

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103026220 A

(43) 申请公布日 2013. 04. 03

(21) 申请号 201180032867. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 06. 27

G01N 30/34 (2006. 01)

(30) 优先权数据

G01F 25/00 (2006. 01)

1050743-2 2010. 07. 07 SE

G05D 11/13 (2006. 01)

G05D 11/02 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 12. 31

(86) PCT申请的申请数据

PCT/SE2011/050850 2011. 06. 27

(87) PCT申请的公布数据

W02012/005663 EN 2012. 01. 12

(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 K. 格鲍尔 P. 弗里金 B. 耶德伦

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001

代理人 周心志 谭祐祥

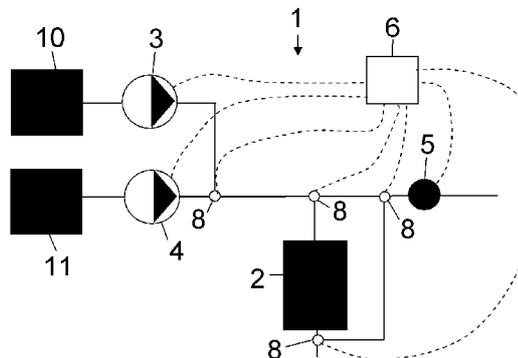
权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图 3 页

(54) 发明名称

在一次性流体处理系统中的流体混合

(57) 摘要

通过下述的方法提供在具有至少两个泵的一次性流体处理系统中的高度准确的流体混合,在该方法中:以至少一个校准泵速度经由流量计通过每个泵来泵送校准流体体积,同时使用从流量计输出的数据来登记流率,从校准泵速度和流率数据来计算泵校准函数;以及通过根据泵校准函数控制相应泵的泵速度,将两种或两种以上的操作流体混合到预定混合比例和预定流率。



1. 一种用于将至少两种操作流体的混合物体输送到一次性流体处理系统 (1;20;50) 中的容器 (2;22;32) 中的方法, 所述一次性流体处理系统 (1;20;50) 包括至少一个流量计 (5;25;35) 和至少两个泵 (3, 4;23, 24;33, 34), 每个泵连接到至少一个流体源 (10, 11;30, 31;40, 41), 所述方法包括以下步骤:

a) 对于每个泵, 以至少一个校准泵速度经由所述流量计 (5;25;35) 通过所述泵 (3, 4;23, 24;33, 34) 泵送校准流体体积, 使用从所述流量计 (5;25;35) 输出的数据来登记所述流率,

b) 对于每个泵, 从所述校准泵速度和所述流率来计算泵校准函数; 以及

c) 通过根据所述泵校准函数控制相应泵 (3, 4;23, 24;33, 34) 的泵速度来将两种或两种以上的操作流体混合到预定混合比例和预定流率。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中, 每个校准流体体积包括操作流体。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中, 在步骤 a) 之前, 控制阀系统 (8;28;38) 以使得所述容器 (2;22;32) 与所述至少两个泵 (3, 4;23, 24;33, 34) 断开连接; 以及在步骤 c) 之前, 控制阀系统 (8;28;38) 以使得所述容器 (2;22;32) 与所述至少两个泵 (3, 4;23, 24;33, 34) 连接。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的方法, 其中, 所述容器 (2;22;32) 为层析柱。

5. 根据权利要求 4 所述的方法, 其中, 在步骤 c) 中, 所述泵速度改变以在至少两种操作流体的所述混合物中形成所述操流体的比例的梯度。

6. 根据权利要求 4 或 5 所述的方法, 其中还包括: 步骤 d), 其利用至少两种操作流体的所述混合物来洗脱所述层析柱。

7. 根据权利要求 4 至 6 中任一项所述的方法, 其中, 所述一次性流体处理系统包括至少一个压力传感器 (27) 和至少一个节流阀 (29), 且步骤 a) 还包括在登记所述流率时利用所述节流阀 (29) 来模拟所述层析柱 (22) 的背压。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的方法, 其中, 一种操作流体包括缓冲浓缩液且另一种操作流体为水或比包括缓冲浓缩液的操作流体更低浓度的缓冲液。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的方法, 其中, 所述至少两个泵 (3, 4;23, 24;33, 34) 为蠕动泵。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的方法, 其中, 所述至少两个泵 (3, 4;23, 24;33, 34) 具有线性特征。

