(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112585259 A
(43)申请公布日 2021.03.30

(21)申请号 201980054549.X

(22)申请日 2019.08.19

(30)优先权数据
62/719,652 2018.08.19 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.02.19

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/072115 2019.08.19

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/038874 EN 2020.02.27

(71)申请人 赛特拉细胞工程有限公司
地址 英国伦敦

(72)发明人 A·阿夫沙尔 J·康宁汉姆
H·米斯金 I·威拉茨

(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
代理人 朱海涛

(51)Int.Cl.
C12M 3/00(2006.01)
C12M 1/34(2006.01)
C12M 1/36(2006.01)

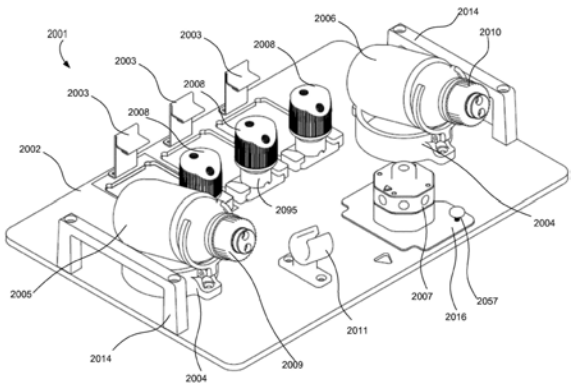
权利要求书10页 说明书37页 附图70页

(54)发明名称

用于自动细胞培养的系统和方法

(57)摘要

公开了用于自动细胞培养的系统和方法。在一些实施例中,一个或多个细胞培养容器与一个或多个多端口阀和一个或多个流体泵流体地连接。流体泵可根据需要通过一个或多个多端口阀将各种流体泵入和泵出细胞培养容器以支持细胞生长。在一些实施例中,一个或多个部件可以从其他部件移除,以便可以在使用之前独立地准备和消毒一些部件。



CN 112585259 A

1.一种设备,包括:

托盘,其被配置为可移除地联接至基础单元的壳体,所述托盘具有被配置为将第一容器联接至所述托盘的第一联接器和被配置为将第二容器联接至所述托盘的第二联接器;

第一盖,其联接至所述托盘,所述第一盖被配置为联接至所述第一容器,所述第一盖包括第一液体交换端口和第一气体交换端口;

第二盖,其联接到所述托盘,所述第二盖被配置为联接到所述第二容器,所述第二盖包括第二液体交换端口和第二气体交换端口;以及

多端口阀,其联接至所述托盘并且包括主端口和多个可选端口,所述多端口阀被配置为与所述基础单元的阀致动器接合,所述主端口被配置为与联接至所述基础单元的流体泵联接,所述多个可选端口中的第一可选端口无菌地联接到所述第一盖的所述第一液体交换端口,所述多个可选端口中的第二可选端口无菌地联接到所述第二盖的所述第二液体交换端口。

2.根据权利要求1所述的设备,其中所述第一容器是配置为在其中容纳细胞样本的细胞培养容器,所述第二容器是废料容器、试剂容器和细胞收集容器中的一者。

3.根据权利要求1所述的设备,其中所述第一容器是被配置为在其中容纳第一细胞样本的第一细胞培养容器,所述第二容器是被配置为在其中容纳第二细胞样本的第二细胞培养容器。

4.根据权利要求1所述的设备,其中所述多端口阀和所述流体泵被配置为在封闭的无菌系统中在所述第一容器和所述第二容器之间共同地转移流体。

5.根据权利要求1所述的设备,其中所述多端口阀可移除地联接至所述托盘,并且被配置为可移除地与联接至所述基础单元的阀致动器联接。

6.根据权利要求1所述的设备,其中所述泵包括泵致动器和限定泵腔的泵体,所述泵体被配置为联接至所述多端口阀的主端口。

7.根据权利要求1所述的设备,其中所述泵是容积泵。

8.根据权利要求1所述的设备,其中所述托盘被配置为接合联接至所述基础单元的搅拌器,所述搅拌器被配置为在被致动时搅拌所述托盘。

9.根据权利要求1所述的设备,其中所述第一盖的所述第一气体交换端口包括过滤器。

10.根据权利要求1所述的设备,其中所述多个可选端口中的所述第一可选端口经由第一段管道无菌地联接至所述第一盖的所述第一液体交换端口,所述多个可选端口中的所述第二可选端口经由第二段管道无菌地联接至所述第二盖的所述第二液体交换端口。

