



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116200242 A

(43) 申请公布日 2023.06.02

(21) 申请号 202310174939.9

(22) 申请日 2016.03.30

(30) 优先权数据

62/146,460 2015.04.13 US

(62) 分案原申请数据

201680000910.7 2016.03.30

(71) 申请人 罗斯蒙特公司

地址 美国明尼苏达州

(72) 发明人 马克·S·舒马赫 冯昌东

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021

专利代理师 胡良均

(51) Int. Cl.

C12M 1/00 (2006.01)

C12M 1/34 (2006.01)

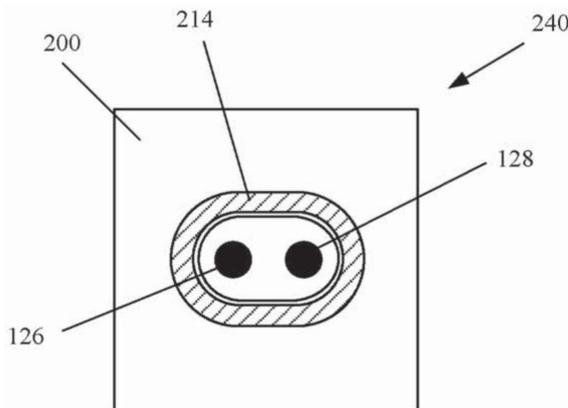
权利要求书1页 说明书5页 附图5页

(54) 发明名称

具有多个传感器的单次使用的生物反应器
端口

(57) 摘要

本发明公开了一种生物反应容器(40,240)。生物反应容器(40)包括具有内侧和外侧以及从内侧延伸到外侧的孔(102)的生物反应袋壁(100),其中内侧被构造成接触并容纳反应混合物。生物反应容器(40,240)还包括端口(50,104,204),端口(50,104,204)包括凸缘(106,206),所述凸缘固定地连接到生物反应袋(40,240)的,使得沿着凸缘(106,206)的外周保持流体密封。生物反应容器(40,240)还包括设置在端口(50,104,204)内的多个传感器(126,128)。



1. 一种生物反应容器,包括:

生物反应袋壁,所述生物反应袋壁具有内侧和外侧以及从所述内侧延伸到所述外侧的孔,其中所述内侧被构造成接触并容纳反应混合物;

单个端口,所述单个端口靠近所述孔安装,所述单个端口包括颈部、管倒钩、和凸缘,所述管倒钩围绕所述单个端口保持管,所述凸缘固定地连接到所述生物反应袋,使得沿着所述凸缘的外周保持流体密封,其中所述颈部和所述管倒钩穿过所述孔,使得所述凸缘接触所述生物反应袋壁的内表面;

第一传感器入口和第二传感器入口,所述第一传感器入口和所述第二传感器入口分别地设置在所述单个端口内,所述第二传感器入口设置成与所述第一传感器入口相邻并且与所述第一传感器入口单独地隔开,其中,所述第一传感器入口和所述第二传感器入口中的每一个都包括单向阀,所述单向阀被构造为允许插入传感器而不允许来自所述生物反应袋的流体接触所述生物反应袋的外部;

第一传感器设置在所述第一传感器入口和所述第二传感器入口中的一个中并且连结至所述第一传感器入口和所述第二传感器入口中的所述一个;和

第二传感器设置在所述第一传感器入口和所述第二传感器入口中的另一个中并且连结至所述第一传感器入口和所述第二传感器入口中的所述另一个。

2. 根据权利要求1所述的生物反应容器,其中,所述单个端口被固定地连接到所述壁的所述内侧。

3. 根据权利要求1所述的生物反应容器,其中,所述单个端口被固定地连接到所述壁的所述外侧。

4. 根据权利要求2所述的生物反应容器,其中,所述第一传感器和所述第二传感器以多传感器组件提供。

5. 根据权利要求1所述的生物反应容器,其中,所述第一传感器和所述第二传感器被构造为感测选自以下变量组成的组中的变量:

pH;

反应混合物的浓度;

溶解氧的浓度;

传导率;

温度;和

压力。

6. 根据权利要求1所述的生物反应容器,其中,所述生物反应容器是单次使用的生物反应容器。

7. 根据权利要求1所述的生物反应容器,其中,所述生物反应容器的内侧是无菌的。

8. 根据权利要求1所述的生物反应容器,其中,固定地连接包括通过粘合层连接,所述粘合层在第一侧连接到所述生物反应容器的内侧而在第二侧连接到所述凸缘。

9. 根据权利要求1所述的生物反应容器,其中,固定地连接包括所述凸缘和所述生物反应容器的内侧之间的焊接连接。

10. 根据权利要求1所述的生物反应容器,其中,所述单个端口和所述生物反应容器包括塑料材料。

具有多个传感器的单次使用的生物反应器端口

[0001] 本申请为专利申请案(国际申请日2016年3月30日,申请号201680000910.7,发明名称为“具有多个传感器的单次使用的生物反应器端口”)的分案申请。

