



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103442992 B

(45)授权公告日 2017.05.24

(21)申请号 201280008643.X

(22)申请日 2012.01.27

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103442992 A

(43)申请公布日 2013.12.11

(30)优先权数据
13/024,085 2011.02.09 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.08.09

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2012/022891 2012.01.27

(87)PCT国际申请的公布数据
W02012/109029 EN 2012.08.16

(73)专利权人 赛多利斯特泰迪姆北美公司
地址 美国纽约

(72)发明人 乔纳森·卡廷

奥斯卡·维尔纳·雷夫

(74)专利代理机构 上海天协和诚知识产权代理
事务所 31216

代理人 童锡君

(51)Int.Cl.
A61J 1/10(2006.01)

(56)对比文件
DE 7415521 U, 1976.01.08,
DE 3919360 A1, 1990.12.20,
WO 8600868 A1, 1986.02.13,
WO 2007109020 A3, 2008.10.30,
EP 1044661 A2, 2000.10.18,
EP 0444982 A1, 1991.09.04,

审查员 张婧

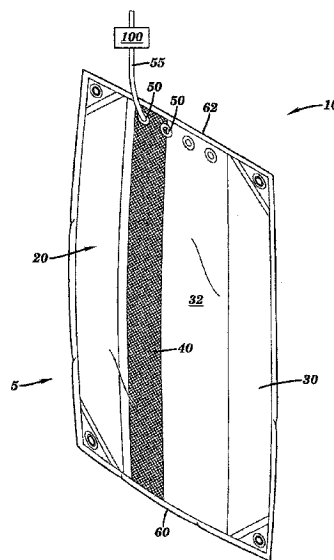
权利要求书2页 说明书6页 附图7页

(54)发明名称

用于储存生物制药材料的系统及方法

(57)摘要

一种用于储存生物制药材料的系统,其包括多个柔性壁围绕成的内部,其用以盛装生物制药材料。至少一个口与多个壁中的第一个壁连接并使流体在内部和外部之间流通从而使内部液体排出。可塌瘪导管包括在导管上的多个孔眼。所述多个孔眼被配置成可使生物制药材料从导管外部流向导管内部。该导管具有垂直于导管的长度方向的横截面积,并且该导管从至少一个口中的一个口处向内部的另一端延伸。该导管依据柔性壁是可塌瘪的并形成缩小的横截面积,其可使生物制药材料通过并/或沿着导管流向口。



1. 用于储存生物制药材料的系统,所述系统包括:

多个柔性的壁,其围成容器的内部用以在其内盛装生物制药材料;

至少一个口,其被连接到所述壁的第二个壁并且在所述容器的内部和外部之间提供流体交流,以使排干所述内部;以及

可塌瘪导管,沿所述导管的长度方向具有多个孔眼,所述多个孔眼被设置为能使生物制药材料从所述导管的外部流向所述导管的内部;

所述导管具有垂直于所述导管的长度的横截面积,而且所述导管从所述至少一个口中的一个口处向所述容器的内部的相对端延伸;

当所述容器被排干使生物制药材料穿过并/或沿着所述导管流向所述口时,所述导管通过所述柔性壁是可塌瘪的并且形成缩小的横截面积;

所述导管包括在所述导管的内部与第二内部表面相反的第一内部表面,当所述导管被整平时,所述第一内部表面和所述第二内部表面相接触。

2. 根据权利要求1所述的系统,其特征在于,所述导管被连接到所述第一个壁上。

3. 根据权利要求1或2所述的系统,其特征在于,所述导管的整体长度被连接到所述第一个壁上。

4. 根据权利要求1或2所述的系统,进一步包括所述壁的第二个壁,其与所述第一个壁相对,所述导管被连接到所述第二个壁上。

5. 根据权利要求1或2所述的系统,其特征在于,所述导管与所述第一个壁和所述壁的第二个壁直接接触,以便于在所述第一个壁和所述第二个壁之间形成用于所述生物制药材料流动的通道。

6. 根据权利要求1或2所述的系统,其特征在于,所述导管由网格组成。

7. 根据权利要求1或2所述的系统,其特征在于,所述导管由网格管组成。

8. 根据权利要求1或2所述的系统,其特征在于,所述导管由扁平网格管组成。

9. 根据权利要求1或2所述的系统,其特征在于,所述导管比所述第一个壁更刚性。

10. 根据权利要求1或2所述的系统,其特征在于,所述导管由轴向安置在第二网格管内的第一网格管组成。

11. 从柔性容器中移除生物制药材料的方法,所述方法包括:

抽吸生物制药材料使其穿过并/或沿着所述柔性容器内部中的可塌瘪导管流向所述柔性容器的一个口,所述口可使流体在所述柔性容器的所述内部和所述柔性容器的外部之间流通;

所述可塌瘪导管的多个孔眼可使生物制药材料从所述导管的外部流向所述导管的内部;并且

所述导管从所述口向所述内部的相对端延伸;

所述导管的第一内部表面关于所述导管的内部面向所述导管的第二内部表面,所述抽吸致使所述导管塌瘪,从而使所述导管被整平并且所述第一内部表面和所述第二内部表面相接触。

12. 根据权利要求11所述的方法,其进一步包括通过抽吸使所述柔性容器和所述导管塌瘪,以便于所述生物制药材料沿所述导管流向所述口处。

13. 根据权利要求11或12所述的方法,其特征在于,所述导管包括沿所述导管长度的多

个孔眼,并进一步包括通过抽吸使液体流经所述多个孔眼。

14.根据权利要求11或12所述的方法,其进一步包括通过导管直接与所述柔性容器的第一个壁和所述柔性容器的第二个壁接触,并通过抽吸使生物制药材料沿所述导管流向所述口。

15.根据权利要求11或12所述的方法,其特征在于,所述可塌瘪导管包括圆柱形网格,并进一步包括通过抽吸使所述导管塌瘪以形成塌瘪的圆柱形网格。

16.根据权利要求11或12所述的方法,其特征在于,所述可塌瘪导管包括第一圆周内表面和第二圆周内表面,其中抽吸使所述可塌瘪导管塌瘪,进而使所述第一圆周内表面与所述第二圆周内表面接触,以便于所述可塌瘪导管成为被整平的圆柱形导管。

