



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102821857 B

(45)授权公告日 2016.08.03

(21)申请号 201180018011.7

(22)申请日 2011.03.30

(30)优先权数据

1050304-3 2010.03.31 SE

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2012.10.08

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/SE2011/050363 2011.03.30

(87)PCT国际申请的公布数据

W02011/123040 EN 2011.10.06

(73)专利权人 通用电气健康护理生物科学股份

公司

地址 瑞典乌普萨拉

(72)发明人 K.格鲍尔

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 肖日松 严志军

(51)Int.Cl.

B01J 47/14(2006.01)

B01D 15/18(2006.01)

G01N 30/28(2006.01)

G01N 30/46(2006.01)

审查员 李娟

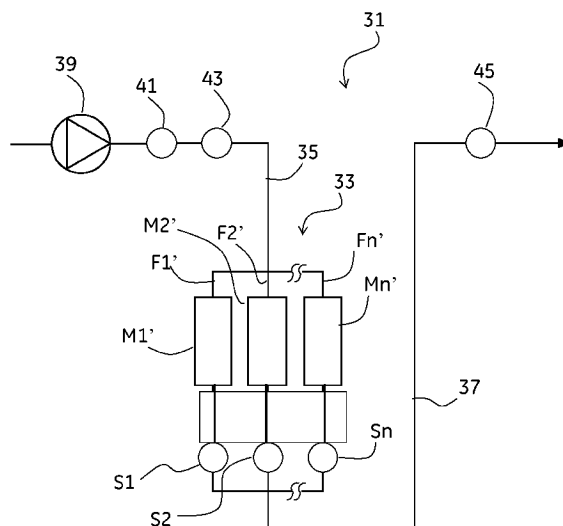
权利要求书1页 说明书3页 附图3页

(54)发明名称

并行分离系统

(57)摘要

一种在分离系统(31)中的方法,该分离系统(31)包括均包括分离模块(M1',M2',...Mn')的并行流体路径(F1',F2',...Fn')。根据本发明,所述方法包括如下步骤:将相同类型的传感器(S1,S2,...Sn)至少设置在除了一个并行流体路径之外的所述并行流体路径中的每一个中;利用并行流体路径中的所述传感器中的至少一个来测量特征流体特性;利用定位在分离系统(31)的出口中的系统传感器(45)可能地测量相同的特征流体特性;和比较测量的特征流体特性以评价和/或确认分离系统的性能。



1. 一种在分离系统(31)中的方法,所述分离系统(31)包括均包括分离模块(M1', M2', ..., Mn')的并行流体路径(F1', F2', ..., Fn'),所述方法包括如下步骤:

将相同类型的传感器(S1, S2, ..., Sn)至少设置在除了一个并行流体路径之外的所述并行流体路径中的每一个中;

利用所述并行流体路径中的所述传感器中的至少一个来测量特征流体特性;

利用定位在所述分离系统(31)的出口中的系统传感器(45)测量在系统水平上的相同的特征流体特性;和

比较利用所述传感器(S1, S2, ..., Sn)测量的特征流体特性与利用所述系统传感器(45)测量的在系统水平上的相同的特征流体特性,以评价和/或确认所述分离系统的性能。

2. 根据权利要求1所述的方法,其特征在于,所述分离系统的评价包括停留时间和/或色谱效率的测量。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其特征在于,进一步包括将来自所述流体路径中的一个中的至少一个传感器的传感器响应与所述系统传感器(45)的传感器响应比较。

4. 根据权利要求1或2所述的方法,其特征在于,所述特征流体特性具有如下类型:流体流率、浓度、力、温度、传导率、pH或光的吸收、反射或发射。

5. 根据权利要求4所述的方法,其特征在于,所述特征流体特性具有如下类型:UV吸收的测量。

6. 根据权利要求3所述的方法,其特征在于,所述传感器响应的比较为了确认、监测或者文件编制所述系统的性能而进行。

7. 一种分离系统,其包括许多并行流体路径(F1', F2', ..., Fn'),其中,每个并行流体路径包括分离模块(M1', M2', ..., Mn'),并且至少除了一个流体路径之外的所有流体路径包括相同类型的传感器(S1, S2, ..., Sn),所述分离系统进一步包括测量整个分离系统的相同类型的系统传感器(45)。