11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的方法, 其中, 所述一次性流体处理系统的所有湿润部件为一次性的。

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的方法, 其中, 所述一次性流体处理系统的所有湿润部件为无菌的。

13. 一种一次性流体处理系统 (1;20;50), 包括至少一个流量计 (5;25;35), 至少一个容器 (2;22;32), 至少一个控制单元 (6;26;36) 以及至少两个泵 (3, 4;23, 24;33, 34), 每个泵连接到至少一个流体源 (10, 11;30, 31;40, 41), 其中

a. 所述至少两个泵 (3, 4;23, 24;33, 34) 通过管道和阀系统 (8;28;38) 连接到所述流量计 (5;25;35) 和所述容器, 所述管道和阀系统 (8;28;38) 适于提供在所述至少两个泵 (3, 4;23, 24;33, 34) 中的任一个或二者与所述流量计 (5;25;35) 之间或者在并联的所述至

少两个泵 (3, 4; 23, 24; 33, 34) 二者与所述容器 (2; 22; 32) 之间的流体连通,

b. 所述控制单元 (6; 26; 36) 电连接到所述至少两个泵 (3, 4; 23, 24; 33, 34) 和所述阀系统 (8; 28; 38) 且适于控制所述至少两个泵 (3, 4; 23, 24; 33, 34) 和所述阀系统 (8; 28; 38), 且所述控制单元 (6; 26; 36) 电连接到所述流量计 (5; 25; 35) 且适于接收从所述流量计 (5; 25; 35) 输出的数据,

c. 所述控制单元 (6; 26; 36) 适于使每个泵以至少一个预定校准泵速度经由所述流量计 (5; 25; 35) 通过所述泵来泵送校准流体体积, 使用从所述流量计 (5; 25; 35) 输出的数据来登记所述流率, 且对于每个泵从所述预定校准泵速度和所述流率来计算泵校准函数; 以及

d. 所述控制单元 (6; 26; 36) 适于: 控制所述至少两个泵 (3, 4; 23, 24; 33, 34) 以通过根据所述泵校准函数控制相应泵 (3, 4; 23, 24; 33, 34) 的泵速度来将两种或两种以上的操作流体混合到预定混合比例和预定流率。

14. 根据权利要求 13 所述的一次性流体处理系统, 其中, 所述容器为层析柱 (22)。

15. 根据权利要求 14 所述的一次性流体处理系统, 其中还包括: 至少一个压力传感器 (27) 和至少一个节流阀 (29), 所述节流阀 (29) 布置于反馈环路中, 且所述压力传感器 (27) 模拟所述层析柱 (22) 的背压。

16. 根据权利要求 13 至 15 中任一项所述的一次性流体处理系统, 其中, 第一操作流体包括缓冲浓缩液, 且第二操作流体为水或浓度低于所述第一操作流体的缓冲液。

17. 根据权利要求 13 至 16 中任一项所述的一次性流体处理系统, 其中, 所述至少两个泵 (3, 4; 23, 24; 33, 34) 为蠕动泵。

18. 根据权利要求 13 至 17 中任一项所述的一次性流体处理系统, 其中, 所述至少两个泵 (3, 4; 23, 24; 33, 34) 具有线性特征。

19. 根据权利要求 13 至 18 中任一项所述的一次性流体处理系统, 其中, 所述一次性流体处理系统的所有湿润部件为一次性的和 / 或无菌的。

在一次性流体处理系统中的流体混合

技术领域

[0001] 本发明涉及一次性流体处理系统。更具体而言,其涉及与在一次性流体处理系统中的流体混合有关的泵的校准。

背景技术

[0002] 诸如蛋白质、肽、疫苗等生物药品的生产涉及到若干单元操作,其中流体混合物(通常为水性缓冲液)必须以高精度和准确度来制备。这样的单元操作的示例为层析,其中连续梯度或分级梯度通常用于洗脱柱,缓冲液交换、配制和其中缓冲液或其它流体通过在线稀释浓缩物而制备的任何操作。为了准确混合,必需对待混合的流体流率进行良好控制。在传统生物处理操作中,利用高精度和准确度的正排量泵(通常为活塞泵)来实现这个目的,正排量泵随着时间稳定且可任选地被补充来自准确在线流量计的反馈环路,如在美国专利申请 2007/0000308 中所描述的那样。

