



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107709538 A

(43)申请公布日 2018.02.16

(21)申请号 201680033681.9

(22)申请日 2016.06.08

(30)优先权数据

62/172,454 2015.06.08 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.12.08

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/036282 2016.06.08

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/200850 EN 2016.12.15

(71)申请人 康宁股份有限公司

地址 美国纽约州

(72)发明人 W·J·莱西

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 高宏伟 乐洪咏

(51)Int.Cl.

C12M 1/12(2006.01)

C12M 1/26(2006.01)

C12M 1/00(2006.01)

B01D 29/13(2006.01)

B01D 29/58(2006.01)

B01D 35/00(2006.01)

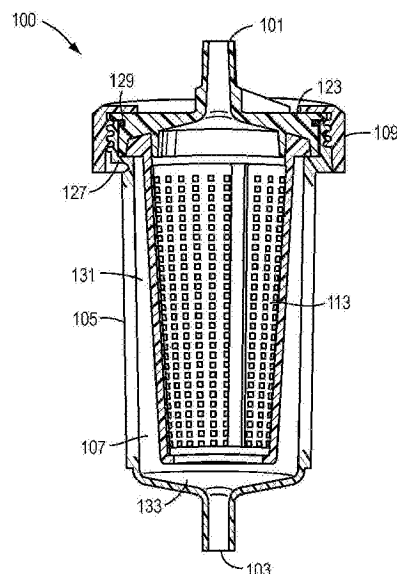
权利要求书3页 说明书10页 附图4页

(54)发明名称

用于从细胞和介质过滤和分离微载体的设备

(57)摘要

本文提供了一种流通型设备。所述流通型设备包含外壳,所述外壳具有固定体积,且具有入口、出口和腔室。所述流通型设备还包含与入口流体连通且设置在腔室中的第一过滤器和使第一过滤器依附于外壳的密封件。所述第一过滤器具有约100微米或更小的网眼尺寸和小于所述外壳的所述固定体积的第一内体积。



1. 一种流通型设备,其包含:
外壳,所述外壳具有固定体积,且包含入口、出口和腔室;
第一过滤器,所述第一过滤器与所述入口流体连通,且设置在所述腔室内;以及
密封件,所述密封件使所述第一过滤器依附于所述外壳;
其中,所述第一过滤器具有约100微米或更小的网眼尺寸和小于所述外壳的所述固定体积的第一内体积。
2. 如权利要求1所述的流通型设备,其特征在于,所述第一过滤器具有约50微米至约80微米范围内的网眼尺寸。
3. 如前述权利要求中任一项所述的流通型设备,其特征在于,所述第一过滤器具有圆柱形、圆锥形或截头圆锥形的形状。
4. 如前述权利要求中任一项所述的流通型设备,其特征在于,所述第一内体积在所述外壳的所述固定体积的约10%至约95%的范围内。
5. 如前述权利要求中任一项所述的流通型设备,其特征在于,所述外壳包含可移除的端盖。
6. 如权利要求5所述的流通型设备,其特征在于,使所述第一过滤器依附于所述外壳的所述密封件包含固定在所述可移除的端盖与所述外壳的唇缘之间的所述第一过滤器的延伸特征。
7. 如前述权利要求中任一项所述的流通型设备,其特征在于,还包含第二过滤器,其中:
所述第一过滤器同心地设置在所述第二过滤器中;且
所述第二过滤器具有约5微米或更小的网眼尺寸和大于所述第一过滤器的所述第一内体积且小于所述外壳的所述固定体积的第二内体积。
8. 如权利要求7所述的流通型设备,其特征在于,所述第一和/或第二过滤器具有圆柱形、圆锥形或截头圆锥形的形状。
9. 如权利要求7或8所述的流通型设备,其特征在于,所述第二内体积在所述外壳的所述固定体积的约10%至约95%的范围内。
10. 如权利要求7~9中任一项所述的流通型设备,其特征在于,所述第一内体积在所述第二内体积的约10%至约95%的范围内。
11. 如前述权利要求中任一项所述的流通型设备,其特征在于,所述第一过滤器同心地设置在所述腔室中。
12. 一种流通型设备,其包含:
挠性袋,所述挠性袋包含第一和第二侧壁,所述第一和第二侧壁沿外周密封,以限定包含入口和出口的腔室;以及
过滤器,所述过滤器设置在所述腔室内,且具有约100微米或更小的网眼尺寸;
其中,所述过滤器 (a) 在沿所述袋的长度定位的第一界面处依附于所述第一侧壁的内表面,并且 (b) 在沿所述袋的长度定位的第二界面处依附于所述第二侧壁的内表面;且
其中,所述袋的长度从所述入口延伸至所述出口,且所述第一界面比所述第二界面更靠近所述入口。
13. 如权利要求12所述的设备,其特征在于,所述过滤器具有约50微米至约80微米范围

内的网眼尺寸。

14. 如权利要求12或13所述的设备,其特征在于,所述第一或第二界面定位于沿所述袋的长度的中心区域中。

15. 如权利要求12~14中任一项所述的设备,其特征在于,所述第一界面定位于邻近所述入口,以及/或者所述第二界面定位于邻近所述出口。

16. 一种对介质进行过滤的方法,所述方法包括:

将介质引入流通型设备中,所述流通型设备包含:

外壳,所述外壳具有固定体积,且包含入口、出口和腔室;

第一过滤器,所述第一过滤器与所述入口流体连通,且设置在所述腔室中,其中,所述第一过滤器具有约100微米或更小的网眼尺寸和小于所述外壳的所述固定体积的第一内体积;以及

密封件,所述密封件使所述第一过滤器依附于所述外壳;

其中,所述介质进入所述入口并通过所述第一过滤器而流入所述腔室中,以产生滤液,且所述滤液通过所述出口离开所述腔室。

17. 如权利要求16所述的方法,其特征在于,所述介质包含微载体,且任选地包含细胞,其中,所述微载体被所述第一过滤器捕获,其中,所述滤液基本上不含微载体。

18. 如权利要求16或17所述的方法,其特征在于,还包括从所述流通型设备中除去滤渣,其中,除去所述滤渣包括:

从所述外壳上移除可移除的端盖;

松开使所述第一过滤器依附于所述外壳的密封件;

从所述外壳上除去所述第一过滤器;以及

从所述第一过滤器上除去滤渣。

19. 如权利要求16~18中任一项所述的方法,其特征在于,所述流通型设备还包含第二过滤器,其中:

所述第一过滤器同心地设置在所述第二过滤器中;且

所述第二过滤器具有约5微米或更小的网眼尺寸和大于所述第一过滤器的所述第一内体积且小于所述外壳的所述固定体积的第二内体积;且

其中,所述滤液流过所述第二过滤器,以产生第二滤液,且所述第二滤液通过所述出口离开所述腔室。

20. 如权利要求19所述的方法,其特征在于,所述介质包含微载体和细胞,其中:

所述微载体被所述第一过滤器捕获;

所述滤液基本上不含微载体;

所述细胞被所述第二过滤器捕获;且

所述第二滤液基本上不含细胞。

21. 如权利要求19或20所述的方法,其特征在于,还包括从所述流通型设备中除去至少一种滤渣,其中,除去所述滤渣包括:

