



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0049190

(51)¹⁹ C12M 1/00; C12M 1/12

(13) B

(21) 1-2019-04469

(22) 15/01/2018

(86) PCT/EP2018/050808 15/01/2018

(87) WO2018/130674 19/07/2018

(30) 17290003.7 16/01/2017 EP

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/10/2019 379A

(73) MERCK PATENT GMBH (DE)

Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Germany

(72) OLIVIER, Stéphane (FR); BOUR, Gaetan (FR).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) THIẾT BỊ VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐỂ ĐIỀU CHẾ, TRỘN VÀ XẢ MÔI TRƯỜNG
VÔ TRÙNG

(21) 1-2019-04469

(57) Sáng chế đề cập đến thiết bị (80) để điều chế, trộn và xả môi trường vô trùng để sử dụng với thiết bị dạng ống (40) bao gồm: bộ phận chứa (54) để chứa môi trường vô trùng; cửa xả (52) để xả môi trường vô trùng dạng lỏng; cửa cấp (41) để cấp nước vào thiết bị dạng ống; và bộ nối nhiều chiều (50), trong đó bộ nối nhiều chiều (50) được nối song song với: van hoặc bơm được nối bằng ống với bộ phận chứa (54), cửa xả (52), và cửa cấp (41), trong đó thiết bị này bao gồm cửa cấp nước (81) để cấp nước; cửa xả nước (87) được tạo kết cấu để được nối với cửa cấp (41) của thiết bị dạng ống (40); bơm chất lỏng (82) để vận chuyển chất lỏng, bơm chất lỏng (82) được nối với cửa cấp nước (81) và cửa xả nước (87); và bộ phận đỡ (88) để đỡ bộ phận chứa (54) của thiết bị dạng ống (40). Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp để điều chế, trộn và xả môi trường vô trùng.

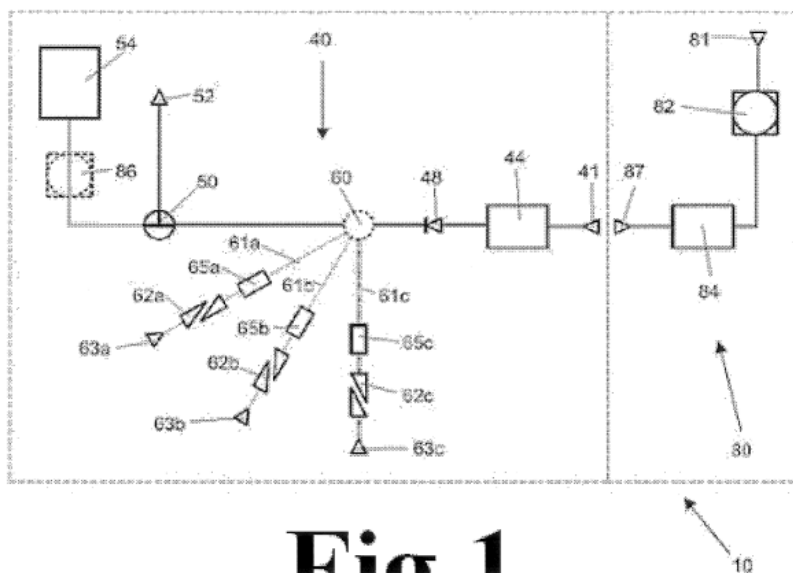


Fig.1

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thiết bị, hệ thống và phương pháp để trộn, pha loãng và xả môi trường vô trùng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nhìn chung, có một số phương pháp để điều chế và xả môi trường vô trùng vào các túi hoặc bộ phận chứa tương ứng. Ví dụ, các túi khô kích cỡ lớn có thể có dung tích lên đến 20L và được nạp trước với môi trường đã loại nước có thể được hoàn nguyên bằng nước thẩm thấu ngược/khử ion (20L), sau đó lọc qua bộ lọc vô trùng. Để đạt được mục đích này, nước khử ion sẽ được cấp vào túi này thông qua bộ nối chuẩn. Sau đó, môi trường trong túi sẽ được trộn với nước đến nồng độ xác định trước tương đương với nồng độ làm việc. Bước trộn có thể được thực hiện bằng cách nhào trộn túi chứa môi trường đã được nạp nước cho đến khi toàn bộ môi trường đã loại nước được hòa tan.

Thiết bị điều chế môi trường cũng có thể được sử dụng trong đó môi trường dạng bột được trộn trong bình thép không gỉ. Thiết bị điều chế môi trường này cũng khử trùng môi trường được trộn bằng nhiệt và sau đó làm nguội môi trường này. Tuy nhiên, thiết bị điều chế môi trường này là thiết bị kích cỡ lớn không thể sử dụng một cách linh hoạt ở các khu vực khác nhau, hơn nữa cần bảo dưỡng và làm sạch thường xuyên. Hơn nữa, thiết bị điều chế môi trường này không cho phép thay môi trường nhanh và dễ dàng, cần cả bước xả môi trường còn dư, làm sạch, nạp lại, và khử trùng lại, hoặc sử dụng thiết bị điều chế thứ hai để thu được hai môi trường thành phẩm.

Tuy nhiên, toàn bộ các phương pháp này yêu cầu một số bước để trộn và điều chế môi trường vô trùng trong túi hoặc bộ phận chứa tương ứng. Hơn nữa, toàn bộ các túi để chứa môi trường vô trùng sẽ được nạp với nước cho đến khi đạt được nồng độ hiệu chuẩn của môi trường vô trùng. Điều này có nghĩa là túi chứa môi trường vô trùng sẽ rất nặng do ban đầu túi này sẽ chứa toàn bộ môi trường vô trùng, lên đến 30kg hoặc thậm chí cao hơn. Ngoài ra, cũng khó duy trì được các túi này ở trạng thái vô trùng, do các ống xả

thường nối trực tiếp cửa xả với túi và không thể được súc rửa bằng nước trong khi được nối.

Ngoài ra, trong một số trường hợp trong các thử nghiệm cần vận chuyển thể tích lớn môi trường trong thời gian tối thiểu. Trong trường hợp này các bơm lưu lượng cao hoặc chai được nạp trước thường được sử dụng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một mục đích, sáng chế đề cập đến hệ thống kín để điều chế, trộn, pha loãng và xả môi trường vô trùng đồng thời giảm khối lượng, thời gian điều chế và chi phí đối với hệ thống, tránh cần phương tiện nhà bếp chuyên dụng. Để đạt được mục đích này, sáng chế đề cập đến hệ thống ở dạng thiết bị và thiết bị dạng ống tốt hơn nếu dùng một lần. Thiết bị và thiết bị dạng ống là hai thành phần tương tác với nhau để tạo ra hệ thống nêu trên. Thiết bị này sẽ được sử dụng trong thời gian dài, trong khi ống thường sẽ được thay thế cho mỗi mẻ mới của môi trường vô trùng.

Cụ thể sáng chế đề cập đến thiết bị dạng ống để xả môi trường vô trùng, thiết bị để điều chế, trộn và xả môi trường vô trùng, và phương pháp để điều chế, trộn và xả môi trường vô trùng.

Thiết bị dạng ống để xả môi trường vô trùng theo sáng chế bao gồm bộ phận chứa để chứa môi trường vô trùng, cửa xả để xả môi trường vô trùng dạng lỏng, cửa cấp để cấp chất lỏng vào thiết bị dạng ống và bộ nối nhiều chiều, trong đó bộ nối nhiều chiều được nối với bộ phận chứa, cửa xả và cửa cấp bằng ống. Theo sáng chế, ống có thể là ống, đường ống, ống mềm hoặc ống lót để môi trường vô trùng có thể chảy qua và có thể được chế tạo bằng vật liệu khác nhau, như chất dẻo hoặc thậm chí kim loại. Tốt hơn nếu bộ phận chứa để chứa môi trường vô trùng là túi và môi trường vô trùng là môi trường được loại nước ít nhất một phần được chứa trong bộ phận chứa, tốt hơn nếu được loại nước hoàn toàn. Môi trường vô trùng được trộn sơ bộ có thể có nồng độ cao, cao hơn nồng độ làm việc. Thiết bị dạng ống là bộ phận dùng một lần của hệ thống điều chế, trộn, pha loãng và xả môi trường vô trùng. Tốt hơn nếu các chi tiết khác nhau của thiết bị dạng ống có chu trình làm việc khác nhau so các chi tiết riêng biệt có thể được thay thế vào các thời điểm khác nhau như được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Tốt hơn nếu, bộ nối nhiều chiều là van hoặc bơm. Tốt hơn nếu bộ nối nhiều chiều là bộ nối ba chiều. Bộ nối nhiều chiều được chế tạo dưới dạng van hoặc bơm có thể kiểm soát dòng chảy của chất lỏng trong thiết bị dạng ống bằng các chiều đóng hoặc mở duy nhất hoặc bằng cách điều chỉnh hướng của dòng chảy.

Hơn nữa, thiết bị dạng ống có thể bao gồm van một chiều được bố trí ở giữa cửa cấp và bộ nối nhiều chiều. Theo cách thức này, có thể ngăn ngừa chất lỏng thâm nhập vào thiết bị dạng ống đang chảy ngược ra khỏi cửa cấp.

