



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102549516 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 04

(21) 申请号 201080043190. 5

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22) 申请日 2010. 09. 23

代理人 柯广华 朱海煜

(30) 优先权数据

0950703-9 2009. 09. 25 SE

(51) Int. Cl.

G05D 11/02(2006. 01)

B01F 15/04(2006. 01)

G01N 30/34(2006. 01)

G05D 11/08(2006. 01)

B01D 15/16(2006. 01)

G01N 30/88(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 03. 23

(86) PCT申请的申请数据

PCT/SE2010/051023 2010. 09. 23

(87) PCT申请的公布数据

W02011/037530 EN 2011. 03. 31

(71) 申请人 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 T·布兰克 E·卡雷达诺

K·埃克斯特伦 J-E·利恩加

R·诺德贝格 M·彼得斯

G·罗德里戈 H·桑德格伦

L·斯塔克

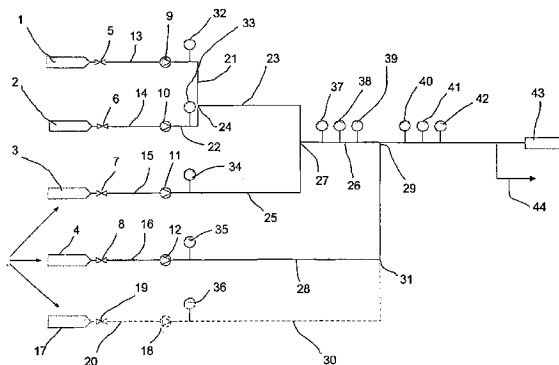
权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图 4 页

(54) 发明名称

用于液体混合物的制备的方法和系统

(57) 摘要

一种用于通过将至少两种不同组分储备溶液的液体流彼此混合来制备具有预定义特性的液体流的方法,包括如下步骤:通过在每种储备溶液中单独地感测与储备溶液的属性值相关联的至少一个特性来确定一种或多种储备溶液的选定属性值,并且基于所确定的一个或多个属性值,按给出期望的混合液体流的混合比率来混合储备溶液流。一种用于执行该方法,包括传感器装置和控制单元,其中控制单元布置成评估传感器装置感测的特性并提供获得具有预定义特性的混合液体流所需的储备溶液的相对比率。



1. 一种通过将至少两种不同组分储备溶液的液体流彼此混合来制备具有预定义特性的液体流的方法,包括如下步骤:

通过如下步骤来确定一种或多种所述储备溶液的选定属性值:在每个储备溶液流中单独地感测与所述储备溶液的所述属性值相关联的至少一个特性,以及

基于一个或多个所确定的属性值,按照给出所期望的混合液体流的混合比率混合所述储备溶液流。

2. 如权利要求 1 所述的方法,其包括验证每种感测的储备溶液的、所述确定的属性值位于允许为获得所述期望的混合液体流而使用的所述储备溶液流的预定混合比率的预定可接受范围内,并按所述预定混合比率来混合所述储备溶液流。

3. 如权利要求 1 所述的方法,其包括使用每种感测的储备溶液的一个或多个所述确定的属性值来计算提供所述期望的混合液体流的所述储备溶液流的混合比率,并按所计算的比率来混合所述储备溶液流。

4. 如权利要求 1、2 或 3 所述的方法,其中,所述确定的属性值是浓度。

5. 如前面权利要求中任一项所述的方法,其中,所述至少一种感测的特性选自导电率、pH、UV 和 NIR。

6. 如权利要求 5 所述的方法,其中,所述属性值是浓度且与所述属性值相关联的所述特性是导电率,以及其中所述浓度是通过导电率与浓度之间的预定关系根据所述导电率来确定的。

7. 如前面权利要求中任一项所述的方法,其中,所述混合液体流的所述预定义特性选自浓度、pH、离子强度和导电率。

8. 如前面权利要求中任一项所述的方法,其中,使用流量反馈控制来控制每种储备溶液的流量。

9. 如前面权利要求中任一项所述的方法,其中,所制备的液体流是具有预定义 pH 和离子强度的缓冲液。

10. 如权利要求 9 所述的方法,其中,混合酸、碱、盐和水的储备溶液。

11. 如权利要求 10 所述的方法,其中,(i) 所述酸是弱酸以及所述碱是弱碱或强碱,优选为弱碱;或(ii) 所述碱是弱碱,以及所述酸是弱酸或强酸,优选为弱酸。

12. 如前面权利要求中任一项所述的方法,其中,对至少一种储备溶液使用如权利要求 2 所述的方法,以及对至少一种储备溶液使用如权利要求 3 所述的方法。

13. 一种液体混合物制备系统,包括:

混合液体的至少一个出口和多个入口,每个入口连接到用于组分储备溶液的相应容器;

用于将每种储备溶液流馈送到相应入口的装置,

控制单元,其布置成控制经所述入口供给的储备溶液的相对比率以便在一个或多个所述出口处提供具有预定义特性的混合液体流,以及

能够感测每种储备溶液流的至少一个特性的传感器装置,

其中所述控制单元布置成评估所述传感器装置感测的所述特性并提供获得具有预定义特性的混合液体流所需的储备溶液的相对混合比率。

14. 如权利要求 13 所述的系统,其中,所述控制单元布置成检查每种感测的储备溶液

的确定的属性值位于允许为获得期望的混合液体流而使用的预定配方的混合比率的可接受范围内。

15. 如权利要求 13 所述的系统,其中,所述控制单元布置成根据每种感测的储备溶液的一个或多个所述确定的属性值来计算提供期望的混合液体流的所述储备溶液流的混合比率。

