

一种定量、无菌、一次性的自动化细胞取样装置及方法

技术领域

本发明涉及药物取样技术领域，特别涉及一种定量、无菌、一次性的自动化细胞取样装置及方法。

背景技术

由于细胞类药物的生产过程具有制备环节多和工艺复杂的特点，复杂的工艺操作和细胞离体环境对细胞生物活性的影响十分显著；因此，在细胞类药物的生产过程中需要定期进行细胞取样，以监测细胞的活性、流失率和密度等指标。采用现有取样装置取样时，实验人员通常采用无菌取样装置取样，现有无菌取样方法一般是将设备移入到无菌环境中，打开盖子进行取样。

然而，采用现有技术的取样装置操作比较繁琐，并且频繁打开盖子容易造成污染。此外，如果容器体积较大，对搬运和无菌环境的面积也有更高要求，使得现有技术的取样装置存在取样不方便和易污染等不足。

发明内容

本发明提供了一种定量、无菌、一次性的自动化细胞取样装置及方法，该自动化细胞取样装置具有体积小、取样容器空间利用率高、能够无菌取样、大大降低细胞被污染概率且取样方便的特点。

为达到上述目的，本发明采用以下具体技术方案：

本发明提供了一种定量、无菌、一次性的自动化细胞取样装置，该自动化细胞取样装置包括取样容器、泵、无菌过滤器、控制阀、第一导管以及第二导管；

所述取样容器的内部具有容纳取样的容置空腔，顶部设置有与所述容置空

腔相连通的第一接口和第二接口，用于实现所述取样容器的最大取样容量；

所述第一导管的一端与所述第一接口连接、且另一端通过所述泵连接细胞类药物生产装置，所述第一导管的中部安装有用于控制通断的所述控制阀；

所述第二导管连接于所述第二接口和所述无菌过滤器之间，用于所述取样容器内无菌空气的排出和补充；

所述无菌过滤器用于将通过的空气过滤为无菌空气；

所述控制阀具有开启状态和关闭状态，当所述控制阀处于开启状态时，所述第一导管的两端处于连通状态；当所述控制阀处于关闭状态时，所述第一导管的两端处于隔断状态。

更进一步地，所述泵为蠕动泵。

更进一步地，所述取样容器为设置有刻度的透明容器。

更进一步地，所述控制阀为管夹、电磁阀、电动阀、气动阀或液动阀。

更进一步地，所述取样容器为柔性材料制成的容器。

另外，本发明还提供了一种采用上述自动化细胞取样装置的细胞取样方法，通过泵产生流体驱动力将细胞液导入取样容器，该细胞取样方法包括以下步骤：

关闭自动化细胞取样装置的控制阀使其处于关闭状态，将自动化细胞取样装置的泵与细胞类药物生产装置连通，并使第一接口和第二接口均处于取样容器的最高位置；

开启自动化细胞取样装置的控制阀和泵，通过泵将细胞类药物生产装置的细胞液定量输送到取样容器的容置空腔中；

关闭自动化细胞取样装置的控制阀和泵，并将取样容器和控制阀之间的第一导管进行密封处理，实现定量、无菌、一次性的细胞取样。

更进一步地，在开启自动化细胞取样装置的控制阀和泵、以及关闭自动化细胞取样装置的控制阀和泵之间，还包括以下步骤：

控制泵反向转动，使取样容器中的空气和经过无菌过滤器过滤的空气导入

第一导管内，使第一导管中的细胞液回流至细胞类药物生产装置中。

更进一步地，将取样容器和控制阀之间的第一导管进行密封处理时，采用热熔装置对第一导管进行热熔密封处理。

更进一步地，在将取样容器与控制阀之间的第一导管进行密封处理之后，还包括：

在密封处理的第一导管处无菌连接另一个自动化细胞取样装置，循环上述步骤即可实现多次无菌取样。