从所述外壳上移除可移除的端盖;

松开使所述第一过滤器依附于所述外壳的密封件;

从所述外壳上移除所述第一过滤器;

从所述第一过滤器上除去第一滤渣；

从所述外壳上移除所述第二过滤器；以及

从所述第二过滤器上除去第二滤渣。

22. 一种对介质进行过滤的方法，所述方法包括：

将介质引入流通型设备中，所述流通型设备包含：

挠性袋，所述挠性袋包含第一和第二侧壁，所述第一和第二侧壁沿外周密封，以限定包含入口和出口的腔室；以及

过滤器，所述过滤器设置在所述腔室内，且具有约100微米或更小的网眼尺寸；

其中，所述过滤器 (a) 在沿所述袋的长度定位的第一界面处依附于所述第一侧壁的内表面，并且 (b) 在沿所述袋的长度定位的第二界面处依附于所述第二侧壁的内表面；

其中，所述袋的长度从所述入口延伸至所述出口，且所述第一界面比所述第二界面更靠近所述入口；且

其中，所述介质进入所述入口并流过所述第一过滤器，以产生滤液，且所述滤液通过所述出口离开。

23. 如权利要求22所述的方法，其特征在于，所述介质包含微载体，且任选地包含细胞，其中，所述微载体被所述过滤器捕获，其中，所述滤液基本上不含微载体。

24. 如权利要求22或23所述的方法，其特征在于，还包括通过开封或打开所述挠性袋来从所述流通型设备中除去滤渣。

用于从细胞和介质过滤和分离微载体的设备

[0001] 本申请依据35U.S.C.§119要求于2015年6月8日提交的序列号为62/172454的美国临时申请的优先权,本申请以其内容为基础,并通过参考将其全文纳入本文。

技术领域

[0002] 本公开总体上涉及用于过滤微载体的设备和方法,更具体而言,涉及用于使微珠与细胞和生长介质分离的挠性或刚性流通型过滤器。

[0003] 背景

[0004] 细胞培养可以是许多人类和动物治疗和治疗方法中的一个重要步骤,一些应用的例子例如干细胞疗法和/或疫苗生产。细胞培养领域的最新发展已显示,在微载体上培养细胞是可能的。例如,可使用微珠来使粘附/依附型的细胞在烧瓶或生物反应器中生长。取决于特定工艺,可在细胞胰蛋白酶化之前或之后使微珠与生长介质和细胞分离,且常规的分离方法可包括使用管线内(in-line)过滤器和开口筛。然而,现有的用于分离微珠的方法具有若干缺点,例如处理堵塞或瓶颈效应、细胞污染和/或材料损失。

[0005] 当采用管线内过滤器(例如置于契合件、端口、管道或其它沿工艺管线的开口上的网筛)时,这些网筛过滤器经常会与微珠一起捕获大量的细胞。此外,这些过滤器倾向于易于堵塞,从而在背面堵住工艺流或使其产生瓶颈效应,直至障碍物被清除。而且,现有的管线内过滤器构造不允许对分离的微珠进行简便的回收。

[0006] 也可使用开口筛来分离微珠,例如通过从烧瓶或其它容器倾倒包含微珠、生长介质和细胞的混合物使其通过筛网来进行分离。然而,倾倒所述介质使其通过开口筛并不理想,因为该技术经常导致细胞污染和/或材料损失或溢出。

[0007] 所以,如果能够提供能够解决上述缺点的方法和设备,那将会是有益的,所述设备是例如能够高效分离微珠和/或细胞和生长介质并允许对分离的微珠和/或细胞进行简便回收的过滤器。

[0008] 发明概述

[0009] 在各种实施方式中,本公开涉及用于使微珠和/或细胞与生长介质分离的流通型设备。根据一种实施方式,所述设备包含外壳,所述外壳具有固定体积,且包含入口、出口和腔室;第一过滤器,所述第一过滤器与入口流体连通,且设置在腔室内;以及密封件,所述密封件使第一过滤器依附于外壳;其中,第一过滤器具有约100微米或更小的网眼尺寸和小于外壳的固定体积的第一内体积。第一过滤器可同心地设置在腔室中。

[0010] 根据一种实施方式,所述流通型设备可包含第二过滤器,其中,第一过滤器同心地设置在第二过滤器中,且第二过滤器具有约5微米或更小的网眼尺寸和大于第一过滤器的第一内体积且小于外壳的固定体积的第二内体积。

[0011] 根据一种实施方式,所述设备为包含第一和第二侧壁的挠性袋,所述第一和第二侧壁沿外周密封,以限定包含入口和出口的腔室;以及过滤器,所述过滤器设置在腔室内,且具有约100微米或更小的网眼尺寸;其中,所述过滤器(a)在沿袋的长度定位的第一界面处依附于第一侧壁的内表面,并且(b)在沿袋的长度定位的第二界面处依附于第二侧壁的

内表面;其中,所述袋的长度从入口延伸至出口,且第一界面比第二界面更靠近入口。

[0012] 本文还公开了用于对介质(例如包含微珠和/或细胞的介质)进行过滤的方法。根据一种实施方式,所述方法包括将介质引入流通型设备中,所述流通型设备包含外壳,所述外壳具有固定体积,且包含入口、出口和腔室;第一过滤器,所述第一过滤器与入口流体连通,且(同心地)设置在腔室中,其中,第一过滤器具有约100微米或更小的网眼尺寸和小于外壳的固定体积的第一内体积;以及密封件,所述密封件使第一过滤器依附于外壳;其中,所述介质进入外壳的入口并通过第一过滤器而流入外壳腔室中,以产生滤液,且所述滤液通过出口离开外壳腔室。

[0013] 根据一种实施方式,所述方法包括将介质引入流通型设备中,所述设备包含挠性袋,所述挠性袋包含第一和第二侧壁,所述第一和第二侧壁沿外周密封,以限定包含入口和出口的腔室;以及过滤器,所述过滤器设置在腔室内,且具有约100微米或更小的网眼尺寸;其中,所述过滤器(a)在沿袋的长度定位的第一界面处依附于第一侧壁的内表面,并且(b)在沿袋的长度定位的第二界面处依附于第二侧壁的内表面;其中,所述袋的长度从入口延伸至出口,且第一界面比第二界面更靠近入口;其中,介质进入袋的入口并流过第一过滤器,以产生滤液,且所述滤液通过出口离开。

[0014] 在以下的详细描述中给出了本公开的其他特征和优点,其中的部分特征和优点对本领域的技术人员而言根据所作描述即容易理解,或者通过实施包括以下详细描述、权利要求书以及附图在内的本文所述的本发明而被认识。

[0015] 应当理解的是,前面的一般性描述和以下的详细描述都描述了本公开的各种实施方式且都旨在提供用于理解权利要求的性质和特性的总体评述或框架。所包含的附图供进一步理解本公开,附图被结合在本说明书中并构成说明书的一部分。附图例示了本公开的各种实施方式,并与描述一起用来解释本公开的実施方式的原理和操作。