用于储存生物制药材料的系统及方法

技术领域

[0001] 本发明大体上涉及生物制药材料,更确切地说涉及储存生物制药材料的系统及方法。

背景技术

[0002] 生物制药材料常常装在一次性的容量存储容器中,比如塑料袋或者其他柔性容器中。这样的一次性容器或袋子通常通过安装在袋子底部的一个口利用重力排液。尽管这种方法在回收来自该容器的产品方面很有效,但也存在一些缺陷。大容量的袋子(此处指50升或者更大)通常作为盒中袋系统使用(比如柔性容器装在更刚性的结构中),因为袋子一般无法自我支撑,需要获得保护免受损坏。在盒中袋结构中安装底部排液口需要操作员操作袋子的排液线以便使其从盒子内部穿到盒子外部排液。该排液线则可被安置在盒子保护结构的外面并且可能在运输或使用过程中遭到损坏。底部口也可能被不当的安装和液体静压力的共同作用而破坏。而且,如果袋子发生泄漏的话,盒子上的孔会使流出物流到周围环境中。

[0003] 众所周知,有许多系统都通过位于在袋子上部的口用于给一次性袋子排液。如果不安装液面探测管,这种容器的柔性袋子的壁通常会塌瘪和阻塞液体的流动,从而阻止内部液体的全部回流。在某些情况下,也可能在排液过程中操作袋子以降低堵塞的风险(并且能将未回收液体的量或者“阻塞量”降到最低),但是这需要人工干预并且产生具有许多随意的折痕的“风琴褶”和不可靠的性能。液面探测管可从安装在袋子上部的排液口处安装到袋子的底部。然而,该途径有问题有以下几个原因。首先,该柔性袋子的壁通常在液面探测管的末端塌瘪,从而阻止内部液体的全部回流。同样,如果液面探测管的末端渐离袋子的底部,之后会卡在塌陷的袋壁之间,从而阻止内部液体的全部回收。

[0004] 因此,需要用于储存生物制药材料的系统及方法,使盛装此种材料容器的液体阻塞量最小化并使容器的排泄更加容易。

发明内容

[0005] 本发明在第一方面提供用于储存生物制药材料的系统,其包括多个围绕成内部用以盛装生物制药材料的柔性壁。至少一个口与这些壁中的第一个壁连接并使流体能在内部和外部之间流通从而使内部排液。可塌瘪导管包括沿着导管的多个孔眼。这些多个孔眼被配置成可使生物制药材料沿着导管流动。该导管具有垂直于导管的长度方向的横截面并且该导管从至少一个口中的口处向内部的另一端延伸。该导管通过柔性壁是可塌瘪的并在容器排液使生物制药材料沿着导管流向口的时候形成缩小的横截面积。

[0006] 本发明在第二方面提供一种将生物制药材料从柔性容器中去掉方法,该方法包括抽送生物制药材料穿过并/或沿着柔性容器内部的一个可塌瘪导管流向柔性容器的口。该口使液体在柔性容器的内部和柔性容器的外部之间流动。可塌瘪导管的多个孔眼可使生物制药材料能够从导管外部流向导管内部。该导管从口处向内部的另一端延伸。

附图说明

[0007] 作为本发明的标的物在本说明书结尾的权利要求中被指出并明确限定权利要求。根据采取的最优实施例的以下详细说明连同图附图,本发明前述的和其他特点将更容易理解:

[0008] 图1是依照本发明的储存生物制药材料系统的透视图;

[0009] 图2是图1系统的正面平面图;

[0010] 图3是图1系统的侧视图;

[0011] 图4是图3系统的剖视图;

[0012] 图5是用于形成图1系统中描述的导管的网格导管的透视图;

[0013] 图6是在排液操作中本发明另一个实施例的侧视图;

[0014] 图7是在容器内部垂直设有导管的图6系统的侧剖面图;

[0015] 图8是比图7排出更多液体的图6系统的侧剖面图;

[0016] 图9是相对图7和图8排出更多液体的图6系统的侧剖面图;

[0017] 图10是完全塌瘪的图6系统的侧剖面图;

[0018] 图11是图10系统中一部分的放大剖视图;

[0019] 图12是图1或图7系统的圆柱形导管的剖视图;

[0020] 图13是图1或图7中几乎完全塌瘪的圆柱形导管的剖视图;

[0021] 图14是图1系统中使用的导管的另一实施例的剖视图,其包括同轴设置在第一个导管中的第二个导管;

[0022] 图15是图1系统中使用的导管的另一例子的剖视图,其包括自我折叠成两个最外端几乎接触的圆柱形导管;以及

[0023] 图16是用于储存生物制药材料的系统的另一实施例的侧剖面图,其包括安置在容器内部中的导管里的探针。

具体实施方式

[0024] 依照本发明的原理,现提供用于生物制药材料的系统和方法。

[0025] 在图1-13中描述的一个示例性实施例中,展示了用于储存生物制药材料的系统5。该系统可包括无菌容器,如袋子式的用以容纳生物制药材料的柔性容器10。

[0026] 容器10包括被容器的柔性壁30围绕的内部20。导管(例如液面探测管)40可附加到壁30中的壁32。壁32也可包括口50(或多个口),其可使液体在内部20和容器10外部之间流通,从而使内部排空盛装在内部的生物制药材料或其他液体。导管40可被附加到壁32上,以便于导管40从口处向容器10的另一端60延伸,并且导管可到达另一端。导管40可以沿着导管40的全长被附加到壁32上。在另一个例子中,导管40可以附加到内部20的壁32对面的壁30的第二个壁上,以便于口50和导管40被附加到在内部彼此相对的不同的壁上。

[0027] 导管40也可由管状或圆筒状的可塌瘪网格构成,如图5所示。该网格可由与容器10相同的材料(如低密度聚乙烯)形成并可以通过结合到容器10缝合处的网格管的端部附加到容器10上,或者导管40和容器10可通过脉冲热风机结合到一起。可选地,导管40可沿着其全长连续附加到(例如通过焊接)壁32上。网格上的多个小孔或者孔眼可使装在容器10中的

生物制药材料沿着导管的长度在多个位置进入到导管40的内部。该网格的小孔或孔眼可沿着导管的长度均匀地或不均匀地隔开。这样的孔眼或小孔可沿着导管的全长或者其一个部分或某些部分安置。