背景技术

[0002] 生物反应器用于产生和支持任何数量目的的生物反应。生物反应容易受到温度和/或压力的变化的影响。此外,当生物反应进行时,反应本身可能会改变生物反应器容器内的各种参数,例如溶解氧含量和/或pH。因此,重要的是可以监测生物反应的多个变量。

[0003] 生命科学产业正在从通过大型就地清洗(CIP)基础设施由不锈钢制成的大型资金密集型设备发展到使用用作生物反应器的聚合物袋或容器的较小设备。该生物反应器袋被一次性使用然后被处置掉。这种单次使用的生物反应器技术显著降低了种植的资金成本。例如,在使用达到90%的操作成本的不锈钢CIP基础设施的设备,由于就地清洗基础设施,所述设备可以包括设计成能承受蒸汽清洁循环的非常高端的仪器。通过发展到单次使用的生物反应袋,资金的CIP部分可以被消除,并且该设备可以更灵活和更小,这进而允许生产更有针对性的药物疗法和其它较小规模的应用所需的较小批量。

发明内容

[0004] 提供一种生物反应容器。所述生物反应容器包括具有内侧和外侧以及从内侧延伸到外侧的孔的生物反应袋壁,其中内侧被构造成接触并容纳反应混合物。生物反应容器还包括靠近所述孔安装的端口,所述端口包括一凸缘,所述凸缘固定地连接到生物反应袋,使得沿着凸缘的外周保持流体密封。生物反应容器还包括设置在端口内的多个传感器。

附图说明

[0005] 图1示出一次性生物反应袋的一个示例,本发明的实施例通过所述一次性生物反应袋尤其有用;

[0006] 图2A和图2B分别是根据本发明一个实施例的单次使用的生物反应袋壁和传感器端口的横截面侧视图和俯视平面图;

[0007] 图3A和图3B分别是根据本发明一个实施例的连接在一起的单次使用的生物反应袋壁和传感器端口的横截面侧视图和俯视平面图;

[0008] 图4A和图4B分别是根据本发明一个实施例的通过端口安装到单次使用的生物反应器的多个传感器的横截面侧视图和俯视平面图;以及

[0009] 图5示出根据本发明一个实施例的用于制造一次性生物反应袋的一个示例性方法。

具体实施方式

[0010] 图1示出一次性生物反应袋的一个示例,本发明的实施例通过该示例是特别有用的。例如,单次使用或一次性的反应室在本领域中已知,并且经常被用于生物反应。

[0011] 使用单次使用的生物反应器40大大降低了工业设施所需的资金成本,同时提供无菌反应室。单次使用的生物反应室40通常通过多个端口被连接到各种感测设备。

[0012] 在单次使用的生物反应器40的制造过程期间,端口通常固定到单次使用的生物反应器/混合袋以形成封闭系统。除了提供对传感器设备的访问外,端口还可以被用作袋子的入口/出口。在许多情况下,生物反应器可以包含两个pH传感器、两个溶解氧(DO)传感器、温度传感器和传导率传感器。每个传感器通常具有其自身的端口,所述端口被单独地安装在生物反应袋上。

[0013] 保持封闭系统的完整性是单次使用的生物反应袋的制造过程中最大挑战之一。大部分的完整性失效是由将端口固定到容器40的过程而导致。制造过程接着可能不得不牺牲完整性或者产生具有更大的传感器入口的腔室。因此,最小化端口的数量且同时允许充分的过程监测的方法和制造将提供优于多个端口的改进的、更可靠的生物反应器。

[0014] 根据本发明的实施例,单次使用的生物反应袋,例如如图1所示的生物反应器40,设置有单个端口50,所述单个端口被构造为通过入口52接收多个传感器中的任一个和/或构造为感测多个过程变量的单个多传感器。与多端口生物反应器10一样能够提供操作者所需的所有传感器信号的具有单个端口50的生物反应器40在制造过程期间不需要形成多个端口,这降低了将端口固定到袋的制造过程期间形成泄漏的风险。