8. 根据权利要求7所述的分离系统,其特征在于,所述分离模块(M1', M2', ..., Mn')是一次性的。

9. 根据权利要求7或8所述的分离系统,其特征在于,所述传感器(S1, S2, ..., Sn)是一次性探测器。

并行分离系统

技术领域

[0001] 本发明涉及在分离系统中的方法,该分离系统包括均包括分离模块的并行流体路径,并且涉及包括许多并行流体路径的分离系统,其中,每个并行流体路径包括分离模块。

背景技术

[0002] 处于并行构造的诸如色谱柱或筒(cartridge)的分离模块的使用可能降低成本并且提高试验性和过程规模(pilot and process scale)生物制造中的灵活性。然而,存在与该构想相关的许多问题。问题中的一个问题是分离效率将由于并行组件中的单个模块上面的非均匀流而降低。

发明内容

[0003] 本发明的一个目的是解决在使两个或更多个分离模块并行地运转时出现的调整问题。

[0004] 该目的以根据权利要求1的方法和根据权利要求6的系统实现。因此,停留时间和色谱效率二者可在并行地运转时的每个单个模块上面测量。

[0005] 本发明的另一个目的是提供处于并行构造的分离系统,其满足并且超过质量系统的要求,该质量系统使用在活性药物组分、诊断、食物、药物产品和医疗装置的制造和试验中。用于这种质量系统的实例是“良好操作规范”或“GMP”,其概述可影响产品的质量的生产的方面。GMP中的基本原理例如是制造过程需要被清楚地限定和控制。所有关键过程需要验证以确保与规范一致和符合该规范。此外,记录将在制造期间人工地或通过仪器进行,并且这些记录应当使待追踪的批量的完整历史能够以可理解且可取得的形式保持。GMP例如在1938年的食品、药物及化妆品法案(21USC351)的第501(B)节下由管理机构(在美国由美国食品及药物管理局)执行。规章使用短语“现行良好操作规范”(CGMP)以描述这些准则。

[0006] 本发明的另一个目的是特别地满足在使用处于并行构造的分离系统时归入GMP的验证(validation)要求,诸如过程和清洁验证。

[0007] 本发明的另一个目的是特别地满足在使用处于并行构造的分离系统时归入GMP的确认(qualification)要求,诸如过程和设计确认(DQ)、组分确认(CQ)、安装确认(IQ)、操作确认(OQ)、过程确认(PQ)。

[0008] 本发明的又一个目的是特别地满足在使用处于并行构造的自动分离系统时归入GMP的文件编制(documentation)要求,并且尤其是提供满足并且超过验证和确认要求所需的电子数据和记录。

[0009] 在从属权利要求中描述本发明的又一些合适实施例。

附图说明

[0010] 图1示意性地示出了根据本发明的一个实施例的包括分离模块的并行组件的分离

系统。

[0011] 图2是根据本发明的一个实施例的本发明的方法的流程图。

[0012] 图3示出了用于根据图1中示出的实施例的一个实例的脉冲响应图表。

具体实施方式

[0013] 图1示意性地示出了根据本发明的一个实施例的包括分离模块 $M1'$, $M2'$, \dots , Mn' 的并行组件33的分离系统31。并行组件33包括许多并行流体路径 $F1'$, $F2'$, \dots , Fn' 。三个流体路径在此处被示出,但是它可为任何数量的并行流体路径。每个流体路径 $F1'$, $F2'$, \dots , Fn' 包括分离模块 $M1'$, $M2'$, \dots , Mn' 。分离系统31进一步包括进入并行组件33的入口流体路径35和离开并行组件33的出口流体路径37。入口流体路径35在该实施例中包括泵39、流量计41和压力传感器43。根据本发明,每个流体路径 $F1'$, $F2'$, \dots , Fn' 还包括传感器 $S1$, $S2$, \dots , Sn ,并且系统31中的出口流体路径37包括至少一个系统传感器45。传感器 $S1..Sn$ 适合于在使分离模块并行地运转时测量每个单个分离模块 $M1'$, $M2'$, \dots , Mn' 上面的停留时间和/或色谱效率,并且同时,这些特征还可借助于系统传感器45在系统水平上测量。因此,由系统传感器45测量的在系统水平上的总响应可与由传感器 $S1..Sn$ 测量的每个分离模块的单个响应比较。在本发明的可选实施例中,传感器 $S1, \dots, Sn$ 仅设置在除了一个流体路径之外的所有流体路径中。来自最后流体路径的传感器响应还可通过使用来自系统传感器的响应并且减去其他传感器响应而计算。合适地,这些传感器是测量特征流体特性的一次性探测器,其中,特征流体特性具有如下类型:流体流率、实例浓度、力、压力、温度、传导率、pH或光的吸收、反射或发射,例如UV吸收的测量。