[0028] 如图1-3所示,导管40可在长度方向上垂直成一直线并且口50可被安置到导管40上端上或附近。口50可被连接到管55的长度方向上,该管可被连接到泵100(例如蠕动泵)上。容器10可装满生物制药材料并且容器10可以通过安置在容器10上端62的口(例如口50)将其中的生物制药材料抽空(例如通过泵100)。由于泵100的抽吸作用,导管40可与导管所附的壁32一起塌瘪。构成导管40的网格小孔在容器10内部的排空(如通过泵吸)过程中可使装在容器10中的生物制药材料通过多个入口点进入到导管40中。而且,导管40可能由于容器10的壁的塌瘪(如通过泵吸)而沿着其长度的一个或多个位置塌瘪。构成导管40的网格的多个开孔也可构成多个通道,使生物制药材料甚至能够在导管40塌瘪的时候穿过并/或沿着导管40内部或外部流淌。

[0029] 因此,导管40可塌瘪以确保最小阻塞量留在容器10中并且使流动有效横截面积(例如穿过和/或沿着导管40)沿着导管40的长度大约保持恒定。例如,壁30可以围绕导管40塌瘪并且导管40也可塌瘪(如形成一个塌瘪圆柱形)从而围绕导管40建立壁30的新结构,同时可使液体流过并/和沿着由导管40的网孔创建的通道网络。这样,即使容器10完全塌瘪,导管40也塌瘪,液体仍然可穿过或沿着塌瘪的导管40流到口处。

[0030] 导管40的塌瘪性将导管40和容器10的阻塞量最小化,即如果需要的话,导管和容器内的量不被排空,尽管网格上的开口可使生物制药材料即使在导管塌瘪后也能流动。比如导管40可形成为可塌瘪圆柱筒,并且在塌瘪状态下导管可以比圆柱形状态留有更少的液体量。而且,形成导管40的网格上的多个孔可使液体从多个位置进入导管40(即不同于现有技术的液面探测管仅从一端或另一端进入),并且进一步可使液体沿着导管40纵向穿过并从网格的开口之间流过。

[0031] 另外,当被压缩的时候(如形成一个扁平的圆柱),形成导管40的网格管创建了双层网格材料,其具有沿着其长度上的大量小孔或网眼,液体可穿过这些小孔或网眼进入上述管中。更确切地说,随着网格受到外力而塌瘪,网格线彼此交叉并通过打开液体(如生物制药材料)可能流经的通道网防止完全塌瘪。此外,任何利用平面材料(而非一个圆筒)创建的可能的锐缘或锐角都可沿着网格管的长度被避免。为了消除网格管两端的这样的锐缘或锐角,网格管的端部可以被结合到袋的缝合处(即容器10的缝合处)或者用脉冲热封机将它们焊合到一起然后修整形成平整的边缘。

[0032] 容器10和导管40的易塌瘪性可由容器和导管中使用的材料以及排液容器10的泵100决定的流速共同控制。例如,更大流速可能导致生物制药材料更快的排出,同时也导致容器和导管更快塌瘪。而且,刚性导管不会塌瘪或者充分塌瘪,这样阻塞量仍能在排出结束时保留在导管中。相反,与其所在的容器具有相同的柔性的导管可能塌瘪,这样泵就不能再从中排出生物制药材料。因此,可控制导管的刚性/柔性,以便于导管相对于响应泵的抽吸的容器而塌瘪,但不会完全或迅速塌瘪以至于容器里的液体未能排完。更进一步,导管的几何体可被配置成控制其易塌瘪性,这样阻塞量被最小化并且容器内生物制药材料的回收也被最大化。上述网格(如图5所示的网格)很有优势,因为容器内的液体可沿着并/或穿过导管流动,包括在网格线之间以及穿过其孔眼,这样即使导管塌瘪,容器的壁不会进入网格线

之间的孔眼或缝隙中而且液体可沿着并/或穿过导管流向口处。

[0033] 图6-10阐述了容器10塌瘪的多个阶段。容器10中的导管40不同于图1-4中所示的导管40,其区别在于图7-9中的导管40仅以其顶部附着在壁30中的一个壁的内表面,而导管40的大部分垂直依靠但没有连接到容器10的剩余部分。相反,如上所述,图1-4中容器40沿着其全长附着到壁上。图6和图7阐述了通过连接到容器10的泵100的抽吸的最初阶段。图8示出了相对于图7处于更加塌瘪状态的容器,图9示出了处于更加塌瘪状态的容器10并且图10示出了完全处于塌瘪状态的容器。图11示出了如图10所示的容器10的横截面的放大图,其展示了与容器10的壁30邻接的导管40。图12示出了非塌瘪圆柱形的导管40,如图3-7中所示的未塌瘪部分。图13示出了几乎完全处于塌瘪状态的导管40(例如,相对于图12进行了更进一步的抽吸之后的容器10),在导管40的两对边之间设有一个微小的开口,以便保留内部通道。随着容器10因泵100的抽吸而可控制的塌瘪,图12和图13描述的导管会沿着导管40的长度在不同部分出现。例如,如图8所示,导管40离泵100最近的顶部如图13所示可能会完全塌瘪或几乎完全塌瘪。例如,导管40如图8中离泵100越远的部分(即在容器中下部的非塌瘪部分)将成为图12所示的形状。

[0034] 从一个容器(如容器10)中排出生物技术药品的方法的一个实例如下所述。泵100可被耦合(如通过管的长度连接)到容器10的一个口(如口50)上,以便于装在容器10中的生物制药材料可被排出。随着泵100将生物制药材料从容器中排出,容器根据泵100的抽吸速度和流速在导管40周围塌瘪。需要最小化导管40中的阻塞量,即留存在导管中的生物制药材料的量。抽吸导致生物制药材料沿着导管40外部和/或外部移动,使生物制药材料可随着容器在导管40周围的塌瘪而排出。导管40中的多个孔眼可使生物制药材料沿着和/或穿过导管40流动进而促进生物制药材料的排出。随着抽吸的进行,一个满的容器变成一个排空的或者几乎排空的容器,在抽吸开始时,导管40可能会沿着其长度按阶段塌瘪从而在抽吸开始时形成如图11所示的形状,之后继续塌瘪形成如图12所示的过渡形状并且之后又形成如图13所示的形状。导管40也会有不同的形状,从最初的如图11所述的形状演变到如图13所示的塌瘪或部分塌瘪的形状。

[0035] 进行几个试验,根据网格管的直径和排出的液体来确定一个100升容器的阻塞量和排放时间。使用厚的硅胶管和蠕动泵将液体抽出。结果如下表所示:

[0036]	管直径	液体	排放时间	阻塞量
	2"	水	12 分钟	169 毫升
	2"	蔗糖溶液 (55%重量)	25 分钟	242 毫升
	1"	水	14 分钟	91 毫升
	1"	蔗糖溶液 (55%重量)	48 分钟	104 毫升
	1/2"	水	22 分钟	43 毫升
	1/2"	蔗糖溶液 (55%重量)	109 分钟	55 毫升

