



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102713564 B

(45)授权公告日 2016.07.20

(21)申请号 201180007580.1

(22)申请日 2011.01.26

(30)优先权数据

1050090-8 2010.01.28 SE

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2012.07.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/SE2011/050078 2011.01.26

(87)PCT国际申请的公布数据

W02011/093775 EN 2011.08.04

(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 S.托尔莫德

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001

代理人 徐予红 卢江

(51)Int.Cl.

G01N 21/05(2006.01)

B01L 3/00(2006.01)

G01N 15/14(2006.01)

G01N 21/03(2006.01)

(56)对比文件

US 2002/0154309 A1, 2002.10.24, 说明书
第0017、0029、0040-0041、0062-0064、0067段.

US 5442437 A, 1995.08.15, 全文.

审查员 翟千里

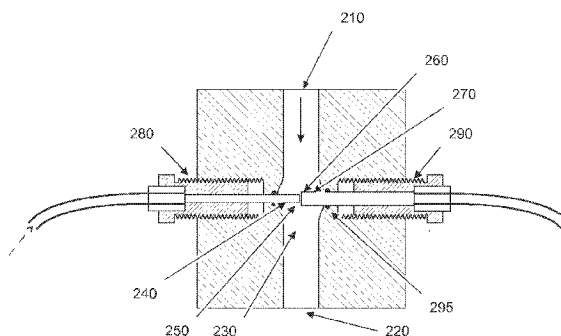
权利要求书1页 说明书5页 附图8页

(54)发明名称

光学流通池检测器

(57)摘要

光学流通池检测器,包括通过横截面面积为A的流通池通路流体连通的样本入口和出口、具有与输出光波导的光入口表面相邻布置并且光学对准的光出口表面的输入光波导,其中所述输入光波导和所述输出光波导伸出进入所述流通池通路中,其中所述光出口表面和所述光入口表面之间的距离小于1.0毫米,并且其中在流向上所述输入光波导和所述输出光波导的伸出部分的横截面积小于A/2。



1. 一种光学流通池检测器,包括通过横截面面积为A的流通池通路流体连通的样本入口和样本出口、具有与第一输入光波导的光入口表面相邻布置并且光学对准的光出口表面的第一输入光波导,其中所述第一输入光波导和所述第一输出光波导伸出进入所述流通池通路中,其中所述光出口表面和所述光入口表面之间的光示缝隙小于1.0毫米,其中在流向上所述第一输入光波导和所述第一输出光波导的伸出部分的横截面面积小于A/2,并且其中所述第一输入光波导和所述第一输出光波导从所述流通池通路的壁伸出,使得所述光示缝隙超出静止区域,其中所述第一输入光波导的所述光出口表面具有比所述第一输出光波导的所述光入口表面更小的横截面面积。

2. 根据权利要求1所述的光学流通池检测器,其中流动截面积在整个流通池中在所述流向上实质是一致的。

3. 根据权利要求1所述的光学流通池检测器,其中所述光出口表面和所述光入口表面之间的距离是可调整的。

4. 根据权利要求1所述的光学流通池检测器,其中所述第一输入光波导和所述第一输出光波导由光纤组成。

5. 根据权利要求1所述的光学流通池检测器,其中将所述第一输入光波导和所述第一输出光波导中的至少一个布置在延伸进所述流通池通路中的支撑套圈内。

6. 根据权利要求1所述的光学流通池检测器,还包括第二输入光波导和第二输出光波导,其中所述第二输入光波导的光出口表面和所述第二输出光波导的光入口表面之间的光示缝隙超过所述第一输入光波导的光出口表面和所述第一输出光波导的光入口表面之间的所述光示缝隙。

7. 根据权利要求1所述的光学流通池检测器,包括检测器体,所述检测器体具有自形成所述样本入口的检测器体的外表面延伸的第一孔、与所述第一孔同心并且比所述第一孔更宽以及自所述第一孔延伸到形成所述样本出口的检测器体的外表面的第二孔、延伸通过检测器体并且与所述第二孔相交的第三孔,所述第一输入光波导和所述第一输出光波导被布置在所述第三孔的相对截面中使得它们伸进所述第二孔中。

8. 一种流通池光吸收监视系统,包括光源、光检测器和根据前述权利要求1所述的光学流通池检测器。

9. 根据权利要求8所述的流通池光吸收监视系统,其中所述流通池光吸收监视系统被布置成记录UV到可见光波长范围内的吸收。

光学流通池检测器

技术领域

[0001] 本公开涉及光学流通池检测器,以及包括这种传感器的流通池吸收监视系统。

背景技术

[0002] 流通池吸收监视系统典型地包括用于提供一个或多个波长的光给流通池中的流体样本的光源以及用于检测光与样本之间的任何相互作用的光学检测系统。流通池吸收监视系统的一个示例是流通池UV吸收监视系统,当从柱中洗提分离的分子时,所述流通池UV吸收监视系统被用来测量色谱系统中各种波长下光的不同吸收率。

[0003] 这种类型的监视系统通常包括光源、流通池以及光检测器。理想地,将该流通池设计成以最小的漂移和折射率灵敏度来确保信噪比。

[0004] 存在有对于测量高蛋白质浓度的能力的日益增长的需求,远远超出了传统UV检测器流通池可以适用的地方。需求的原因部分由更高的滴定度和更有效的下游处理所驱动,并且可以像确定蛋白质池的浓度而不必稀释样本的愿望一样简单而直接。已经表示存在有在与色谱法相关的贮存罐中测量多达100-200毫克/毫升的期望。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供克服了现有技术的一个或多个缺陷的新的光学流通池检测器和使用所述光学流通池检测器的流通池吸收监视系统。这通过如在独立权利要求中限定的光学流通池检测器和流通池吸收监视系统来实现。

[0006] 采用这种光学流通池检测器的一个优势是,它能够在流过模式中并且以实质上线性的响应记录高蛋白质浓度。

[0007] 另一个优势是,在设计时可将检测器布置在主流动通路中,使得流动截面积在整个流通池中在流向上实质是一致的。

[0008] 根据下文中给出的详细说明,本发明的进一步适用范围将是显而易见的。然而,应当理解,当表明为本发明的优选实施例时,详细说明和具体示例仅仅是通过说明的方式给出的。对于本领域技术人员来说,由下面的详细说明,本发明的精神和范围内的各种改变和修改都将是显而易见的。

附图说明

[0009] 当连同附图一起阅读下面的说明时,本发明的这些和其它优势将是显而易见的,其中:

[0010] 图1说明了典型的流通池吸收监视系统的示意图;

[0011] 图2A至2C示出了根据本发明实施例的示意性的光学流通池检测器;

[0012] 图3A至3C示出了根据本发明实施例的示意性的光学流通池检测器;