[0003] 由于在批次与周期(campaign)之间对于卫生和卫生检验较高的监管需求,目前明显趋向其中所有湿润部分为一次性的生物处理设备。这意味着可避免卫生和检验成本,这对于用于例如生产临床试验用材料的小规模生物处理厂而言特别重要。

[0004] 在一次性生物处理的设置中,优选地使用泵,其中湿润部分仅为一次性管道,例如,在蠕动泵中;或者低成本一次性泵头,例如用于特殊设计的膜泵或离心泵。这样的泵必然提供比传统活塞泵更低的准确度和时间稳定性,这需要在临使用之前在运行条件下校准。蠕动泵在一次性生物处理中常常是优选的,因为它们并不需要一次性泵头,但在操作期间由于管道移动,它们特别倾向于随着时间漂移。为了校准,需要某种类型的流量计且甚至流量计必须具有一次性湿润部件。可将这样的流量计制成具有良好的精度,例如在超声流量计的情况下,如在美国专利 No. 7,673,527 中所述的情况。但其准确度是有限的,因为通常避免了一次性流量计的预先校准以避免校准流体的可能污染。这种准确度局限性在仅供应一种缓冲剂时,例如在一个泵的层析系统如 ÄktaReady™ (GE Healthcare Bio-Sciences AB) 的情况下,不会带来任何大的困难。但在混合系统中,对于流体混合物的准确组成控制的要求较高,例如,在层析柱的梯度洗脱中,其中分离选择性在很大程度上取决于梯度组成。

[0005] 因此,需要一种在具有低成本一次性湿润部件的使用泵和流量计的一次性系统中提供准确流体混合的方法。

发明内容

[0006] 本发明的一个方面在于提供在一次性流体处理系统中混合流体时的高度准确性。这通过权利要求 1 所述的方法和权利要求 13 所述的一次性流体处理系统来实现。

[0007] 这样的方法的一个优点在于仅需要使用一个一次性流量计且可实现混合物组成中的高度准确性,尽管流量计有较低的准确性。

[0008] 在从属权利要求中描述了本发明的另外的合适实施例。

附图说明

[0009] 图 1 示出了根据本发明的一次性流体处理系统；

图 2 示出了根据本发明具有节流阀的一次性流体处理系统；

图 3 示出了根据本发明的用于输送流体混合物的方法。

[0010] 定义

本文所用的用语“容器”表示被布置用于接收流体或流体混合物的贮器。容器的示例包括层析柱、过滤器、生物反应器、袋、槽、瓶子等。

[0011] 本文中的用语“线性特征”表示由泵所产生的流率基本上为泵速度的线性函数。

[0012] 本文所用的用语“一次性”表示设备零件仅计划短期使用，例如单次使用。单次使用可在单个批次中或者在多个批次的单个周期中。

具体实施方式

[0013] 在图 1 至图 3 所示的一个方面，本发明公开一种将至少两种操作流体的混合物输送到在一次性处理系统 1 ;20 (例如一次性层析系统、一次性过滤系统、一次性细胞培养系统或者一次性在线稀释系统) 中的容器 2 ;22 中的方法。一次性流体处理系统 1 ;20 包括至少一个流量计 5 ;25 和至少两个泵 3,4 ;23,24, 其中每个泵连接到至少一个流体源 10,11 ;30,31。该方法包括以下步骤：

a) 对于每个泵，以至少一个校准泵速度向流量计 5 ;25, 从流量计 5 ;25 或经由流量计 5 ;25 通过泵 3,4 ;23,24 来泵送校准流体体积，并且使用从流量计 5 ;25 输出的数据来登记流率，