16. 如权利要求 13、14 或 15 所述的液体混合物制备系统,包括:液体入口和出口、馈送装置和传感器装置的至少两组布置。

17. 一种分离系统,包括如权利要求 13 至 16 中任一项所述的液体混合物制备系统。

18. 如权利要求 15 所述的分离系统,其包括液相色谱分析系统和过滤系统的至少其中之一。

用于液体混合物的制备的方法和系统

技术领域

[0001] 本发明涉及液体混合物的制备,并且更具体地说,涉及具有预定义特性的液体混合物的制备。

背景技术

[0002] 在许多情况中,获取精确已知成分和/或其他特性(如 pH、离子强度、粘度、密度等)的液体是重要的。进一步地,通常液体成分不仅应在每个时刻精确已知和受控,而且还应以精确和受控方式随时间变化。

[0003] 往往通过将两种或两种以上液体彼此混合或掺合、典型地使用掺合系统(往往是现场掺合系统)来获得此类液体,掺合系统可以提供等浓度掺合模式和梯度掺合模式(步进梯度和线性梯度)。

[0004] 其中液体的成分是最重要的一个应用是在液相色谱分析领域中,当采用具有指定的 pH 以及可选地还有指定的离子强度的缓冲液时,洗脱液的 pH 和离子强度是控制色谱分析中蛋白质分离(例如,离子交换树脂)的选择性的两个最重要的参数。另一种此类应用是过滤。

[0005] US 2008/0279038A1 公开了一种用于使用连续的操作模式掺合三种液体(料液以及第一调整液和第二调整液)的掺合系统。料液是例如水,而调整液可以分别是盐浓缩溶液和乙醇。在重复循环回路中混合这些液体。通过与控制系统的阀和泵的系统控制器通信的导电率传感器感测重复循环的溶液的导电率。近红外线(NIR)传感器检测乙醇浓度。当达到了目标导电率和乙醇浓度水平时,将回路的输出输送到过程。盐浓缩溶液和乙醇添加速率持续地基于来自导电率传感器和 NIR 传感器的反馈控制。

[0006] 液体掺合的一种不同方法是典型地使用适合的算法确定掺合液体以获得具有预定义特性的期望液体混合物的精确相对组分比例或比率,然后通过计量系统按预定比率馈送不同液体来产生液体混合物流。

[0007] US 6,221,250B1 公开了一种用于液相色谱分析的设备,其包括能够将一个或多个缓冲物质的洗脱液、酸或碱、(可选的)盐和溶剂馈送到色谱分析的分离装置中的联机计量装置,其中该计量装置通过使用 Debye-Hückel 公式的近似来计算获得给定盐浓度的选定 pH 的洗脱液所需的组分的相对比例。这通过迭代过程来实现,其中以将液体混合物中的 pH 与离子强度的相互关系纳入考虑的方式来相伴地改变不同组分。

[0008] 但是,与使用此类近似的其他方法类似,使用的 Debye-Hückel 公式的近似在缓冲液和/或盐的较高浓度时遭受精度差的问题。

[0009] 标题为“液体混合物的制备(Preparation of liquid mixtures)”的 PCT 申请号 PCT/SE2009/050399 中公开了一种克服上述缺陷的计算相对组分比例的发展。提供了一种混合器控制单元以使用 Debye-Hückel 的公式来控制相对组分比例,其中将 Debye-Hückel 公式中的离子大小 α 确定为对液体混合物的离子强度给予贡献的所有物质的加权平均离子大小,其中将每种物质的离子强度用作加权参数。在优选为计算机实现的此改进型方法

中,首先计算精确的成分,然后在单个步骤中制备液体混合物,典型为缓冲液。在一个实施例中,在连续过程中以管线内方式获得缓冲液定义。

[0010] 但是,基于组分比例的计算的上述方法的缺点在于,必须在使用时知道储备溶液的精确浓度和 / 或其他特性。

[0011] 本发明的目的在于提供一种用于制备具有预定义特性的液体混合物流的改进型方法,并且其可方便地自动化(如计算机实现)。

发明内容

[0012] 根据本发明,上述目的以及其他目的和优点通过如下步骤来实现:在混合储备溶液之前,单独地使每种储备溶液流经受储备溶液的特性的测量,该特性可以直接或间接用于确定混合比率。然后(i)对测量值进行评估以检查或验证对于储备溶液获得的测量值或由此推导的值是否处在允许根据要使用的预定配方的混合比率的可接受预设极限内(即,足够地精确),和 / 或(ii)使用这些测量值来计算用于产生期望的液体混合物流的储备溶液流的适合混合比率。

[0013] 在其最广义方面中,本发明因此提供了一种通过将至少两种不同组分储备溶液的液体流彼此混合来制备具有预定义特性的液体流的方法,该方法包括如下步骤:通过单独地在每种储备溶液流中感测与储备溶液的属性值相关联的至少一个特性来确定一种或多种储备溶液的选定属性值,并且基于所确定的一个或多个属性值,按给出期望的混合液体流的混合比率来混合储备溶液流。

[0014] 在本发明的此方面的一个实施例中,该方法包括验证每种感测的储备溶液中确定的属性值位于允许为获得期望的混合液体流而使用的储备溶液流的预定混合比率的预定可接受范围内,然后按预定混合比率来混合这些储备溶液流。

[0015] 在本发明的此方面的另一个实施例中,该方法包括使用每种感测的储备溶液的一个或多个确定的属性值来计算提供期望的混合液体流的储备溶液流的混合比率,并按计算的比率混合储备溶液流。

[0016] 混合液体流的预定义特性典型选自浓度、pH和离子强度,所确定的属性值优选地是浓度。

[0017] 对于许多应用,感测的特性选自导电率、pH、紫外线(UV)吸收和近红外线(NIR)吸收率。

[0018] 在优选实施例中,该属性值是浓度,与属性值相关联的特性是导电率,并且该浓度是通过导电率与浓度之间的预定关系根据导电率来确定的。

[0019] 在另一个方面中,本发明提供了一种液体混合物制备系统,其包括(i)混合液体的至少一个出口和多个入口,每个入口连接到用于组分储备溶液的相应容器;(ii)用于将每种储备溶液流馈送到相应入口的装置;(iii)布置成控制经入口供给的储备溶液的相对比率以便在一个或多个出口处提供具有预定义特性的混合液体流的控制单元;以及(iv)能够感测每种储备溶液流的至少一个特性的传感器装置,其中该控制单元布置成评估传感器装置感测的特性并提供获得具有预定义特性的混合液体流所需的储备溶液的相对混合比率。