11.根据权利要求1所述的设备,还包括:

计数芯片,其联接至所述托盘并联接至所述多端口阀的所述多个可选端口中的第三可选端口,所述计数芯片被配置为以周期性的时间间隔从所述第一容器接收一部分细胞样本混合物。

12.根据权利要求1所述的设备,其中所述托盘、所述第一盖、所述第二盖和所述多端口阀被封闭在外套中。

13.根据权利要求1所述的设备,还包括:

废物容器,其可移除地联接到所述托盘;和

至少一个试剂容器,其可移除地联接到所述托盘。

14.根据权利要求3所述的设备，其中所述第一联接器在所述设备操作期间将所述第一容器保持在所述托盘上的一固定位置上，所述第二联接器在所述设备操作期间将所述第二容器保持在所述托盘上的一固定位置上。

15.根据权利要求2所述的设备，其中所述第一联接器被配置为将所述细胞培养容器可移除地联接至所述托盘。

16.根据权利要求2所述的设备，其中：

所述细胞培养容器包括透明部分；并且

所述托盘包括透明部分，所述第一联接器被配置为将所述细胞培养容器联接到所述托盘，使得所述细胞培养容器的透明部分与所述托盘的透明部分对准。

17.根据权利要求16所述的设备，其中所述托盘的透明部分包括由所述托盘或透明材料限定的开口。

18.一种设备，包括：

壳体，其限定：容纳部分，该容纳部分被配置为可移除地容纳包括托盘的细胞培养托盘组件；第一盖，其联接到该托盘，被配置为可移除地联接到第一容器，该第一盖包括第一液体交换端口和第一气体交换端口；第二盖，其联接到所述托盘，被配置为可移除地联接到第二容器，所述第二盖包括第二液体交换端口和第二气体交换端口；以及多端口阀，所述多端口阀联接到所述托盘并包括主端口和多个可选端口；

泵致动器，其联接到所述壳体并且被配置为可操作地联接至联接到所述多端口阀的主端口的流体泵；以及

阀致动器，其联接到所述壳体并且被配置为当所述细胞培养托盘组件联接到所述壳体的容纳部分时联接到所述多端口阀，

所述阀致动器和所述泵致动器共同被配置为选择性地将流体移动进出联接到第一盖的所述第一容器，以及进出联接到所述第二盖的所述第二容器。

19.根据权利要求18所述的设备，其中所述流体泵经由一段管道无菌地联接至所述多端口阀的主端口。

20.根据权利要求18所述的设备，其中所述阀致动器包括具有键的驱动构件，所述具有键的驱动构件被配置为匹配地接合所述多端口阀。

21.根据权利要求18所述的设备，还包括：

搅拌器，其联接到所述壳体，并且被配置为当所述细胞培养组件联接到所述壳体时接合所述细胞培养托盘组件，所述搅拌器被配置为搅拌所述细胞培养托盘组件。

22.根据权利要求18所述的设备，还包括：

电子控制系统，其被配置为控制流体进出联接到第一盖的第一容器以及进出联接到第二盖的第二容器的移动。

23.根据权利要求22所述的设备，其中：

所述电子控制系统被配置为控制流体经由所述多端口阀从试剂容器到所述第一容器或所述第二容器中的一者中的移动；并且

所述电子控制系统被配置为控制流体经由所述多端口阀从所述第一容器或所述第二容器中的一者到废物容器中的移动。

24.根据权利要求18所述的设备，还包括：

传感器，其可移除地联接到所述壳体并被配置为产生与所述第一容器内的细胞量相关联的细胞信号。

25.根据权利要求18所述的设备，还包括：

传感器，其可移除地联接到所述壳体并被配置为产生与细胞计数芯片内的流体样本内的细胞量相关联的细胞信号。

26.根据权利要求24所述的设备，其中所述传感器是成像装置，其联接至所述壳体并且被配置为对所述第一容器内的内容物进行成像，使得能够确定所述第一容器内的细胞汇聚度或密度中的至少一者。