Thiết bị dạng ống tốt hơn nếu còn bao gồm bộ lọc để lọc chất lỏng được cấp qua cửa cấp, bộ lọc được bố trí ở giữa cửa cấp và bộ nối nhiều chiều và tốt hơn nếu ở giữa cửa cấp và van một chiều. Bộ lọc đảm bảo rằng chất lỏng được trộn với môi trường vô trùng không chứa thành phần bất kỳ làm giảm chất lượng của môi trường vô trùng.

Hơn nữa, bộ lọc có thể bao gồm lỗ thông khí để xả sạch chất lỏng và các bọt khí ra khỏi bộ lọc. Do đó, bộ lọc có thể được sấy khô giữa các lần sử dụng và thời hạn sử dụng của bộ lọc sẽ được gia tăng.

Thiết bị dạng ống bao gồm bộ lọc có thể còn bao gồm nhiều ống được bố trí ở giữa bộ lọc và bộ nối nhiều chiều, các ống bao gồm chốt cài có thể mở, đặc biệt tương ứng là các chốt giòn có lỗ cắm và không có lỗ cắm, và ống kẹp, và tốt hơn nếu also a cap ở một đầu của mỗi ống. Thay vì chốt giòn, chốt cài có thể mở có thể còn là bộ nối chuẩn hoặc bộ nối vô trùng dùng trong dược phẩm. Theo phương án ưu tiên, các chốt giòn có lỗ cắm và không có lỗ cắm được sử dụng. Theo cách thức này, bộ lọc với nhiều ống có thể được sử dụng lâu hơn và nhiều lần hơn các bộ phận còn lại của thiết bị dạng ống (tức là bộ nối nhiều chiều, bộ phận chứa, v.v), do các ống đơn sẽ được mở và nối với các bộ phận còn lại của ống để sử dụng, và sau khi sử dụng ống kẹp sẽ uốn và kẹp với nhau sao cho ống tương ứng được khóa và có thể được đóng ở ống kẹp. Sau đó, một ống khác của nhiều ống sẽ được nối với các bộ phận còn lại của thiết bị dạng ống. Do đó, bộ lọc không phải thay thế thường xuyên như các bộ phận còn lại của thiết bị dạng ống.

Theo một phương án khác, cửa xả của thiết bị dạng ống được nối với cửa cấp của bể chứa, ví dụ túi đệm, có cửa cấp và lỗ tháo.

Sự có mặt của bể chứa cho phép thể tích rất lớn của môi trường có thể được phân phối theo yêu cầu trong một thời gian rất ngắn trong quá trình thử nghiệm.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến thiết bị điều chế, trộn và xả môi trường vô trùng để sử dụng với thiết bị dạng ống, bao gồm cửa cấp chất lỏng để cấp chất lỏng, cửa xả chất lỏng được nối với cửa cấp của thiết bị dạng ống, tốt hơn nếu bơm chất lỏng là bơm nhu động, để vận chuyển chất lỏng từ cửa cấp chất lỏng đến cửa xả chất lỏng thông qua ống và bộ phận đỡ để đỡ bộ phận chứa của thiết bị dạng ống. Bộ phận đỡ có thể là khay để đỡ túi, hoặc bộ phận kẹp để kẹp túi vào lỗ của bộ phận chứa. Hệ thống này cho phép sử dụng thiết bị dạng ống như đã mô tả nêu trên. Thiết bị dạng ống và thiết bị này tạo ra hệ thống để trộn, điều chế, pha loãng và xả môi trường vô trùng có các chức năng như mô tả dưới đây.

Thiết bị này có thể còn bao gồm bơm thứ hai để vận chuyển chất lỏng trong thiết bị dạng ống. Điều này là cần thiết khi thiết bị dạng ống không bao gồm bơm.

Thiết bị này có thể còn bao gồm bộ gia nhiệt để gia nhiệt a chất lỏng được cấp vào cửa cấp chất lỏng. Bức gia nhiệt được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 50°C, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 35°C đến 45°C và tốt nhất nếu 40°C. Tốt hơn nếu bộ gia nhiệt được bố trí ở giữa bơm chất lỏng và lỗ tháo. Bức gia nhiệt chất lỏng cho phép phản ứng tốt hơn trong bộ phận chứa để chứa môi trường vô trùng, tức là bước điều chế và trộn môi trường vô trùng được thực hiện dễ dàng hơn với chất lỏng đã được gia nhiệt, đặc biệt là ở nhiệt độ nằm trong khoảng nêu trên. Bộ gia nhiệt có thể là bộ gia nhiệt nhờ dòng chảy tiếp xúc gián tiếp với chất lỏng được cấp vào hoặc bộ gia nhiệt xung quanh bao quanh ống trong đó chất lỏng đang chảy. Bộ gia nhiệt nhờ dòng chảy là hữu hiệu hơn, nhưng bộ gia nhiệt xung quanh tạo ra điều kiện vệ sinh tốt hơn.

Thiết bị này có thể còn bao gồm bộ kích hoạt để kích hoạt bộ nối nhiều chiều của thiết bị dạng ống. Bộ kích hoạt này có thể thiết bị quay, nhưng cũng có thể là bộ kích hoạt van điện từ tuyến tính để kiểm soát các đường ống dẫn của bộ nối nhiều chiều.

Theo một phương án khác, khi cửa xả của thiết bị dạng ống được nối với bể chứa, thiết bị này có thể còn bao gồm bơm vận chuyển vận hành không phụ thuộc vào bơm chất lỏng và/hoặc bơm môi trường và được sử dụng để phân phối chất lỏng được xả ra

khỏi bể chứa thông qua lỗ tháo của nó. Bơm này có thể là một bộ phận của thiết bị bên ngoài, tức là hệ thống bơm của bể chứa có thể không phụ thuộc vào các hệ thống bơm khác. Ngoài ra, bơm vận chuyển chất lỏng của bể chứa có thể là bộ phận của một hệ thống tích hợp cũng bao gồm các bơm khác.

Thiết bị này có thể còn bao gồm hệ thống để kiểm soát thể tích chất lỏng bên trong bể chứa bằng cách sử dụng hệ thống cân, cảm biến mức chất lỏng hoặc giải pháp bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp để điều chế, trộn và xả môi trường vô trùng bằng cách sử dụng thiết bị và cơ cấu nêu trên, bao gồm các bước thiết lập trạng thái nổi chuyên dụng giữa cửa cấp của thiết bị dạng ống và bộ phận chứa của thiết bị dạng ống, bơm chất lỏng từ cửa cấp chất lỏng thông qua cửa xả chất lỏng và bộ nổi nhiều chiều vào bộ phận chứa của thiết bị dạng ống, điều chế môi trường vô trùng trong bộ phận chứa ở nồng độ xác định trước, thiết lập trạng thái nổi giữa bộ phận chứa và cửa xả của thiết bị dạng ống và phân tách môi trường vô trùng đã được điều chế từ bộ phận chứa và xả môi trường vô trùng đã được điều chế này ra khỏi cửa xả.

Phương pháp này có thể còn bao gồm bước gia nhiệt chất lỏng đến nhiệt độ xác định trước. Hơn nữa, phương pháp này có thể còn bao gồm bước pha loãng môi trường vô trùng bằng cách duy trì trạng thái nổi của cửa cấp chất lỏng với bộ phận chứa trong bước xả môi trường vô trùng và bơm chất lỏng vào bộ nổi nhiều chiều. Theo cách thức này, không cần điều chế môi trường vô trùng ở nồng độ cần được xả, nhưng đủ để điều chế môi trường này để có thể chảy qua thiết bị dạng ống. Bằng cách bổ sung thêm chất lỏng trong bước xả, môi trường vô trùng tiếp tục được pha loãng trong bộ nổi nhiều chiều đến nồng độ xác định trước trong đó môi trường vô trùng được xả. Ngoài ra, môi trường vô trùng và chất lỏng vô trùng cũng có thể được bơm thông qua bộ nổi nhiều chiều và xả ở bộ phận chứa cuối cùng để đạt được nồng độ xác định trước sau khi trộn.

Bước pha loãng môi trường vô trùng có thể được thực hiện với chất lỏng được gia nhiệt trước, để cho phép xả môi trường vô trùng ở nhiệt độ xác định trước, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 35°C đến 45°C và tốt nhất nếu 37°C.

Khi cửa xả của thiết bị dạng ống được nối với cửa cấp của bể chứa, phương pháp này có thể còn bao gồm bước nạp môi trường vô trùng đã được pha loãng vào bể chứa và bước xả môi trường vô trùng đã được pha loãng ra khỏi bể chứa thông qua lỗ tháo của nó. Trong trường hợp này bể chứa có thể được nạp liên tục đến thể tích tối đa bằng cách sử dụng bơm chất lỏng và bơm môi trường của thiết bị. Sau đó, môi trường trong bể chứa có thể được xả theo nhu cầu ở thể tích mong muốn và không phụ thuộc vào bước pha loãng của thiết bị, thông qua lỗ tháo của bể chứa, bằng cách sử dụng bơm vận chuyển của bể chứa. Bơm này có thể là một bộ phận của bộ pha loãng độc lập bên ngoài.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 là hình vẽ thể hiện hệ thống điều chế, trộn, pha loãng và xả môi trường vô trùng;

Fig.2 là hình vẽ thể hiện thiết bị dạng ống theo sáng chế;

Fig.3 là hình vẽ thể hiện thiết bị theo sáng chế;

Fig.4 là hình vẽ thể hiện hệ thống bao gồm tổ hợp của thiết bị dạng ống được thể hiện trên Fig.2 và thiết bị được thể hiện trên Fig.3;

Fig.5 là hình vẽ thể hiện bộ lọc để sử dụng nhiều lần;

Fig.6 là hình vẽ thể hiện bộ nối nhiều chiều được chế tạo dưới dạng bơm ba chiều;

Fig.7 là hình vẽ thể hiện hệ thống tương tự như hệ thống được thể hiện trên Fig.1, trong đó hệ thống này còn bao gồm bể chứa;

Fig.8 là hình vẽ thể hiện hệ thống bao gồm tổ hợp của thiết bị dạng ống được thể hiện trên Fig.2 và thiết bị được thể hiện trên Fig.3, trong đó cửa xả của thiết bị dạng ống được nối với bể chứa.