[0020] 在再一个方面中,本发明提供了一种包括根据上文的第二方面的液体混合物制备

系统的分离系统。

[0021] 在一优选实施例中,这种分离系统包括液相色谱分析系统和过滤系统的至少其中之一。

[0022] 在从属权利要求中阐述了本发明的进一步的优选实施例。

[0023] 通过参考下文详细描述和附图将获得对本发明及其进一步特征和优点的更全面的理解。

附图说明

[0024] 图 1 是可以在本发明的方法中使用的液体掺合系统的示意图。

[0025] 图 2 是示出根据本发明方法的一个实施例中不同步骤的示意框图。

[0026] 图 3 是示出根据本发明方法的另一个实施例中不同步骤的示意框图。

[0027] 图 4 是示出分别在以两种不同流速混合两种液体流期间总流量、pH 和导电率的变化的一组图形。

具体实施方式

[0028] 正如上文提到的,本发明涉及用于提供具有预定义特性的液体流的改进型方法和系统。简言之,通过将来自两种或两种以上组分储备溶液的液体流按已知或确定的(如计算的)比例或比率组合以提供期望的成分和特性的液体来制备期望的液体流。在执行混合比率确定之前,对相应储备溶液流自动地确定要混合的每种储备溶液的精确成分和/或其他特性,然后使用所确定的值来检查储备溶液对于根据预定的配方或要调整的需求进行混合是可接受的;或使用所确定的值来计算对于获得期望的液体流的储备溶液的必要混合比率。

[0029] 虽然该方法和系统一般可应用于用在多种目的的液体混合物流(包括等浓度和梯度液体混合物)的制备,但是下文的详细描述(仅通过举例而非任何限制)将主要涉及液相色谱分析和过滤的领域,其中液体混合物的 pH 和/或离子强度是具体关注所在。在进一步描述本发明之前,将大致描述 pH 和离子强度特性。

[0030] pH 和 pH 控制

[0031] pH 值描述溶液中酸性度,并且定义为氢离子(或质子)的活性的负对数。大多数生物过程受 pH 变化的影响,其原因是 pH 影响分子级的相互作用和分子构象。出于相同的原因,可以使用 pH 中的变化来控制例如在生物医药(如单克隆抗体)的制造中的色谱分析过程。例如,pH 是对于单克隆抗体和蛋白质 A 色谱分析介质之间的相互作用的关键参数。

[0032] pH 控制的关键是缓冲液。缓冲液是能够接受或提供氢离子的一种类型的分子。通过将大量此类分子添加到溶液,可以通过与氢或氢氧基离子的量成函数关系地有效降低 pH 变化速率来获得 pH 控制。此“缓冲液容量”与缓冲液浓度成比例。通过有意地将两种不同质子化状态中的缓冲液分子组合来控制 pH 也是可能的。因为目视化学试剂必须是电中性的,所以可以通过存在适合量的反离子来将用作缓冲液的工作物(work)强制为不同的质子化状态。这可以通过例如将“弱酸”与对应的弱碱组合来获得。出于环境或对人安全的原因,优选将弱酸与强碱(如 NaOH)或弱碱与强酸(如 HCl)组合。

[0033] 缓冲剂的关键参数是其 pK_a 值,这是 50% 的缓冲液分子处于两种不同质子化状态

中时的 pH 值。如磷酸盐和柠檬酸盐的一些缓冲物质具有若干 pK_a 值（多质子缓冲液）。当例如通过向缓冲液添加盐而导电率提高时，制剂（substance）的 pK_a 值可能显著移位。可以使用不同缓冲液系统在不同盐浓度下的此类移位的量值的知识以用于精确的 pH 控制。

[0034] 离子强度（或导电率）

[0035] 因为缓冲剂是弱电解质，所以没有简单的模型可以与作为浓度函数的导电率相关联。对缓冲液导电率的贡献源于对应于不同质子化步骤的不同组分。不同状态的精确比例取决于平衡，并且因此随 pH 等而变化。对导电率的重要贡献来源于强电解质，例如 Na^+ 离子和 Cl^- 离子，尤其是在较高盐浓度下。导电率控制是重要的，因为导电率（或离子强度）还可能影响分子间相互作用，并因此可以用于控制生物医药制造的色谱分析过程，尤其那些使用离子交换色谱分析或疏水相互作用色谱分析进行的色谱分析过程。添加如 NaCl 或 Na_2SO_4 的盐对于增加溶液的导电率是具有成本效率的方式。导电率也是溶液浓度的好的测量方式，即使二者之间的关系并不是无足轻重的。可以使用例如根据经验获得的此关系的知识来确定浓度或储备溶液是否正确。

[0036] 现在转到本发明，图 1 以示意图形式示出根据本发明的方法可用于制备缓冲液或具有预定义特性（例如在色谱分析中使用）的其他液体的掺合系统或布置。

[0037] 该掺合系统包括用于从对应的容器或罐体（未示出）供给并预定在系统中混合的储备溶液或储备料液（feedstock）的多个入口，本文为四个入口 1-4。（为了简明，相同引用数字 1-4 还用于对应的储备溶液）。储备料液入口 1-4 经过阀 5-8、通过导管 13-16 连接到相应的泵 9-12。17 处指示可选的储备料液入口，其经阀 19 和导管 20 连接到泵 18。

[0038] 泵 9 和 10 的出口经导管 21 和 22 在 T 形接头 24 处耦合到导管 23。泵 11 的出口连接到导管 25，导管 25 与导管 23 一起在 T 形接头 27 处耦合到导管 26。