27.根据权利要求18所述的设备，还包括：

传感器，其被配置为监测所述第一容器的内容物的颜色，所述第一容器包含基于颜色的pH指示剂，使得能够确定所述第一容器的内容物的pH。

28.根据权利要求18所述的设备，其中所述多端口阀被配置为从所述托盘中移除并且联接到所述阀致动器，同时所述多端口阀的第一端口被无菌地联接到所述第一盖，而所述多端口阀的第二端口被无菌地联接到所述第二盖。

29.根据权利要求21所述的设备，其中所述容纳部分包括联接至所述搅拌器的支撑板，所述支撑板包括所述细胞培养托盘组件能够可移除地联接至的表面。

30.一种方法，包括：

从外部保护外套上取出细胞培养托盘组件，该托盘组件包括托盘、第一盖、第二盖和多端口阀，该第一盖联接到该托盘并被配置为可移除地联接到第一容器，所述第一盖包括第一液体交换端口和第一气体交换端口，所述第二盖联接到所述托盘并且被配置为可移除地联接到第二容器，所述第二盖包括第二液体交换端口和第二气体交换端口，所述多端口阀联接到所述托盘并且包括主端口和多个可选端口，所述多个可选端口中的第一可选端口无菌地联接到所述第一盖的第一液体交换端口，所述多个可选端口中的第二可选端口无菌地联接到所述第二盖的第二液体交换端口；

通过所述第一容器的开口向第一容器中添加至少一个细胞；

将所述第一盖固定到所述第一容器以关闭所述开口；

将所述托盘组件联接到基础单元；

在联接所述托盘组件之后或在联接所述托盘组件的同时，使所述基础单元的阀致动器与所述托盘组件的多端口阀接合；和

将流体泵联接到所述基础单元的泵致动器。

31.根据权利要求30所述的方法，还包括：

在联接所述托盘组件并联接流体泵之后，将所述基础单元和与其联接的所述托盘组件移动到培养环境。

32.根据权利要求30所述的方法，还包括：

从所述托盘组件中移除所述多端口阀，并将所述多端口阀联接至所述基础单元，使得所述基础单元的阀致动器匹配地接合所述多端口阀。

33.根据权利要求32所述的方法，其中在将所述多端口阀的所述第一可选端口无菌地联接到所述第一盖并且将所述多端口阀的所述第二可选端口无菌地联接到所述第二盖的同时执行移除多端口阀的步骤。

34.根据权利要求30所述的方法，其中所述移除、添加和固定在无菌环境中完成。

35.根据权利要求30所述的方法，还包括：

在将所述第一盖固定到所述第一容器之前，将一定体积的试剂和至少一个细胞添加至所述第一容器中。

36.根据权利要求30所述的方法，还包括：

经由管道将流体泵联接到所述多端口阀的端口。

37.根据权利要求30所述的方法，还包括：

在将所述第一盖固定到所述第一容器上之后，将所述第一容器联接到所述托盘组件的联接器。

38.根据权利要求36所述的方法，其中将所述流体泵联接至所述多端口阀包括经由所述管道将所述多端口阀的主端口联接至所述流体泵。

39.一种设备，包括：

壳体，该壳体限定容纳部分，该容纳部分被配置为可移除地容纳包括托盘、第一盖、第二盖和多端口阀的细胞培养托盘组件，所述第一盖联接到所述托盘并被配置为可移除地联接到第一容器，所述第二盖联接至所述托盘并被配置为可移除地联接至第二容器，所述多端口阀包括主端口和多个可选端口，所述多个可选端口中的第一可选端口联接至所述第一盖，而所述多个可选端口中的第二可选端口联接至所述第二盖；

泵致动器，其联接到所述壳体并且被配置为可操作地联接到流体泵；

阀致动器，其联接至所述壳体并被配置为联接至所述多端口阀，该阀致动器和泵致动器共同被配置为选择性地将流体移动进出联接至所述第一盖的包含第一细胞样本的第一容器，并进出联接至所述第二盖的包含第二细胞样本的第二容器；以及

电子控制系统，其可操作地联接到所述阀致动器和所述泵致动器，该电子控制系统包括：

细胞传感器，其被配置为产生与所述第一容器内的内容物相关联的输出；

细胞传感器模块，其被实现在所述电子控制系统的存储器或处理装置中的至少一个中，并且被配置为基于所述细胞传感器的输出来产生与所述第一容器内的细胞数量相关联的细胞信号；和