[0013] 图4示出了根据本发明实施例的、具有光学流通池检测器的集成流通池吸收监视系统的示意性实施例;

[0014] 图5示出了根据本发明实施例的示意性的光学流通池双检测器；

[0015] 图6示出了与现有技术的宽缝隙检测器的示意性曲线图相比较的、根据本发明实施例的光学流通池检测器的示意性UV吸收曲线图；

[0016] 图7是示出了根据本发明实施例的光学流通池检测器的线性的实验图；

[0017] 图8是示出了与现有技术的宽缝隙检测器相比较的、根据本发明实施例的光学流通池检测器的线性的实验图。

具体实施方式

[0018] 参考附图描述本发明当前的优选实施例，其中相同的部件用相同的数字标识。优选实施例的描述是示范性的，并不打算用来限制本发明的范围。

[0019] 图1说明了例如多波长紫外(UV)-可见光监视器的流通池吸收监视系统的一个实施例。该监视器101包括可互换的流通池103以及将流通池连接到监视器单元101的光纤105。监视器101可以例如是由位于瑞典Uppsala的GE Healthcare, Life Sciences制造的监视器UV-900。该监视器利用先进的光纤技术来监视同时在190纳米-700纳米范围内多达三个波长下具有高灵敏度的光。光纤的使用加之独特的流通池设计以最小的漂移和折射率灵敏度确保了信噪比。典型地，监视器101包括具有光源(未示出)的单色仪107，例如提供高强度、连续光谱以及用于选择输出到光纤105的光的波长的可调谐单色仪布置(未示出)的氙气闪光灯(未示出)。该灯仅在色谱仪运行期间被启动，确保了有效使用其大约4000小时有效运行的长寿命。然而，可调谐单色仪可以是任何适当的类型、能够提供期望的波长范围、或者甚至是具有互补色波长范围的两个或多于两个的单元。在一个实施例中，可调谐单色仪是能够提供特定范围内单色光的可调谐激光器单元。在某些实施例中，当调谐能力不太重要时，可调谐单色仪可以用一个或多个离散单色光源代替。在另一个实施例中，单色仪用宽频带光源代替，并且光检测单元115是例如能够借助分光镜分离所接收光谱的分光计。在所公开的监视器101中，光纤105光学部件将光从单色仪107引导到分光器单元109，分光器单元109将光分离到参考光纤111和流通池光纤113，流通池光纤113直接通向流通池103，并且光纤105光学部件将其全部强度集中于液体流动路径上，从而使监视的灵敏度最大化。流通池103可以具有任何路径长度，例如2毫米的路径长度和2微升的池体积，或者10毫米的路径长度和8微升的池体积。借助于光纤121将通过流通池103的透射光引导到光检测单元115。光检测单元115具有连接到光纤121的流通池输入119和连接到参考光纤111的参考输入117。检测单元115还可包括用于将流通池输入与参考相比较以检测流通池中光吸收变化的适当的处理装置。

[0020] 图2A和2B示出了根据本发明实施例的示意性的光学流通池检测器200。光学流通池检测器200包括具有通过横截面面积为A的流通池通路230流体连通的样本入口210和出口220的检测器体205。取决于像流速、粘度等因素，根据其将被使用的特定应用的需要，流通池通路230可以实质上具有任何横截面面积A。在所公开的实施例中，从制造的观点以及流体流动的观点来看，横截面形状为圆形是有益的。但是实际上，只要将流体流动特性保持在期望的范围内，横截面实质上可以是任何适当的形状。

[0021] 检测光学部件由具有与输出光波导270的光入口表面260相邻布置并且光学对准的光出口表面250的输入光波导240组成。正如所公开的，输入光波导240和输出光波导270

伸出进入到流通池通路230中,使得光出口表面250和光入口表面260之间的光示缝隙位于流通池通路230的中心。光示缝隙可以例如位于流通池通路230中的任何位置,只要它不是位于静止区域(例如邻近通路的壁),以便确保缝隙中的流体代表流体流动。在所公开的实施例中,输入光波导240和输出光波导270实质上横向伸出进入到流通池通路230中,据此促进光示缝隙中流体的交换。然而,流体流动通路与光波导240和光波导270之间的角度关系不必是横向的,而是只要实现了光示缝隙中所期望的流体更新,就可以是任何适当的角度和配置。在备选实施例中,流体流动通路230不必是直的,而是可以是弯曲的等等。

[0022] 令人惊讶地发现,采用相对小尺寸的光波导240和光波导270伸出进入到流体流动通路中的当前方法在以彼此之间短距离(例如0.5毫米或更少)被布置时提供了测量流中例如蛋白质的高浓度的优秀能力。正如下文将要更详细地讨论的,用于高浓度的高度线性已经公开了采用0.12毫米和0.07毫米的光示缝隙的实施例。根据将要测量的浓度范围来选择光示缝隙,它可以是例如从0.02毫米到1毫米的任何值,例如0.7毫米、0.5毫米、0.4毫米、0.3毫米、0.2毫米、0.1毫米、0.07毫米、0.05毫米或者其间的值。已经发现,即使在最小的缝隙处以及以中等的流速也很容易交换光示缝隙中的流体,这被认为是小的光学横截面面积和实质上在流体流动通路中心处缝隙的“伸出”位置的结果。

[0023] 在图2A和2B的实施例中,光示缝隙是可调整的,因为光波导240和光波导270被分别布置在带螺纹的套圈280和290中,并且通过转动套圈280和套圈290可以调整光示缝隙。在图2A和2B中,用密封件295(例如以O形环等的形式)将光波导240和光波导270从流体流动通路密封,以避免流体从那里流出。

[0024] 正如所提及的,认为避免流体流动的中断是必要的,据此在流向上光波导和输出光波导的伸出部分的小横截面面积是必要的,并且在所公开的实施例中,输入光波导240和输出光波导270的伸出部分的总横截面面积在流向上小于大约 $A/2$ 或者甚至 $A/4$ 。图2C示出了图2A和2B的流通池检测器200的流通池通路230区域的放大图,其中用宽斜纹图案填充流通池通路230的面积 A ,并且用菱面体图案填充输入光波导240和输出光波导270的伸出部分。由图2C,显而易见的是流通池通路230的不间断面积实质上大于伸出的光波导240和光波导270的总面积,据此流通池通路中的流体流动将是相对不间断的。正如所提及的,可以任何适当的方式设计输入光波导240和输出光波导270的伸出部分的尺寸,以获得与流动通路230的面积 A 相比小的横截面面积,同时分别提供输入光波导240和输出光波导270的光学端面的刚性定位,以便在那之间获得期望的光学透射比。在图2C中,用虚线区域245表示输入光波导240和输出光波导270之间的光学横截面面积或“检测面积”。正如在其他地方得出的结论,本流通池检测器200中的光学横截面面积245与流动通路230的总面积 A 相比是非常小的,例如小于 $A/50$ 、 $A/100$ 、 $A/200$ 、 $A/1000$ 或者更小。然而,本光波导类型设计确保了在小的光学横截面面积245中的高光通量(体积)。