Mô tả chi tiết sáng chế

Fig.1 là hình vẽ thể hiện hệ thống 10 để điều chế, trộn, pha loãng và xả môi trường vô trùng. Chất lỏng chảy qua các chi tiết riêng biệt của thiết bị dạng ống 40 và thiết bị 80 được thể hiện trên Fig.1. Chất lỏng đi vào thiết bị 80 ở cửa cấp và được vận chuyển bằng

bơm nước 82 vào bộ gia nhiệt 84. Chất lỏng được gia nhiệt trong bộ gia nhiệt 84 và vận chuyển vào thiết bị dạng ống 40. Trong thiết bị dạng ống 40, chất lỏng chảy qua bộ lọc 44 và được lọc. Từ bộ lọc 44, chất lỏng chảy qua van một chiều 48 vào bộ nổi nhiều chiều 50, tức là bộ nổi ba chiều hoặc tốt hơn nữa nếu van ba chiều hoặc bơm ba chiều. Từ bộ nổi ba chiều 50, chỉ một chiều dẫn vào cửa xả 52, các đường ống dẫn còn lại dẫn vào bộ phận chứa 54 chứa môi trường vô trùng. Không phải toàn bộ các chi tiết như được thể hiện trên Fig.1 và Fig 7 phải có mặt để thực hiện sáng chế, như khi các chi tiết này có mặt, thiết bị và cơ cấu theo sáng chế linh hoạt nhất.

Về mặt lý thuyết, chất lỏng có thể là chất lỏng bất kỳ thích hợp để trộn với môi trường dạng bột hoặc rất đậm đặc trong bộ phận chứa. Tuy nhiên, theo sáng chế tốt hơn nếu chất lỏng này là nước, đặc biệt là nước khử ion hoặc nước cất là các dạng ưu tiên của chất lỏng được sử dụng trong sáng chế.

Trước tiên, thiết bị dạng ống 40 sẽ được mô tả. Trong thiết bị dạng ống 40, các chi tiết riêng biệt được nối với nhau thông qua các ống, tức là ống lót, ống mềm hoặc ống kích cỡ nhỏ. Tốt hơn nếu các ống này được chế tạo bằng vật liệu dẻo. Thiết bị dạng ống 40 bao gồm bộ phận chứa 54 để xả môi trường vô trùng. Thông thường, bộ phận chứa 54 là túi được nạp với môi trường nuôi cấy được loại nước, đặc biệt là môi trường được loại nước hoàn toàn. Môi trường được loại nước hoàn toàn có thời hạn sử dụng rất dài và độ ổn định rất cao. Hơn nữa, thể tích của túi chứa môi trường được loại nước (hoàn toàn) nhỏ hơn một vài hệ số so với thể tích tổng số của môi trường có thể được phân phối ở nồng độ làm việc cuối cùng. Môi trường khan có thể là nước pepton được đậm, môi trường canh thang chứa lactoza, môi trường canh thang đậu tương được thủy phân bằng trypsin cải biến hoặc môi trường bất kỳ khác yêu cầu các điều kiện phân phối và điều chế vô khuẩn hoặc vô trùng. Bộ phận chứa 54 được nối với bộ nổi nhiều chiều 50 thông qua ống. Theo một số ví dụ, môi trường được chứa trong bộ phận chứa 54 cần được hòa tan hoàn toàn bằng cách bổ sung các chất hỗ trợ khác. Trong trường hợp này, màng ngăn có thể được tích hợp sẵn trên bộ phận chứa 54 để cho phép vận chuyển vô trùng bằng cách sử dụng bơm tiêm hoặc hệ thống màng ngăn tiêu chuẩn. Để tránh hình thành chất kết tủa gây khó hòa tan môi trường, cũng có thể sử dụng các túi môi trường được tạo ngăn cho phép hoàn nguyên theo trình tự. Ví dụ túi môi trường có thể chứa môi trường dạng bột và dung dịch đậm đã được pha loãng trước trong hai khoang khác nhau bên trong túi. Khi túi

được đặt trên thiết bị hoặc trước khi túi được đặt trên thiết bị, lớp ngăn giữa hai ngăn có thể được phá vỡ và dung dịch đệm đã được pha loãng trước được trộn với môi trường dạng bột. Sau đó, môi trường đã được điều chế được hòa tan hoàn toàn bằng nước vô trùng và trộn.

Bộ nối nhiều chiều 50 theo sáng chế như được thể hiện trên các hình vẽ là bộ nối ba chiều. Tuy nhiên, khi cần, bộ nối ba chiều 50 cũng có thể là bộ nối bốn chiều hoặc bộ nối năm chiều để nối nhiều đường ống dẫn, khi cần. Bộ nối nhiều chiều 50 có thể mở và đóng mỗi đường ống dẫn theo chiều mỗi ống có thể được nối với các ống còn lại. Tốt hơn nữa, mỗi đường ống dẫn có thể được đóng và mở riêng, ví dụ bằng cách sử dụng bộ kích hoạt van điện từ tuyến tính. Bộ kích hoạt này có thể là một bộ phận của thiết bị dạng ống 40, nhưng cũng có thể là một bộ phận của của thiết bị 80 như mô tả dưới đây. Theo sáng chế, bộ nối nhiều chiều 50 bao gồm tay đòn có thể được chuyển đổi giữa ba vị trí. Như nêu trên, một đường ống dẫn dẫn vào bộ phận chứa 54, một đường ống dẫn khác dẫn vào cửa xả 52 để xả môi trường vô trùng dạng lỏng ở nồng độ xác định trước, và đường ống dẫn thứ ba dẫn vào cửa cấp 41 để cấp chất lỏng vào thiết bị dạng ống 40. Theo phương án được thể hiện trên Fig.2-Fig.4, bộ chuyển đổi của bộ nối ba chiều 50 nối ở vị trí thứ nhất, ống dẫn vào cửa cấp 41 với ống dẫn vào cửa xả 52 và ống dẫn vào bộ phận chứa 54 được đóng. ở vị trí thứ hai của bộ chuyển đổi của bộ nối ba chiều 50, cửa cấp 41 được nối với bộ phận chứa 54, nhưng ống dẫn vào cửa xả 52 được đóng. ở vị trí thứ ba của bộ chuyển đổi của bộ nối ba chiều 50, bộ phận chứa 54 được nối với cửa xả 52 và ở vị trí thứ tư của bộ chuyển đổi của bộ nối ba chiều 50, toàn bộ các ống được nối ở bộ nối ba chiều 50 với nhau.

Cửa xả 52 để xả môi trường vô trùng dạng lỏng được nối với bộ nối nhiều chiều 50 thông qua ống và bao gồm ở một đầu bộ phận chắn, như nắp hoặc chốt nhon. Ống dẫn vào cửa xả 52 cũng có thể được đóng trong ống, sao cho một đầu của ống đơn giản là đầu bịt kín. Để sử dụng, sau đó đầu được đóng của ống bên ngoài được làm sạch và cắt vô trùng bằng kéo vô trùng hoặc nắp hoặc chốt được tháo ra để cho phép xả môi trường vô trùng.

Đường ống dẫn cuối cùng của bộ nối nhiều chiều 50 theo sáng chế dẫn vào cửa cấp 41. Cửa cấp 41 có thể được đẩy và đóng tương tự như cửa xả 52, nhưng cũng có thể có chốt nổi có thể được cắm vào khớp nối tương ứng trên cửa xả 87 của thiết bị 80. Tốt

hơn nếu van một chiều 48 được bố trí ở giữa bộ nối nhiều chiều 50 và cửa cấp 41. Van một chiều này ngăn chất lỏng chảy ngược từ bộ nối nhiều chiều 50 đến cửa cấp 41. Van một chiều này được bố trí ở giữa bộ lọc 44 và bộ nối nhiều chiều 50.

Hơn nữa, thiết bị dạng ống 40 có thể bao gồm bộ lọc 44. Bộ lọc 44 được sử dụng để lọc chất lỏng được cấp vào nước cửa cấp 41. Bộ lọc 44 đảm bảo rằng chỉ chất lỏng vô trùng không bị ô nhiễm được vận chuyển vào bộ phận chứa 54. Bộ lọc 44 bao gồm lỗ thông khí 46 để loại khí bộ lọc khi hệ thống không được sử dụng.