[0016] 附图的简要说明

[0017] 当结合以下附图进行阅读时,能够对下文的详细描述有最好的理解,附图中,只要可能,相同的标记用于表示相同的元素,其中:

[0018] 图1是根据本公开的某些实施方式的流通型设备的一种实施方式的示意性图示;

[0019] 图2是根据本公开的各种实施方式的流通型设备的内过滤器外壳的剖面图;

[0020] 图3是图1中所示的流通型设备的剖面图;

[0021] 图4是根据本公开的某些实施方式的具有第一和第二过滤器的流通型设备的剖面图;

[0022] 图5是根据本公开的某些实施方式的流通型设备的示意性图示;

[0023] 图6是图5中所示的流通型设备的剖面图。

[0024] 发明详述

[0025] 设备

[0026] 本文公开了一种用于使微珠与细胞和生长介质过滤分离的流通型设备,所述设备的一种实施方式包含外壳,所述外壳具有固定体积,且包含入口、出口和腔室;第一过滤器,所述第一过滤器与入口流体连通,且例如同心地设置在腔室内;以及密封件,所述密封件使第一过滤器依附于外壳;其中,第一过滤器具有约100微米或更小的网眼尺寸和小于外壳的固定体积的第一内体积。

[0027] 根据一种实施方式,所述用于过滤并使微珠与细胞和生长介质分离的流通型设备包含挠性袋,所述挠性袋包含第一和第二侧壁,所述第一和第二侧壁沿外周密封,以限定包含入口和出口的腔室;以及过滤器,所述过滤器设置在腔室内,且具有约100微米或更小的网眼尺寸;其中,所述过滤器(a)在沿袋的长度定位的第一界面处依附于第一侧壁的内表面,并且(b)在沿袋的长度定位的第二界面处依附于第二侧壁的内表面;其中,所述袋的长度从入口延伸至出口,且第一界面比第二界面更靠近入口。

[0028] 下面参考图1~7对本公开的各种实施方式进行讨论,这些附图例示了根据本公开的非限制性实施方式的用于过滤并使微珠与细胞和生长介质分离的流通型设备的示意图。以下一般性描述旨在提供所要求保护的设备的概览,将会在本公开中参考非限制性的实施方式对各种方面进行更加详细的讨论,这些实施方式在本公开的上下文中可以互换。

[0029] 术语“微载体”“微珠”和“珠粒”在本文中可互换使用,以表示细胞培养制品。微载体(例如微珠)可具有圆形和/或球形形状,但并不局限于所述形状,且可具有任意其它形状,包括适用于在微载体的一个或更多个表面上培养细胞的规则和不规则形状。

[0030] 示例性的细胞培养制品是微载体,其也被称为珠粒或微珠(统称为“微载体”)。

[0031] 图1例示了用于过滤并使微珠与细胞和生长介质分离的流通型设备100的一种实施方式的外观图。流通型设备100包含具有入口101、出口103和腔室(未图示)的过滤器外壳105。过滤器外壳105还可配备有用于可逆地打开和关闭过滤器外壳105的顶部109。在一些实施方式中,外壳105和顶部109可由基本上刚性的材料构成,例如聚丙烯或聚碳酸酯等。顶部109和外壳105还可配备有关闭机构,例如匹配的螺纹,例如,位于顶部109内部的螺纹法兰可偶联至位于外壳105的外部的螺纹法兰。

[0032] 第一过滤器可定位于过滤器外壳105的腔室中。将部分参考图2对第一过滤器113进行描述,图2图示了内过滤器外壳111的剖面图。在一些实施方式中,如图所示,第一过滤器113可包含过滤器框体115和网筛117。过滤器框体115可由基本上刚性的材料构成,例如聚丙烯或聚碳酸酯以及类似材料。网筛117可由基本上挠性的或基本上刚性的材料构成,例如聚丙烯、聚酯或聚碳酸酯。

[0033] 在一些实施方式中,第一过滤器113可包含过滤器框体115和(刚性的或挠性的)分离网筛117,所述分离网筛117可为了清洁/更换而从过滤器框架115中移除。或者(未图示),第一过滤器113可以是整体模塑过滤器,其可为了清洁/更换而从外壳105中移除。第一过滤器113可包含一种材料或两种或更多种材料。例如,第一过滤器113可由单一材料整体模塑得到;可以是具有两种或更多种材料的整体件,其例如通过将一种材料在另一种材料上二次成型或者使两种或更多种材料粘附来构造;或者可以是具有两件或更多件由相同或不同材料制成的物件的多组件制品。

[0034] 第一过滤器113可具有内体积,其可由过滤器框体115和/或网筛117限定。在某些实施方式中,第一过滤器113可具有基本上圆柱形的形状(如图所示),尽管其它形状,例如圆锥形或截头圆锥形形状也是可能的且可以预想的,且它们也落入本公开的范围内。第一过滤器113的网眼尺寸可约为100微米或更小,例如约10微米至约80微米、约20微米至约70微米、约30微米至约60微米或约40微米至约50微米,包括它们之间的所有范围和子范围。

[0035] 根据某些实施方式,第一过滤器113可包含延伸特征119,所述延伸特征119配置成与内过滤器外壳端盖123的嵌入特征121互锁。延伸特征119可定位于邻近入口或位于第一

过滤器113上的“上游”位置处。如本文所用,术语“上游”旨在表示所指组件相比于流通型设备的出口103而言更靠近其入口101。在各种实施方式中,内过滤器外壳端盖123可通过“滑配件(snap-fit)”或其它匹配机构以能够移除的方式固定至第一过滤器113,在所述匹配机构中,第一过滤器113的延伸特征119可与内过滤器外壳端盖123的对应嵌入特征121相匹配。匹配的特征119和121可一起构成内过滤器外壳突出部125。

[0036] 参考图3中的设备100的剖面图,内过滤器外壳111(未标出)可定位于过滤器外壳105中,以使第一过滤器113同心地设置在内腔室107中。例如,在一些实施方式中,图2中的突出部125(未在图3中标记)可邻接或坐落于唇缘127上,所述唇缘127定位于过滤器外壳105的内表面的上游部分上。在一些实施方式中,当处于关闭位置时,内过滤器外壳111(未标出)可被固定在过滤器外壳105的唇缘127与顶部109之间。位于内过滤器外壳端盖123的外周上的密封件129(例如O圈密封件)可在过滤器外壳105与内过滤器端盖123之间提供密封。从而,可将第一过滤器113可逆地固定、依附或密封至过滤器外壳105。

[0037] 根据各种实施方式,过滤器外壳105具有固定体积,且同心地设置在过滤器外壳105的腔室107中的第一过滤器113具有小于过滤器外壳105的固定体积的体积。在所示的配置中,第一过滤器113定位成在过滤器外壳105的内壁与第一过滤器113的外表面之间提供外周间隙131和基底间隙133。在一些实施方式中,第一过滤器的内体积可对应于以下公式: $V_{\text{过滤器1}} = X * V_{\text{外壳}}$,其中X可在约0.1至约0.95的范围内,例如约0.2至约0.9、约0.3至约0.8、约0.4至约0.7或约0.5至约0.6,包括它们之间的所有范围和子范围。因此,不与第一过滤器的内体积重叠的设备的“自由”体积(例如基底间隙区域与外周间隙区域的体积之和)可限定为 $V_{\text{自由}} = V_{\text{外壳}} - V_{\text{过滤器1}}$ 。第一过滤器体积与自由体积之比可在例如约95:5至约10:90的范围内,例如约90:10至约20:80、约80:20至约30:70、约70:30至约40:60或约60:40至约50:50,包括它们之间的所有范围和子范围。可根据具体应用的需要改变这些体积中的每一个的数值,且本领域技术人员有能力选择合适的过滤器配置。