[0015] 在一个实施例中,端口50可以被构造成容纳一个或多个多传感器,所述多传感器被构造成用于测量pH、溶解氧、传导率、温度和/或其它相关的过程变量中的任何一个。在另一个实施例中,端口50被构造为容纳一个或多个单变量传感器,每一个所述传感器都被构造为感测相关的过程变量。本发明的实施例减少固定在单次使用的生物反应器/混合器上的端口的数量。因此,单次使用的单端口生物反应器40的制造过程被简化,并且由于泄漏造成的失效可能性被最小化。

[0016] 图2A和图2B分别是根据本发明一个实施例的单次使用的生物反应器(例如,生物反应器40)的端口104和袋壁100的横截面侧视图和俯视平面图。生物反应袋40的壁100包括孔102,所述孔的尺寸在一个实施例中形成为允许端口104的颈部108和管倒钩110通过。端口104和壁100中的每一个在一个实施例中都由有利于粘结(例如,热焊接)的聚合物材料形成。端口104包括凸缘106,所述凸缘被构造为靠在壁100的表面上,使得壁100和凸缘106可以例如通过粘合或热焊接过程连结在一起。

[0017] 在一个实施例中,颈部108和管倒钩110穿过孔102,使得凸缘106接触壁100的内表面上,例如如图3A所示,这在下面进一步详细说明。凸缘106和袋壁100可以以任何适当的方式连结在一起,并且在一个实施例中包括使用构造成粘结凸缘106和袋壁100的粘合剂,从而形成将流体保留在生物反应器40内的密封。例如,防水粘合剂与被构造为进行水基反应的生物反应袋40一起使用。在另一个实施例中,防油粘合剂或其它粘合剂与构造成容纳其它反应混合物的生物反应袋40一起使用。

[0018] 在另一个实施例中,凸缘106被熔合到壁100,使得凸缘106和壁100之间不存在介入材料边界层。这种熔合可以使用任何适当的技术来进行,例如,在一个实施例中使用热焊接或化学焊接。在下面进一步详细说明的图3A示出了例如在位置120处的凸缘106和壁100之间的熔合。熔合形成极为坚固的机械连接以及高度有效的密封,这在生物反应器40的内部必须保持无菌时是特别重要的。虽然已经说明了粘合剂和基于熔合的连接机构,但在其

它实施例中还能想到其它适当的连接机构。

[0019] 图2B是根据本发明的一个实施例的构造为用于连结到生物反应袋的壁100的端口104的俯视平面图。在所述连结通过热焊接实现的一个实施例中,将经受热焊接的区域由附图标记114标示。热焊接可以为传感器组件提供与生物反应袋40的流体密封。

[0020] 图3A和图3B分别是根据本发明一个实施例的连接在一起的单次使用的生物反应袋壁和传感器端口的横截面侧视图和俯视平面图。如上所述,壁100和凸缘106在一个实施例中通过粘合剂连接。在另一个实施例中,所述连接是通过热焊接或化学焊接来完成的。热焊接可以提供额外的优点,这是因为所述热焊接在端口104周围增强了孔102和壁100,从而进一步减小了泄漏的可能性。然而,在其它实施例中也可以构思其它适当的连结机构。

[0021] 图3A示出了固定地连接到壁100的端口104的横截面侧视图。在一个实施例中,端口104被构造成接收传感器,并提供所接收的传感器与生物反应袋40内的混合物之间的接触,使得传感器可以报告感测到的过程变量信息。

[0022] 在一个实施例中,连接点120包括构造为在第一侧连接到壁100且在第二侧连接到凸缘106的粘合衬垫。在一个实施例中,粘合层112可以包括压敏粘合剂、热熔粘合剂或其它反应性或非反应性粘合剂配方中的任何一种。在一个实施例中,粘合层112包括通过交联形成的多组分粘合剂,例如使用丙烯酸、氨基甲酸酯、环氧树脂、酯、醇等中的任何一种形成。在另一个实施例中,粘合层112通过固化过程形成,例如利用暴露于辐射、热量、水或其它催化剂形成。在一些实施例中,粘合剂是天然粘合剂。在一些实施例中,粘合剂是合成粘合剂。在至少一个实施例中,粘合剂和应用的方法根据预期的生物反应器40的使用来选择。例如,粘合剂可以被选择为使得该粘合剂的组分对于生物反应器40被构造用于容纳的反应物、溶剂或催化剂中的任何一个都是非反应性的。

[0023] 在一个实施例中,连接点120表示凸缘106和壁100的已经通过例如热焊接或化学焊接处理焊接在一起的部分。在一个实例中,焊接可以通过将凸缘106和壁100加热到超过其各自的熔点以使得所述凸缘和所述壁熔合成单个部分来实现。在一个实施例中,凸缘106和壁100包括相同的材料,因此也具有相似的熔点。在另一个实施例中,凸缘106和壁100包括具有不同熔点的不同材料。