[0039] 泵 12 的出口连接到导管 28，导管 28 在 T 形接头 29 处结合导管 26。可选的泵 18 的出口经过导管 30、在 T 形接头 31 处耦合到导管 28。

[0040] 在每个泵 9-12 的下游其相应流出导管 21、22、25、28 和 30 中提供管线内流量传感器 32-36。

[0041] 导管 26 提供有用于感测不同的期望液体特性的第一组和第二组管线内传感器，第一组位于 T 形接头 29 的上游而第二组位于 T 形接头 29 的下游。在图示的情况中，第一传感器组和第二传感器组分别各包括三个传感器 37-39 和 40-42。例如，传感器 37 和 40 可以是导电率传感器，传感器 38 和 41 可以是 UV（或近红外线）传感器，以及传感器 39 和 42 可以是 pH 传感器。

[0042] 取决于流容积和速率，这些泵可以选自例如蠕动泵、活塞泵和隔膜泵。典型地，使用隔膜泵。

[0043] 当掺合经不同入口 1-4（和 17）供给的储备料液时，来自入口 1 和 2 的储备料液流首先经 T 形接头 24 混合，然后在 T 形接头 27 处将导管 23 中的所得流与导管 25 中来自入口 3 的储备料液的流混合。最后，在 T 形接头 29 处将导管 26 中的所得流与导管 28 中来自入口 4 的储备料液流混合，以在出口 43 处提供期望的液体混合物，如缓冲液。可选地，如图 1 的 44 处所指示的，可以提供多于一个的出口。

[0044] 图示的掺合系统配置仅是示例，并且本领域技术人员当然可能且容易地显见到多种其他系统配置。这涉及例如导管配置以及用于引起液体流的装置。虽然图示的情况中使

用泵来驱动液体,但是可以使用其他装置来进行液体馈送,如(例如,泵示出的)吸力或施压的液体罐。

[0045] 使用图 1 所示和上文描述的的系统,可以将两种、三种、四种或可选的更多种不同储备料液掺合以形成具有预定义特性的液体混合物。要掺合的不同储备料液的相对比例典型地是根据预定配方(即,预设混合比率)获得的,该预定配方已知如果根据按该配方的比例掺合储备料液,则产生期望的液体混合物。通过流传感器 32、33、34、35(和 36)感测不同的储备料液流,并将传感器信号馈送到适合的控制装置(未示出),该控制装置调整相应的泵 9-12 来提供储备料液流的期望的混合比率。这可以称为“流反馈控制”。

[0046] 例如,为了制备具有期望的离子强度和 pH 的缓冲液,供给到入口 1 的储备料液可以是水(典型地为用于注射的水-WFI),供给到入口 2 的储备料液可以是盐溶液(典型地为氯化钠或硫酸铵),供给到入口 3 的储备料液可以是酸性缓冲剂,以及供给到入口 4 的储备料液可以是碱性缓冲剂。

[0047] 混合不同储备料液的这种次序仅是示例,并且此次序可以尤其取决于液体彼此的可混性、物质可溶性等而有所变化。

[0048] 可选地,可以对每个入口 1-4(和 17)提供若干不同的储备料液罐。例如,参考上文的示例,可以对于入口 2 提供具有不同盐(或盐混合物)溶液和/或不同盐浓度下的盐溶液的若干罐。同样地,可以对于入口 3 提供包含不同酸性缓冲剂和/或不同浓度下的一种缓冲剂的若干罐,并且对于入口 4 处的碱性缓冲剂的供给以此类推。

[0049] 正如上文提到的,可以由(i)弱酸与弱碱或(ii)弱酸与强碱或弱碱与强酸来制备缓冲液。优选地,缓冲液组分属性不应在相关范围中的两个不同浓度下呈现相同的值。

[0050] 可以使用液体掺合系统产生的示范缓冲液包括磷酸盐、醋酸盐、柠檬酸盐、三氨基甲烷盐酸和二重三氨基甲烷盐酸(bis-tris)缓冲液等。

[0051] 备选地,可以对入口 3、4 和 17 的其中一个或多个供给酸性和/或碱性以外的有机溶剂。此类示范溶剂包括甲醇、乙醇和乙腈。

[0052] 为了根据已知浓度和可选地已知 pH 和/或离子强度的储备料液计算用于制备具有期望 pH 的含盐液体混合物(例如色谱分析缓冲液)的掺合配方,如上文提到的将混合物的离子强度与 pH 的相互关系纳入考虑是必需的。

[0053] 对于较低浓度的缓冲液和/或盐,可以使用美国专利号 6,221,250(其完整公开通过引入并入本文)中描述的方法和设备,其基于使用 Debye-Hückel 的修改公式来确定组分的可变比例的迭代计算过程,以及其中使用 Debye-Hückel 公式中的离子大小参数的近似。以将混合物的 pH 与离子强度的相互关系纳入考虑的方式使得组分的比例相伴地变化,以在每个瞬时获取混合物的预选择的 pH。

[0054] 国际申请 PCT/SE2009/050399,标题为“液体混合物的制备(Preparation of liquid mixtures)”(其全面公开通过引用并入本文)中描述了还能够用于高缓冲液和盐浓度的该方法和设备的改进。此处使用 Debye-Hückel 公式来确定相对组分比例:

[0055]

$$(-\log \phi = (AZ^2 I^{0.5}) / (1 + 0.33 * 10^8 \alpha I^{0.5}))$$

[0056] 其中 A 是常量或温度相关参数 ~ 0.51 (A 可以精确地计算为 $A = 0.4918 + 0.0007 * T + 0.000004 * T^2$,其中 T 是以摄氏度为单位的温度),Z 是离子电荷,以及数