更进一步地，在密封处理的第一导管处无菌连接另一个自动化细胞取样装置中，通过无菌接管机将另一个自动化细胞取样装置的第一导管连接到密封处理的第一导管。

与现有技术相比，本发明具有以下有益效果：

本发明的自动化细胞取样装置的取样容器通过泵与细胞类药物生产装置连接，通过泵提供动力源将细胞类药物生产装置中的细胞液导流至取样容器中，能够实现定量、无菌、一次性的细胞取样功能；取样容器的第一接口和第二接口设置于顶部，能够实现取样容器中细胞液的最大取样容量，实现在小体积的情况下获取最大的利用效率；在连接泵与取样容器的第一导管中部安装有控制阀，通过控制阀能够方便地控制取样通道的开启和关闭，使得取样变得容易、便捷；另外，取样容器与无菌过滤器连接，通过无菌过滤器对进入取样容器的空气进行过滤，为了避免第一导管中细胞液的浪费，可反向运行泵，即可将取样容器中的空气和/或经过无菌过滤器过滤的无菌空气导入第一导管，从而使第一导管中的细胞液回流至细胞类药物生产装置，由于通过无菌过滤器可过滤工作环境中的污染源，为取样容器提供无菌空气，避免了细胞液的污染；因此，上述自动化细胞取样装置具有体积小、取样容器空间利用率高、能够无菌取样、大大降低细胞被污染概率且取样方便的特点。

另外，采用本发明的自动化细胞取样装置和细胞取样方法，还可以通过在细胞类药物生产装置中连接多个自动化细胞取样装置实现多次无菌取样的功

能；并且通过无菌接管机可在第一导管处设置多个接口连接多个自动化细胞取样装置或重复连接多个自动化细胞取样装置，同样可以实现多次无菌取样的功能。

附图说明

图 1 为本发明的自动化细胞取样装置的一种原理示意图；

图 2 为本发明的自动化细胞取样装置的另一种原理示意图；

图 3 为本发明的细胞取样方法的工艺流程图。

其中，1-取样容器，2-泵，3-无菌过滤器，4-控制阀，5-第一导管，6-第二导管，11-第一接口，12-第二接口

具体实施方式

下面将结合本发明实施例中的附图，对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

实施例一

如图 1 和图 2 结构所示，本发明实施例提供了一种定量、无菌、一次性的自动化细胞取样装置，该自动化细胞取样装置包括取样容器 1、泵 2、无菌过滤器 3、控制阀 4、第一导管 5 以及第二导管 6；

取样容器 1 的内部具有容纳细胞液等取样的容置空腔（图中未示出），顶部设置有与容置空腔相连通的第一接口 11 和第二接口 12，用于实现取样容器 1 的最大取样容量；如图 1 结构所示，第一接口 11 设置于取样容器 1 的左侧顶部，第二接口 12 设置于取样容器 1 的右侧顶部，第一接口 11 和第二接口 12 相对设置；如图 2 结构所示，第一接口 11 设置于取样容器 1 的顶部左侧，第二接口 12 设置于取样容器 1 的顶部右侧；其中，在取样时，第一接口 11 用作

细胞液进口，第二接口 12 用作气体出口；当使第一导管 5 中的细胞液回流至细胞类药物生产装置中时，第一接口 11 用作无菌气体出口，第二接口 12 用作经无菌过滤器 3 过滤后的无菌气体的进口；取样容器 1 可以为塑料或橡胶等柔性材料制成的柔性容器，也可以为塑料或玻璃制成的刚性容器；在挤压取样容器 1 时，取样容器 1 内的空气会导流至细胞类药物生产装置；当挤压之后松开取样容器 1 时，取样容器 1 中的负压会将细胞类药物生产装置中的细胞液吸入取样容器 1 中，此时，无需泵 2 工作也可以实现无菌取样；