[0025] 光波导可由能够透射光的任何适当的光学材料组成,例如玻璃、石英、透光聚合体等。一个或两者可在外围表面处配备光学阻塞套管或涂层(未示出)以避免光泄露。根据一个实施例,光波导240和光波导270是具有5毫米或更小(例如3毫米或1毫米等等)的直径的圆柱形。光波导240和光波导270的直径明显取决于流动通路230的总面积 A 。根据在图2A和2B中示意性公开的一个实施例,流体流动通路的流动截面积在整个流通池中在流向上实质是一致的。在所公开的实施例中,通过局部加宽的流体流动通路来补偿由于伸出的光波导

240和光波导270导致的减小的流动截面积。这对于具有与伸出的光波导相比相对小的流体流动通路的流通池特别有用,但是在其它实施例中可能不需要补偿。

[0026] 正如在图2A和2B中所见,光波导240和光波导270在芯尺寸上可以是非对称的,其中输入光波导比输出波导更细,以便在光入口表面260处实质上捕获从光出口表面出来的全部光锥(它的数值孔径)。

[0027] 在图2A和2B的实施例中,显示光波导240和光波导270分别与又连接到监视器单元101(未示出)的光纤113和光纤121光接触。然而,可将光波导240和光波导270中的一个或者两个直接耦合到流通池监视系统101的光学检测系统。

[0028] 如图4中所示,可将光学流通池检测器200设计成集成的流通池光吸收监视系统400,其中布置光源410照射棱镜420,棱镜420将光分成被引到参考光传感器430的参考光束和被引入入口光波导240的样本光束。将样本光传感器440布置成从输出光波导270接收光。集成的监视系统400还包括用于从光传感器430和光传感器440接收输出信号并且比较以及可能执行信号计算的控制单元。可用外壳460保护部件。

[0029] 图3A和3B示出了根据本发明实施例的示意性的光学流通池检测器300。该光学流通池检测器300包括检测器体305,检测器体305具有从形成样本入口315的检测器体300的外表面延伸的第一孔310、与第一孔310同心并且比第一孔310更宽以及从第一孔延伸到形成样本出口325的检测器体300的外表面的第二孔320。第一孔和第二孔一起形成流体流动通路330。它还包括延伸通过检测器体300并且与第二孔320相交的第三孔335,并且将输入光波导240和输出光波导270布置在第三孔的相对截面中使得它们伸出进入到第二孔320中。在这个实施例中,将光波导240和光波导270布置在延伸入流体流动通路330以便支撑细的光波导240和光波导270的支撑套圈280和290中,据此波导可由细的导光元件组成,例如光纤等等。根据一个实施例,输入光波导240和输出光波导270的直径小于2毫米,例如1毫米、0.8毫米、0.5毫米等等。根据一个实施例,输入光波导240由具有大约400微米的芯直径的光纤组成,以及输出光波导240由具有大约600微米的芯直径的光纤组成。通过使用这样细的光波导240和光波导270,获得具有高光通量的非常小的光学横截面面积245。图3C示出了图3A和3B的流通池检测器200的流通池通路230区域的放大图,其中可以看到,在这个实施例中可将本流通池检测器200中因此得到的光学横截面面积245作得甚至更小。

[0030] 通过结合来自根据本发明的窄光示缝检测器以及宽光示缝检测器的输出,可获得高浓度能力和高灵敏度。图5示出了根据本发明实施例的示意性的光学流通池双检测器。在图6中说明了来自这两种不同类型的检测器的贡献,图6示出了与现有技术的宽缝检测器的示意性曲线图相比较的、根据本发明实施例的光学流通池检测器的示意性的UV吸收曲线图。如图6中可见,在达到双峰之前来自宽缝检测器的信号是充分饱和的,并且没有记录关于双峰形状和位置的信息。对于根据本发明的小缝检测器,记录了全双峰,但是较低浓度处的灵敏度可能稍微有所下降。

[0031] 如上文所指出的,在许多情形下测量蛋白质高浓度的能力是非常期望的,例如:

[0032] 基于峰形表征的色谱回顾过程以及过程故障查找将需要峰形的精确表示以及因此高达峰顶的线性响应;

[0033] 存在有朝向将两个或多个单元操作与可能的样本调节中间物直接耦合的当前趋势。监管机构可能需要以两个单元操作之间的样本的精确在线色谱图形式的真实的“过程

指纹图谱”。这样的过程一致性指纹图谱需要高达最高峰浓度都是线性的检测器；

[0034] 在连续色谱法中,将几个相同的柱连接在允许柱串联和/或并联操作的布置中,其中使用基于时间的阀-开关来连接或者断开根据现有技术的单个柱以用于洗提。最近,基于流出物信号的开关方法已经由相同的申请人在SE0950494-5中建议,其中检测代表来自柱的流出物成分的流出物信号,例如UV吸收率信号,以及基于所检测的信号来控制阀-开关。根据本发明的小缝隙检测器将允许用于现代高滴定度供给的突破性检测;

[0035] 在最终配方步骤中超滤/透滤(UF/DF)期间,在线测量高蛋白质浓度。

[0036] 实验:

[0037] 图7是示出根据本发明实施例的光学流通池检测器的线性的实验图。在该实验中,随后用高达至少84毫克/毫升下显示线性的多克隆体人工免疫球蛋白(polyclonal hIgG)的稀释系列(在165毫克/毫升处开始)测试具有0.12毫米路径长度的原型光学流通池检测器。

[0038] 图8是示出与现有技术的宽缝隙检测器相比较的、根据本发明实施例的光学流通池检测器的线性的实验图。将原型池重新配置成0.07毫米路径长度,以及用高达150毫克/毫升的牛血清白蛋白BSA的稀释系列测试该原型池并且与2毫米池进行比较。对于0.07毫米池,证明了高达150毫克/毫升(并且可能更多)下的线性;而2毫米池仅在高达约10毫克/毫升下是线性的。

[0039] 虽然已经详细地描述并且说明了本发明,但是将会清楚地理解,仅仅是通过说明和举例的方式而不是通过限定的方式对本发明进行了描述和说明。仅通过所附的权利要求书的术语来限定范围。