致动器模块，其被实现在存储器或处理装置中的至少一个中，该致动器模块被配置为接收细胞信号并基于该细胞信号产生阀控制信号或泵控制信号中的至少一者以使得细胞从所述第一容器中经由所述多端口阀移出。

40.根据权利要求39所述的设备，其中所述电子控制系统的致动器模块被配置为控制第一体积的流体从所述第一容器到废物容器中的移动，以及第二体积的流体从试剂容器到所述第一容器中的移动。

41.根据权利要求39所述的设备，其中所述电子控制系统的致动器模块被配置为控制一定量的酶到所述第一容器中的移动，以促进所述第一容器内的粘附细胞的细胞解离。

42.根据权利要求39所述的设备，还包括：

搅拌器，其联接到所述壳体并被配置为当所述托盘组件被联接到所述容纳部分时接合所述托盘组件，所述搅拌器被配置为搅拌所述托盘组件，

所述电子控制系统的致动器模块被配置为控制所述搅拌器的致动和搅拌时间段。

43.根据权利要求39所述的设备，其中所述细胞传感器可移除地联接到所述壳体，所述传感器模块被配置为控制所述细胞传感器相对于所述壳体的移动，使得所述细胞传感器能够被布置在所述第一容器附近并且产生与所述第一容器中的内容物相关联的输出。

44.根据权利要求39所述的设备，还包括：

细胞计数芯片，该细胞计数芯片被配置为从所述第一容器接收一定体积的细胞和试剂的流体混合物，所述电子控制系统的细胞传感器模块被配置为控制所述细胞传感器的移动以将所述细胞传感器与所述细胞计数芯片对准，所述细胞传感器模块被配置为产生与所述细胞计数芯片内的流体混合物的体积相关联的输出。

45.根据权利要求39所述的设备，还包括：

阀传感器，其被配置为产生与所述阀致动器的旋转位置相关联的阀位置信号，该阀位置信号指示对所述多端口阀的所述多个可选端口中的一个的选择，所述致动器模块被配置为部分地基于所述阀门位置信号而产生阀控制信号。

46.根据权利要求39所述的设备，还包括：

泵传感器，其被配置为在操作期间产生与所述泵致动器的位置相关联的泵信号，所述致动器模块被配置为部分地基于所述泵信号而产生泵控制信号。

47.根据权利要求39所述的设备，其中所述电子控制系统还包括无线电装置，其被配置为与计算装置进行电子通信，所述无线电装置被配置为向所述计算装置发送与一测量值相关联的无线信号，该测量值与所述第一容器内的细胞数量相关联。

48.根据权利要求39所述的设备，其中所述细胞信号是细胞数量、细胞汇聚百分比或细胞密度中的至少一者。

49.根据权利要求47所述的设备，其中所述无线电装置包括短距离无线通信协议。

50.根据权利要求39所述的设备，其中所述细胞培养托盘组件是第一细胞培养托盘组件，所述容纳部分被配置为可移除地容纳第二细胞培养托盘组件。

51.一种计算机实现的方法，包括：

在细胞培养组件的电子控制系统处接收来自所述细胞培养组件的传感器的传感器输出，所述细胞培养组件包括能与可重复使用的基础单元连接的一次性细胞培养托盘组件，该细胞培养托盘组件包括托盘、联接到第一容器的第一盖、联接到第二容器的第二盖以及联接到所述托盘的多端口阀，该多端口阀包括多个可选端口和联接到流体泵的主端口，第一容器或第二容器中的至少一者包含多个细胞；

基于所述传感器输出，在所述电子控制系统处产生与所述第一容器和所述第二容器中的一者内的所述多个细胞的数量相关联的细胞信号；和

基于所述细胞信号，在所述电子控制系统处产生用于致动所述多端口阀的阀控制信号或用于致动所述流体泵的泵控制信号中的至少一者，以启动流体从所述第一容器或所述第二容器中的至少一者流出。

52.根据权利要求51所述的计算机实现的方法，其中所述传感器是被配置为移动所述传感器的光学测量组件的一部分，所述方法还包括：

在接收步骤之前，向所述光学测量组件发送位置信号以将所述传感器移动到相对于所述第一容器或所述第二容器中的至少一者的测量位置，所述光学测量组件配置为将所述传感器输出发送到所述电子控制系统。