[0014] 图2是根据本发明的一个实施例的本发明的方法的流程图。在下面按顺序描述步骤:

[0015] S1:在并行流体路径中利用所述传感器($S1, S2, \dots, Sn$)测量特征流体特性。可选地,利用所述传感器中的 $n-1$ 个传感器测量特征流体特性,测量系统水平上的特征流体特性并且计算最后流体路径中的特征流体特性。

[0016] S3:利用系统传感器(45)可能地测量相同的特征流体特性。

[0017] S5:比较测量的特征流体特性以评价和/或确认分离系统的性能。

[0018] 分离系统的评价可为停留时间和/或色谱效率的测量。特征流体特性可具有如下类型:流体流率、浓度、传导率或者光或能量的吸收、反射或消灭的变化。传感器响应的比较为了确认、监测或者文件编制系统的性能而进行。

[0019] 图3示出了用于根据图1中示出的实施例的一个实例的脉冲响应图表。在该实例中,存在三个流体路径 $F1'$, $F2'$, $F3'$ 和因此三个分离模块 $M1'$, $M2'$, $M3'$ 。指示为51的曲线示出了系统水平上(即,由系统传感器45测量)的实际响应。在此处,停留时间测量为通过曲线上面的积分计算的平均停留时间。在简化程序中,停留时间可从最大脉冲响应(波峰的最大高度)处的停留时间推导出。曲线的前置暗示,并行系统中的一个(或更多个)模块可偏离关于停留时间的额定响应,或者至少一个模块可具有示出过度前置的填充床效率。然而,总响应信号不单独给出关于单个模块的状态和曲线的前置的根本原因的详细信息。该信息可仅由来自单个模块的信号提供。指示为53的曲线示出以第一流体路径 $F1'$ 中的第一传感器 $S1$ 测量的实际响应。该实际响应因此是来自与系统的其他分离模块 $M2'$, $M3'$ 并行地运转时的

第一分离模块M1'的实际响应。指示为55的曲线示出以第二流体路径F2'中的第二传感器S2测量的实际响应。该实际响应因此是来自与系统的其他分离模块M1',M3'并行地运转时的第二分离模块M2'的实际响应。指示为57的曲线示出以第三流体路径F3'中的第三传感器S3测量的实际响应。该实际响应因此是来自与系统的其他分离模块M1',M2'并行地运转时的第三分离模块M3'的实际响应。对于在此处讨论的实例,所有分离模块具有对称形状的停留时间曲线,但是一个分离模块(第一分离模块M1')具有减小的平均停留时间。这分别揭示,用于该模块的液力阻力(hydraulic resistance)低于其他模块,并且实际流率高于其他模块。因此,子系统水平上的信号的评估给出并行组件的效率的全面理解。用于单个分离模块的性能以及用于并行组件的总性能(利用传感器45测量)的接受标准可在并行组件的安装时以及在过程之前和在整個过程中被设定和监测。对于色谱模块的并行组件,三个主要参数将被测量和评价:

[0020] a)与系统水平上的响应曲线中的平均停留时间相比的、用于并行组件中的每个模块的平均停留时间,

[0021] b)关于与系统水平上的用于响应曲线的波峰宽度相比的、用于并行组件中的每个模块的波峰宽度(谱带增宽)的色谱效率,和

[0022] c)与系统水平上的响应曲线中的对称相比的、用于并行组件中的每个模块的用于响应曲线的波峰对称。

[0023] 为了降低本发明中描述的为了控制和测量的系统的复杂性和成本,可使用多路传输(multiplexing)技术。多路传输技术允许来自或到控制系统的共同信号处理通道的组合使用,以便连续地到达和修改例如控制阀的位置。此外,多路传输技术分别允许到发送器或控制系统的传感器信息的连续或同时读取。在本发明中描述的流体线路的液力阻力的连续调节期间,多路传输原理尤其适合于建造控制系统。关于描述用于分离模块的性能监测的传感器信息的读取,由于将在柱模块和系统处监测的脉冲响应信号的相当缓慢的变化,故能够实现为离散传感器信号的连续且循环的读取的多路传输也是可适用的。