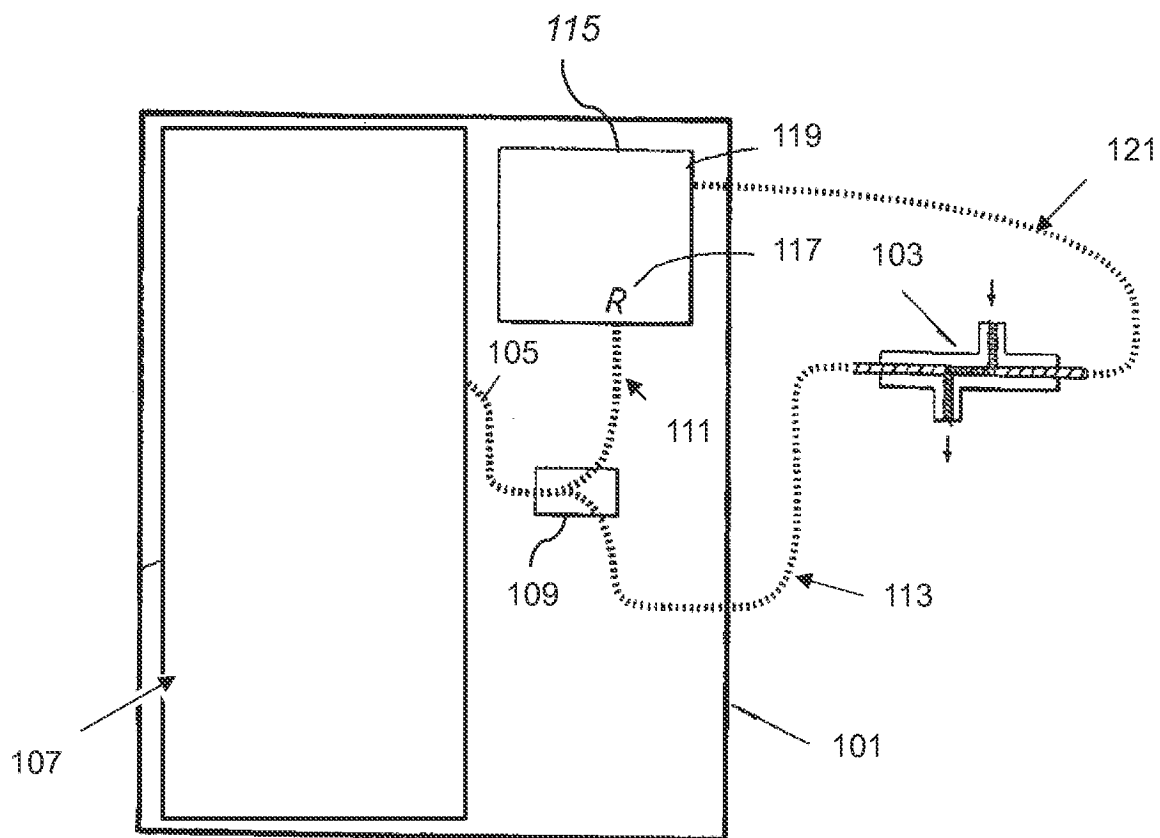


图 1

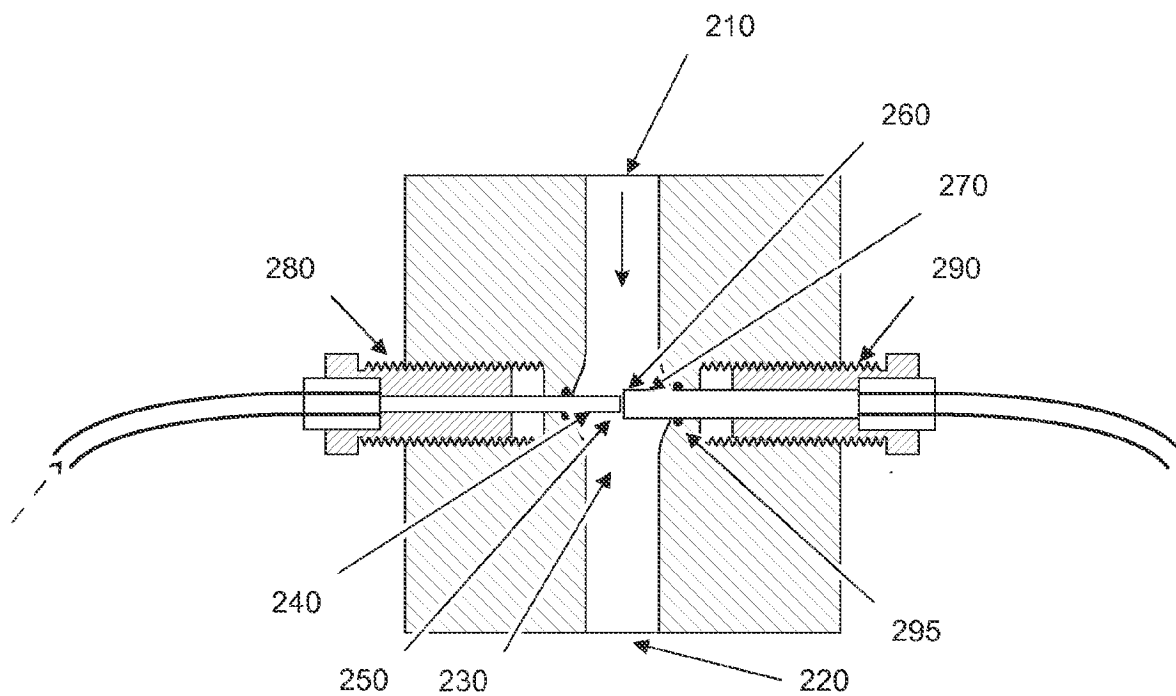


图 2A