b) 对于每个泵，从校准泵速度和登记流率来计算泵校准函数；以及

c) 通过根据相应泵校准函数控制相应泵 3,4 ;23,24 的泵速度来将两种或两种以上的操作流体混合为预定混合比例和预定流率。

[0014] 通过以此方式使用单个流量计，泵将相对于彼此良好地校准且能提供高度准确的混合物组成。步骤 a) 可在每个泵的单一个校准泵速度来执行，在此情况下，假设泵具有线性特征且在步骤 b) 中仅需要每个泵的一个数据点。如果有理由怀疑泵是非线性的，那么可利用每个泵的校准泵速度范围且登记在该范围中的每个泵的流率来执行步骤 a)。然后可在步骤 b) 中使用非线性回归或任何其它合适的曲线拟合方法来计算校准函数。对于其中流率可预期随着背压、流体粘度、温度等变化的复杂的情况，也可能在步骤 a) 中也改变这些变量中的一个或多个变量且然后在步骤 b) 中使用某些形式的多变量分析来计算泵校准函数为多变量响应面。校准函数也可组合为单个校准函数，其描述了在给定泵速比在泵之间的流率比例。在步骤 a)，校准泵速度可为预定的且仅从流量计来登记流率。备选地，该系统可包括来自流量计的反馈环路，在此情况下，校准泵速度可改变以提供预定的流率。

[0015] 在某些实施例中，容器 2 ;22 为层析柱。然后可使用操作流体的混合物来对柱进行洗涤、洗脱或再生。特别是当混合物用于洗脱时，对于混合物的准确组成的要求较高，因为层析分离的选择性在很大程度上取决于洗脱流体的组成。为了改进选择性和分离效率，可以一定梯度来洗脱该柱，其中泵速度改变以在混合物中形成操作流体比例梯度。梯度可为连续梯度，相对于时间或总输送流体体积为线性的或非线性的，或者其能被设计为一系列

的分级梯度。梯度可从两种流体,例如两种缓冲液产生,但也可从三种或更多种流体提供更复杂的梯度,在此情况下将需要三个或更多的泵。

[0016] 在一些实施例中,每个校准流体体积包括操作流体。其优点在于该系统不会被任何额外校准流体污染。合适地,利用将在操作期间在该泵中使用的流体校准每个泵。在梯度洗脱层析的情况下,可有利地首先利用 B 流体(在梯度中具有增加浓度的流体)且然后利用 A 流体(在梯度中具有减小浓度的流体)来校准。这意味着管道将在梯度开始时被填充 A 流体且无需执行额外的洗涤操作。

[0017] 在一实施例中,控制阀系统 8 ;28 以在步骤 a) 和步骤 c) 中在校准之前使容器 2 ;22 与泵 3,4 ;23,24 断开连接。然后,在校准之后但在步骤 c) 的操作之前,控制阀系统 8 ;28 以连接容器 2 ;22 与泵 3,4 ;23,24。换言之,在泵校准期间绕开容器。这具有无校准流体到达容器的优点。

[0018] 在图 2 所示的一实施例中,一次性流体处理系统 20 包括至少一个压力传感器 27 和至少一个节流阀 29。在此情况下,步骤 a) 还可包括在登记流率时利用节流阀 29 来模拟容器 22 的背压。节流阀 29 可例如为夹阀,其可应用到一次性管道而不会接触湿润表面。因此,节流阀 29 可布置于具有压力传感器 27 的反馈环路中以限制流量为压力传感器 27 指示预定背压的水平。模拟容器背压的优点在于对于泵流率随着背压改变的情况可计算更准确的泵校准函数。这特别有利于产生较高背压的容器,诸如层析柱和过滤器,例如,闭端过滤器。

[0019] 根据一实施例,操作流体之一包括缓冲浓缩液且另一种操作流体为水或比包括缓冲浓缩液的操作流体更低浓度的缓冲液。这有利于缓冲浓缩液的在线稀释,其中被稀释的缓冲液用于过程中的后来的阶段。被稀释的缓冲液可直接输送到使用点,例如,层析柱、过滤设置、生物反应器(任选地经由用于无菌过滤的过滤器)等,但其也可输送到袋或其它贮器用于中间存贮,任选地经由用于无菌过滤或一般粒子移除的过滤器。缓冲浓缩液可为用于细胞培养的浓缩培养基。浓度低于包括缓冲浓缩液的操作流体的缓冲液可具有比所述操作流体更低的传导性或离子强度,但也可具有更低浓度的某些具体种类,例如,溶剂、清洁剂或某些其它添加剂。多于两种操作流体,例如三种或四种操作流体可根据本发明混合,在此情况下,可需要多于两个泵。