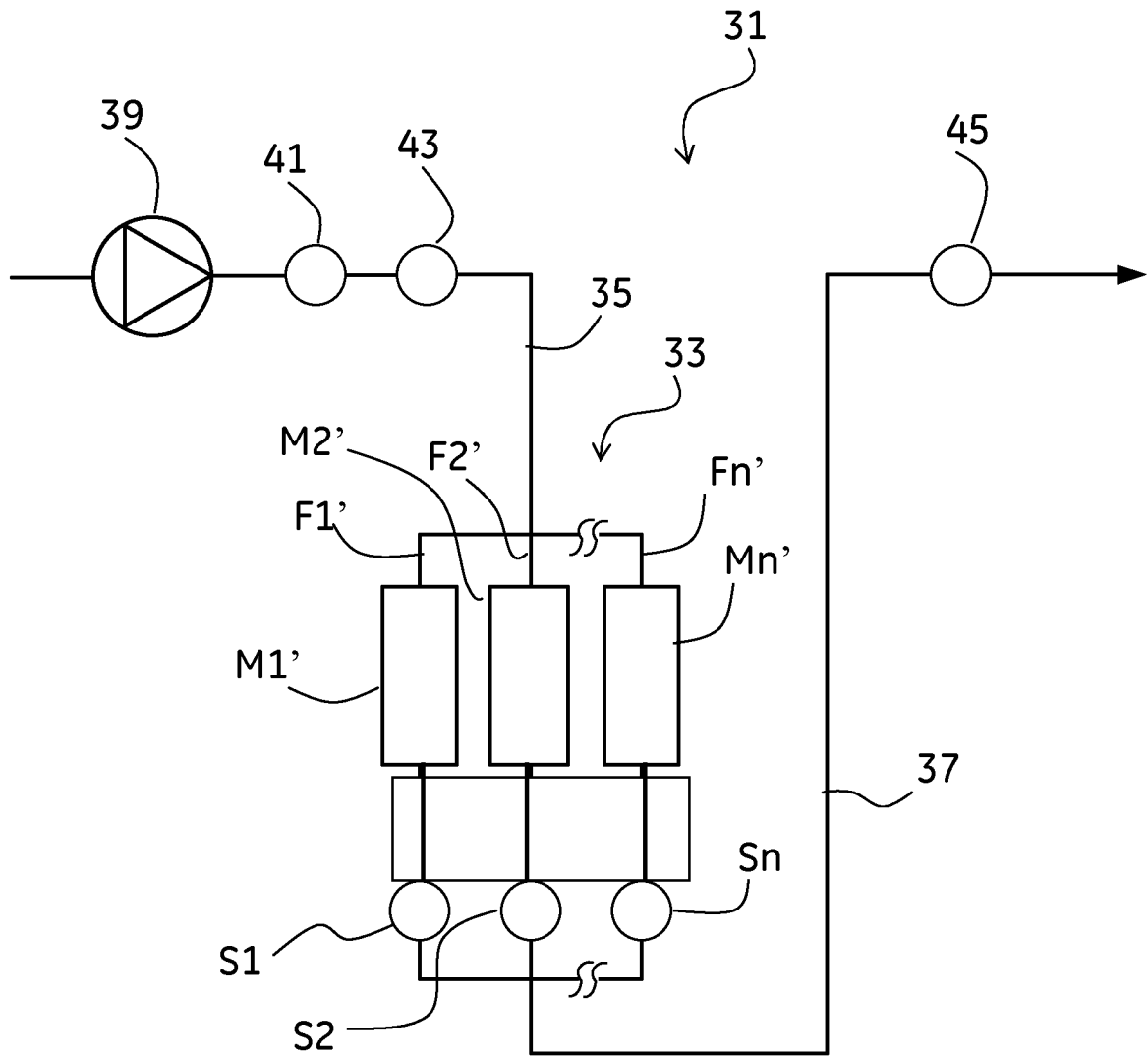


图 1

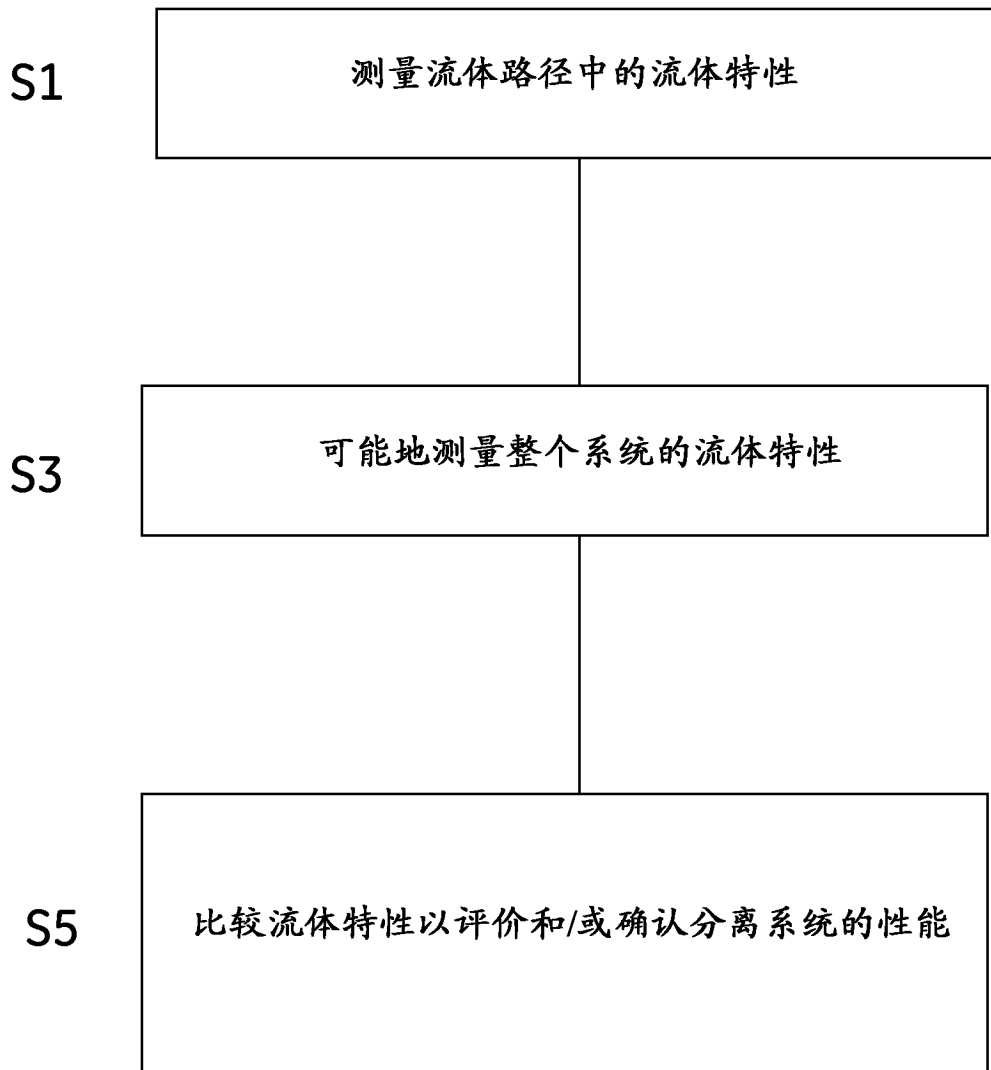