[0038] 在附加的实施方式中,流通型设备可包含两个过滤器,例如两个同心的过滤器。该配置可与图3中图示的采用单一过滤器的实施方式相似。如上所述,第一过滤器的网眼尺寸可约为100微米或更小,例如约10微米至约80微米、约20微米至约70微米、约30微米至约60微米或约40微米至约50微米,包括它们之间的所有范围和子范围。在一些实施方式中,第二过滤器的网眼尺寸约为5微米或更小,例如约4微米或更小、约3微米或更小、约2微米或更小或约1微米或更小,包括它们之间的所有范围和子范围。

[0039] 参考图4,具有大于第一过滤器体积但小于外壳过滤器体积的体积的第二过滤器235可定位于设备200的外壳腔室207中,例如,第二过滤器235可定位于外壳腔室207的内部,且第一过滤器213可定位于第二过滤器235的内部。例如,第一过滤器213可同心地设置在第二过滤器235中,其中,在第一过滤器213的基底的外表面与第二过滤器235的基底的内表面之间提供中间基底间隙239。尽管在图4提供的图示中不容易看出,但在第一过滤器213与第二过滤器235的侧壁之间也可存在中间外周间隙(未标出)。与采用单一过滤器的实施方式相似的是,也可在第二过滤器235与过滤器外壳205的内表面之间提供外周间隙和基底间隙231、233。

[0040] 第二过滤器235可在构造(就刚性、形状和/或材料而言)上与第一过滤器213基本相似,这些材料和形状选自上文针对第一过滤器213所列的那些材料和形状。然而,使用具

有不同形状、尺寸和/或材料的第一和第二过滤器也是可能的。根据各种实施方式,第二过滤器235可包含与第一过滤器的第一延伸特征219相似的第二延伸特征237。

[0041] 如图4中那样同心组装,第一过滤器延伸特征219可邻接或定位于或邻近第二过滤器延伸特征237。可采用第一过滤器延伸特征219和第二过滤器延伸特征237来使用上述“滑配件”或其它匹配机构将第一过滤器213和第二过滤器235以可移除的方式固定至内过滤器外壳端盖223,其中,第一过滤器延伸特征219被第二过滤器延伸特征237与内过滤器外壳端盖223的嵌入部分221夹在中间。在该实施方式中,内过滤器外壳(未图示)可包含内过滤器外壳端盖223、第一过滤器213和第二过滤器235。第二过滤器延伸特征237和内过滤器外壳端盖223可定位于过滤器外壳205内表面的上游部分中的唇缘227上,从而将内过滤器外壳端盖223、第一过滤器延伸特征219和第二过滤器延伸特征237固定在唇缘227与顶部209之间。从而,可将第一过滤器213和第二过滤器235可逆地固定、依附或密封至过滤器外壳205。

[0042] 在图4所示的具有两个同心过滤器的设备200中,第二过滤器235的体积可由下式计算: $V_{\text{过滤器2}} = X * V_{\text{外壳}}$,其中X在约0.1至约0.95的范围内,例如约0.2至约0.9、约0.3至约0.8、约0.4至约0.7或约0.5至约0.6,包括它们之间的所有范围和子范围。类似地,第一过滤器213的体积可由下式计算: $V_{\text{过滤器1}} = X * V_{\text{过滤器2}}$,其中X在约0.1至约0.95的范围内,例如约0.2至约0.9、约0.3至约0.8、约0.4至约0.7或约0.5至约0.6,包括它们之间的所有范围和子范围。最后,外壳205的“自由”体积可由下式计算: $V_{\text{自由}} = V_{\text{外壳}} - V_{\text{过滤器2}}$ 。外壳中的“中间”体积,例如由第二过滤器限定而不由第一过滤器限定的体积(第二基底间隙体积+第二外周体积)可由下式计算: $V_{\text{中间}} = V_{\text{过滤器2}} - V_{\text{过滤器1}}$ 。可根据具体应用的需要改变这些体积中的每一个的数值,且本领域技术人员有能力选择合适的过滤器配置。

[0043] 图5例示了用于过滤并使微珠与细胞和生长介质分离的流通型设备(或挠性袋)300的一种附加实施方式的外观图。该流通型设备包含入口301、出口303、第一侧壁305、第二侧壁307和过滤器309。沿着外周311对第一和第二侧壁305、307进行密封,以形成腔室(未标出)。在所示的实施方式中,第一和第二侧壁305、307显示为透明(因此,可透过外观图看见袋内侧的过滤器309)。当然,第一和/或第二侧壁305、307不需要是透明的,并且如果需要,可以是不透明的和/或带颜色的。过滤器309可在沿袋长度的第一界面313处依附于第一侧壁305。类似地,第二界面(不可视)可将过滤器309连接至第二侧壁307。根据各种实施方式,如图所示,第一或第二界面中的一者可至少部分与邻近入口或出口的外周密封件311共延。

[0044] 图6提供了设备(或挠性袋)300的剖面图,其中可以看见第二界面315。在图5~6所示的非限制性实施方式中,第一界面313大致定位于沿袋长度的中路,而第二界面定位于邻近出口。然而,该配置不是限制性的,任意其它界面配置也是可能的和可预想的。例如,第一界面可定位于入口端处,而第二界面可沿着袋长度定位(例如大致定位于中点处)。在另一些实施方式中,第一和/或第二界面可定位于沿袋长度的任意位置处,例如,对于袋长度L,第一界面可定位于位置 $Y * L$ 处,其中,Y等于0、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8或0.9($Y = 0$ 代表入口),包括它们之间的所有范围和子范围。类似地,第二界面可定位于位置 $Z * L$ 处,其中,Z等于0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9或1($Z = 1$ 代表出口),包括它们之间的所有范围和子范围。在一些实施方式中,第一界面可位于邻近入口(例如在 $0 * L$ 处或附近),而第二基面可位于邻近出口(例如在 $1 * L$ 处或附近)。在附加的实施方式中,第一和/或第二

界面可位于沿袋长度的中心区域(例如在 $0.5 \times L$ 处或附近)。

[0045] 这些位置的任意组合都是可以预想和可能的,只要第一界面比第二界面更靠近入口(例如,以使第一和第二界面不会沿袋长度位于相同的位置)。在一些实施方式中,过滤器309配置在袋中,以使其不会与第一或第二侧壁成 90° 角。根据各种实施方式,过滤器309与第一或第二侧壁所成的角度在约 1° 至约 89° 的范围内,例如约 10° 至约 80° 、约 20° 至约 70° 、约 30° 至约 60° 或约 40° 至约 50° ,包括它们之间的所有范围和子范围。无意受限于理论,据认为使过滤器309以偏离 90° 的角度定位于袋300中能够提供介质可流过的额外的过滤器表面积,从而可能减轻过滤袋中的堵塞和/或瓶颈效应。