[0024] 图3B是根据本发明的一个实施例的连接过程之后的单次使用的生物反应袋壁和传感器端口的俯视平面图。在一个实施例中,单次使用的单端口生物反应袋(例如,生物反应容器40)的制造涉及使用连接机构将端口104连接到壁100的一部分。在一个实施例中,连接机构可以涉及粘结步骤。在另一个实施例中,连接机构可以涉及例如沿着热焊接区114的热焊接。在一个实施例中,热焊接区114完全环绕端口104,使得形成一密封件,从而可防止反应混合物从生物反应器40泄漏。如此制造的端口104包括孔116,所述孔被构造为即使在完成连接步骤之后也允许通过传感器直接访问生物反应袋40的内部。在至少一个实施例中,具有两个不同的传感器的传感器组件可以在管内来实现,所述管可以直接连接到管倒钩110,例如关于图4A和图4B进一步详细的说明。

[0025] 图4A和图4B分别是根据本发明的一个实施例的通过端口204安装到单次使用的生物反应器240的多个传感器的横截面侧视图和俯视平面图。在一个实施例中,端口204被构造为通过袋壁200中的单个孔202容纳多个传感器。使用诸如端口204的端口允许多个传感器与生物反应器240内的反应混合物以流体连通方式接触,同时最小化制造过程期间泄漏

的风险。

[0026] 图4A是根据本发明的一个实施例的设置在单次使用的生物反应袋240的单个端口204内的多个传感器的横截面图。传感器126、128通常被密封在端口204内。在所示的示例中,传感器126、128是pH传感器,例如美国专利第8,900,855号中所述。然而,本发明的实施例也可以通过任何适当的传感器来实现。

[0027] 在一个实施例中,生物反应袋240包括具有孔202的袋壁200。孔202被构造成接收端口204。端口204被构造为接收各种过程变量传感器中的任一个,并提供传感器与生物反应袋240内的反应混合物流体接触,因此该传感器可以提供感测的过程变量信息。

[0028] 在一个实施例中,端口204包括固定地连接到袋壁200的凸缘206。在一个实施例中,所述固定连接包括在第一侧连接到袋壁200且在第二侧连接到凸缘206的粘合层212。在另一个实施例中,所述固定连接包括凸缘206和袋壁200之间的热焊接,使得凸缘206的一部分被熔合到袋壁200。在一个实施例中,凸缘206和袋壁200包括相同的材料,并且热焊接包括将相应的热焊接区212加热到高于其熔点,使得所述凸缘和所述袋壁熔合成单个层。在一个实施例中,所述熔合部形成围绕整个端口204延伸的密封件214。

[0029] 在此所述的实施例因此可以允许单个端口容纳多传感器或多个单独的传感器。例如,如果端口可以容纳一个pH传感器和一个DO传感器,而不是涉及使用两个单独的焊接过程将两个端口焊接在袋上的制造过程,则仅需要一个焊接过程。另外,明显想到的是如果需要则可以单独地激活单个传感器。此外,在一个实施例中,如果不连接传感器126或128中的一个,则相应的入口226或228可以分别被密封、堵塞或以其它方式封闭,使得生物反应袋240内的反应混合物不受到污染和/或从袋240中泄漏。在一个实施例中,入口226和228可以包括被构造为允许插入传感器126或128而不允许来自袋240的流体接触袋240外面的非无菌环境的单向阀。

[0030] 传感器126、128可以感测相同的变量,例如pH,或者所述传感器可以感测生物反应器内的不同过程变量240。传感器126和128可以包括以下任一种传感器:温度传感器、压力传感器、溶解氧传感器、二氧化碳传感器、传导率传感器、pH传感器、色度传感器或者任何其它适当的传感器。传感器126和128也可以根据生物反应器240内的预期反应以及预期反应相关的过程变量进行交换。

[0031] 虽然关于图4A和图4B示出的实施例示出了两个不同的传感器126、128,但是根据本发明的另外的实施例也可以将另外的传感器安装在端口204内。此外,在传感器126、128为相同类型的情况下,明确想到的是两个传感器中的每一个都可以具有不同的操作特性或范围。例如,第一压力传感器可以具有范围为0-100PSI的范围,而第二压力传感器可以仅具有5-10PSI之间的范围,但可以具有在所提到的范围内的非常高的准确度和精度。