[0037] 根据这些数据,可以清楚地发现越小直径的管越需要更多的时间来排放但是其阻塞量更小。考虑到一些生物材料的高价值,指定更小的管直径是有利的,即使需要更多的排放时间。蔗糖溶液的粘度比水高(将近50x)并且需要更长的排放时间。在所有案例中,袋子

平稳且完全塌瘪,仅留有最小限度的起皱现象。

[0038] 使用导管40的网格管提供了一个相对于容器10和其他现有技术替代方案更加刚性的结构,其使导管40区域里的容器和导管的弯折或扭曲最小化。如描述,导管40可在导管的任何一侧接合到袋子薄膜上(或者如需要的话接合到干预门上);每侧都可以所以其在结构上更有柔性。同样,网格也可通过传统的脉冲热封机接合到袋缝上。上述导管(如导管40)和容器(如容器)的其他变种可以包括由图14所示的横截面中第二个圆柱形管内的第一个圆柱形管构成的导管,至少部分扁平并且如图15所示的横截面其端部折向彼此的(先前为圆柱形的)管,以及探针(如探针110)的嵌入物,如采样管或传感器(如热电偶),如图16所描述在导管40的网格的内部。在后一例中,网格可以保护探针并帮助其定位,同时探针可以耦合到控制器上,如控制器101,其被配置用以解释从探针接收到的数据。

[0039] 尽管上述导管(如导管40)由网格组成,本领域技术人员会发现也可使用部分可控制、可塌瘪的其他材料,在它们被容纳处,其一端至少部分穿过容器的排放口(如口50),并且导管的另一端可向容器延伸或者延伸到容器最远程度,并且在其长度上有多个孔眼。更进一步,尽管上述导管被描述成可塌瘪的并且为圆柱形,但是导管可以为部分可控制、可塌瘪的任意形状而且在其长度上有许多孔眼以促进生物制药材料朝导管延伸的排放处流动。而且,相对于图15所示的实例,尽管导管被描述为塌瘪圆柱形导管的第一端被折向第二端以在塌瘪导管层之间形成内部空间,但是层状的端部可以彼此连接并/或内部空间可以被最小化以致折叠的扁平的圆柱形的层与彼此邻接或几乎邻接。类似的,尽管图14示出了第一个圆柱形网格导管在第二个圆柱形网格导管内部,以便内部导管的外圆周长邻接外部导管的内圆周长,但是在两个导管之间仍留有空间,并且/或者两个同中心对齐的网格导管可以以许多方式折叠并/或整平。而且,同心圆柱体可以为别的形状而非圆柱形。

[0040] 同样,上述在导管(如导管40)中形成的孔眼和开口可以任何方法形成于导管中,如冲孔,穿孔,钻孔,浇铸,模塑或任何其他方式来提供导管长度,该导管具有连接其内部和外部的孔。更进一步,该孔眼和开口可以是任何形状,并且可以以任何距离规则或不规则地相互隔开。

[0041] 除了在图中所示的形状,容器10可以是任何有用的几何体。同样,容器10也可由包括许多层的复合薄膜组成。另外柔性容器10内部的生物相容产品接触层可以由如低密度聚乙烯,超低密度聚乙烯,醋酸乙烯酯共聚物,聚酯,聚酰胺,聚氯乙烯,聚丙烯,聚氟乙烯,聚偏氟乙烯,聚氨酯或聚全氟乙丙烯组成。气体和水蒸气阻隔层也可由乙烯/乙烯醇共聚物混合物与聚酰胺或乙烯-醋酸乙烯酯共聚物组成。而且,柔性容器10可包括具有高机械强度的层(如聚酰胺)和能够隔离热焊接的层,如聚酯。这些层可以适应高温和低温条件并且能够抵抗以消毒为目的的离子化和伽马辐照。

[0042] 容器10可适于接收并储存冷冻和/或液体生物制药材料。在一个实施例中,生物制药材料可包含蛋白溶液,蛋白制剂,氨基酸溶液,氨基酸制剂,缩氨酸溶液,缩氨酸制剂,脱氧核糖核酸溶液,脱氧核糖核酸制剂,核糖核酸溶液,核糖核酸制剂,核酸溶液,核酸制剂,抗体及其片段,酶类及其片段,疫苗,病毒及其片段,生物细胞悬液,生物细胞片段悬液(包括细胞器,胞核,包涵体,膜蛋白和/或膜),组织片段悬液,细胞团块悬液,溶解状态的生物组织,溶解状态的器官,溶解状态的胚胎,细胞生长介质,血清,生物制剂,血液制品,保存液,发酵液和有细胞及没有细胞的细胞培养液,以上物质的混合液和生物催化剂及其片段。

[0043] 尽管本发明在此做了图示和说明,对于本领域技术人员来说很明显,只要未偏离本发明的主旨可以做些不同的修改,增加,替换等,这皆属于以下权利要求中定义的本发明的范围。