图 2

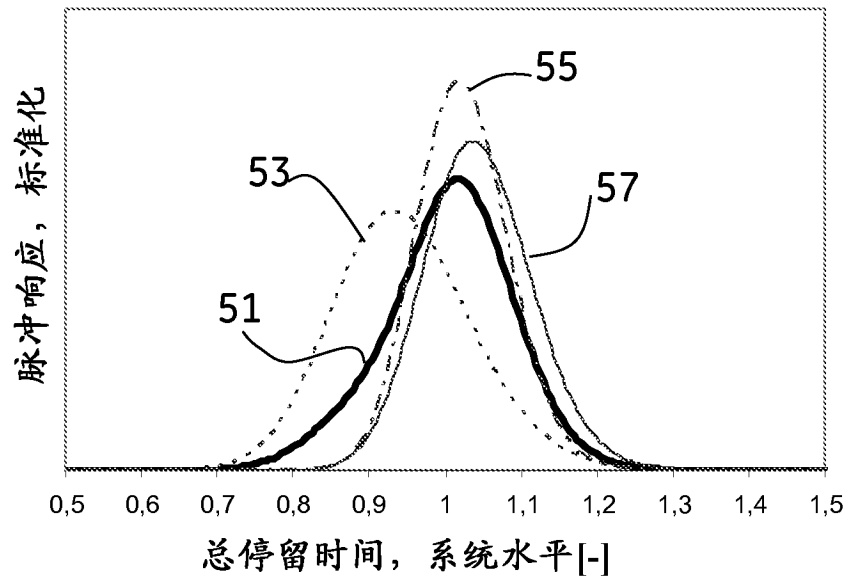


图 3