量为 α - 水合离子的半径（以 Å 为单位）是“正离子或负离子的平均到达距离”（在 Debye 和 Hückel 的原文献中），

[0057] 以及将 Debye-Hückel 公式中的离子大小参数 \underline{a} 确定为对液体混合物的离子强度有贡献的所有物质的加权平均离子大小，以及其中使用每种物质的离子强度作为加权参数。更具体地说，将 Debye-Hückel 公式的离子大小参数 \underline{a} 确定为

$$[0058] \quad \underline{a} = \frac{\sum I_i a_i}{I}$$

[0059] 其中 I_i 是离子强度，以及 \underline{a}_i 是物质 i 的离子大小参数，以及 I 是总离子强度。

[0060] 许多时候，Debye-Hückel 公式中的离子大小参数可以近似为 $\alpha = 0.5 * (\text{mass})^{1/3} + \text{shell}$ ，其中“shell”对于带正电荷的离子物质典型地固定为范围 3.8-4.2 中的值，如 4.0；以及对于带负电荷的离子物质典型地固定为 0-0.2 中的值，例如 0。

[0061] 用于确定混合比率的迭代过程包括 (i) 确定相对组分比例，其中根据物质之间的预定义分布对这些物质确定液体混合物的预定义离子强度；(ii) 基于 (i) 中确定的相对组分比例，计算混合物中每种物质的离子强度；(iii) 将 (ii) 中计算的离子强度纳入考虑来确定一组新的相对组分比例，以及 (iv) 重复步骤 (ii) 和 (iii)，直到满足预定的收敛准则为止。

[0062] 当然还可以使用能够提供精确混合比率的任何其他方法。

[0063] 使用图 1 所示的系统和适合的控制系統，可以将用于获得期望的液体混合物的配方（即，混合比率）编程到控制装置中，控制装置例如可以包括计算机装置和专用的软件，然后该控制装置将使用每个泵流出中的流量传感器的反馈（即，流量反馈控制）来调整不同储备料液的流来获得这些流的要求的相对比例。

[0064] 还可以使用传感器 40-42 来监视导管 26 中的液体流的期望特性是正确且稳定的，以及可以将该控制系统布置成指示其中的任何偏离，以便可以可选地停止出口 43（和 44）处从导管 26 的液体流出。备选地或附加地，可以使用来自传感器的反馈以进行液体流成分（即，混合比率）的精细调整。

[0065] 为了控制用于色谱分析系统的缓冲液或其他液体的制备，可以使用用于控制色谱分析系统的软件（如果有的话）。此类示范软件是 Unicorn™ 控制系统（GE Healthcare Bio-Sciences AB, Uppsala, 瑞典），该控制系统基于作为该控制系统的组成部分的控制器和具有计算机图形用户界面的 I/O 接口。

[0066] 储备溶液可以手工制备或由其他装置来提供。然而，出于多种原因，制备的储备溶液的实际组分浓度与预计或预想的浓度不同。例如，可能因错误未正确地遵循制备的配方，储存期间储备溶液可能已变化，非搅动罐中的储备溶液可能呈现一种或多种组分的梯度等。

[0067] 为了确保在确定混合比率时使用正确（或足够精确的）浓度（或其他特性）的储备溶液，在混合储备溶液之前单独地对每种储备溶液流执行测量。

[0068] 图 2 和图 3 以流程图形式示出本发明方法的两个备选实施例，其包括储备溶液特性的检查或测量。现在描述将应用于图 1 所示的系统的、用于根据各实施例制备具有预定义特性的液体混合物的不同步骤。仅为了说明而非限制，假定应该由 (i) 酸、(ii) 碱、(iii) 盐和 (iv) 水的预定义储备溶液来制备具有期望的离子强度和 pH 的缓冲液。

[0069] 对于预定义的储备溶液,该控制系统典型地通过使用上文描述的配方或适合的算法,编程为或确定其中为获得期望的液体混合物(缓冲液)而混合储备溶液所必须依据的相对比例。然后使用这些数据来为图 1 中的系统中的泵等设置控制参数。

[0070] 在第一实施例中,如图 2 中大致图示的,使用对储备溶液流的测量来确定不同储备溶液的浓度是否在可接受的预定范围内,即,是否在对于使用现有配方中给出的储备溶液的混合比率视为可接受的预设极限内。执行如下步骤。

[0071] A. 根据预定处方(formulas)制备(例如,通过手工方式)储备溶液(缓冲液组分)。参考图 1,因此假定入口 1 的储备溶液是水,入口 2 的储备溶液是盐溶液,入口 3 的储备溶液是酸性缓冲液物质以及入口 4 的储备溶液是碱性缓冲液物质。

[0072] B. 在开始实际的混合过程之前,对每种储备溶液执行自动测量以检查其实际是否具有假定的浓度和/或其他特性。一般来说,可以通过导电率测量使用预先制作的图形来测量缓冲液和盐溶液的浓度,该预先制作的图形将导电率绘制为储备溶液的浓度的函数。备选地,可以通过 UV 或 NIR 测量来测量浓度。

[0073] 确切地说,参考图 1,该控制系统顺序地激活每个泵 9-12 以将每种储备溶液 1-4 的流泵入导管 26,通过传感器组 40-42 的传感器感测每种储备溶液的一种或可选地多种特性。例如,可以由导电率传感器 40 对储备溶液 1(水)和 2(盐溶液)测量导电率,而可以通过导电率传感器 40 和 pH 传感器 42 测量储备溶液 3(酸)和 4(碱)的导电率和/或 pH。如果使用包含有机溶剂的储备溶液,则可以通过 UV 传感器 41 来测量其浓度。

[0074] C. 将对储备溶液的相应测量的传感器数据馈送到控制系统,在将导电率数据转换成浓度之后是有关的情况下,控制系统评估这些数据以提供每种储备溶液的特性的正确值(correct value),然后确定所获得的值是否在对于根据预定浓度的储备溶液的混合比率的现有配方制备期望的缓冲液视为可接受的预设极限内。