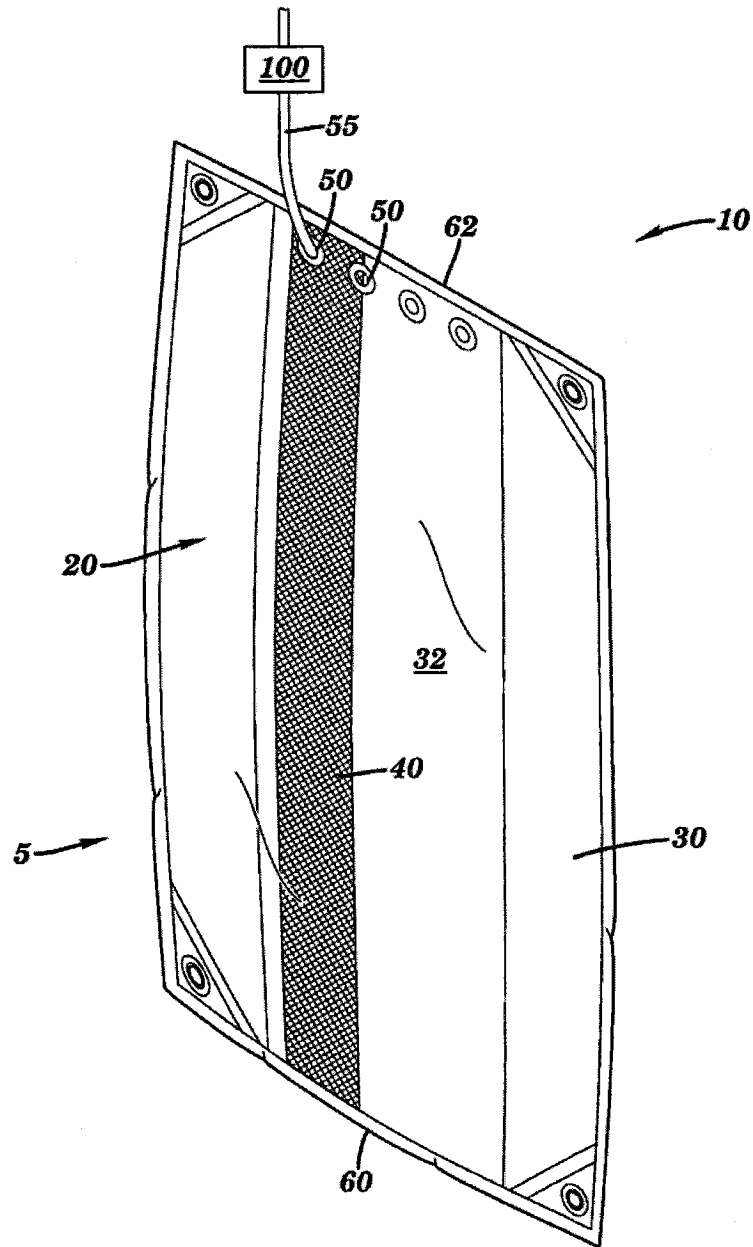


图1

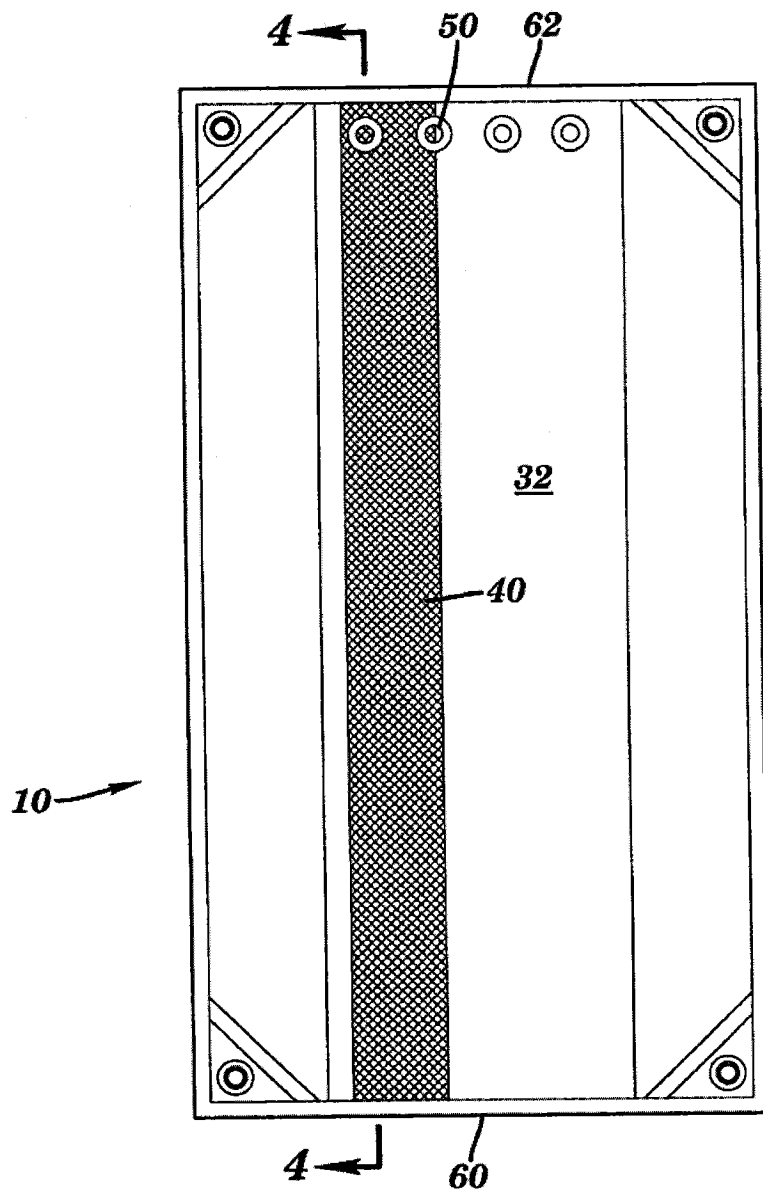


图2

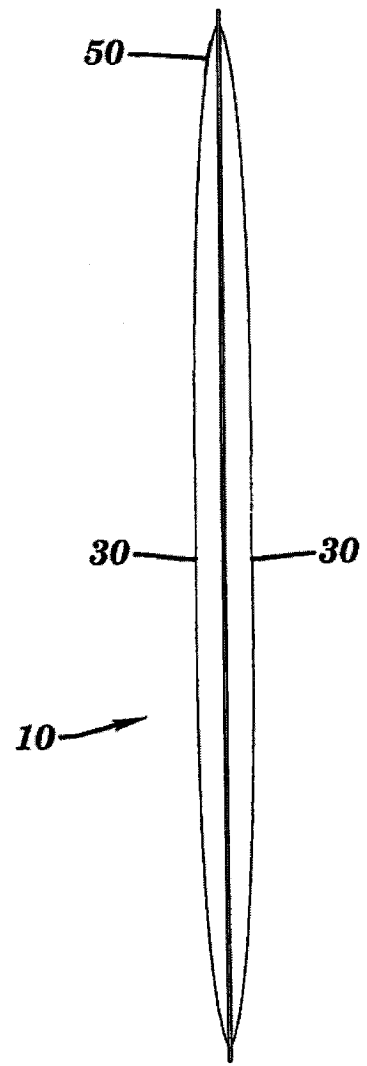


图3

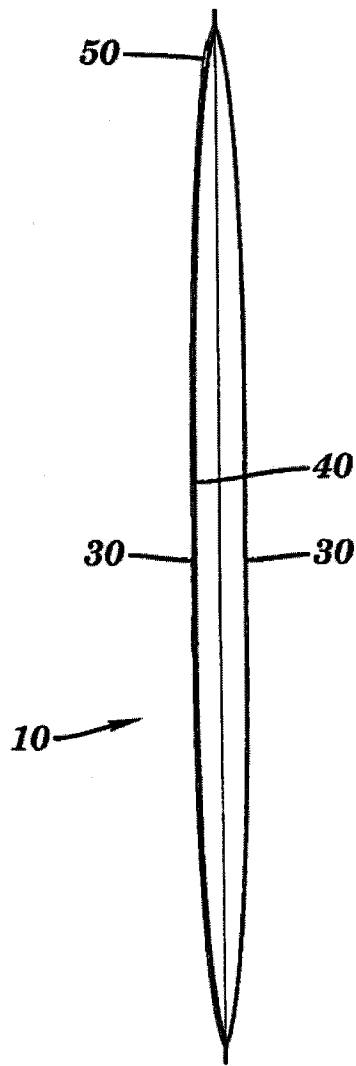


图4