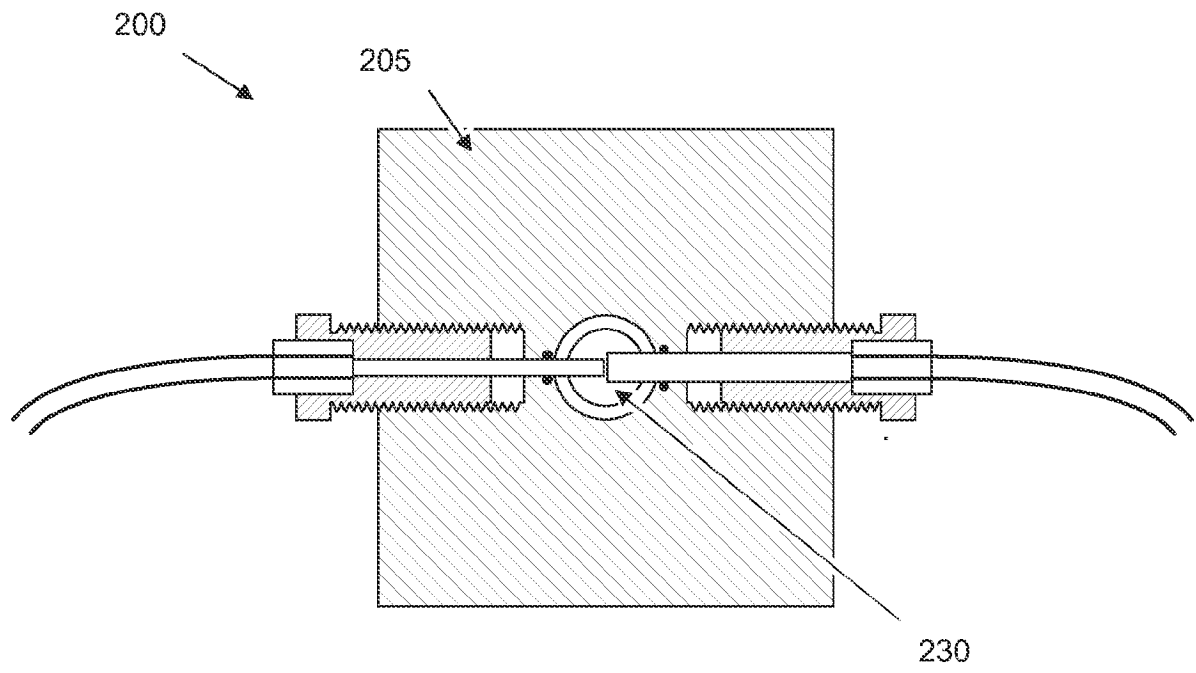


图 2B

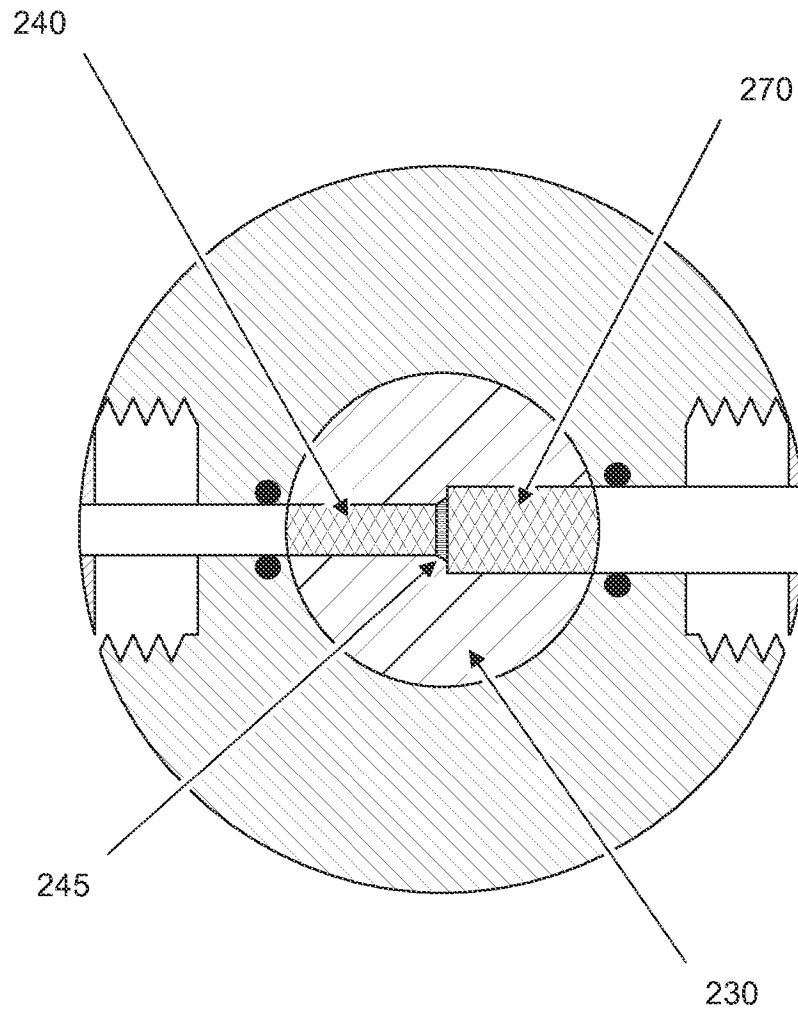


图 2C

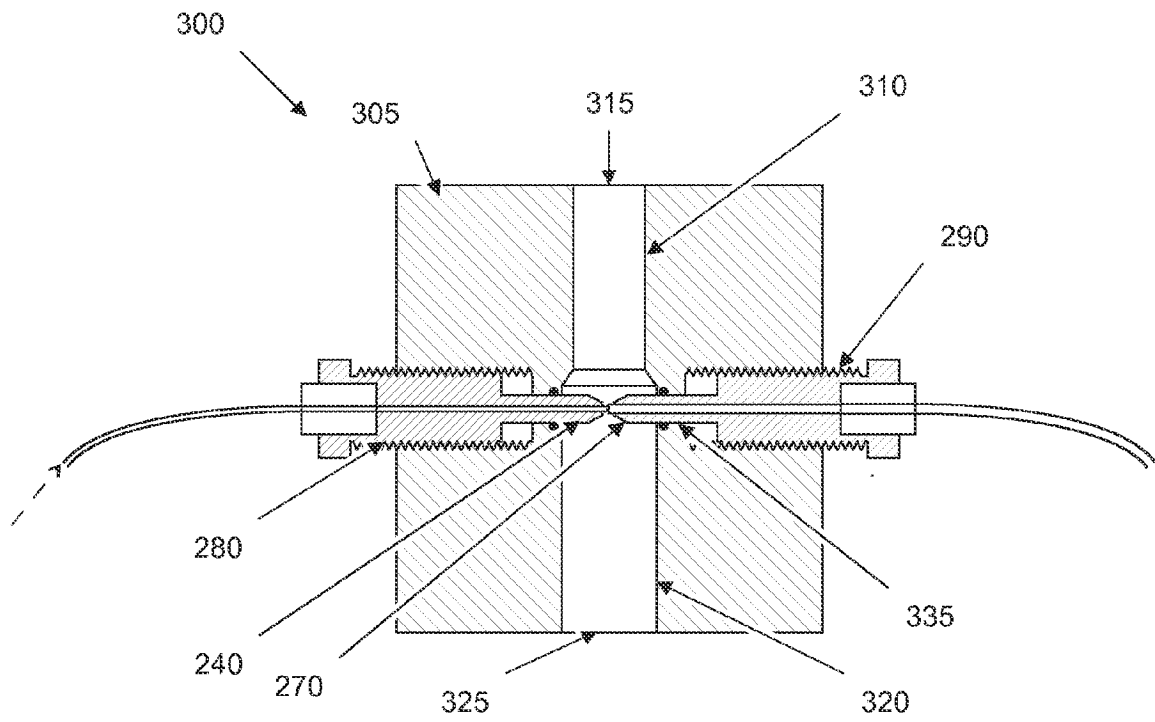