泵 2 用于驱动细胞液流动；泵 2 可以为蠕动泵；泵 2 用于提供取样的动力源，使细胞液从细胞类药物生产装置中进入取样容器 1 中；

第一导管 5 的一端与第一接口 11 连接、且另一端通过泵 2 连接细胞类药物生产装置，第一导管 5 的中部安装有用于控制通断的控制阀 4；第一导管 5 将通过泵 2 驱动细胞液导入取样容器 1 中；控制阀 4 用于控制第一导管 5 的通断，以便控制细胞液能否通过第一导管 5 进入取样容器 1 或回流至细胞类药物生产装置；

第二导管 6 连接于第二接口 12 和无菌过滤器 3 之间，用于取样容器 1 内无菌空气的排出和补充；第二导管 6 连接于取样容器 1 与无菌过滤器 3 之间，当取样时，取样容器 1 中的无菌空气可以通过无菌过滤器 3 排出；当为了避免细胞液浪费而使细胞液回流至细胞类药物生产装置时，第二导管 6 用于将经过无菌过滤器 3 过滤后的无菌空气引入取样容器 1 中；

无菌过滤器 3 用于将通过的空气过滤为无菌空气，通过无菌过滤器 3 能够对空气进行无菌过滤，防止外界污染源经过无菌过滤器 3 进入取样容器 1 甚至细胞类药物生产装置中；无菌过滤器 3 可以带有盖子；

控制阀 4 具有开启状态和关闭状态，当控制阀 4 处于开启状态时，第一导管 5 的两端处于连通状态；当控制阀 4 处于关闭状态时，第一导管 5 的两端处于隔断状态；控制阀 4 可以为手动控制阀 4，也可以为自动控制阀 4，如：管夹、电磁阀、电动阀、气动阀或液动阀。

上述自动化细胞取样装置的取样容器 1 通过泵 2 与细胞类药物生产装置连接，通过泵 2 提供动力源将细胞类药物生产装置中的细胞液导流至取样容器 1 中，能够实现定量、无菌、一次性的细胞取样功能；第一接口 11 和第二接口 12 设置于取样容器 1 的顶部，能够实现取样容器 1 中细胞液的最大取样容量，实现取样容器 1 处于小体积的情况下获取最大的细胞液容量，提高了取样容器 1 的利用效率；在连接泵 2 与取样容器 1 的第一导管 5 中部安装有控制阀 4，通过控制阀 4 能够方便地控制取样通道的开启和关闭，使得细胞取样变得容易、便捷。

由于取样容器 1 通过第二导管 6 与无菌过滤器 3 连接，通过无菌过滤器 3 可以对进入取样容器 1 的空气进行过滤，防止污染源进入取样容器 1 甚至细胞类药物生产装置中；为了避免第一导管 5 中细胞液的浪费，可反向运行泵 2，即可将取样容器 1 中的空气和/或经过无菌过滤器 3 过滤的无菌空气导入第一导管 5，从而可以使第一导管 5 中的细胞液回流至细胞类药物生产装置，由于通过无菌过滤器 3 可过滤工作环境中的污染源，为取样容器 1 提供无菌空气，避免了细胞液的污染。

因此，上述自动化细胞取样装置具有体积小、取样容器 1 空间利用率高、能够无菌取样、大大降低细胞被污染概率且取样方便的特点。

为了方便精确控制取样量，取样容器 1 可以为设置有刻度的透明容器。通过透明容器可以直观观察细胞液的取样量，同时结合刻度可以直接获取细胞液的精确取样量。

实施例二

本发明实施例提供了一种采用上述自动化细胞取样装置的细胞取样方法，通过泵 2 产生流体驱动力将细胞液导入取样容器 1，该细胞取样方法包括以下步骤：

步骤 S10，关闭自动化细胞取样装置的控制阀 4 使其处于关闭状态，将自

自动化细胞取样装置的第一导管 5 与细胞类药物生产装置连通,并使第一接口 11 和第二接口 12 均处于取样容器 1 的最高位置;