[0020] 在某些实施例中,泵 3,4 ;23,24 为蠕动泵。蠕动泵常常用于一次性生物处理中,因为仅有的湿润表面为所用的弹性管道且不需要特殊的一次性泵头。但是,因为由于机械力在操作期间管道的位置会转移,它们倾向于随着时间漂移。另外,泵流量与压力关系曲线在很大程度上取决于在操作期间管道被辊压缩了多少。对应于管道完全闭合的压缩能得到基本上线性的曲线,而部分闭合给出非线性的曲线,特别是在较高的背压。压缩取决于辊的设置和所用的特定管道的尺寸和机械性质。在一实施例中,泵 3,4 ;23,24 具有线性特征。如果泵为非线性的,那么其特别有利于模拟如上文所述的节流阀 29 的背压且计算不同背压的泵校准函数。

[0021] 根据某些实施例,一次性流体处理系统 1 ;20 的所有湿润部件为一次性的。湿润部件可包括管道、连接器、流量计 5 ;25,压力传感器 27,容器 2 ;22 和在该系统中所用的任何其它贮器,例如流体源 10,11 ;30,31。如果使用其它阀而不是夹阀,那么阀 8 ;28 也可为一性的且如果使用非蠕动泵,那么泵头可为一次性的。在一实施例中,一次性流体处理系统

的所有湿润部件为无菌的。可例如通过高压灭菌法、辐照或利用如环氧乙烷的化学品处理来执行灭菌。能供应预先组装的包装,其包括管道、连接器、流量计和压力传感器使得使用者仅将该包装安装到泵和阀内且将该系统连接到流体源和容器。这种预先组装的包装可有利地被无菌供应。在涉及细胞培养、体液的体外处理等的任何应用中需要一种所有湿润表面都无菌的系统,但无菌性也有利于其它应用,例如,最终产品为非肠道给药的生物药品的应用中。

[0022] 在图 1 至图 3 所示的一方面,本发明公开了一种一次性流体处理系统 1 ;20,其包括:至少一个流量计 5 ;25 ;至少一个容器 2 ;22 ;至少一个控制单元 6 ;26 ;至少两个泵 3,4 ;23,24 ;每个泵连接到至少一个流体源 10,11 ;30,31,其中

a. 泵 3,4 ;23,24 通过管道和阀系统 8 ;28 连接到流量计 5 ;25 和容器,管道和阀系统 8 ;28 适于提供在下述之间的流体连通

- 泵 3,4 ;23,24 中的任一个或二者与流量计 5 ;25 ;
- 并联的两个泵 3,4 ;23,24 与容器 2 ;22,

b. 控制单元 6 ;26 电连接到且适于控制泵 3,4 ;23,24 和阀系统 8 ;28 且控制单元 6 ;26 电连接到流量计 5 ;25 且适于接收从流量计 5 ;25 输出的数据,

c. 控制单元 6 ;26 适于使每个泵 3,4 ;23,24 以一个或多个校准泵速度向流量计 5 ;25, 从流量计 5 ;25 或经由流量计 5 ;25 通过泵来泵送校准流体体积,使用来自流量计 5 ;25 的数据输出来登记流率,且使得每个泵从校准泵速度和该流率来计算泵校准函数;以及

d. 控制单元 6 ;26 适于根据泵校准函数来通过控制相应泵 3,4 ;23,24 的泵速度从而控制泵 3,4 ;23,24 将两种或更多种操作流体混合到预定混合比例和预定流率。

[0023] 阀系统 8 ;28 可包括安装到管道上的夹阀,但其也可包括安装于管道接合部的三通或四通阀。控制单元 6 ;26 可包括计算机、可编程的逻辑控制器或任何其它类型的过程控制器。

[0024] 控制单元 6 ;26 可适于提供从流量计 5 ;25 到每个泵 3,4 ;23,24 的反馈环路。这些反馈环路可在泵校准期间使用以使得每个泵递送预定流率且记录相对应的校准泵速度。

[0025] 容器 2 ;22 可为层析柱,但也可可为过滤器,例如像袋子的贮器,或者其可为用于例如细胞培养的生物反应器。根据图 2 所示的实施例,一次性流体处理系统还可包括:至少一个压力传感器 27 和至少一个节流阀 29,其中所述节流阀 29 布置于反馈环路中,且所述压力传感器 27 模拟容器 22 的背压。