[0046] 第一侧壁305和第二侧壁307可由任意合适的挠性材料构成,例如塑料,诸如聚丙烯或聚乙烯。可以本领域已知的任意方式来形成第一侧壁305与第二侧壁307之间的外周密封件311,例如使用热密封或粘合。在一些实施方式中,入口301和出口303可包含倒钩、契合件、管道、端口等,并且可利用任意合适的方法成形和依附于挠性袋300。例如,入口301和出口303可在过滤袋相对端处包含由注塑成型形成的倒钩。根据一些非限制性的实施方式,入口301和出口303可以是利用热密封或脉冲密封依附于袋300的分开的物件(例如倒钩)。在图5~6所示的实施方式中,入口和出口可定位和配置成允许流动物沿着外周密封件311的轴流过袋。构成入口301和出口303的材料可随着构成第一和第二侧壁内衬305、307的材料而变化,且可包括丙烯、聚丙烯、聚碳酸酯、苯乙烯-丙烯腈、聚乙烯或它们的组合,应当理解的是,入口构成材料可不同于出口构成材料。

[0047] 可利用本领域已知的任意方法将定位于挠性袋300中的过滤器309固定至侧壁的内表面。例如,可通过以下方式来实现密封:在沿着过滤袋长度定位的第一界面313处热密封或脉冲密封至第一侧壁305的内表面,并且在沿着过滤袋长度定位的第二界面315处热密封或脉冲密封至第二侧壁307的内表面,其中,第一界面313比第二界面315更靠近入口301。在一些实施方式中,过滤器309可以是由挠性材料(例如聚丙烯或聚酯)构成的网筛过滤器,且可具有约100微米或更小的网眼尺寸,例如约10微米至约80微米、约20微米至约70微米、约30微米至约60微米或约40微米至约50微米,包括它们之间的所有范围和子范围。

[0048] 挠性流通型设备设计可具有各种优势,包括但不限于很少或没有模塑部件,这可转化为更低的制造成本。使用后,过滤袋中可装有不含或基本上不含介质或细胞的分离出来的微珠,所述微珠可随后被用户(例如通过打开袋)回收。过滤袋还可有利于防止过滤器积存多余的液体。

[0049] 方法

[0050] 上述流通型设备可用于使微珠和/或细胞与生长介质分离。在一些实施方式中,用于过滤的方法包括将介质(例如包含微珠和/或细胞)引入流通型设备100或200中,其中,介质进入外壳的入口,并且通过第一(和第二)过滤器流入外壳腔室,以产生滤液,且所述滤液通过出口离开外壳腔室。另一些方法可包括将介质引入流通型设备300中,其中,介质进入入口并流过第一过滤器,以产生滤液,且所述滤液通过出口离开。

[0051] 在图3所图示的单一过滤器实施方式中,可安置流通型装置100的入口101,使其与含有将要被过滤的介质(例如,包含微珠、细胞和生长介质)的烧瓶或其它容器或设备(例如旋转烧瓶或生物反应器)的出口流体连通。通过流通型设备的入口101来引入介质。在介质进入流通型设备后,介质进入第一过滤器113,所述第一过滤器113与流通型设备的入口101

流体连通。第一过滤器113具有约100微米或更小的网眼尺寸,其能够捕获外壳腔室中的微珠,同时允许细胞和生长介质移动通过第一过滤器113。从而,细胞和生长介质能够作为滤液穿过第一过滤器113而进入位于第一过滤器113的外表面与过滤器外壳105的内表面之间的外周和基底间隙131、133,并且通过出口103离开流通型设备。细胞可在附加的下游分离工艺中与滤液分离。在一些实施方式中,可将与设备100相似的第二流通型设备安置在流路的下游,该设备配备有适用于捕获和使细胞与介质分离的具有更小网眼尺寸(例如约5微米或更小的网眼尺寸)的过滤器。当然,也可采用用于从介质中回收细胞的常规过滤方法。

[0052] 从流通型设备100中回收捕获的微珠(或滤渣)可包含例如从过滤器外壳105上移除顶部109(例如通过拧松顶部)。随后,可从过滤器外壳105上移除内过滤器外壳111,并且可使位于第一过滤器与内过滤器外壳端盖123之间的锁扣或匹配机构(例如“滑配件”)松开,从而允许移除内过滤器外壳端盖123并且能够接触第一过滤器113。可从第一过滤器113上除去微珠,随后,可更换或清洗或重复使用第一过滤器113。然后可为后续分离重新组装和重新使用流通型装置。

[0053] 采用图4中所示的包含第一和第二过滤器的流通型设备200的过滤方法可基本上类似于上文关于单一过滤器实施方式100所述的方法。在该实施方式中,第一过滤器213与设备入口201和第二过滤器135流体连通。细胞和生长介质穿过第一过滤器213而进入第二过滤器135,与此同时,微珠作为滤渣被捕获在第一过滤器213中。第二过滤器135具有约5微米或更小的网眼尺寸,其能够捕获细胞,并允许生长介质穿过第二过滤器135。生长介质穿过第二过滤器135而进入位于第二过滤器135的外表面与过滤器外壳205的内表面之间的外周和基底间隙131、133,并且随后通过出口203离开流通型装置。

[0054] 可以与在单一过滤器实施方式100中除去微珠基本上相似的方式从流通型设备200中回收微珠和细胞。在移除端盖209后,可随后从过滤器外壳205上移除内过滤器外壳,并且可使位于第一过滤器与内过滤器外壳端盖223之间的锁扣或匹配机构(例如“滑配件”)松开,从而允许移除内过滤器外壳端盖223并且能够接触第一过滤器213。随后,可从内过滤器外壳中移除(含有作为滤渣的微珠的)第一过滤器213,从而使也可被移除的(含有作为滤渣的细胞的)第二过滤器235暴露。可从各个过滤器上除去微珠和细胞,并且随后可更换或清洗和重新使用这些过滤器。可为后续分离重新组装和重新使用流通型装置。

[0055] 采用图5的流通型设备300的过滤方法可包括安置入口301,使其与含有要过滤的介质(例如包括微珠、细胞和生长介质)的容器或设备流体连通。介质穿过流通型装置的入口301,并且流过配置成捕获微珠的网眼尺寸约为100微米或更小的网筛过滤器309。包含细胞和生长介质(且基本上不含微珠)的滤液通过出口303离开流通型装置。滤液中的细胞可在下游分离工艺中分离。在一些实施方式中,可将与设备300相似的第二流通型设备安置在流路的下游,该设备配备有适用于捕获和使细胞与介质分离的具有更小网眼尺寸(例如约5微米或更小的网眼尺寸)的过滤器。当然,也可采用用于从介质中回收细胞的常规过滤方法。

[0056] 可通过打开挠性袋来实现从流通型装置300中回收微珠。在一些实施方式中,可切割或撕开挠性袋,并除去微珠滤渣。随后,可丢弃和更换流通型设备。根据附加的实施方式,袋300可具有密封件,所述密封件能够可逆地打开和关闭,从而可除去微珠,且如果需要,对袋进行清洗和重复使用。类似地,如果采用第二设备300来使细胞与介质分离,则可打开该