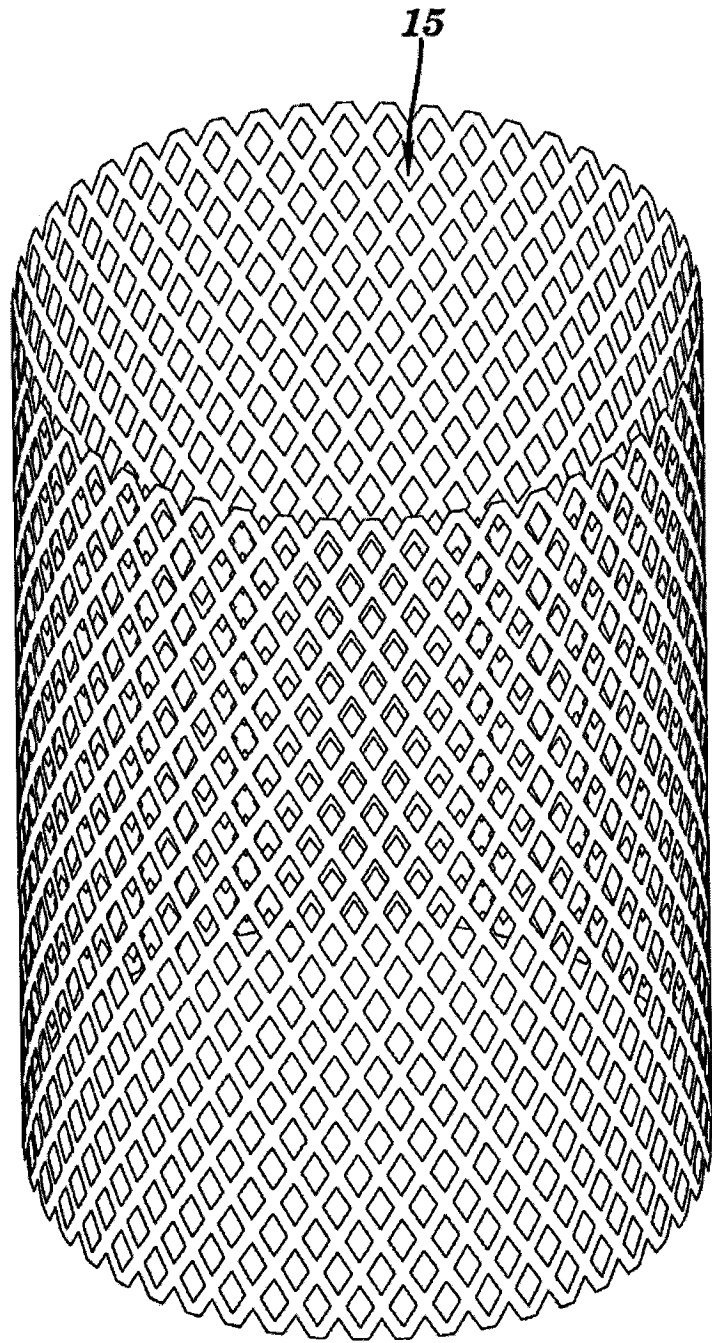


图5

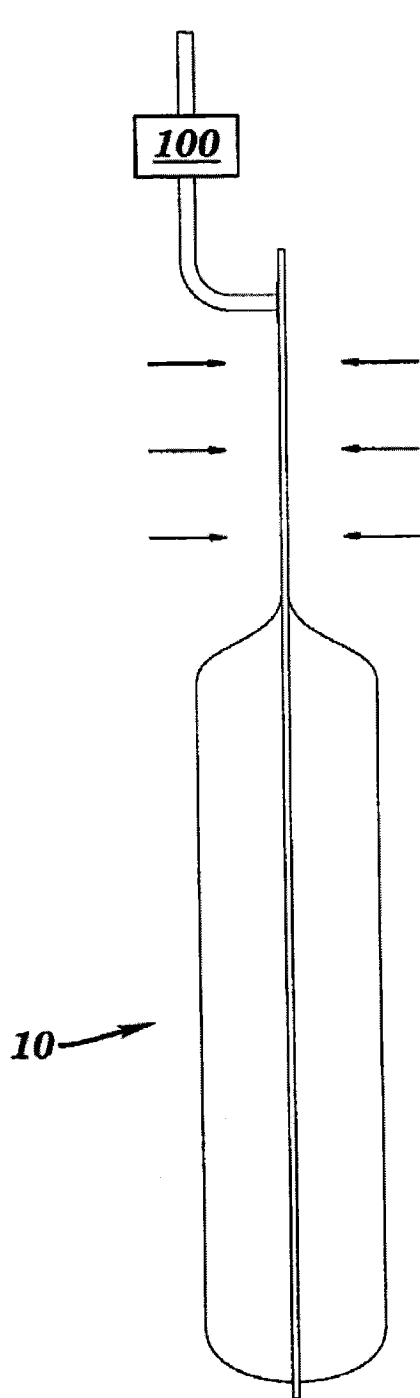


图6

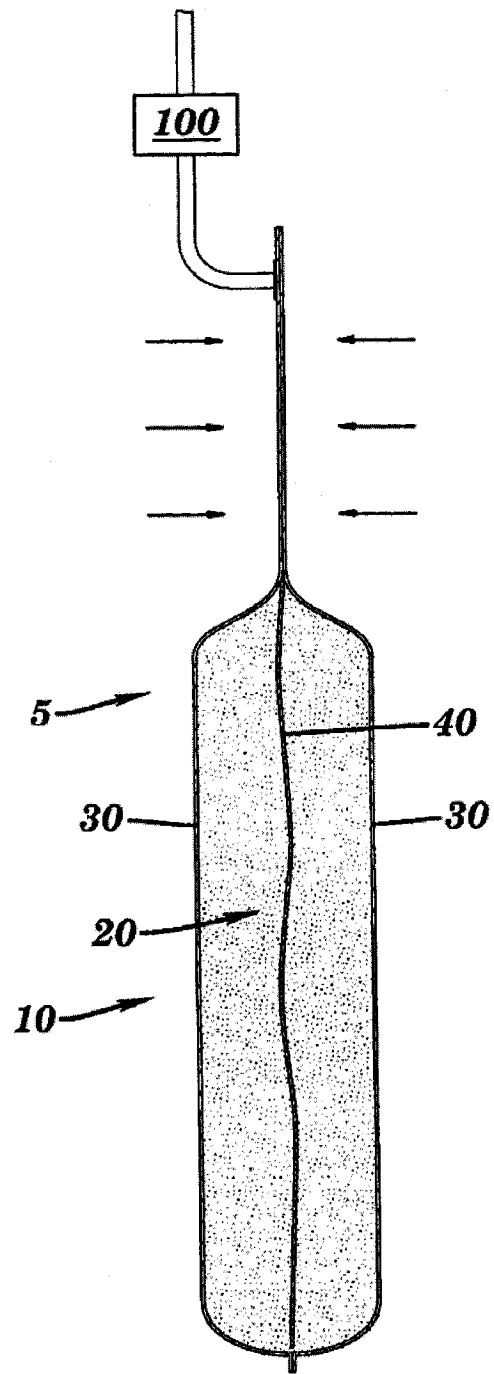


图7

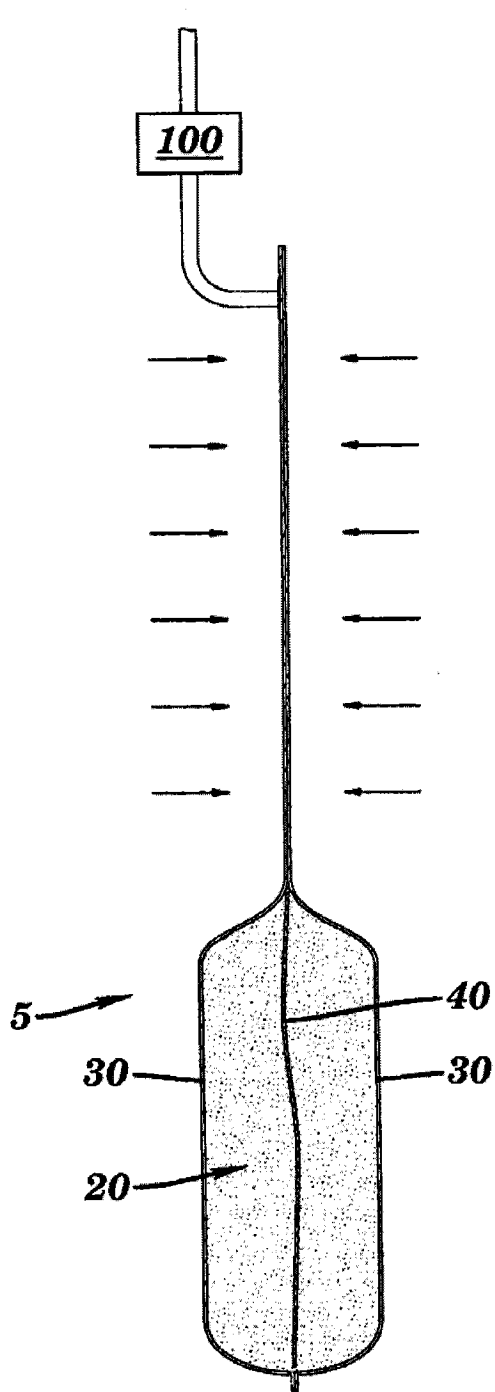


图8