[0026] 在一实施例中,一次性流体处理系统被布置用于缓冲浓缩液的在线稀释,其中第一操作流体包括缓冲浓缩液且第二操作流体为水或者浓度或传导性低于第一操作流体的缓冲液。在一具体实施例中,第一操作流体包括用于细胞培养的浓缩培养基。

[0027] 在一实施例中,泵 3,4 ;23,24 为蠕动泵。泵 3,4 ;23,24 也可具有线性特征,其便于校准程序。

[0028] 根据一实施例,流量计 5 ;25 可为在线流量计,即,其中流体通过通道且通过例如超声、压降、涡轮、科里奥利力、光学效果、磁性效果等来测量流体速度。在一具体实施例中,流量计为超声流量计。备选地,流量计可为离线的,例如,通过将流体转移到袋或其它贮器并测量重量增加或者通过将流体从袋等泵送并测量重量减小。流量计 5 ;25 可置于该系统中的任何位置,其中,其可连接到每个泵,在泵 3,4 ;23,24 之前或之后。

[0029] 在一实施例中,一次性流体处理系统的所有湿润部件为一次性的和 / 或无菌的。

[0030] 本书面描述使用实例来公开本发明(包括最佳实施方式),且也能使本领域技术人员实践本发明(包括做出和使用任何装置或系统和执行任何合并的方法)。专利保护范围由权利要求限定,且可包括本领域技术人员想到的其它实例。如果其它实例具有与权利要求的字面语言并无不同的结构元件或者如果其它实例包括与权利要求的字面语言并无实质不同的等效结构元件,那么其它实例预期在权利要求的保护范围内。