53.根据权利要求51所述的计算机实现的方法，其中所述基础单元包括可操作地联接至所述托盘组件的所述托盘的搅拌器，所述方法还包括：

在接收步骤之前，从所述电子控制系统向所述搅拌器发送搅拌器信号以致动所述托盘组件的搅拌，来使细胞在所述第一容器或所述第二容器中的至少一者内保持悬浮。

54.根据权利要求53所述的计算机实现的方法，还包括：

在发送搅拌器信号步骤之后并且在接收步骤之前，发送致动器信号或泵信号中的至少一者以使流体混合物从所述第一容器和所述第二容器中的一者流出并流入与所述第一容器和所述第二容器中的所述一者流体联接的计数芯片中。

55.根据权利要求54所述的计算机实现的方法，还包括：

在发送致动器信号或泵信号中的至少一者以使流体混合物从所述第一容器和所述第二容器中的一者流出并流入计数芯片之后，向与所述传感器联接的可移动机架发送信号以将所述传感器移动成与所述计数芯片对准，所述传感器输出与所述计数芯片中的流体混合物的内容物相关联。

56.根据权利要求51所述的计算机实现的方法，还包括：

在接收步骤之前，向联接到所述传感器的可移动机架发送信号，以将所述传感器移动成与所述第一容器和所述第二容器中的一者对准，所述传感器输出与所述第一容器和所述第二容器中的所述一者的所述多个细胞的汇聚度或密度中的至少一者相关联。

57.根据权利要求51所述的计算机实现的方法，其中所述阀控制信号是第一阀控制信号，而所述泵控制信号是第一泵控制信号，所述方法还包括：

在产生所述第一阀控制信号或所述第一泵控制信号中的至少一者之前，发送第二阀控制信号或第二泵控制信号中的至少一者以启动以下流动中的至少一者：一定体积的流体从所述第一容器或所述第二容器中的至少一者到联接到所述多端口阀的废物容器中的流动，或者一定体积的试剂从联接到所述多端口阀的试剂容器到所述第一容器或所述第二容器中的所述至少一者的流动。

58.一种设备，包括：

壳体，其限定容纳部分，该容纳部分被配置为可移除地容纳细胞培养托盘组件，该细胞培养托盘组件包括第一细胞培养容器、第二细胞培养容器、试剂容器、废物容器和多端口阀，该多端口阀包括主端口和多个可选端口，所述多个可选端口中的第一可选端口联接到所述第一细胞培养容器，所述多个可选端口中的第二可选部分联接到所述第二细胞培养容器，所述多个可选端口中的第三可选端口联接到所述试剂容器，而所述多个可选端口中的第四可选端口联接到所述废物容器；

泵致动器，其联接到所述壳体并且被配置为与联接到所述多端口阀的主端口的流体泵可操作地联接；

阀致动器，其联接到壳体并且被配置为联接到所述多端口阀；以及

电子控制系统，其可操作地联接到所述阀致动器和所述泵致动器，该电子控制系统包括实现在存储器或处理装置中的至少一者中的致动器模块，该致动器模块配置为：

产生第一阀控制信号以使所述阀致动器致动所述多端口阀，并产生第一泵控制信号以使所述泵致动器致动所述流体泵以将细胞培养基从所述第一细胞培养容器移动至所述废物容器；

产生第二阀控制信号以使所述阀致动器致动所述多端口阀，并产生第二泵控制信号以使所述泵致动器致动所述流体泵以将试剂从所述试剂容器移动至所述第一细胞培养容器；以及

产生第三阀控制信号以使所述阀致动器致动所述多端口阀，并产生第三泵控制信号以使所述泵致动器致动所述流体泵以将多个细胞从所述第一细胞培养容器移动至所述第二细胞培养容器。

59.根据权利要求58所述的设备，其中：

所述细胞培养托盘组件包括洗涤容器，所述多个可选端口中的第五可选端口联接到所述洗涤容器。

所述致动器模块被配置为产生第四阀控制信号以使所述阀致动器致动所述多端口阀，并且产生第四泵控制信号以致使所述泵致动器致动所述流体泵以将洗涤介质从所述洗涤容器移入所述多端口阀、保持容积或联接到所述多端口阀的管道中的任意一者中。