Theo một phương án, bộ lọc 44 được nối với van nhiều chiều 50 thông qua bộ nối vô trùng duy nhất 62. Bộ nối vô trùng duy nhất 62 có thể được sử dụng một lần hoặc nhiều lần để nối bộ lọc 44 với van nhiều chiều 50, tức là sau khi sử dụng bộ nối này được mở, bộ phận chứa 54 được thay mới, sau đó được nối với bộ nối vô trùng duy nhất 62.

Theo một phương án khác, van nhiều chiều 50 được nối với bộ phận chứa 54 thông qua bộ nối vô trùng duy nhất 62. Bộ nối vô trùng duy nhất 62 có thể được sử dụng một lần hoặc nhiều lần để nối van nhiều chiều 50, tức là sau khi sử dụng bộ nối này được mở, bộ phận chứa 54 được thay mới, sau đó được nối với bộ nối vô trùng duy nhất 62.

Theo phương án ưu tiên được thể hiện trên Fig.1 và Fig.5, bộ lọc 44 phải bao gồm một bộ nối nhiều chiều 60 khác. Mỗi ống dẫn ra xa bộ nối nhiều chiều 60 được tạo cấu hình để được nối với ống dẫn từ bộ nối nhiều chiều 50 để nối các đường ống dẫn vào bộ phận chứa 54 và cửa xả 52. Các ống 61a, 61b, 61c khác nhau bao gồm các chốt giong (có lỗ cắm và không có lỗ cắm) có thể được phá để cho phép chất lỏng chảy qua lỗ xả 63a-c tương ứng. Hơn nữa, ống kẹp 65a-c được bố trí ở phía trước các chốt giong này. Các ống kẹp 65a-c này được tạo cấu hình để đóng đường ống dẫn tương ứng khi đường ống dẫn này đã được sử dụng và một bộ phận chứa 54 khác được nối với bộ lọc 44. Tức là mặc dù thiết bị dạng ống 40 là thiết bị dùng một lần, nhưng một số bộ phận của thiết bị dạng ống 40 có thể được sử dụng nhiều lần. Để đạt được mục đích này, bộ lọc có thể bao gồm bộ nối nhiều chiều 60 nêu trên với các đường ống dẫn 61a-c khác nhau. Khi một đường ống dẫn được sử dụng, nắp bảo vệ 66 tương ứng được tháo ra và đường ống dẫn 61 được nối với ống dẫn vào bộ nối nhiều chiều 50. Khi bộ phận chứa 54 được xả hoàn toàn, đường ống dẫn 61a-c đã được nối với bộ nối nhiều chiều 50 được đóng bằng cách kẹp ống kẹp

65a-c với nhau và một đường ống dẫn khác có thể được nối với một đường ống khác của một thiết bị dạng ống khác.

Hơn nữa, bộ nối nhiều chiều 50 cũng có thể là được chế tạo dưới dạng bơm. Bằng cách chế tạo này, thiết bị 80 như được mô tả dưới đây không cần bơm 86 riêng biệt để vận chuyển chất lỏng trong thiết bị dạng ống. Khi bộ nối nhiều chiều 50 được chế tạo dưới dạng bơm lưu lượng, các đường ống dẫn có thể được mở và đóng theo cách thức sau. Ở thời điểm bắt đầu, cửa xả 52 được đóng, bằng chốt hoặc đầu bịt kín nêu trên của cửa xả 52 trước khi sử dụng. Do đó, ống từ bộ nối nhiều chiều 50 dẫn vào cửa xả 52 không thể được nạp với chất lỏng. Do đó, toàn bộ chất lỏng đi vào cửa cấp 41 cuối cùng sẽ chảy vào bộ phận chứa 54. Sau đó, chiều quay động cơ của bơm lưu lượng 50 có thể được đảo ngược, cửa xả 52 được mở và đường ống dẫn dẫn vào cửa cấp 41 sẽ được đóng bằng van một chiều này 48, hoặc chất lỏng được bơm vào bơm lưu lượng 50 bằng bơm chất lỏng 82.

Fig.7 là hình vẽ thể hiện phương án trong đó cửa xả 52 của thiết bị dạng ống được nối với cửa cấp của bể chứa 100, ví dụ túi đệm, có cửa cấp 103 và lỗ tháo 104. Trong trường hợp này lỗ tháo 104 của bể chứa được sử dụng làm cửa xả cho hệ thống.

Sự có mặt của bể chứa cho phép thể tích rất lớn của môi trường có thể được phân phối theo yêu cầu trong một thời gian rất ngắn trong quá trình thử nghiệm.

Thiết bị 80 bao gồm bơm chất lỏng hoặc bơm nước 82 và bộ phận đỡ 88 để đỡ bộ phận chứa 54 của thiết bị dạng ống 40. Như được thể hiện trên Fig.3, bộ phận đỡ 88 là khay có thể chứa và đỡ bộ phận chứa 54, như túi. Bộ phận đỡ cũng có thể là bộ phận kẹp có thể được kẹp vào lỗ tương ứng được bao gồm bởi bộ phận chứa. Hơn nữa, thiết bị 80 bao gồm cửa cấp 81 để cấp chất lỏng/nước và cửa xả chất lỏng 87 được nối với cửa cấp 41 của thiết bị dạng ống 40. Cửa cấp có thể được bố trí ở hoặc dưới dạng một bộ phận của bơm chất lỏng 82 hoặc có thể được bố trí ở một đầu của ống nối bơm chất lỏng 82 với cửa cấp 81. Bơm chất lỏng 82 có thể bơm lưu lượng, nhưng tốt hơn nếu bơm chất lỏng 82 là bơm lân cận, như bơm nhu động trong đó ống có thể được chứa. Theo cách thức này, ống cũng có thể được thay thế dễ dàng trong thiết bị, khi cần. Bơm chất lỏng này là đã biết trong lĩnh vực này. Cuối cùng, thiết bị 80 bao gồm cửa xả chất lỏng 87 có

thể là một bộ phận của bơm chất lỏng 82 hoặc bộ gia nhiệt 84 hoặc có thể được nối với chúng bằng ống. Cửa xả chất lỏng 87 được nối với cửa cấp 41 của thiết bị dạng ống 40.

Tốt hơn nếu thiết bị 80 cũng bao gồm bộ gia nhiệt 84. Bộ gia nhiệt 84 được tạo cấu hình để gia nhiệt nước sao cho cửa cấp 81 cũng có thể được cấp với nước nguội và môi trường trong túi 54 có thể vẫn được trộn và điều chế với nước ấm. Bộ gia nhiệt 84 có thể là bộ gia nhiệt lưu lượng trong đó nước chảy qua bộ gia nhiệt, nhưng bộ gia nhiệt 84 cũng có thể là bộ gia nhiệt xung quanh chứa ống của thiết bị. Bộ gia nhiệt lưu lượng có thể gia nhiệt nước hữu hiệu hơn, trong khi đó bộ gia nhiệt xung quanh là thiết bị đảm bảo vệ sinh hơn, nhưng cần nhiều năng lượng hơn để gia nhiệt nước.

Cửa cấp 81 có thể được nối với bộ cấp nước trong phòng thí nghiệm, nhưng cửa cấp 81 cũng có thể là được nối với bộ phận chứa nước cũng có thể là một bộ phận của thiết bị 80.

Để sử dụng hệ thống, trước tiên thiết bị dạng ống 40 phải được gắn vào thiết bị 80. Để đạt được mục đích này, thiết bị này bao gồm cửa cấp 81, bơm nước 82, cửa xả chất lỏng 87 và tốt hơn nếu cũng bao gồm bộ gia nhiệt 84. Các chi tiết này được nối với nhau thông qua các ống. Bộ phận chứa 54 được đặt trên bộ phận đỡ 88 để đỡ bộ phận chứa 54, ví dụ được đặt xuống khay hoặc được kẹp vào bộ phận kẹp, và cửa cấp 41 của thiết bị dạng ống 40 được nối với cửa xả chất lỏng 87 của thiết bị 80. Khi thiết bị dạng ống 40 bao gồm bơm chính, bơm này được đặt vào vị trí chứa tương ứng trên thiết bị 80. Bơm này có thể là bơm ba chiều nêu trên được tạo cấu hình để đóng vai trò đồng thời là bộ nối nhiều chiều, nhưng cũng có thể là bơm bổ sung được bố trí ở giữa bộ phận chứa 54 và bộ nối nhiều chiều 50. Khi thiết bị dạng ống 40 không bao gồm bơm, ống được bố trí ở giữa bộ phận chứa 54 và bộ nối nhiều chiều 50 được gắn vào bơm môi trường 86 tốt hơn nếu cũng được tích hợp vào thiết bị 80. Tốt hơn nếu bơm môi trường 86 là bơm nhu động. Trong trường hợp bộ nối nhiều chiều 50 là van nhiều chiều hoặc van ba chiều, bộ nối nhiều chiều 50 được nối với bộ kích hoạt 90 có thể quay tốt hơn nếu được bố trí trên thiết bị này. Khi bộ nối nhiều chiều 50 là van điện từ tuyến tính, bộ nối nhiều chiều 50 sẽ được nối với bộ kích hoạt/bộ điều khiển tương ứng trên thiết bị này. Hệ thống 10 điều chế, trộn, pha loãng và xả môi trường vô trùng đã sẵn sàng để sử dụng.