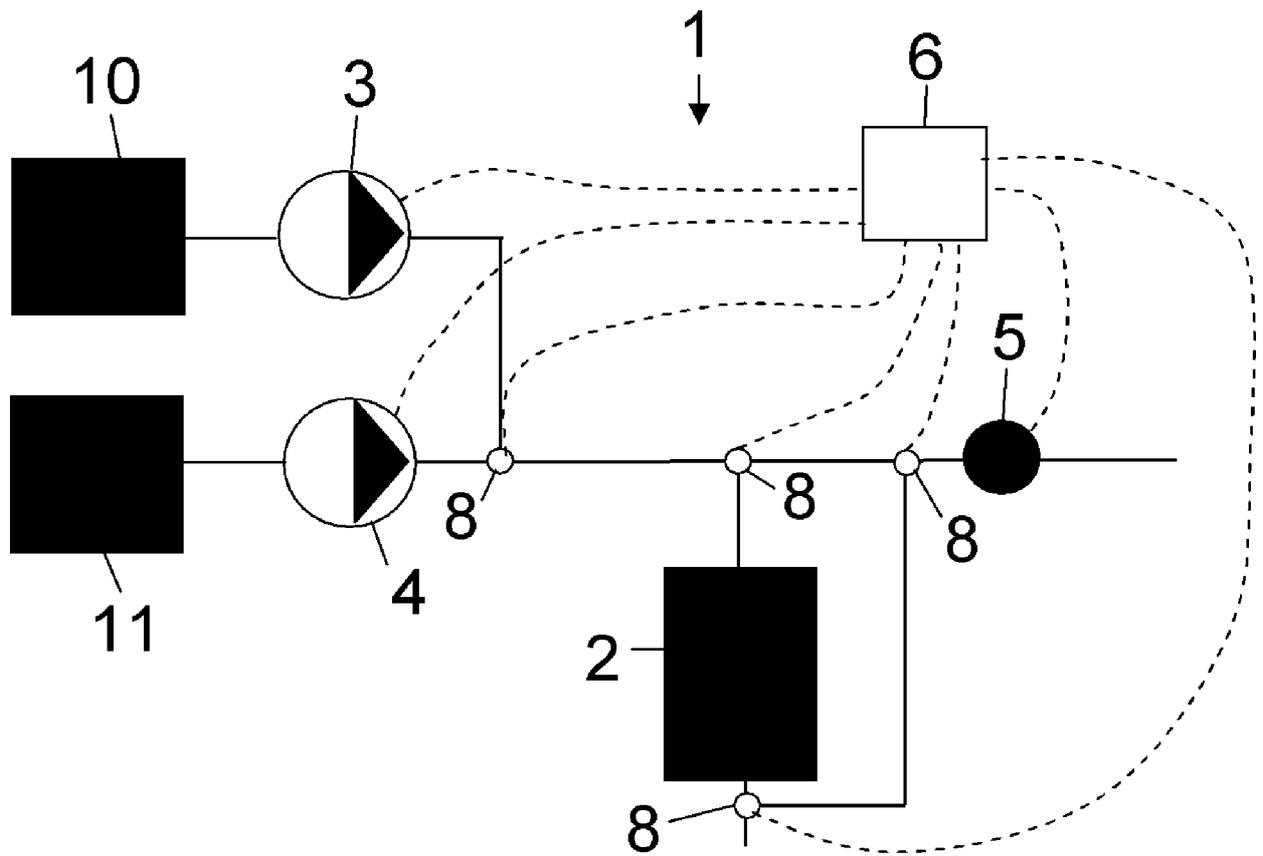


图 1

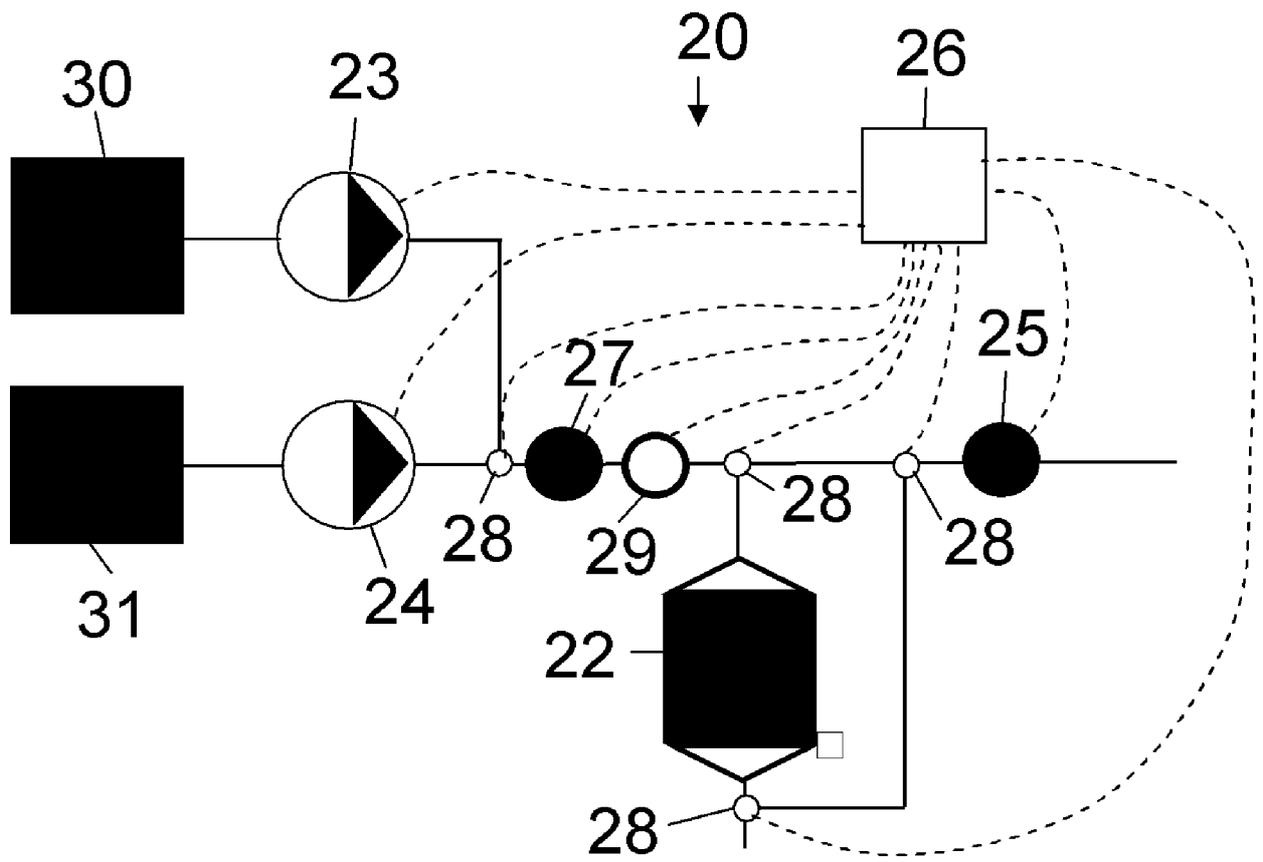