[0075] D. 如果所确定的储备溶液的一个或多个正确值在该设置的极限外,则调整正讨论的储备溶液或制备新储备溶液,然后对该储备溶液重复上文的步骤 A-C。

[0076] E. 如果所确定的储备溶液的一个或多个正确值在设置的极限内,则该控制系统激活图 1 的系统的阀和泵以按相对比例或比率混合储备溶液流,这将在 43 处从导管 26 提供由具有预定义 pH 和离子强度的期望缓冲液的流出。可以经来自流量传感器的反馈通过控制泵和/或阀来实现流量控制,正如本领域中惯常使用的。

[0077] 在备选实施例中,如图 3 所示,使用对储备溶液流测量的结果来根据公式或计算配方以据此计算混合比率。执行如下步骤。

[0078] A. 此步骤与上文描述的图 2 中的实施例相同,即提供缓冲液组分的储备溶液。

[0079] B. 此步骤与上文描述的图 2 中的实施例相同,即对储备溶液的流执行储备溶液特性的测量。

[0080] C. 将对储备溶液的相应测量的传感器数据馈送到该控制系统,在将导电率数据转换成浓度之后是有关的情况下,控制系统评估这些数据以提供每种储备溶液的特性的正确值。

[0081] D. 控制系统然后根据所确定的正确值,例如使用预定的公式或计算配方来自动计算获得具有期望的特性的缓冲液所必需的混合比率。

[0082] E. 该控制系统然后激活图 1 中的系统的阀和泵以按计算的相对比例或比率来混

合储备溶液流,这将在 43 处从导管 26 提供由具有预定义 pH 和离子强度的期望缓冲液组成的流出。

[0083] 可选地,可以将上述两种备选方法混合,即,可以对于一种或多种储备溶液使用第一备选(图 2),以及可以对于余下的储备溶液使用第二备选(图 3)。

[0084] 在变型的方法中,可以基于假定的储备溶液属性值计算初步混合比率,然后使用基于传感器的值来将初步混合比率调整到最终混合比率。

[0085] 正如上文提到的,传感器 40-42(和可选的 37-39)将监视产生的缓冲液流并指示与液体流的期望特性的任何偏离,以及如果期望的话,该控制系统可以布置成通过反馈控制对例如温度和盐浓度上的变化进行补偿。

[0086] 可选地,可提供传感器持续监视储备溶液特性和更新混合比率。

[0087] 在至少一些情况中,可能期望使用上述类型的多个掺合系统,即两个或两个以上掺合模块以允许例如在色谱分析中,在第一掺合模块提供第一液体混合物流的同时,能够准备第二掺合模块来提供第二液体混合物流以使之在要使用液体混合物时基本无任何间断地进行供给。

[0088] 本发明的掺合方法和系统及上文描述的其实例,可有优势地用于以管线内方式将缓冲液和其他液体传递到与本发明伴随提交的、申请人的共同未决申请“分离系统和方法”中公开的类型分离系统。

[0089] 在下文示例中,将描述缓冲液的制备。

[0090] 示例

[0091] 制备 30mM 磷酸盐缓冲液, pH 6,5

[0092] 提供 Na_2HPO_4 和 NaH_2PO_4 的 0.4M 储备溶液。基本如上文进一步描述的,使用有专利的算法(GE Healthcare Bio-Sciences AB,Uppsala,瑞典),通过将由于离子强度所导致的 pK_a 值的移位纳入考虑来求解平衡公式,计算混合比率。

[0093] 然后使用基本对应于图 1 中的系统(使用隔膜泵)的液体掺合系统分别按两种不同流速 600L/h 和 280L/h 制备期望的缓冲液的液体流,其具有编程到控制系统(Unicorn™)中的混合比率。持续地监视所制备的缓冲液的流量、导电率和 pH。图 4 中示出结果,其中曲线 a 是组合的流,曲线 b 是 pH,以及曲线 c 是导电率。正如从这些图形显见到的,在短时间内对于两种流速均获得产生具有期望 pH 和导电率的稳定缓冲液流的高效混合。