Trước tiên, cửa cấp 81 của thiết bị 80 sẽ được nối với bộ cấp chất lỏng có thể là bộ cấp nước (trong phần mô tả dưới đây thuật ngữ “nước” được sử dụng để mô tả chức năng). Bộ cấp nước này có thể là bộ cấp nước trong phòng thí nghiệm hoặc bộ phận chứa nước như nêu trên. Tốt hơn nếu nước là nước đã được xử lý sơ bộ, như nước khử ion. Trong phần mô tả dưới đây, việc sử dụng hệ thống 10 được mô tả với toàn bộ các chi tiết nêu trên, bao gồm bộ gia nhiệt 84, bộ lọc 44, van ba chiều 50 là bộ nối nhiều chiều nhưng không bao gồm bộ nối nhiều chiều 60 và các đường ống dẫn 61 mô tả nêu trên.

Trước tiên, van ba chiều được điều chỉnh ở vị trí 2 sao cho cửa cấp 41 được nối với bộ phận chứa 54 và cửa xả 52 vẫn được đóng và/hoặc bịt kín. Nước đi vào hệ thống 10 vào cửa cấp 81. Bơm nước 82 vận chuyển nước thông qua ống của thiết bị 80 và nước chảy vào bộ gia nhiệt 84 và được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 50°C, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 35°C đến 45°C hoặc tốt nhất nếu 40°C. Sau đó, nước đã được gia nhiệt chảy qua cửa xả chất lỏng 87 vào cửa cấp 41 của thiết bị dạng ống 40. Nước đang chảy vào bộ lọc 44 trong đó các hạt, các vi sinh vật và các nguyên tố có thể được lọc ra khỏi nước để đảm bảo rằng chỉ nước vô trùng đang chảy qua bộ lọc 44. Sau đó nước chảy qua van một chiều này 48 và chảy vào van ba chiều 50 được điều chỉnh ở vị trí thứ hai sao cho nước có thể chảy qua vào ống dẫn vào bộ phận chứa 54. Theo ví dụ này bộ phận chứa 54 được nạp với môi trường được loại nước hoàn toàn và nước được bơm bằng bơm môi trường 86 vào bộ phận chứa 54. Quá trình hòa tan của môi trường được loại nước được cải thiện nhiều bằng nước đã được gia nhiệt. Quá trình hòa tan có thể được kết thúc bằng cách xoa bằng tay, kết hợp xoay (thanh từ), bằng các van được tạo ra bằng cách nghiền túi một cách tự động và lặp đi lặp lại hoặc nén túi một cách tự động và lặp đi lặp lại (tương tự như máy trộn nhu động). Theo cách thức này, môi trường trong bộ phận chứa hoặc túi được hòa tan vào hỗn dịch lỏng đồng nhất. Tốt hơn nếu môi trường trong túi vẫn không được hòa tan đến đến nồng độ được xác định cho cửa xả. Thay vào đó, nồng độ của môi trường trong bộ phận chứa cao hơn nhiều.

Sau đó, cửa xả 52 được mở bằng cách cắt một đầu hoặc tháo nắp và van ba chiều 50 được chuyển vào vị trí 3 trong đó toàn bộ ba ống được nối. Sau đó, bơm nước 82 bơm nhiều nước vào thiết bị dạng ống trong khi bơm môi trường 86 được đảo ngược và bơm môi trường nồng độ cao vào van ba chiều 50. Môi trường vô trùng được trộn với nước

trong van ba chiều 50 đến nồng độ xác định trước, chảy qua ống dẫn vào cửa xả 52 và được xả.

Trước và/hoặc sau khi xả môi trường vô trùng, các ống ngoại trừ ống từ bộ nối nhiều chiều 50 vào bộ phận chứa 54 có thể được làm sạch. Quá trình này có thể được thực hiện bằng cách chuyển đổi van ba chiều 50 vào vị trí 1, trong đó cửa xả 52 được nối với cửa cấp 41, nhưng ống dẫn vào bộ phận chứa 54 được đóng. Sau đó, tốt hơn nếu nước nóng có thể súc rửa các ống và làm sạch môi trường còn dư ra khỏi ống này.

Nồng độ của môi trường vô trùng cũng có thể được điều chỉnh sau khi xả môi trường vô trùng đã được pha loãng bằng cách chỉ tiếp tục xả nước, khi van ba chiều nằm ở cơ cấu làm sạch của vị trí 1.

Sau khi sử dụng, hệ thống 10 để xả môi trường vô trùng cũng có thể được dừng tạm thời để sử dụng trong thời điểm khác. Để đạt được mục đích này, ống được súc rửa bằng nước ấm vô trùng như đã mô tả. Tốc độ dòng và nhiệt độ được chọn để làm sạch ống tối ưu. Sau đó, cửa xả có thể được kẹp bằng ít nhất một ống kẹp 51 có thể được bố trí ở một đầu của cửa xả. Theo cách thức này, cửa xả được bịt kín vô trùng. Nhiều ống kẹp 51 có thể được sử dụng và trong mỗi lần sử dụng, cửa xả có thể cất mở một lần nữa ở các vị trí xác định trước giữa các ống lót kẹp. Sau đó, cửa cấp 41 của thiết bị dạng ống 40 được ngắt nối với cửa xả chất lỏng 87 của thiết bị 80 và cửa cấp 41 và cửa xả chất lỏng 87 được đóng bằng chốt bảo vệ. Sau đó, bộ phận chứa 54 có thể được bảo quản an toàn ở nhiệt độ tối ưu và tái sử dụng.

Cửa xả cũng có thể bao gồm bộ nối nhiều chiều có thể được nối đồng thời với các túi thử nghiệm khác nhau, sau đó cũng được nạp đồng thời khi môi trường vô trùng đã được pha loãng được xả thông qua cửa xả.

Thiết bị 80 cũng có thể bao gồm đĩa cân để xác định thể tích của môi trường được phân phối thông qua cửa xả 52, theo khối lượng mẫu.

Khi cửa xả 52 của thiết bị dạng ống 40 được nối với bể chứa 100 như được thể hiện trên Fig.8, thiết bị này có thể còn bao gồm bơm vận chuyển 101 vận hành không phụ thuộc vào bơm chất lỏng 82 và/hoặc bơm môi trường 86 và được sử dụng để phân phối chất lỏng được xả ra khỏi bể chứa 100 thông qua lỗ tháo 104 của nó. Bơm này có

thể là một bộ phận của thiết bị bên ngoài, tức là hệ thống bơm của bể chứa có thể không phụ thuộc vào các hệ thống bơm khác. Ngoài ra, bơm vận chuyển chất lỏng của bể chứa có thể là bộ phận của một hệ thống tích hợp cũng bao gồm các bơm khác. Bơm vận chuyển 101 có thể là bơm nhu động cho phép vận chuyển lượng mong muốn của thành phần của bể chứa.

Thiết bị 80 cũng có thể bao gồm khoang phụ có bộ phận kẹp cũng có thể được sử dụng để giữ bể chứa 100.

Thiết bị này có thể còn bao gồm hệ thống để kiểm soát thể tích chất lỏng bên trong bể chứa bằng cách sử dụng hệ thống cân, cảm biến mức chất lỏng hoặc giải pháp bất kỳ khác đã biết trong lĩnh vực này.

Trong quá trình vận hành thiết bị này với bể chứa, môi trường vô trùng đã được pha loãng được vận chuyển vào bể chứa 100 thông qua cửa cấp 103 của nó và xả ra khỏi bể chứa thông qua lỗ tháo 104 của nó.

Theo một phương án, bể chứa 100 được nạp liên tục đến thể tích tối đa bằng cách sử dụng bơm chất lỏng và bơm môi trường của thiết bị này. Môi trường trong bể chứa được xả theo nhu cầu ở thể tích mong muốn và không phụ thuộc vào bước pha loãng của thiết bị này, thông qua lỗ tháo 104 của bể chứa, bằng cách sử dụng bơm vận chuyển 101 của bể chứa.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết thông qua các ví dụ sau.

Ví dụ 1

Phương pháp thử nghiệm tác nhân gây bệnh (ví dụ *Salmonella*, *Listeria*, và EHEC) trong các thực phẩm bằng cách phân phối môi trường ổn định duy nhất được thực hiện như sau: Hệ thống được sử dụng để pha loãng ban đầu mẫu thực phẩm trước khi làm giàu. Mẫu thực phẩm được cân sơ bộ (25g) được pha loãng ở tỷ lệ bằng 1/10 bằng hệ thống bằng cách bổ sung môi trường nuôi cấy đã được gia nhiệt sơ bộ hoặc không (25mL, ví dụ BPW, môi trường canh thang chứa lactoza, mTSB, Half Fraser, bLEB) ở nồng độ chính xác (ví dụ 1x) được điều chế từ môi trường gốc đậm đặc được hoàn

nguyên được pha loãng bằng nước lọc vô trùng. Sau đó, mẫu thực phẩm đã được pha loãng được xử lý theo các phương pháp tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực này. Đối với một số thực phẩm, các mẫu hỗn hợp (375g) được pha loãng ở tỷ lệ bằng 1/10 bằng cách bổ sung môi trường (3,375L). Đối với các thực phẩm khác, các mẫu được pha loãng ở tỷ lệ bằng 1/4, 1/6 bằng môi trường nuôi cấy. Môi trường được gia nhiệt sơ bộ, được điều chế bằng cách gia nhiệt nước lọc, cũng được yêu cầu trong một số trường hợp (ví dụ phát hiện nhanh *Salmonella*).