[0032] 图5示出根据本发明的一个实施例的用于构造一次性生物反应袋和传感器端口的一个示例性方法。在一个实施例中,方法500可以用于形成生物反应袋,例如袋40或袋240,如以上关于图1-4所述。

[0033] 在方框510中获得生物反应袋的材料。在一个实施例中,生物反应袋由有益于预期的反应条件的性能所选择的聚合物制成。例如,生物反应袋,例如袋240,可以由对于生物反应袋被设计用于的反应中所使用的溶剂、反应物和/或催化剂中的任一个为惰性或者非反应性的材料制成。

[0034] 在方框520中形成生物反应袋。在一个实施例中，生物反应袋包括聚合物材料的例如加热并吹塑成所需的形状的单个或多个部分。然而，也可以使用其它形成过程。在另一个实施例中，生物反应袋由通过多个接缝连接的多个聚合物材料部形成。在一个实施例中，生物反应袋的形成在无菌环境内进行，使得生物反应器的内侧保持无菌和/或未受污染。在另一个实施例中，生物反应袋的灭菌包括方法500中的一个单独的步骤，并且可以在传感器端口被固定到生物反应袋的壁上的孔之前或之后发生。

[0035] 在方框530中，在生物反应袋内形成孔。然而，在至少一个实施例中，生物反应袋形成有现有的孔。所述孔可以通过移除袋壁的一部分、例如通过冲孔机构或者任何其它适当的机构形成。

[0036] 在方框550中获得端口。在一个实施例中，所述端口包括与生物反应袋相同的材料。在另一个实施例中，所述端口包括与生物反应袋不同的材料。在一个实施例中，生物反应袋和端口都包括塑料。在一个实施例中，所述端口包括构造成放置成与袋壁的内侧接触的凸缘。在一个实施例中，端口主体和凸缘包括不同的材料。

[0037] 在方框540中，端口被固定到生物反应袋。端口的一部分，例如端口204的凸缘206，装配在生物反应袋内，使得该部分可以被固定地连接到内部袋壁。在另一个实施例中，端口被固定地连接到袋壁的外侧。所述端口可以使用粘合层或利用热焊接过程固定地连接到生物反应袋。

[0038] 在一个实施例中，端口被固定地连接到生物反应袋，使得多个传感器中的任何一个可以插入端口的孔中并放置成与反应流体接触。例如，在一个实施例中，与pH 542、反应物或产物浓度544、溶解氧546、传导率548、温度552或其它相关的过程变量中的任一个相关的传感器信息可以通过端口获得。在一个实施例中，所述端口被构造为接收多传感器，所述多传感器可以为多个过程变量提供传感器信号。在另一个实施例中，所述端口被构造为接收多个传感器，每一个传感器都被构造成为过程变量报告传感器信号。