袋,并任选地重新密封以能够接触其中的细胞滤渣。

[0057] 根据本公开的方面(1),提供一种流通型设备。所述流通型设备包含外壳,所述外壳具有固定体积,且包含入口、出口和腔室;第一过滤器,所述第一过滤器与入口流体连通,且设置在腔室内;以及密封件,所述密封件使第一过滤器依附于外壳,其中,第一过滤器具有约100微米或更小的网眼尺寸和小于外壳的固定体积的第一内体积。

[0058] 根据本公开的另一个方面(2),提供根据方面(1)的流通型设备,其中,第一过滤器具有约50微米至约80微米范围内的网眼尺寸。

[0059] 根据本公开的另一个方面(3),提供根据方面(1)或(2)的流通型设备,其中,第一过滤器具有圆柱形、圆锥形或截头圆锥形的形状。

[0060] 根据本公开的另一个方面(4),提供根据方面(1)~(3)中任一个的流通型设备,其中,第一内体积在外壳的固定体积的约10%至约95%的范围内。

[0061] 根据本公开的另一个方面(5),提供根据方面(1)~(4)中任一个的流通型设备,其中,外壳包含可移除的端盖。

[0062] 根据本公开的另一个方面(6),提供根据方面(5)的流通型设备,其中,使第一过滤器依附于外壳的密封件包含固定在可移除的端盖与外壳的唇缘之间的第一过滤器的延伸特征。

[0063] 根据本公开的另一个方面(7),提供根据方面(1)~(6)中任一个的流通型设备,其中,所述流通型设备还包含第二过滤器,其中:第一过滤器同心地设置在第二过滤器中;且第二过滤器具有约5微米或更小的网眼尺寸和大于第一过滤器的第一内体积且小于外壳的固定体积的第二内体积。

[0064] 根据本公开的另一个方面(8),提供根据方面(7)的流通型设备,其中,第一和/或第二过滤器具有圆柱形、圆锥形或截头圆锥形的形状。

[0065] 根据本公开的另一个方面(9),提供根据方面(7)或(8)的流通型设备,其中,第二内体积在外壳的固定体积的约10%至约95%的范围内。

[0066] 根据本公开的另一个方面(10),提供根据方面(7)~(9)中任一个的流通型设备,其中,第一内体积在第二内体积的约10%至约95%的范围内。

[0067] 根据本公开的另一个方面(11),提供根据方面(1)~(10)中任一个的流通型设备,其中,第一过滤器同心地设置在腔室中。

[0068] 根据本公开的另一个方面(12),提供一种流通型设备。所述流通型设备包含挠性袋,所述挠性袋包含第一和第二侧壁,所述第一和第二侧壁沿外周密封,以限定包含入口和出口的腔室;以及过滤器,所述过滤器设置在腔室内,且具有约100微米或更小的网眼尺寸;其中,所述过滤器(a)在沿袋的长度定位的第一界面处依附于第一侧壁的内表面,并且(b)在沿袋的长度定位的第二界面处依附于第二侧壁的内表面,其中,所述袋的长度从入口延伸至出口,且第一界面比第二界面更靠近入口。

[0069] 根据本公开的另一个方面(13),提供根据方面(12)的流通型设备,其中,过滤器具有约50微米至约80微米范围内的网眼尺寸。

[0070] 根据本公开的另一个方面(14),提供根据方面(12)或(13)的流通型设备,其中,第一或第二界面定位于沿所述袋的长度的中心区域中。

[0071] 根据本公开的另一个方面(15),提供根据方面(12)~(14)中任一个的流通型设

备,其中,第一界面定位于邻近所述入口,以及/或者所述第二界面定位于邻近所述出口。

[0072] 根据本公开的另一个方面(16),提供一种对介质进行过滤的方法。所述方法包括将介质引入流通型设备中,所述流通型设备包含:外壳,所述外壳具有固定体积,且包含入口、出口和腔室;第一过滤器,所述第一过滤器与入口流体连通,且设置在腔室中,其中,第一过滤器具有约100微米或更小的网眼尺寸和小于外壳的固定体积的第一内体积;以及密封件,所述密封件使第一过滤器依附于外壳,其中,所述介质进入入口并通过第一过滤器而流入腔室中,以产生滤液,且所述滤液通过出口离开腔室。

[0073] 根据本公开的另一个方面(17),提供根据方面(16)的方法,其中,介质包含微载体,且任选地包含细胞,其中,微载体被第一过滤器捕获,其中,滤液基本上不含微载体。

[0074] 根据本公开的另一个方面(18),提供根据方面(16)或(17)的方法,其中,所述方法还包括从流通型设备中除去滤渣,其中,除去滤渣包括:从外壳上移除可移除的端盖;松开使第一过滤器依附于外壳的密封件;从外壳上移除第一过滤器;以及从第一过滤器上除去滤渣。

[0075] 根据本公开的另一个方面(19),提供根据方面(16)~(18)中任一个的方法,其中,所述流通型设备还包含第二过滤器,其中:第一过滤器同心地设置在第二过滤器中;且第二过滤器具有约5微米或更小的网眼尺寸和大于第一过滤器的第一内体积且小于外壳的固定体积的第二内体积;其中,滤液流过第二过滤器,以产生第二滤液,且所述第二滤液通过出口离开腔室。

[0076] 根据本公开的另一个方面(20),提供根据方面(19)的方法,其中,介质包含微载体和细胞,其中:微载体被第一过滤器捕获,滤液基本上不含微载体;细胞被第二过滤器捕获;且第二滤液基本上不含细胞。

[0077] 根据本公开的另一个方面(21),提供根据方面(19)或(20)的方法,其中,所述方法还包括从流通型设备中除去至少一种滤渣,其中,除去滤渣包括:从外壳上移除可移除的端盖;松开使第一过滤器依附于外壳的密封件;从外壳上移除第一过滤器;从第一过滤器上除去滤渣;从外壳上移除第二过滤器;以及从第二过滤器上除去第二滤渣。

[0078] 根据本公开的另一个方面(22),提供一种对介质进行过滤的方法。所述方法包括:将介质引入流通型设备中,所述设备包含:挠性袋,所述挠性袋包含第一和第二侧壁,所述第一和第二侧壁沿外周密封,以限定包含入口和出口的腔室;以及过滤器,所述过滤器设置在腔室内,且具有约100微米或更小的网眼尺寸,其中,所述过滤器(a)在沿袋的长度定位的第一界面处依附于第一侧壁的内表面,并且(b)在沿袋的长度定位的第二界面处依附于第二侧壁的内表面,其中,所述袋的长度从入口延伸至出口,且第一界面比第二界面更靠近入口,其中,介质进入入口并流过第一过滤器,以产生滤液,且所述滤液通过出口离开。

[0079] 根据本公开的另一个方面(23),提供根据方面(22)的方法,其中,介质包含微载体,且任选地包含细胞,其中,微载体被过滤器捕获,其中,滤液基本上不含微载体。