Ví dụ 2

Phương pháp thử nghiệm tác nhân gây bệnh (Ví dụ *Salmonella*, *Listeria*, và EHEC) trong các thực phẩm bằng cách phân phối môi trường ổn định duy nhất được thực hiện như sau: Hệ thống được sử dụng để pha loãng ban đầu mẫu thực phẩm trước khi làm giàu. Mẫu thực phẩm (ví dụ 25g, 375g) được cân và pha loãng (ví dụ 1/10, 1/4, 1/6, 1/20) bằng hệ thống bằng cách bổ sung thể tích tương ứng của môi trường nuôi cấy đã được gia nhiệt sơ bộ hoặc khôn (BPW, môi trường canh thang chứa lactoza, mTSB, Half Fraser, bLEB ví dụ) ở nồng độ chính xác (ví dụ 1x) được điều chế từ môi trường gốc đậm đặc được hoàn nguyên được pha loãng bằng nước lọc vô trùng. Sau đó, mẫu thực phẩm đã được pha loãng được xử lý theo các phương pháp tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực này. Môi trường được gia nhiệt sơ bộ được điều chế bằng cách gia nhiệt nước lọc, cũng được yêu cầu trong một số trường hợp (ví dụ phát hiện nhanh *Salmonella*).

Ví dụ 3

Phương pháp đánh giá chất lượng nước, bằng cách phân phối hai môi trường nuôi cấy ổn định được thực hiện như sau: Hệ thống được sử dụng để pha loãng ban đầu mẫu nước trước khi làm giàu. Mẫu nước được pha loãng trong môi trường nuôi cấy đậm đặc 1x (50mL) được phân phối bằng hệ thống (mẫu < 10mL) hoặc pha loãng ở tỷ lệ bằng 1/2 bằng môi trường nuôi cấy 2x được phân phối bằng hệ thống (mẫu > 10mL), ví dụ như được mô tả cho *Salmonella* (ISO 19250:2010). Sau đó, mẫu đã được pha loãng được xử lý theo các phương pháp tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực này. Phương pháp thử nghiệm một số mẫu thực phẩm dạng lỏng có thể cũng cần pha loãng hai môi trường nuôi cấy ổn định.

Ví dụ 4

Phương pháp phân phối thể tích cố định của môi trường nuôi cấy để kiểm soát môi trường được thực hiện như sau: Hệ thống được sử dụng để phân phối môi trường nuôi cấy đậm đặc 1x (ví dụ 100mL) từ môi trường gốc đậm đặc được hoàn nguyên được pha loãng bằng nước lọc vô trùng vào túi mẫu hoặc đồ chứa tương tự. Sau đó, bàn chải hoặc chổi cọ thử nghiệm được đặt vào túi và ủ.

Ví dụ 5

Phương pháp đánh giá độ vô trùng của dược phẩm bằng cách cấy trực tiếp môi trường nuôi cấy theo Dược điển Mỹ USP71 và Dược điển Châu Âu và Dược điển Nhật Bản tương đương được thực hiện như sau: Hệ thống được sử dụng để nạp vô trùng môi trường nuôi cấy vô trùng vào các bộ phận chứa vô trùng riêng biệt bằng cách hoàn nguyên và pha loãng môi trường vô trùng gốc đậm đặc (ví dụ TSB hoặc FTM) bằng nước lọc vô trùng (được gia nhiệt sơ bộ để tăng cường hòa tan). Sau khi lọc mẫu (ví dụ chế phẩm dạng lỏng có thể lọc, chế phẩm dạng lỏng chứa kháng sinh, chất rắn hòa tan, dầu và dung dịch dầu, thuốc mỡ và kem thuốc, bơm tiêm đã được nạp sẵn, chất rắn để pha tiêm, chế phẩm khí dung vô trùng, thiết bị có dán nhãn vô trùng), bộ lọc được đặt vô trùng lên một bộ phận chứa đã được nạp trước với môi trường, và bộ phận chứa được ủ ở nhiệt độ khuyến cáo trong thời gian khuyến cáo (ví dụ 14 ngày ở nhiệt độ $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5$ đối với FTM và 14 ngày ở nhiệt độ $22,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5$ đối với TSB).

Ví dụ 6

Phương pháp đánh giá độ vô trùng của dược phẩm theo USP71 và Dược điển Châu Âu và Dược điển Nhật Bản tương đương được thực hiện như sau: Hệ thống được sử dụng để nạp vô trùng môi trường nuôi cấy vô trùng vào các bộ phận chứa vô trùng riêng biệt bằng cách hoàn nguyên và pha loãng môi trường vô trùng gốc đậm đặc (ví dụ TSB hoặc FTM) bằng nước lọc vô trùng (được gia nhiệt sơ bộ để tăng cường hòa tan). Mẫu không thể lọc (ví dụ chỉ phẫu thuật tự tiêu, chỉ khâu phẫu thuật, chất rắn, bông tinh chế, gạc, băng phẫu thuật, thiết bị vô trùng, chế phẩm dạng dầu lỏng, thuốc mỡ và kem thuốc sau khi pha loãng và trung hòa, khi cần), bộ lọc được đặt vô trùng lên một bộ phận chứa đã được nạp trước với môi trường, và bộ phận chứa được ủ ở nhiệt độ khuyến cáo trong

thời gian khuyến cáo (ví dụ 14 ngày ở nhiệt độ $32,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5$ đối với FTM và 14 ngày ở nhiệt độ $22,5^{\circ}\text{C} \pm 2,5$ đối với TSB). Nồng độ của môi trường nuôi cấy được phân phối bằng hệ thống có thể bằng 1x, hoặc nồng độ cao hơn khi thể tích lớn của mẫu được pha loãng cần được phân tích).

Ví dụ 7

Phương pháp thử nghiệm và đánh giá tương tự như trong ví dụ 1 đến 6 được thực hiện, trong đó người sử dụng muốn bổ sung các hóa chất vô trùng cụ thể vào môi trường. Dung dịch vô trùng được bơm vô trùng vào túi thông qua màng ngăn. Ngoài ra, dung dịch vô trùng, trong túi hoặc bộ phận chứa tương tự, có thể được nối vô trùng với túi thông qua ống vô trùng.

Các chất bổ sung có thể là kháng sinh hoặc hóa chất có độ chọn lọc cao cho môi trường chọn lọc để thử nghiệm tác nhân gây bệnh (ví dụ mTSB có bổ sung novobiocin để phát hiện STEC theo ISO16654, mBPW có bổ sung pyruvat để phát hiện *Escherichia coli* gây bệnh tiêu chảy theo BAM4A).

Các chất bổ sung cũng có thể là các chất trung hòa để đánh giá độ vô trùng của dược phẩm hoặc mỹ phẩm để trung hòa các chất kháng vi sinh vật có trong các mẫu.

Ví dụ 8

Phương pháp thử nghiệm và đánh giá tương tự như trong ví dụ 1 đến 6 được thực hiện, trong đó môi trường được điều chế dưới dạng dung dịch lỏng đậm đặc và không phải dạng bột cần được hoàn nguyên.

Ví dụ 9

Phương pháp thử nghiệm và đánh giá tương tự như trong ví dụ 1 đến 6 được thực hiện, trong đó môi trường nuôi cấy cần hoàn nguyên theo trình tự để làm giảm hình thành các chất kết tủa.

Ví dụ 10

Phương pháp thử nghiệm và đánh giá tương tự như trong ví dụ 1 đến 6 được thực hiện, trong đó môi trường nuôi cấy cần phân phối ở tốc độ dòng cao (ví dụ trên 2L/phút).

Hệ thống được sử dụng để điều chế môi trường nuôi cấy và cấp vào túi đệm. Túi đệm này được nối với ống bơm phân phối bổ sung (ví dụ bơm nhu động hoặc bộ pha loãng bằng trọng lực) để phân phối môi trường nuôi cấy trong bộ phận chứa thử nghiệm ở tốc độ dòng lớn hơn tốc độ dòng của hệ thống. Túi đệm được nạp lại liên tục bằng hệ thống. Điều này cho phép tạo ra công suất cao hơn, đặc biệt là đối với các lô mẫu kích cỡ lớn (ví dụ 375g các mẫu được pha loãng trong 3.375L) được xử lý trong thời gian tối thiểu.