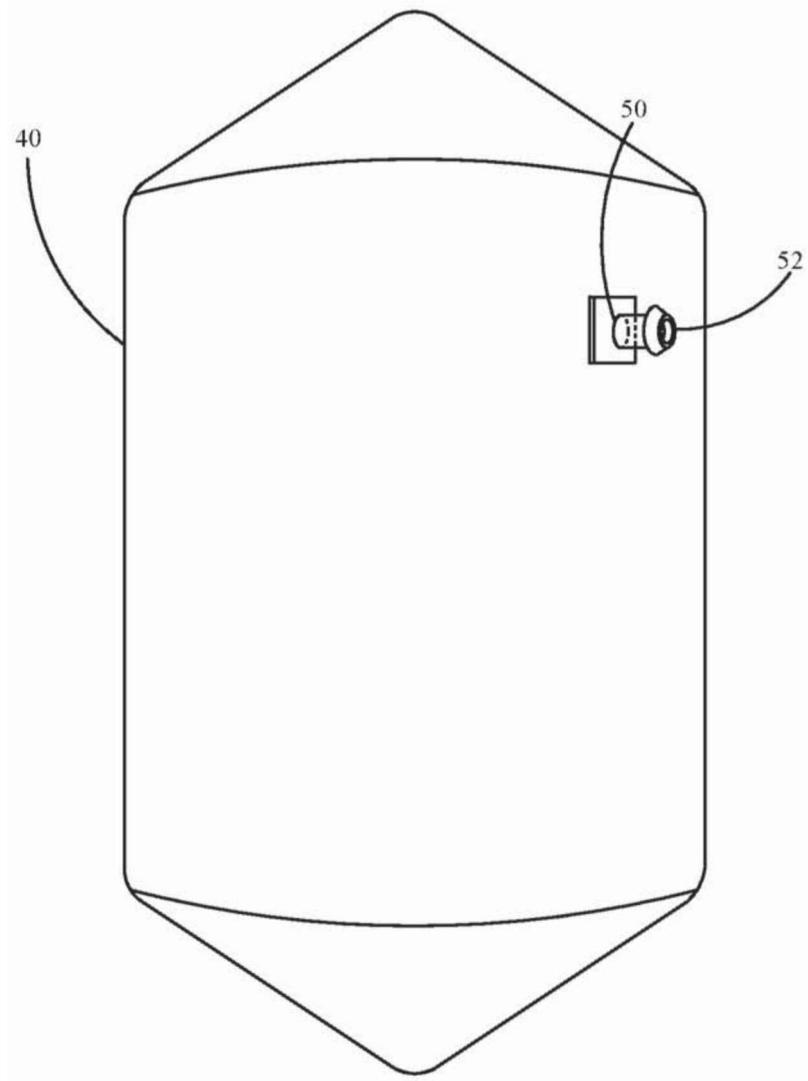


图1

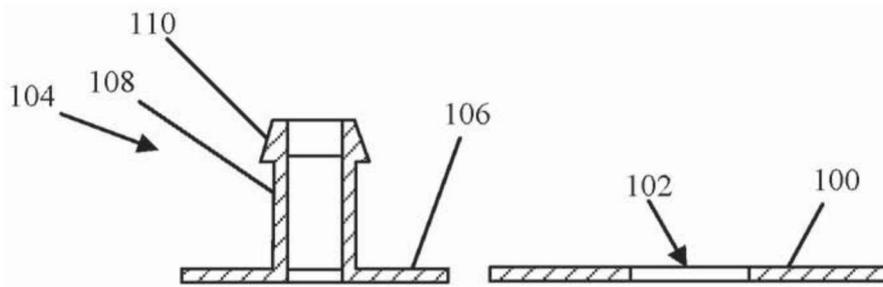


图2A

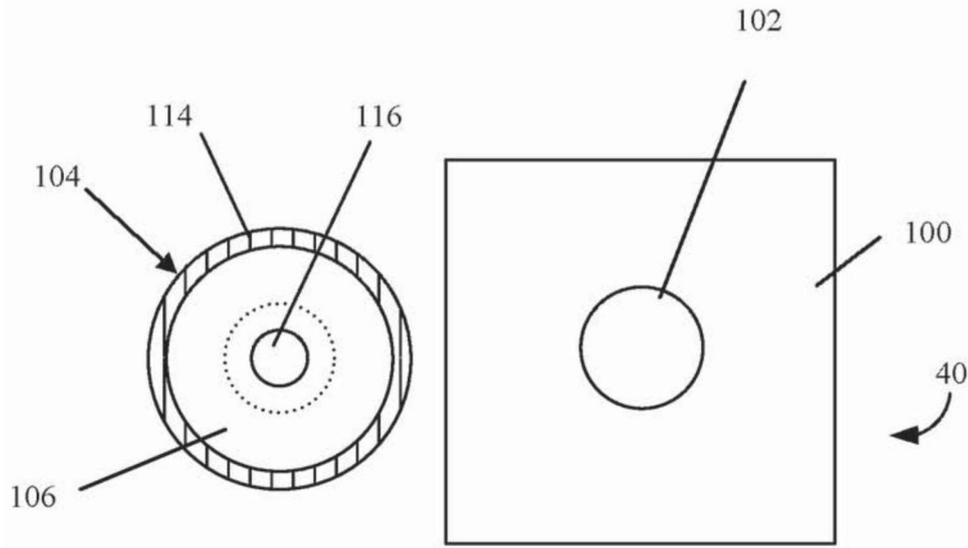