图 2

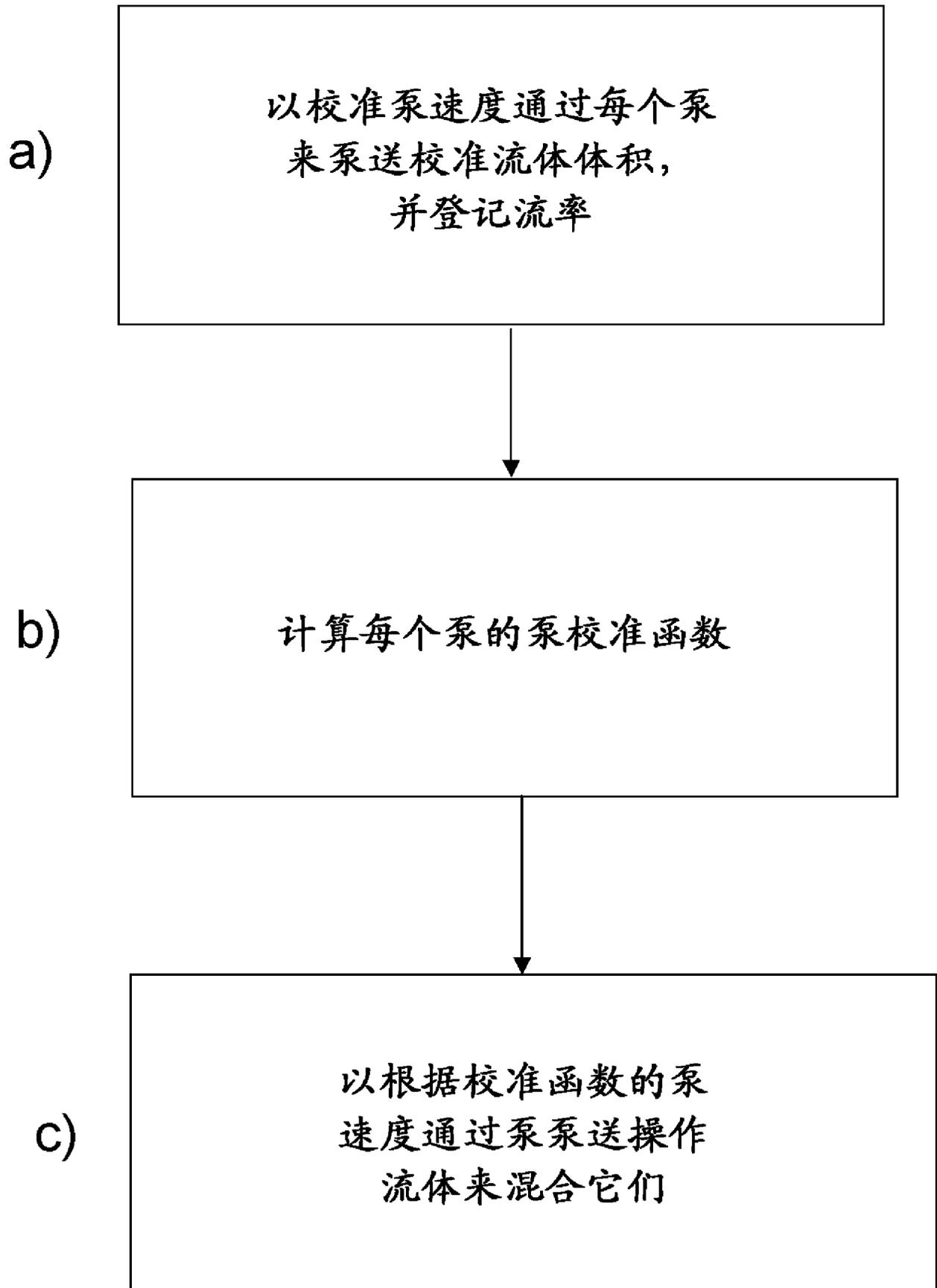


图 3