步骤 S20,开启自动化细胞取样装置的控制阀 4 和泵 2,通过泵 2 将细胞类药物生产装置的细胞液定量输送到取样容器 1 的容置空腔中;开启自动化细胞取样装置的控制阀 4 和泵 2,即,使控制阀 4 进入开启状态,使泵 2 进入工作状态;

步骤 S40,关闭自动化细胞取样装置的控制阀 4 和泵 2,并将取样容器 1 和控制阀 4 之间的第一导管 5 进行密封处理,实现定量、无菌、一次性的细胞取样。关闭自动化细胞取样装置的控制阀 4 和泵 2,即,使控制阀 4 进入关闭状态,使泵 2 停止工作。

采用上述细胞取样方法能够通过泵提供取样动力源,从而能够方便、快捷地从细胞类药物生产装置中进行取样,能够实现定量、无菌、一次性的细胞取样功能。

如图 3 所示,本发明实施例还提供了一种采用上述自动化细胞取样装置的细胞取样方法,通过泵 2 产生流体驱动力将细胞液导入取样容器 1,该细胞取样方法包括以下步骤:

步骤 S10,关闭自动化细胞取样装置的控制阀 4 使其处于关闭状态,将自动化细胞取样装置的第一导管 5 与细胞类药物生产装置连通,并使第一接口 11 和第二接口 12 均处于取样容器 1 的最高位置;

步骤 S20,开启自动化细胞取样装置的控制阀 4 和泵 2,通过泵 2 将细胞类药物生产装置的细胞液定量输送到取样容器 1 的容置空腔中;开启自动化细胞取样装置的控制阀 4 和泵 2,即,使控制阀 4 进入开启状态,使泵 2 进入工作状态;

步骤 S30,控制泵 2 反向转动,使取样容器 1 中的空气和经过无菌过滤器 3 过滤的空气导入第一导管 5 内,使第一导管 5 中的细胞液回流至细胞类药物生产装置中;

步骤 S40，关闭自动化细胞取样装置的控制阀 4 和泵 2，并将取样容器 1 和控制阀 4 之间的第一导管 5 进行密封处理，实现定量、无菌、一次性的细胞取样。关闭自动化细胞取样装置的控制阀 4 和泵 2，即，使控制阀 4 进入关闭状态，使泵 2 停止工作。

采用上述细胞取样方法能够通过泵提供取样动力源，不仅能够方便、快捷地从细胞类药物生产装置中进行取样，实现定量、无菌、一次性的细胞取样功能；同时，还能通过泵 2 的反向转动使第一导管 5 中的细胞液在无菌状态下回流至细胞类药物生产装置中，避免了第一导管 5 中细胞液的浪费。

如图 3 所示，为了实现多次无菌取样，在上述各种细胞取样方法的基础上，本发明实施例的细胞取样方法在将取样容器 1 与控制阀 4 之间的第一导管 5 进行密封处理之后还可以包括以下步骤：

步骤 S50，在密封处理的第一导管 5 处无菌连接另一个自动化细胞取样装置，循环上述步骤即可实现多次无菌取样；即，在采用一个自动化细胞取样装置完成一次细胞液取样之后，还可以继续在熔断密封处理的第一导管 5 上继续连接另一个无菌细胞取样装置，重复完成上述步骤 S10、步骤 S20 和步骤 S40，或者重复完成上述步骤 S10、步骤 S20、步骤 S30 和步骤 S40，即可完成第二次细胞液采样；重复进行还可以实现多次细胞液采样功能。

通过在密封处理的第一导管 5 处无菌连接另一个自动化细胞取样装置，循环上述步骤 S10-S40 即可实现第二次无菌取样，依此循环执行步骤 S50、S10、S20、S40，或者依此循环执行步骤 S50、S10、S20、S30、S40，即可实现多次无菌取样，从而在避免污染的情况下可以方便、快捷的实现多次无菌取样，提高了无菌取样的灵活性。