[0094] 本发明不限于上述优选实施例。可以使用多种备选、修改和等效物。因此,上文的实施例不应视为限制本发明的范围,本发明的范围由所附权利要求限定。

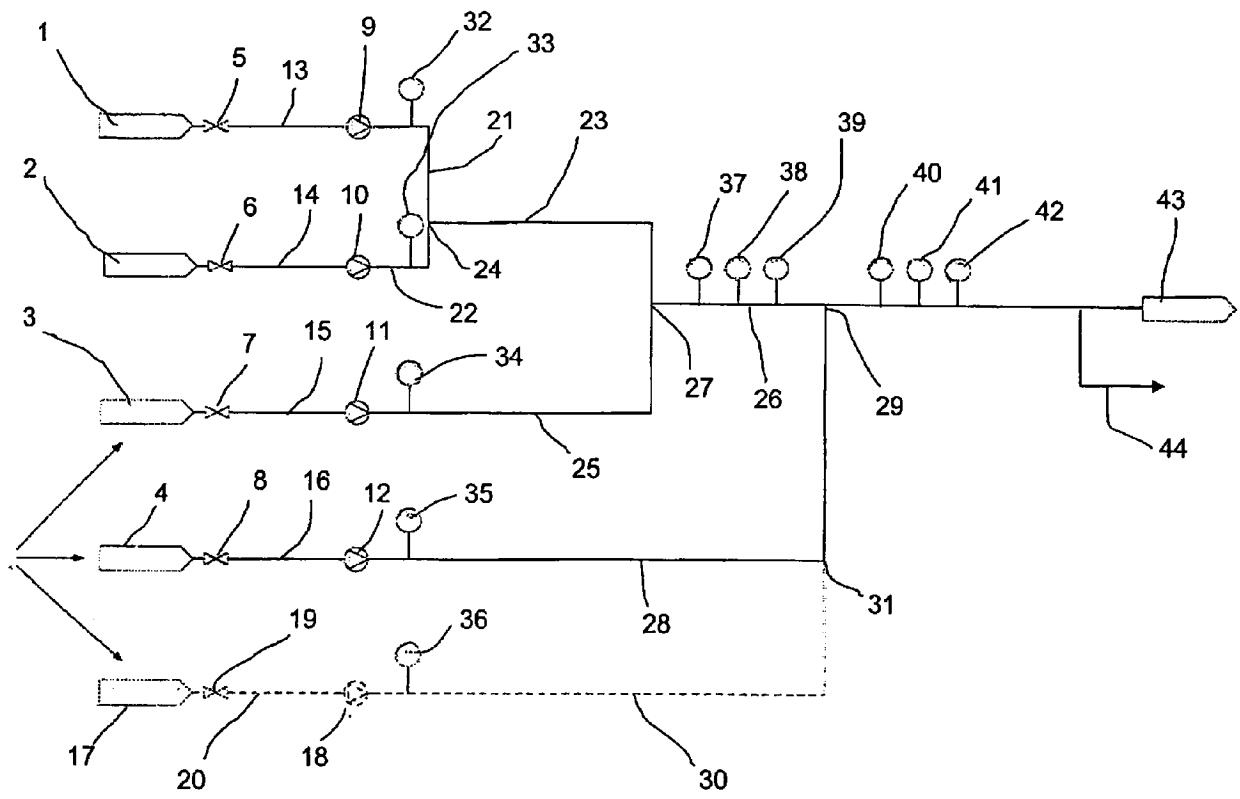


图 1