图 3A

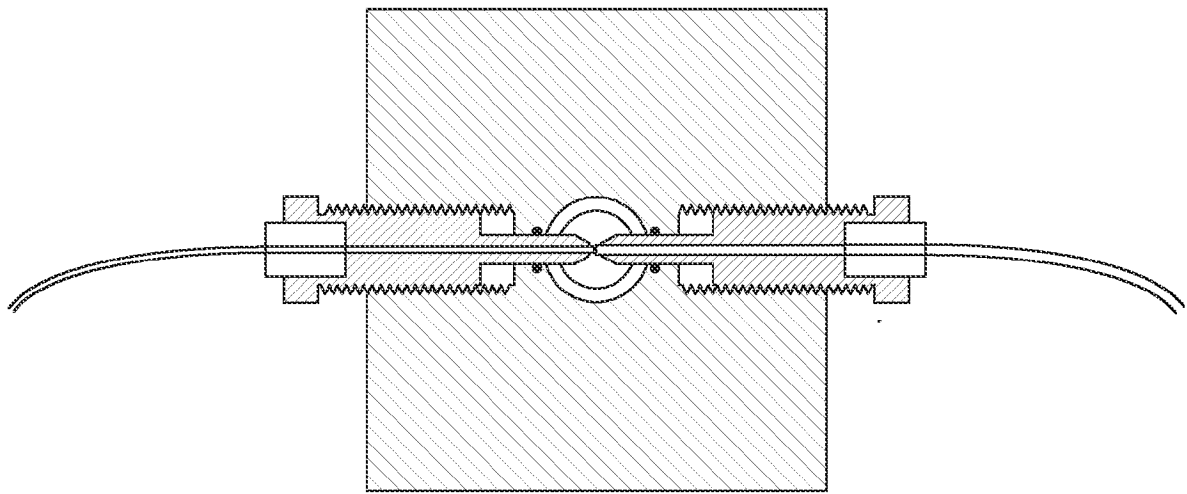


图 3B

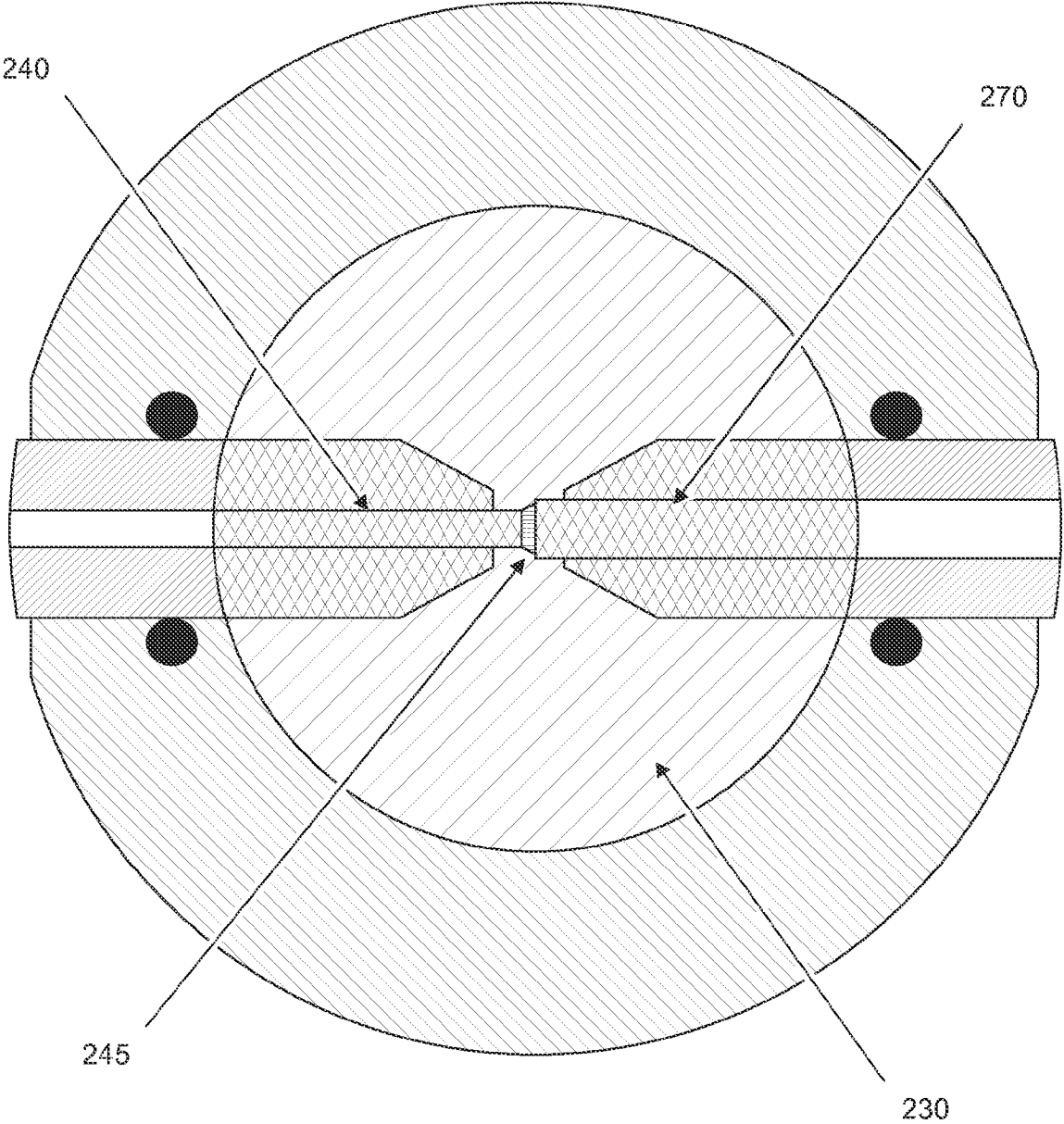


图 3C