Các số chỉ dẫn trên hình vẽ

Hệ thống: 10; thiết bị dạng ống: 40; cửa cấp của thiết bị dạng ống: 41; van một chiều: 48; bộ lọc: 44; lỗ thông khí: 46; bộ nối nhiều chiều: 50; ống kẹp: 51; cửa xả của thiết bị dạng ống: 52; bộ phận chứa: 54; bộ nối nhiều chiều: 60; các đường ống dẫn: 61 (a-c); các chốt giòn: 62 (a-c); các bộ nối đầu ra: 63 (a-c); các ống kẹp: 65 (a-c); nắp bảo vệ: 66; thiết bị: 80; cửa cấp của thiết bị: 81; bơm chất lỏng: 82; bộ gia nhiệt: 84; bơm môi trường: 86; lỗ tháo của thiết bị: 87; bộ kích hoạt: 90; bể chứa: 100; bơm vận chuyển: 101; cửa cấp của bể chứa: 103; lỗ tháo của bể chứa: 104.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thiết bị (80) để điều chế, trộn và xả môi trường vô trùng để sử dụng với thiết bị dạng ống (40) bao gồm: bộ phận chứa (54) để chứa môi trường vô trùng; cửa xả (52) để xả môi trường vô trùng dạng lỏng; cửa cấp (41) để cấp nước vào thiết bị dạng ống; và bộ nối nhiều chiều (50), trong đó bộ nối nhiều chiều (50) được nối song song với: van hoặc bơm được nối bằng ống với bộ phận chứa (54), cửa xả (52), và cửa cấp (41), trong đó thiết bị này bao gồm cửa cấp nước (81) để cấp nước; cửa xả nước (87) được tạo kết cấu để được nối với cửa cấp (41) của thiết bị dạng ống (40); bơm chất lỏng (82) để vận chuyển chất lỏng, bơm chất lỏng (82) được nối với cửa cấp nước (81) và cửa xả nước (87); và bộ phận đỡ (88) để đỡ bộ phận chứa (54) của thiết bị dạng ống (40).
2. Thiết bị theo điểm 1, trong đó thiết bị dạng ống (40) còn bao gồm van một chiều (48) được bố trí ở giữa cửa cấp (41) và bộ nối nhiều chiều (50).
3. Thiết bị theo điểm 1, trong đó thiết bị dạng ống (40) còn bao gồm bộ lọc (44) để lọc nước được cấp qua cửa cấp, bộ lọc được bố trí ở giữa cửa cấp (41) và bộ nối nhiều chiều (50).
4. Thiết bị theo điểm 3, trong đó bộ lọc bao gồm lỗ thông khí (46).
5. Thiết bị theo điểm 3, trong đó nhiều ống (61) được bố trí ở giữa bộ lọc (44) và bộ nối nhiều chiều (50), trong đó ống bao gồm chốt cài có thể mở (62) và ống kẹp (65).
6. Thiết bị theo điểm 1, trong đó thiết bị dạng ống (40) còn bao gồm bể chứa (100) có cửa cấp (103) được nối với cửa xả (52) và lỗ tháo (104).
7. Thiết bị (80) theo điểm 1, trong đó thiết bị này còn bao gồm bơm thứ hai (86) để vận chuyển chất lỏng trong thiết bị dạng ống (40).
8. Thiết bị (80) theo điểm 1, trong đó thiết bị này còn bao gồm bộ gia nhiệt (84) để gia nhiệt chất lỏng được cấp vào cửa cấp nước (81).
9. Thiết bị (80) theo điểm 8, trong đó bộ gia nhiệt (84) là bộ gia nhiệt nhờ dòng chảy hoặc trong đó bộ gia nhiệt (84) là bao quanh ống.

10. Thiết bị (80) theo điểm 1, trong đó thiết bị này còn bao gồm bộ kích hoạt (90) để kích hoạt bộ nổi nhiều chiều (50).

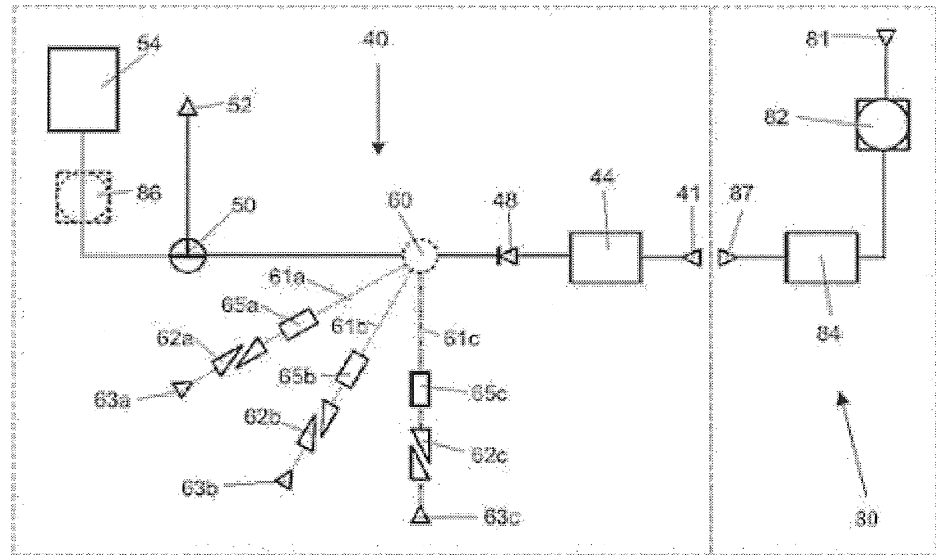
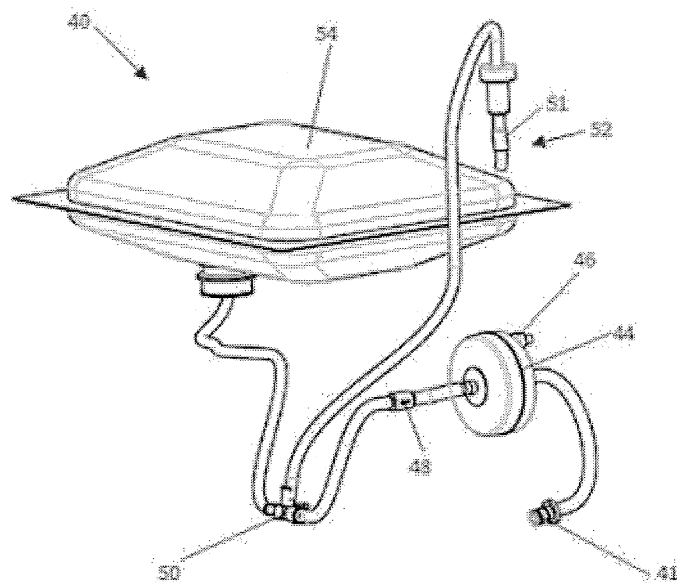
11. Thiết bị (80) theo điểm 1, trong đó thiết bị này còn bao gồm còn bao gồm bơm vận chuyển (101) để vận chuyển chất lỏng từ bể chứa (100) đến lỗ tháo (104).

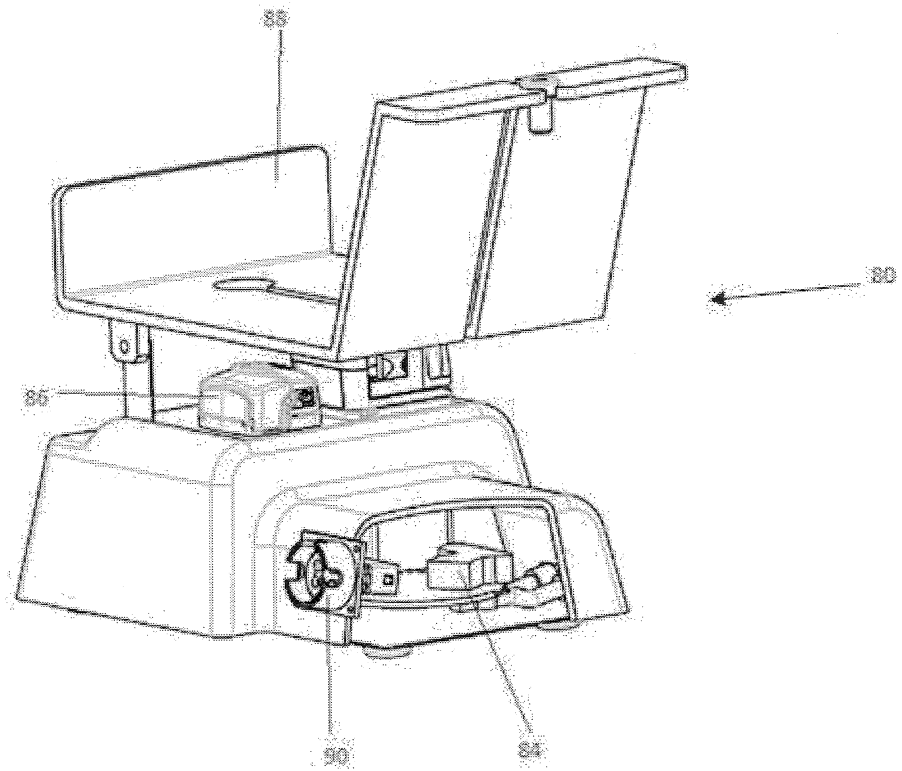
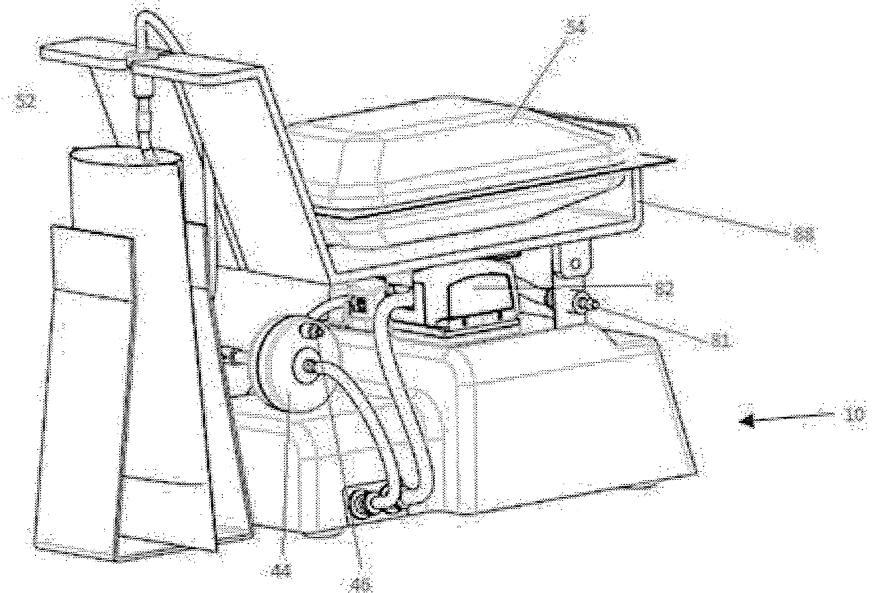
12. Phương pháp để điều chế, trộn và xả môi trường vô trùng, bằng cách sử dụng thiết bị (80) theo điểm 1, và thiết bị dạng ống (40) để xả môi trường vô trùng bao gồm bộ phận chứa (54) để chứa môi trường vô trùng; cửa xả (52) để xả môi trường vô trùng dạng lỏng; cửa cấp (41) để cấp nước vào thiết bị dạng ống; và bộ nổi nhiều chiều (50), trong đó bộ nổi nhiều chiều (50) được nối với bộ phận chứa (54), cửa xả (52) và cửa cấp (41), phương pháp này bao gồm các bước: thiết lập trạng thái nổi chuyên dụng giữa cửa cấp (41) của thiết bị dạng ống (40) và bộ phận chứa (54) của thiết bị dạng ống (40); bơm chất lỏng từ cửa cấp nước (81) thông qua cửa xả nước (87) và bộ nổi nhiều chiều (50) vào bộ phận chứa (54) của thiết bị dạng ống (40); điều chế môi trường vô trùng trong bộ phận chứa (54) ở nồng độ xác định trước; thiết lập trạng thái nổi giữa bộ phận chứa (54) và cửa xả (52) của thiết bị dạng ống (40); phân tách môi trường vô trùng đã được điều chế từ bộ phận chứa (54) và xả môi trường vô trùng đã được điều chế này ra khỏi cửa xả (52).