[0080] 根据本公开的另一个方面(24),提供根据方面(12)~(23)中任一个的方法,其中,所述方法包括通过开封或打开挠性袋来从流通型设备中除去滤渣。

[0081] 如本文所用,术语“流体连通”及其变体旨在表示物质(例如包括微珠、细胞和生长介质的培养基)可自由地从一个识别的位置流至另一个位置。可通过关闭和/或打开系统的一个或更多个组件来封堵和/或重建流体连通,例如通过关闭阀门或封堵或夹紧导管,或反

之亦然。

[0082] 应理解,多个公开的实施方式可涉及与特定实施方式一起描述的特定特性、要素或步骤。还应理解,虽然以涉及某一特定实施方式的形式描述,但特定特征、要素或步骤可以多种未说明的组合或排列方式与替代性实施方式互换或组合。

[0083] 还应理解的是,本文所用术语“该”、“一个”或“一种”表示“至少一个(一种)”,不应局限为“仅一个(一种)”,除非明确有相反的说明。因此,例如,提到“一个微载体”包括具有两个或更多个这种微载体的例子,除非文本中有另外的明确表示。

[0084] 本文中,范围可以表示为从“约”一个具体值开始和/或至“约”另一个具体值终止。当表述这种范围时,例子包括自某一具体值始和/或至另一具体值止。类似地,当使用先行词“约”表示数值为近似值时,应理解,具体数值构成另一方面。还应理解的是,每个范围的端点值在与另一个端点值相结合以及独立于另一个端点值的情况下都是有意义的。

[0085] 无论是否说明,这里的所有数值应解释为包括“约”,除非另有明确指明。然而,还应当理解的是所述的每个数值也可以考虑其精确值,无论其是否在该数值前存在“约”。因此,“小于100微米的尺寸”和“小于约100微米的尺寸”都包括“小于约100微米的尺寸”和“小于100微米的尺寸”。

[0086] 本文所用的术语“几乎”、“基本上”以及它们的变体旨在表示所描述的特征等于或约等于一个数值或描述。

[0087] 除非另有表述,否则都不旨在将本文所述的任意方法理解为需要使其步骤以具体顺序进行。因此,当方法权利要求实际上没有陈述为其步骤遵循一定的顺序或者其没有在权利要求书或说明书中以任意其他方式具体表示步骤限于具体的顺序,都不旨在暗示该任意特定顺序。

[0088] 虽然会用过渡语“包含”来公开特定实施方式的各种特征、元素或步骤,但是应理解的是,这暗示了包括可采用过渡语“由……构成”或“基本上由……构成”描述在内的替代实施方式。因此,例如包含A+B+C的方法的暗含的替代性实施方式包括方法由A+B+C构成的实施方式和方法基本上由A+B+C构成的实施方式。

[0089] 对本领域技术人员显而易见的是,可以在不偏离本公开的范围和精神的情况下对本公开进行各种修改和变动。因为本领域的技术人员可以想到所述实施方式的融合了本公开精神和实质的各种改良组合、子项组合和变化,应认为本公开包括所附权利要求书范围内的全部内容及其等同内容。