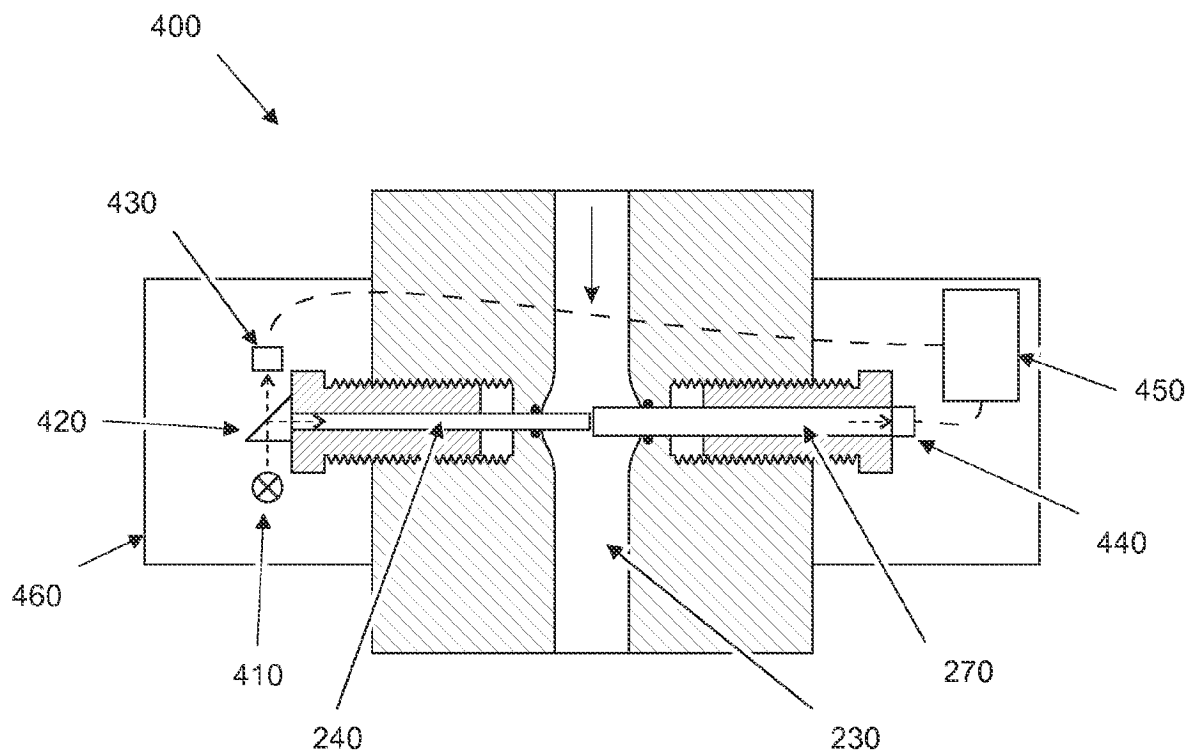


图 4

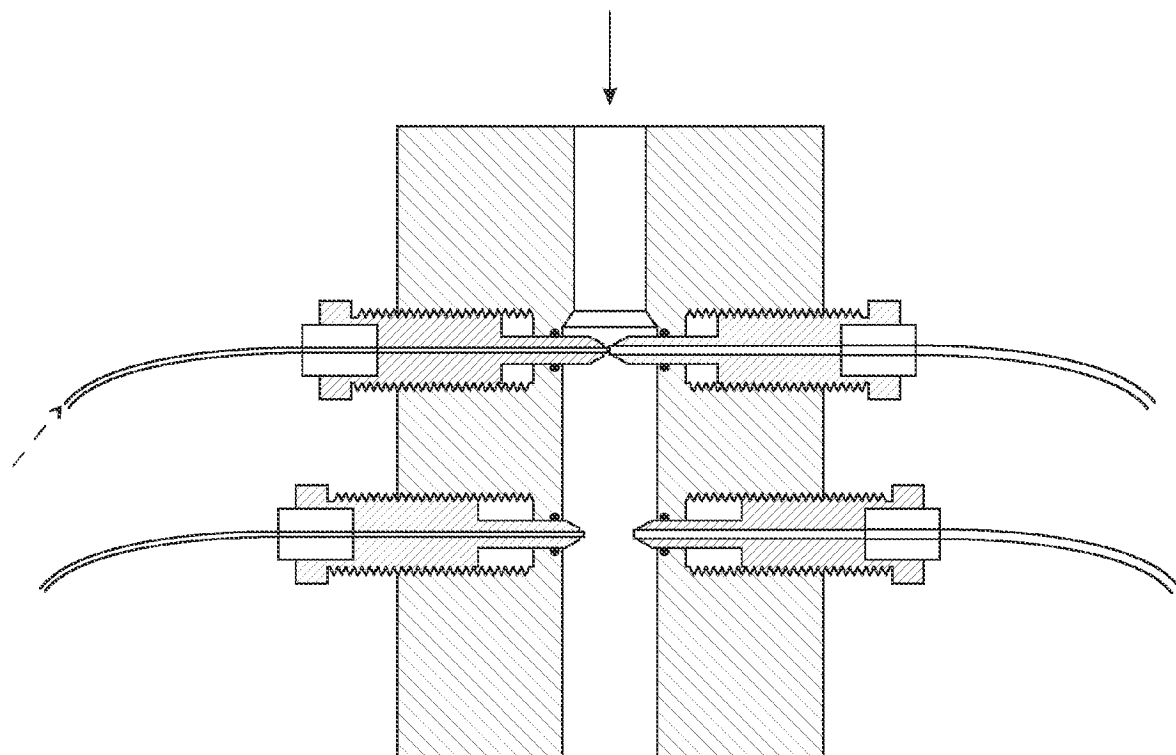


图 5

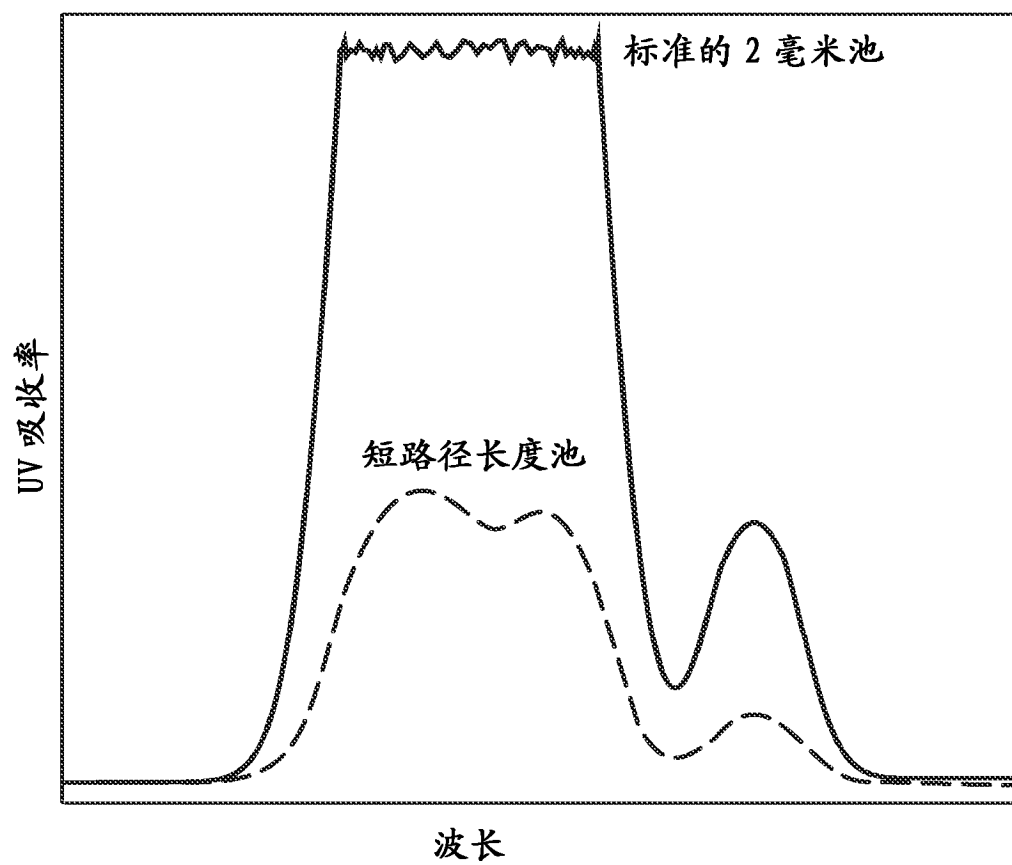