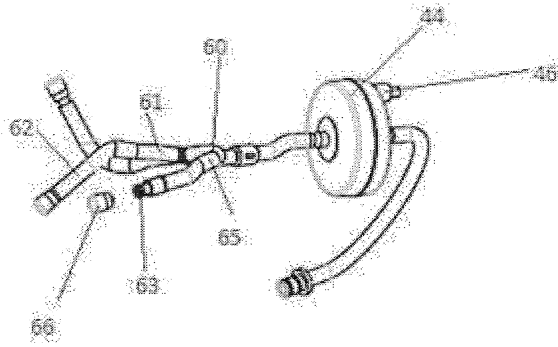
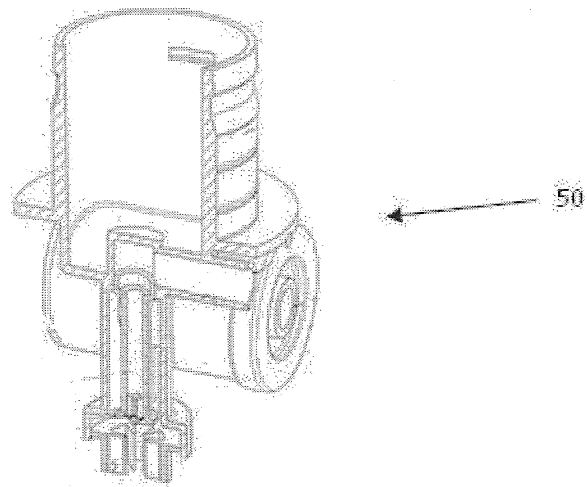
13. Phương pháp theo điểm 12, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước gia nhiệt nước đến nhiệt độ xác định trước.

14. Phương pháp theo điểm 13, trong đó lượng xác định trước của môi trường vô trùng đã được pha loãng được xả ở nhiệt độ xác định trước.

15. Phương pháp theo điểm 12, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước pha loãng môi trường vô trùng bằng cách duy trì trạng thái nổi của cửa cấp nước (81) với bộ phận chứa (54) trong bước phân tách môi trường vô trùng và bơm chất lỏng vào bộ nổi nhiều chiều (50).

**Fig.1****Fig.2**

**Fig.3****Fig.4**

**Fig.5****Fig.6**

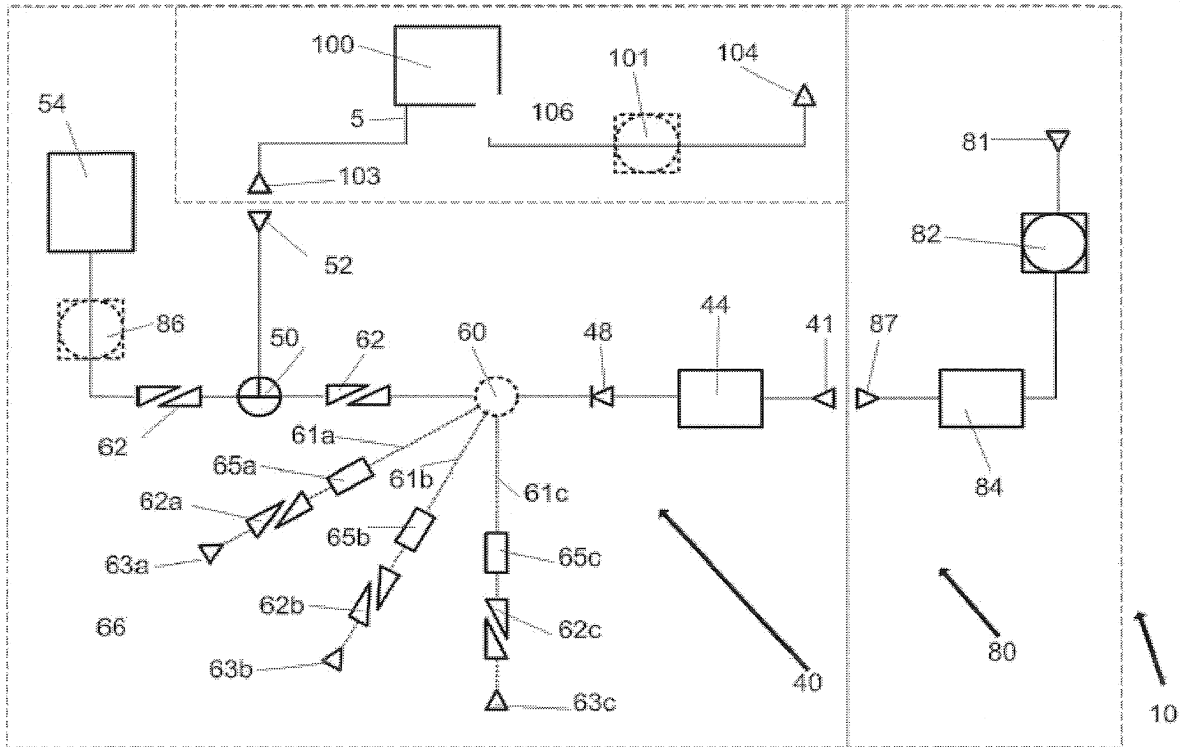


Fig.7

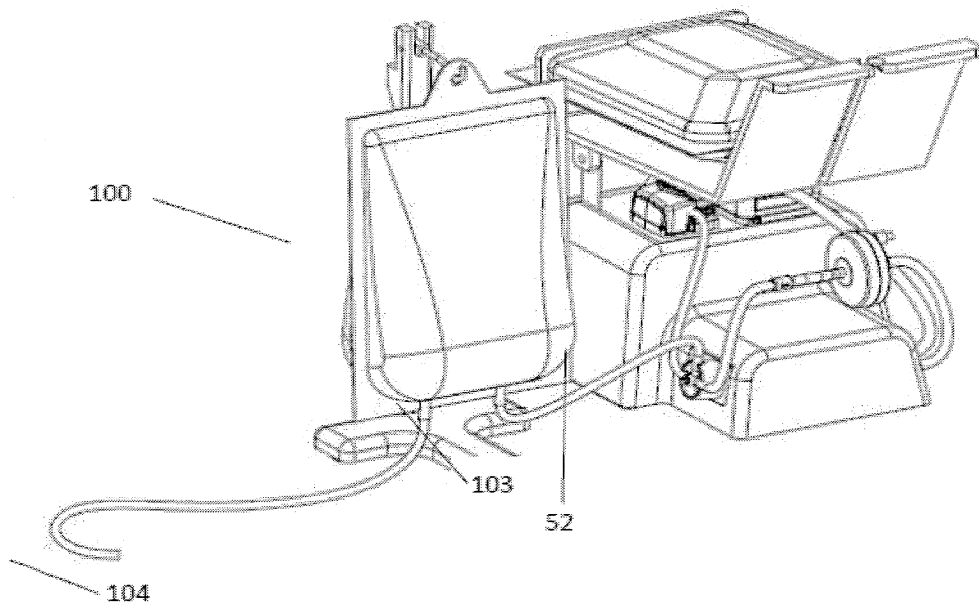


Fig.8