图2B

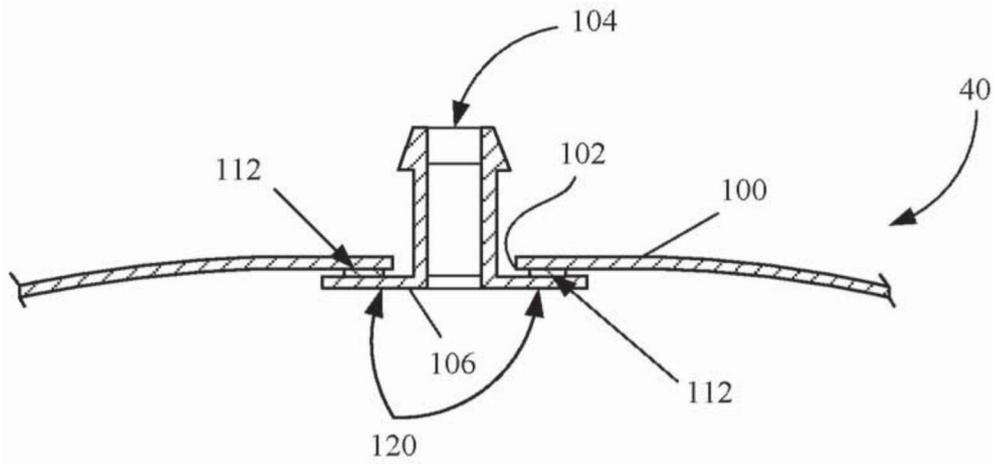


图3A

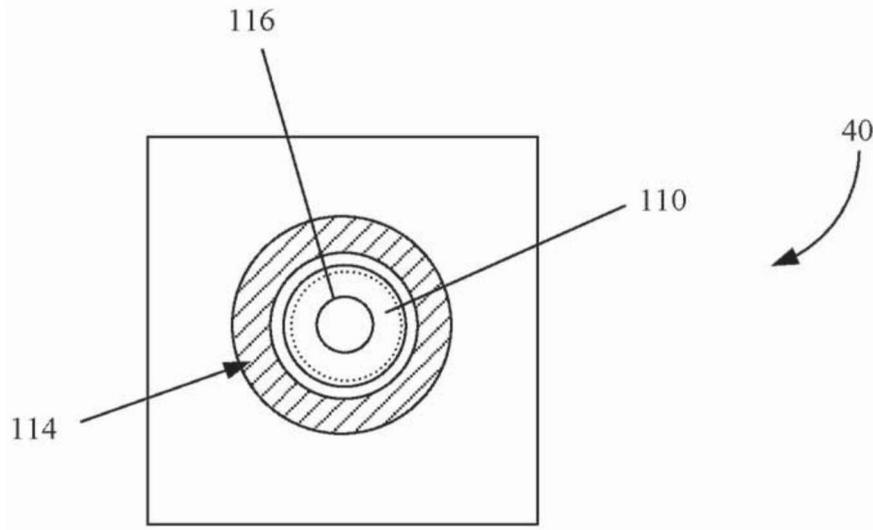


图3B