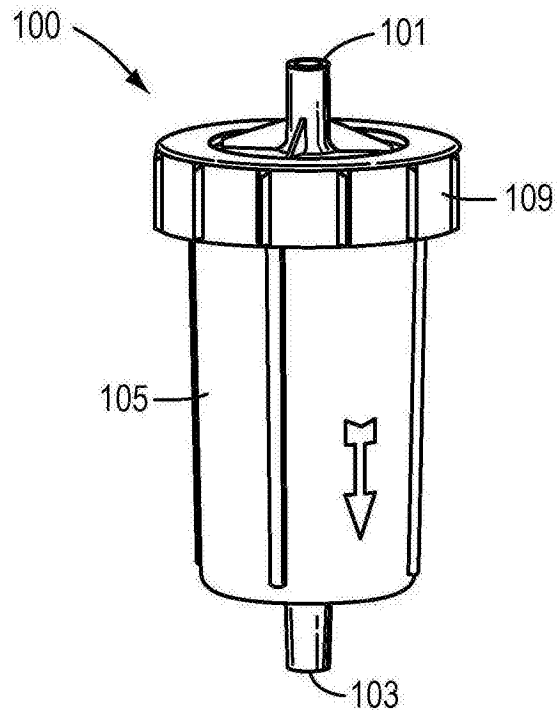


图1

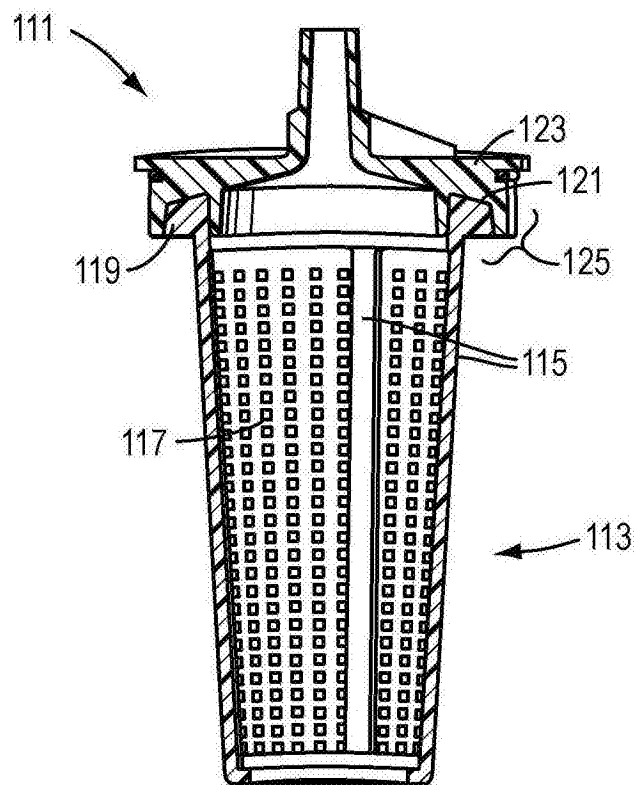


图2

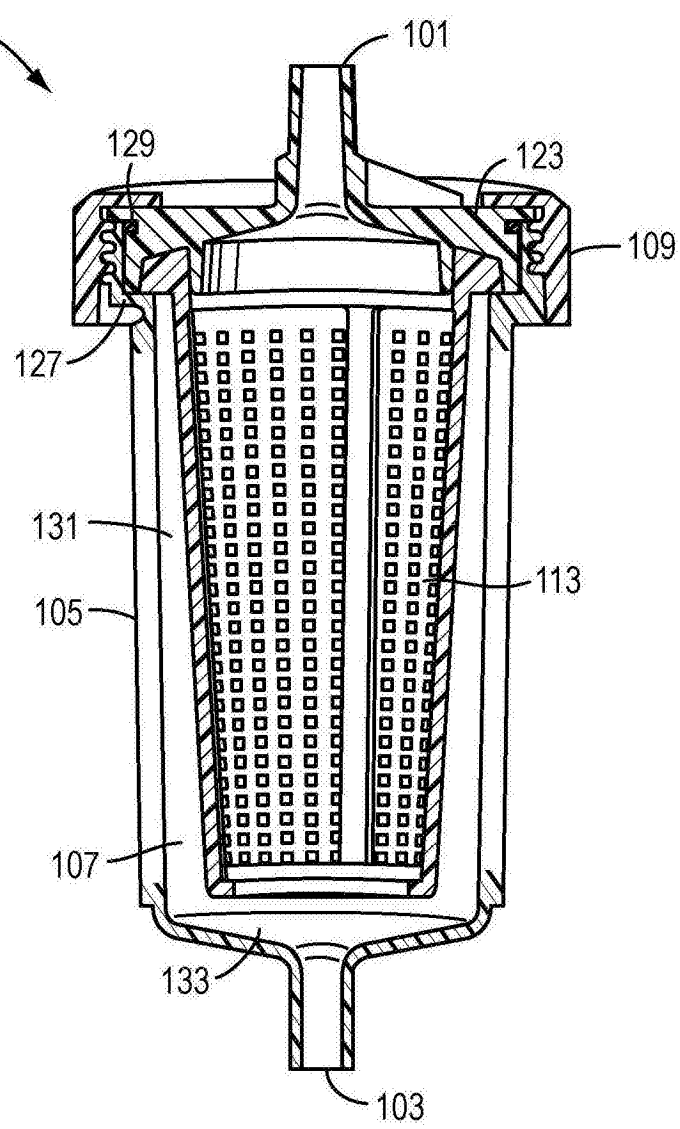


图3

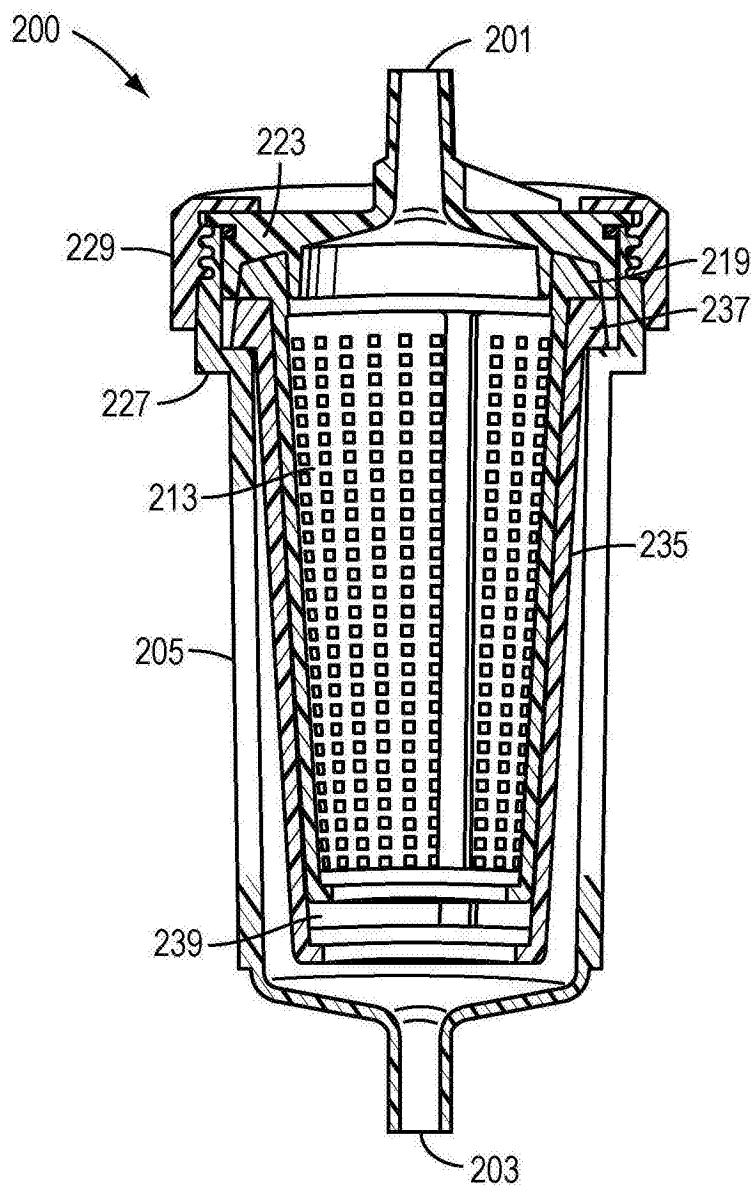


图4

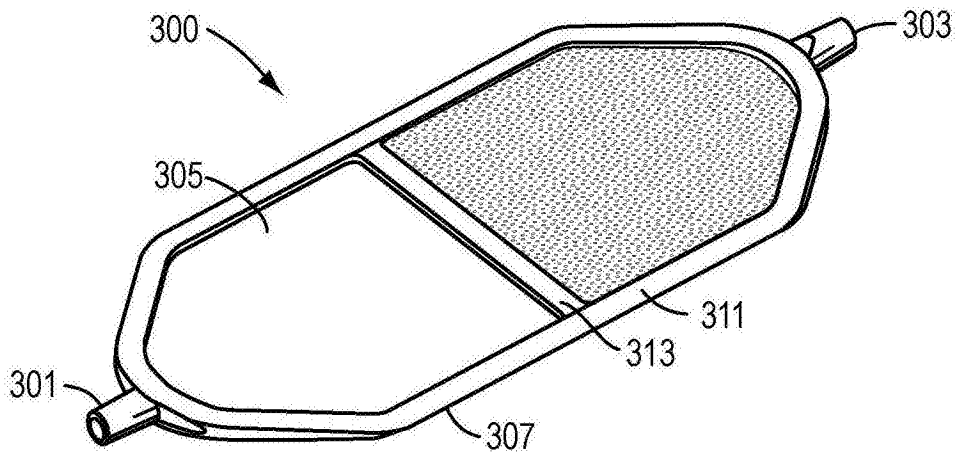


图5

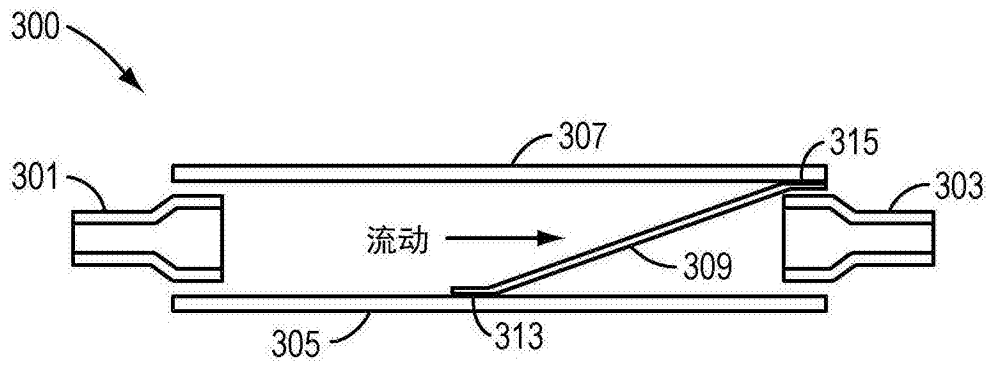


图6