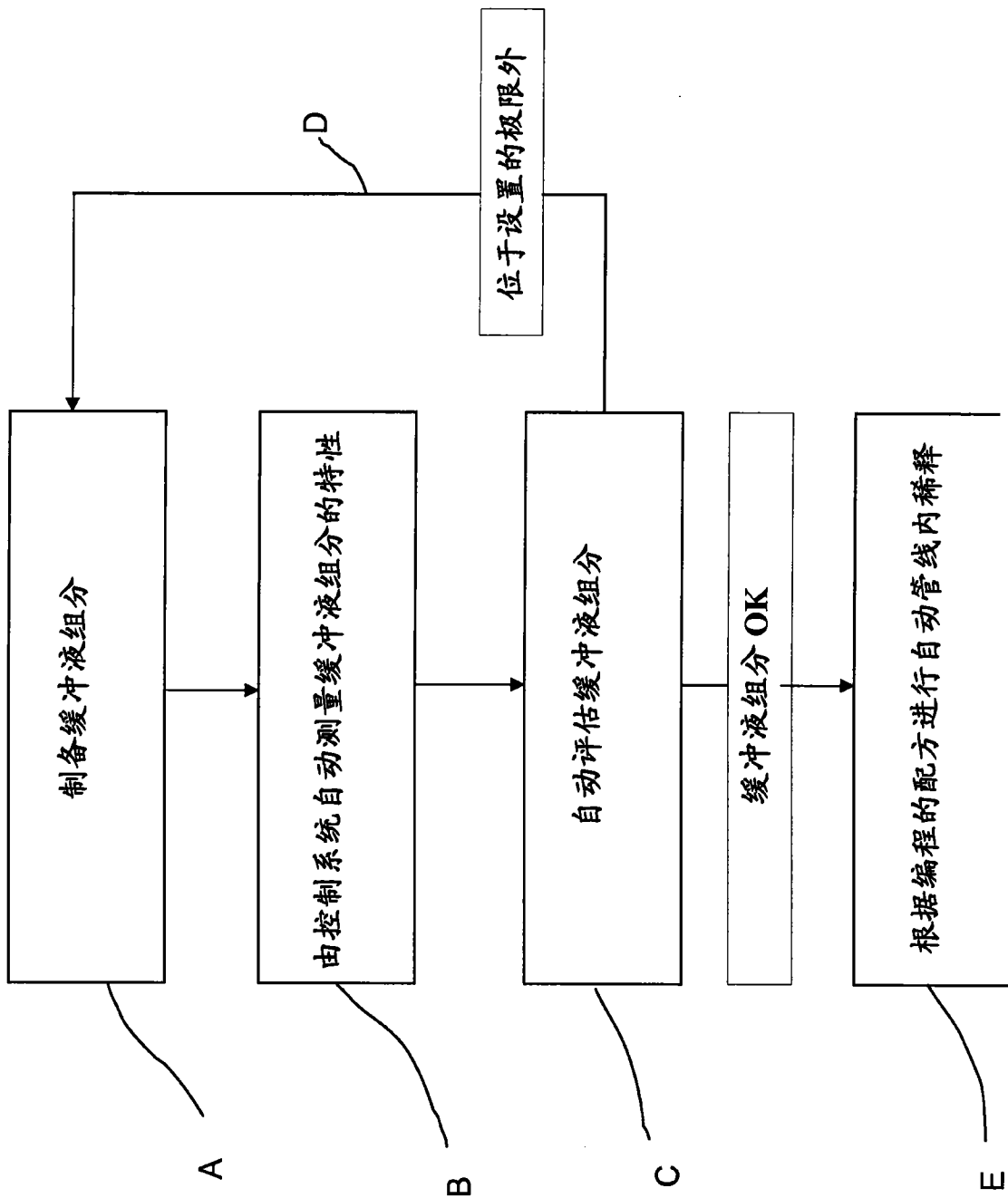


图 2

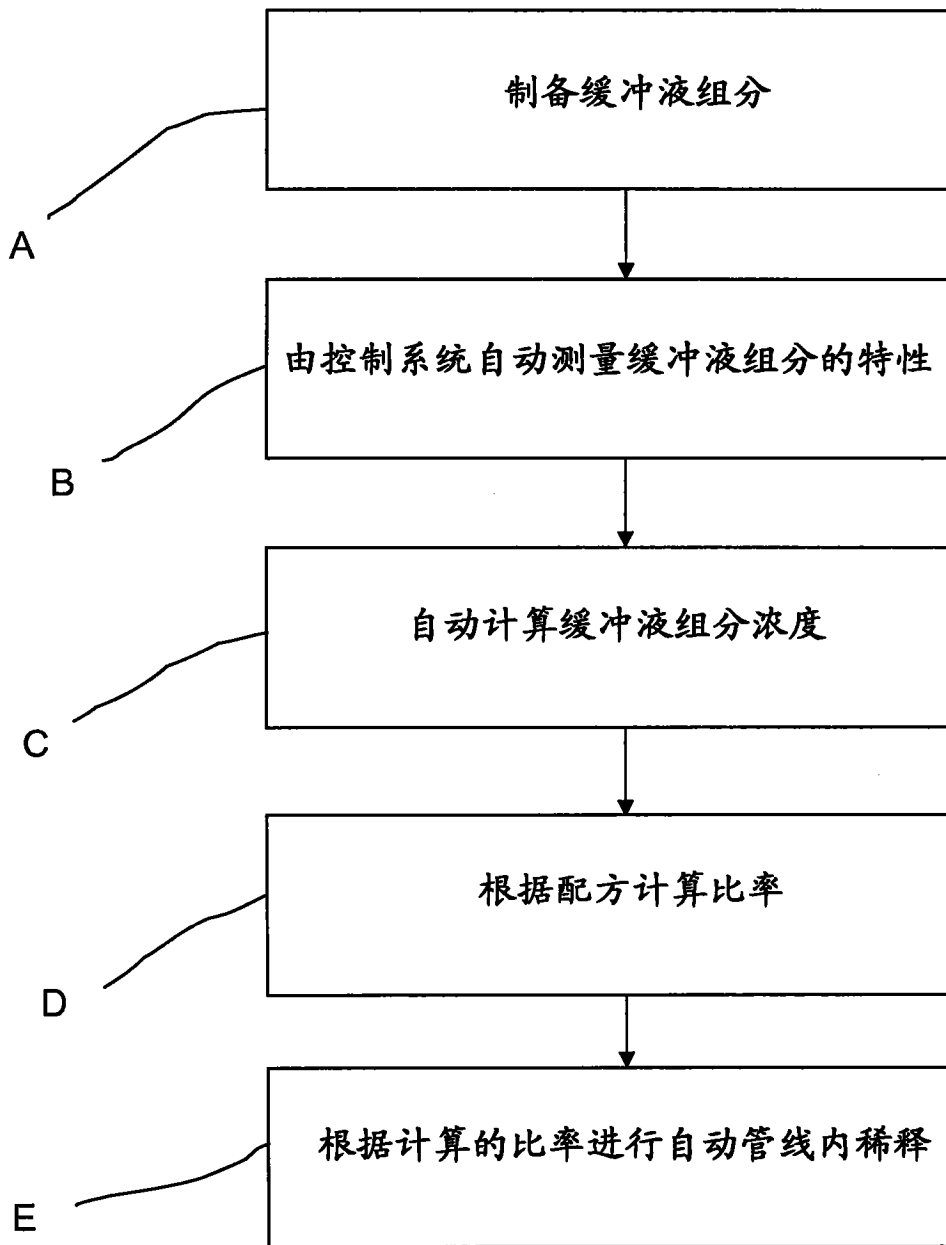


图 3

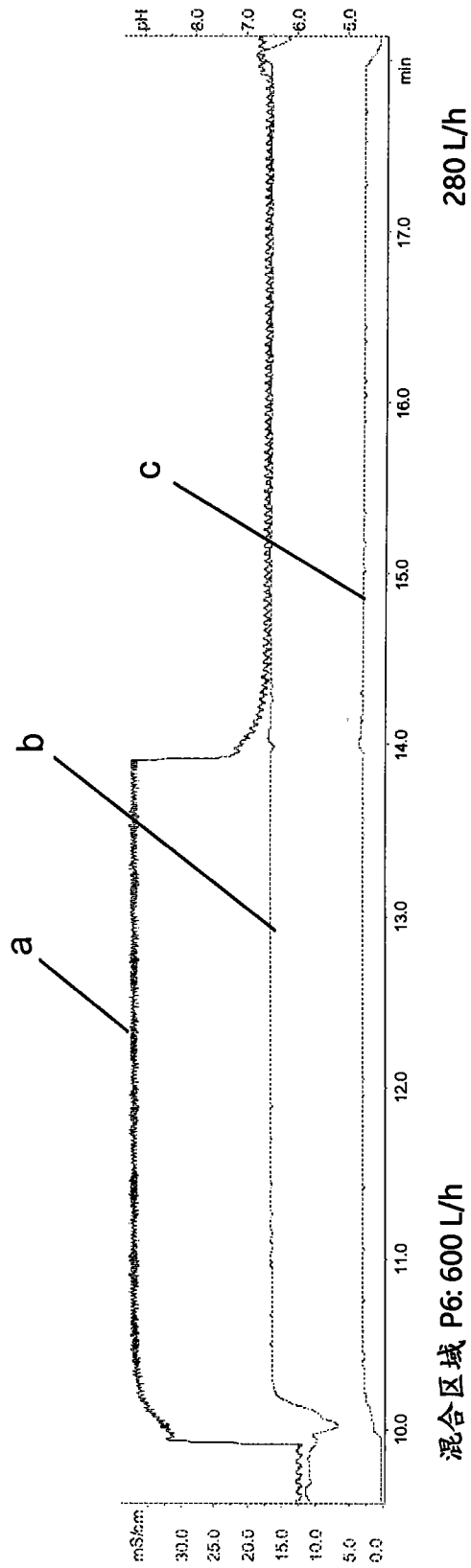


图 4