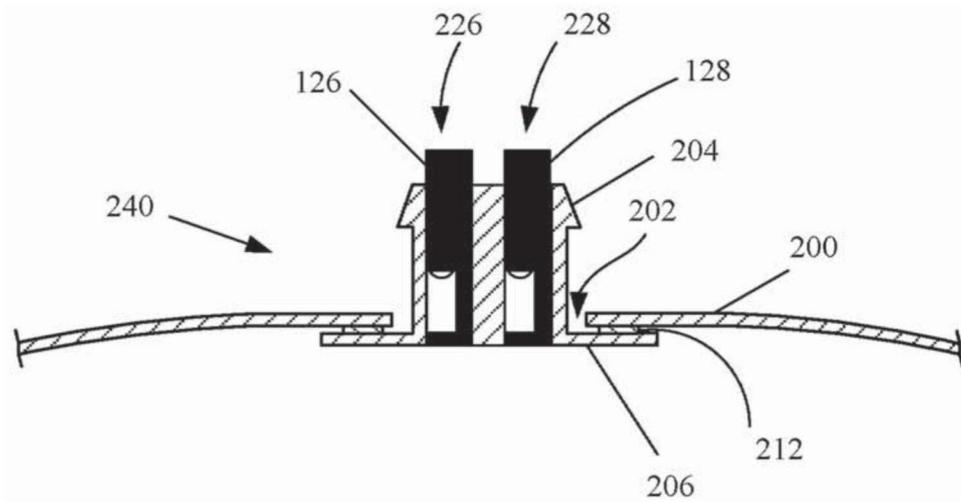


图4A

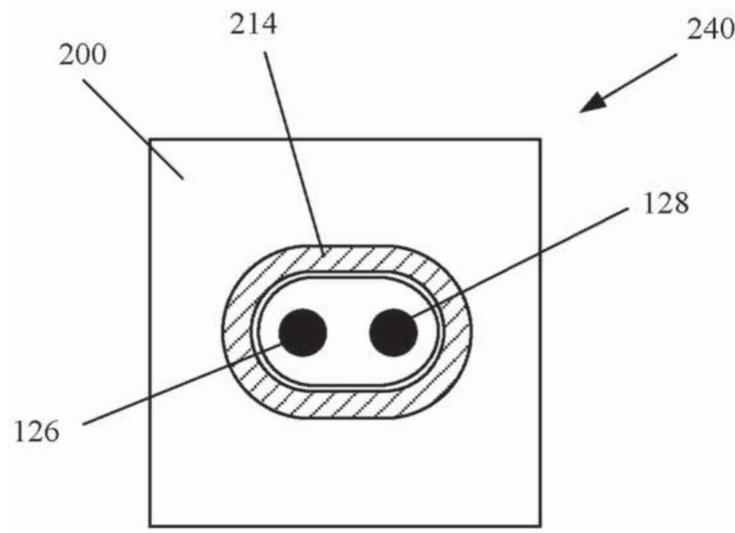


图4B

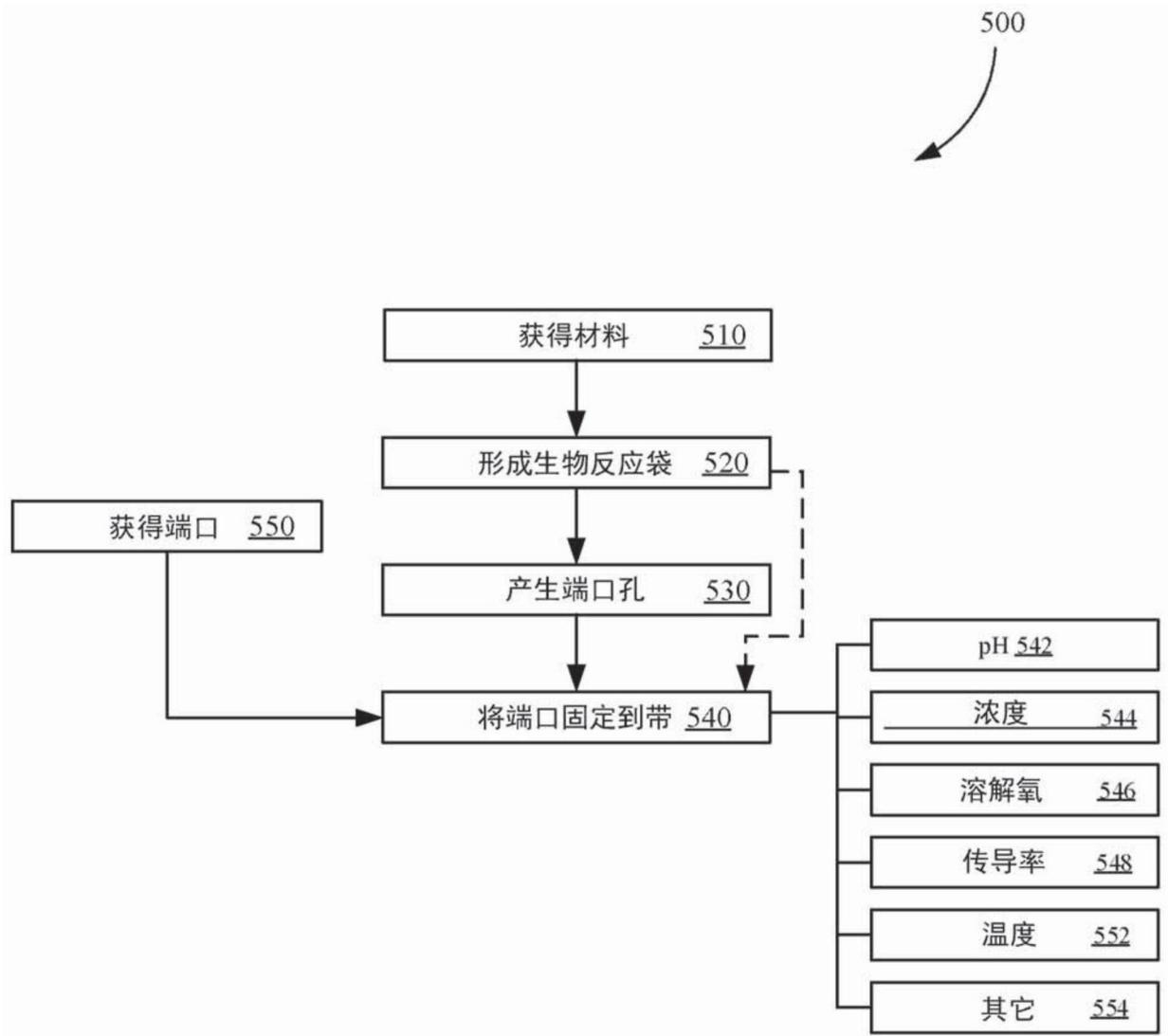


图5