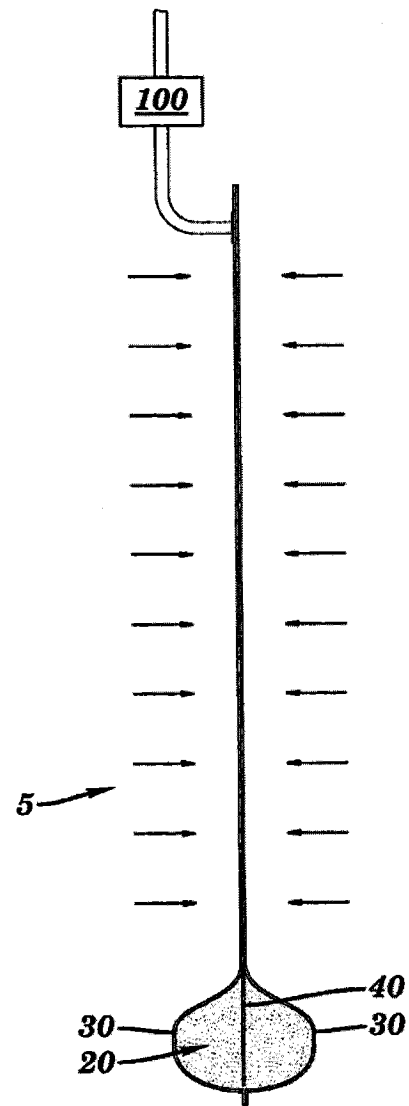


图9

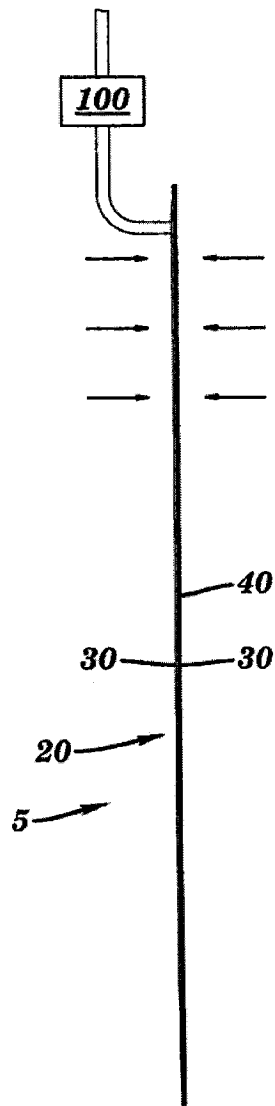


图10

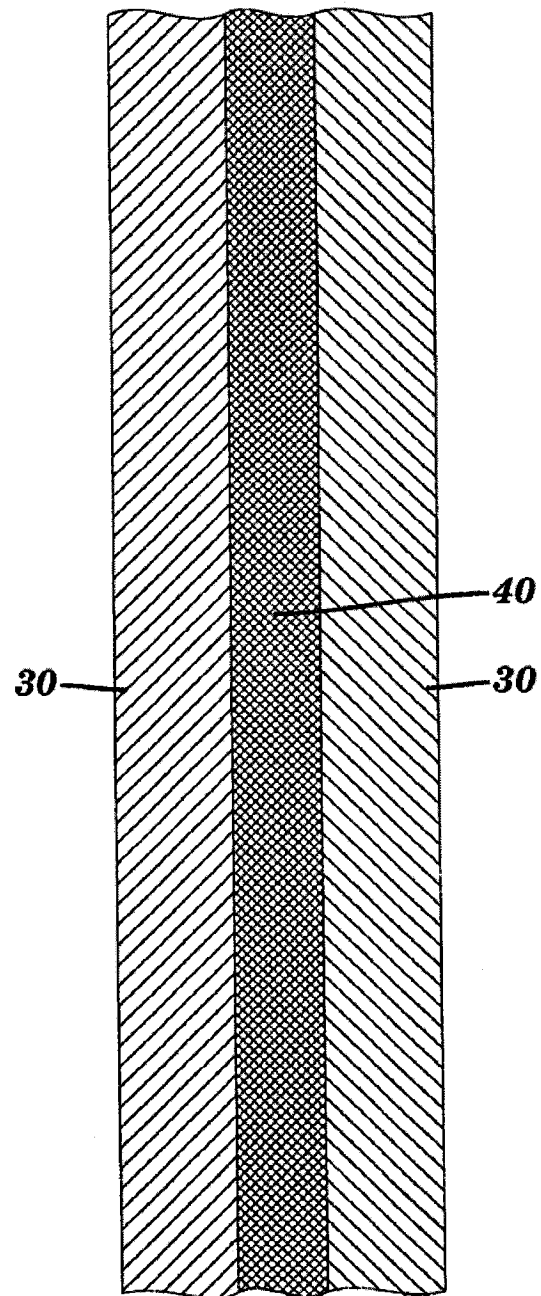


图11

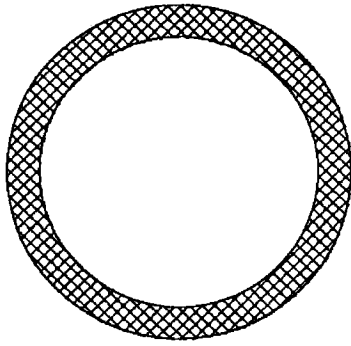


图12

