
S1-290037-1111	0,970	1,060	-25	0,00	104,18	206,5	309,85	414,44
S1-290038-1111	0,994	1,027	-23	0,138	103,9	205,95	309,16	412,72
S1-290039-1111	FALLO DEL SENSOR							
S1-290040-1111	1,034	0,994	-34	0,00	104,46	206,77	309,57	412,24
S1-290041-1111	0,951	1,087	-23	0,00	104,94	207,6	310,82	415,27
S1-290042-1111	0,968	1,067	-15	0,00	104,73	207,26	310,4	414,58
S1-290043-1111	0,969	1,056	-25	0,00	104,04	206,29	309,92	414,51
S1-290044-1111	0,967	1,061	-19	0,00	104,04	206,15	309,37	413,89
PROMEDIO DEL GRUPO	0,973	1,055	-22	0,00	104,18	206,5	309,78	414,17
DES. EST. DEL GRUPO	0,021	0,024	8	0,138	0,414	0,620	0,551	0,965