为了实现在密封处理的第一导管 5 处无菌连接另一个自动化细胞取样装置，可以通过无菌接管机将另一个自动化细胞取样装置的第一导管 5 连接到密封处理的第一导管 5 中。

在上述细胞取样方法的基础上，采用热熔装置对取样容器 1 和控制阀 4 之

间的第一导管 5 进行热熔密封处理，能够方便、快速地实现细胞液的一次性细胞取样。

显然，本领域的技术人员可以对本发明实施例进行各种改动和变型而不脱离本发明的精神和范围。这样，倘若本发明的这些修改和变型属于本发明权利要求及其等同技术的范围之内，则本发明也意图包含这些改动和变型在内。

权 利 要 求 书

1、一种定量、无菌、一次性的自动化细胞取样装置，其特征在于，包括取样容器、泵、无菌过滤器、控制阀、第一导管以及第二导管；

所述取样容器的内部具有容纳取样的容置空腔，顶部设置有与所述容置空腔相连通的第一接口和第二接口，用于实现所述取样容器的最大取样容量；

所述第一导管的一端与所述第一接口连接、且另一端通过所述泵连接细胞类药物生产装置，所述第一导管的中部安装有用于控制通断的所述控制阀；

所述第二导管连接于所述第二接口和所述无菌过滤器之间，用于所述取样容器内无菌空气的排出和补充；

所述无菌过滤器用于将通过的空气过滤为无菌空气；

所述控制阀具有开启状态和关闭状态，当所述控制阀处于开启状态时，所述第一导管的两端处于连通状态；当所述控制阀处于关闭状态时，所述第一导管的两端处于隔断状态。

2、根据权利要求1所述的自动化细胞取样装置，其特征在于，所述泵为蠕动泵。

3、根据权利要求1所述的自动化细胞取样装置，其特征在于，所述取样容器为设置有刻度的透明容器。

4、根据权利要求1-3任一项所述的自动化细胞取样装置，其特征在于，所述控制阀为管夹、电磁阀、电动阀、气动阀或液动阀。

5、根据权利要求1-3任一项所述的自动化细胞取样装置，其特征在于，所述取样容器为柔性材料制成的容器。

6、一种采用权利要求1-5中任意一项所述的自动化细胞取样装置的细胞取样方法，其特征在于，通过泵产生流体驱动力将细胞液导入取样容器，细胞取样方法包括以下步骤：

关闭自动化细胞取样装置的控制阀使其处于关闭状态，将自动化细胞取样装置的泵与细胞类药物生产装置连通，并使第一接口和第二接口均处于取样容

器的最高位置；

开启自动化细胞取样装置的控制阀和泵，通过泵将细胞类药物生产装置的细胞液定量输送到取样容器的容置空腔中；

关闭自动化细胞取样装置的控制阀和泵，并将取样容器和控制阀之间的第一导管进行密封处理，实现定量、无菌、一次性的细胞取样。

7、根据权利要求6所述的细胞取样方法，其特征在于，在开启自动化细胞取样装置的控制阀和泵、以及关闭自动化细胞取样装置的控制阀和泵之间，还包括以下步骤：

控制泵反向转动，使取样容器中的空气和经过无菌过滤器过滤的空气导入第一导管内，使第一导管中的细胞液回流至细胞类药物生产装置中。

8、根据权利要求6所述的细胞取样方法，其特征在于，将取样容器和控制阀之间的第一导管进行密封处理时，采用热熔装置对第一导管进行热熔密封处理。

9、根据权利要求6-8任一项所述的细胞取样方法，其特征在于，在将取样容器与控制阀之间的第一导管进行密封处理之后，还包括：

在密封处理的第一导管处无菌连接另一个自动化细胞取样装置，循环上述步骤即可实现多次无菌取样。

10、根据权利要求9所述的细胞取样方法，其特征在于，在密封处理的第一导管处无菌连接另一个自动化细胞取样装置中，通过无菌接管机将另一个自动化细胞取样装置的第一导管连接到密封处理的第一导管。