60.根据权利要求58所述的设备，其中：

该电子控制系统包括实现在存储器或处理装置中的至少一者中的细胞传感器模块，该细胞传感器模块被配置为接收来自细胞传感器的输出并产生指示所述第一细胞培养容器中的细胞解离的细胞信号；并且

所述致动器模块被配置为响应于所述细胞信号而产生所述第三阀控制信号或所述第三泵控制信号中的至少一者。

61.根据权利要求60所述的设备，其中所述细胞传感器是显微镜，并且来自所述显微镜的输出是图像，所述细胞传感器模块被配置为基于所述图像而产生指示细胞解离的细胞信号。

62.根据权利要求61所述的设备，其中所述细胞传感器模块被配置为产生对准信号，以将所述细胞传感器移动成与所述第一细胞培养容器对准。

63.根据权利要求58所述的设备，还包括：

搅拌器，其联接到所述壳体并被配置为接合所述托盘组件，所述搅拌器被配置为搅拌所述托盘组件，

所述电子控制系统的致动器模块被配置为产生搅拌器信号以引起搅拌托盘组件。

64.一种控制细胞培养组件内的流体运动的计算机实现的方法，所述细胞培养组件包括与可重复使用的基础单元联接的一次性细胞培养托盘组件，该方法包括：

经由所述细胞培养组件的电子控制系统的致动器模块产生第一阀控制信号和第一泵控制信号，该第一阀控制信号使基础单元的阀致动器致动多端口阀以将所述多端口阀的多个可选端口中的第一可选端口流体地联接到所述多端口阀的主端口，所述主端口流体联接到流体泵，所述多个可选端口中的每个可选端口流体地联接到第一细胞培养容器、第二细胞培养容器、试剂容器或废物容器中的一者，所述第一泵控制信号使基础单元的泵致动器致动所述流体泵，以将细胞培养基从所述第一细胞培养容器移动至所述废物容器；

经由所述致动器模块产生第二阀控制信号以使所述阀致动器致动所述多端口阀以将所述多个可选端口中的第二可选端口流体地联接至所述主端口，并且产生第二泵控制信号以使所述泵致动器致动所述流体泵以将试剂从所述试剂容器移动至所述第一细胞培养容器；和

经由所述致动器模块产生第三阀控制信号以使所述阀致动器致动所述多端口阀以将所述多个可选端口中的第三可选端口流体地联接至所述主端口，并且产生第三泵控制信号以使所述泵致动器致动所述流体泵以将多个细胞从所述第一细胞培养容器移动至所述第二细胞培养容器。

65.根据权利要求64所述的计算机实现的方法，还包括：

经由致动器模块产生第四阀控制信号以使所述阀致动器致动所述多端口阀以将所述多个可选端口中的第四可选端口流体地联接至所述主端口，并且产生第四泵控制信号以使所述泵致动器致动所述流体泵以将洗涤介质从洗涤容器移入所述多端口阀、保持容器或与所述多端口阀联接的管道中的任意一者中。

66.根据权利要求64所述的计算机实现的方法，其中所述基础单元包括细胞传感器，所述方法还包括：

接收来自所述细胞传感器的输出；和

经由细胞传感器模块产生指示所述第一细胞培养容器内细胞解离的细胞信号，所述致动器模块响应于所述细胞信号而产生所述第三阀控制信号或所述第三泵控制信号中的至少一者。

67.根据权利要求66所述的计算机实现的方法，还包括：

产生对准信号以移动所述细胞传感器使其与所述第一细胞培养容器对准。

68.根据权利要求64所述的计算机实现的方法，还包括：

经由所述致动器模块产生搅拌器信号，以使联接到所述基础单元的搅拌器对所述托盘组件进行搅拌。

69.一种控制细胞培养组件内的流体运动的计算机实现的方法，所述细胞培养组件包括与可重复使用的基础单元联接的一次性细胞培养托盘组件，该方法包括：

经由所述细胞培养组件的电子控制系统的致动器模块产生第一阀控制信号和第一泵控制信号，该第一阀控制信号使所述基础单元的阀致动器致动多端口阀以将所述多端口阀的多个可选端口中的第一可选端口流体地联接到所述多端口阀的主端口，该主端口流体地联接到流体泵，所述多个可选端口中的每个可选端口流体地联接到细胞培养容器、第二细胞培养容器或细胞培养基容器中的一者，所述第一泵控制信号使所述基础单元的泵致动器致动所述流体泵，以将第一体积的细胞培养基从所述细胞培养基容器移动到所述第一细胞培养容器；