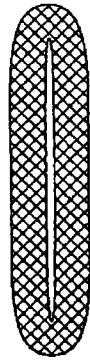


图13

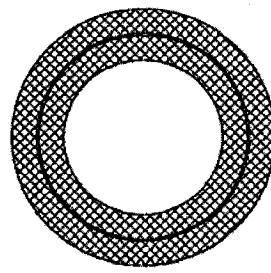


图14

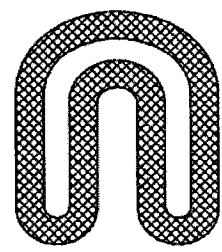


图15

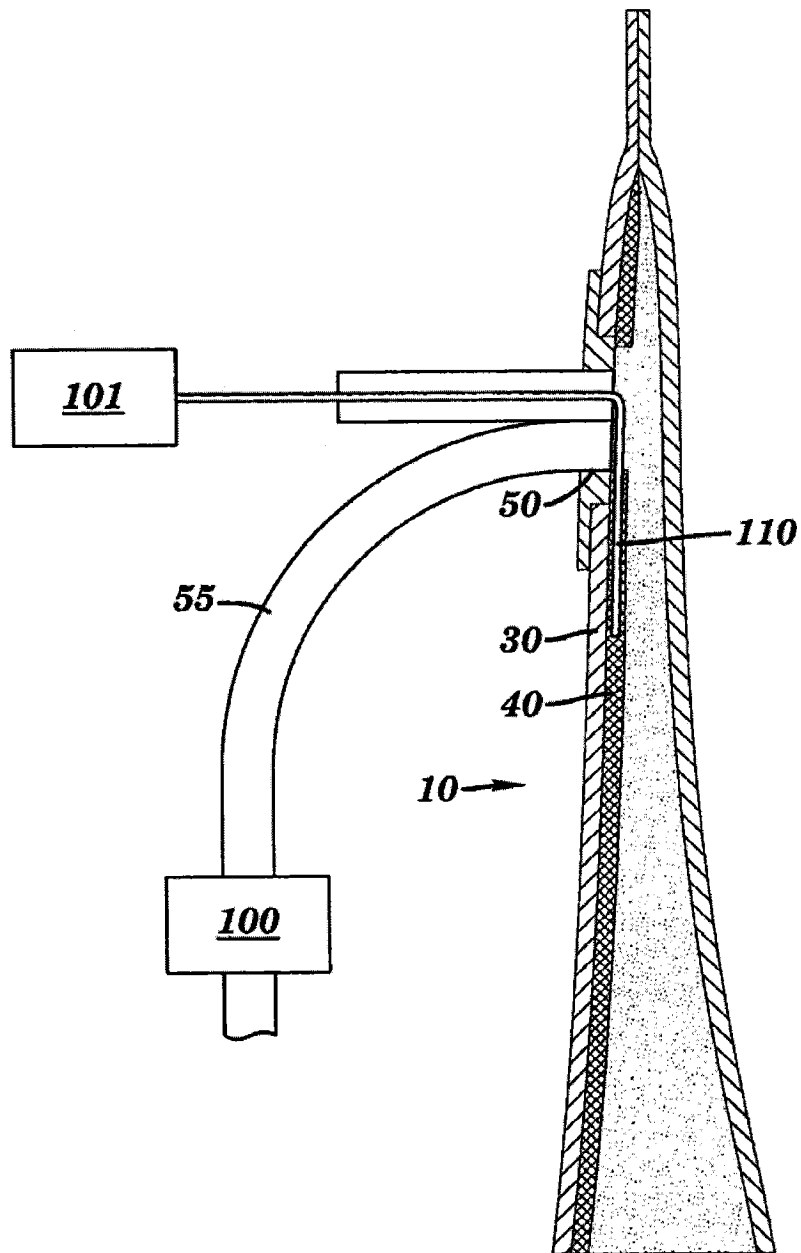


图16