图 6

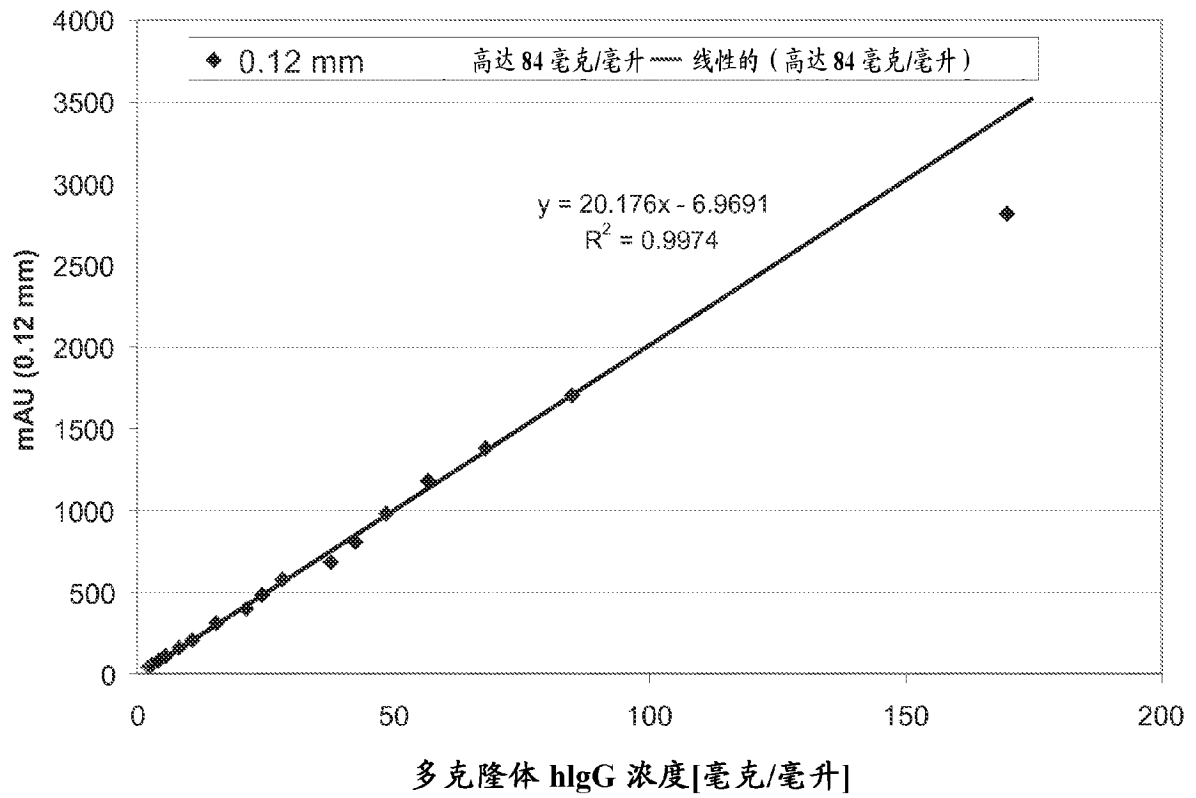


图 7

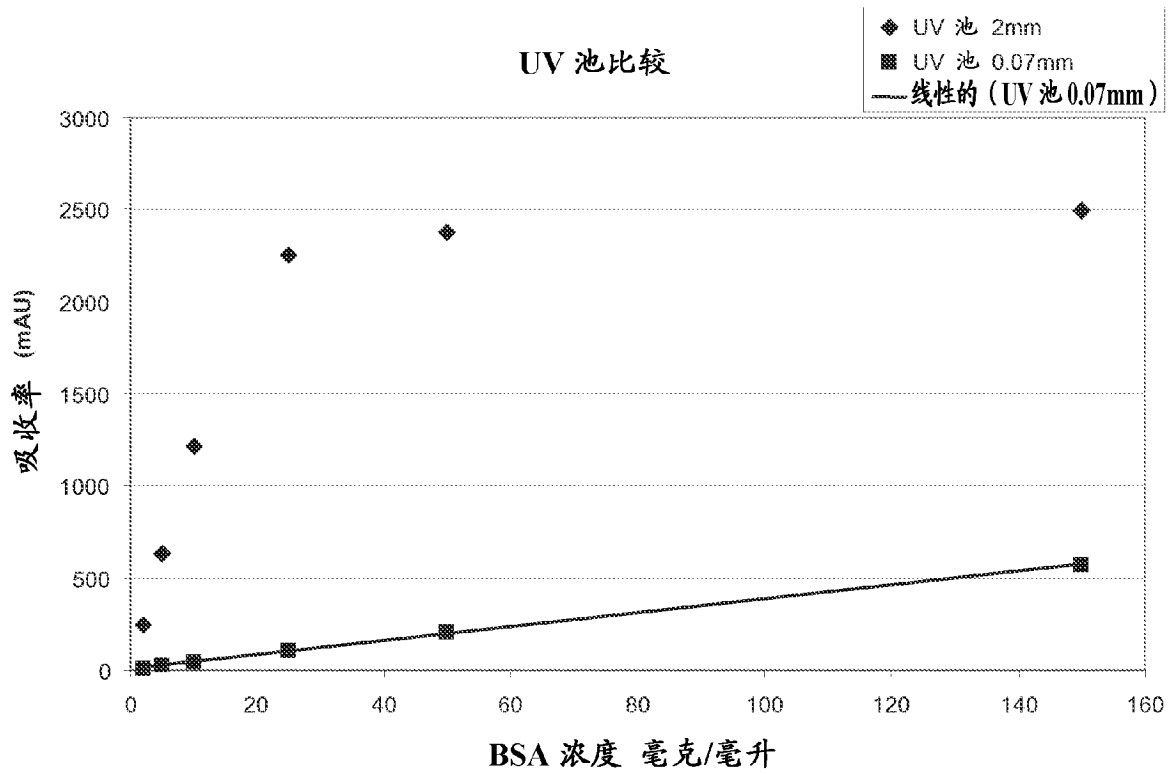


图 8