确定所述第一细胞培养容器内的流体的体积；

当所述流体的体积低于阈值体积时，经由所述致动器模块产生第二阀控制信号和第二泵控制信号，所述第二阀控制信号使所述阀致动器致动所述阀或维持所述多端口阀的第一可选端口和所述主端口的流体联接，所述第二泵控制信号使所述基础单元的泵致动器致动所述流体泵，以将第二体积的细胞培养基从所述细胞培养基容器移动至所述第一细胞培养容器；和

当所述流体的体积高于阈值体积时，经由所述致动器模块产生第三阀控制信号和第三泵控制信号，所述第三阀控制信号使所述阀致动器致动所述多端口阀以将所述多个可选端口中的第二可选端口流体地联接至所述多端口阀的所述主端口，所述第三泵控制信号使所述基础单元的泵致动器致动所述流体泵，以将多个细胞从所述第一细胞培养容器移动到所

述第二细胞培养容器。

70.根据权利要求69所述的方法，其中所述确定是通过基于所感测到的泵运动来增加所述第一细胞培养容器内的流体内的先前体积而执行的。

71.根据权利要求69所述的方法，其中所述确定是通过称重所述第一细胞培养容器而执行的。

72.一种自动细胞培养系统，包括：

壳体；

阀致动器，其布置在所述壳体内；

流体泵，其布置在所述壳体内；

可移除托盘，其配置为与壳体可移除地配合；

多个细胞培养容器支架，其附装在所述可移除托盘上，并被配置为保持各自的多个细胞培养容器，每个细胞培养容器都具有无菌盖；以及

多端口选择阀，其附装在所述可移除托盘上，并配置为当所述可移除托盘与所述壳体配合时与所述阀致动器联接，其中所述多端口选择阀配置为将主端口流体地连接到多个可选端口中所选定的一个，

其中所述多端口选择阀的主端口流体地连接到所述流体泵，

其中所述多个细胞培养容器无菌盖中的每个无菌盖直接流体地连接到所述多端口选择阀的所述多个可选端口中的相应一个可选端口，并且

其中所述多个细胞培养容器无菌盖、所述多端口选择阀及其之间的流体连接件形成附装至所述可移除托盘的第一无菌密封系统。

73.根据权利要求72所述的自动细胞培养系统，还包括：

附装到所述可移除托盘的第二无菌密封系统，其包括具有多个第二可选端口的第二多端口选择阀，

其中所述多个细胞培养容器无菌盖中的每个无菌盖均直接流体地连接到所述第二多端口选择阀的多个第二可选端口中的相应一个可选端口。

74.根据权利要求72所述的自动细胞培养系统，还包括：

机械地连接到可移除托盘的搅拌器，其中该搅拌器被配置为同时对所述多个细胞培养容器进行搅拌。

75.根据权利要求72所述的自动细胞培养系统，其中所述多个细胞培养容器支架中的每个细胞培养容器支架均包括独立的搅拌器。

76.根据权利要求72所述的自动细胞培养系统，其中所述多端口选择阀的所述多个可选端口中的一个可选端口流体地连接到测量装置。

77.根据权利要求72所述的自动细胞培养系统，其中所述选择阀的所述多个可选端口中的一个可选端口流体地连接到临时保持容器。

78.根据权利要求72所述的自动细胞培养系统，其还包括环境调节系统，其中所述壳体包围所述可移除托盘，并限定由所述环境调节系统调节的封闭环境。

79.根据权利要求72所述的自动细胞培养系统，其中所述多端口选择阀包括：

阀体，其具有圆柱形腔和散布在该圆柱形腔的圆周周围的多个可选端口；以及

能插入该圆柱形腔中的可旋转圆柱形阀转子，其具有轴向主端口，该轴向主端口流体

地连接到径向主端口，

其中所述阀转子能旋转以使所述径向主端口与所述多个可选端口中的任意一个可选端口对准。

80.根据权利要求72所述的自动细胞培养系统，其中所述多端口选择阀包括微流体芯片。

81.根据权利要求72所述的自动细胞培养系统，其中每个细胞培养容器的无菌盖包括气体交换端口。

82.根据权利要求81所述的自动细胞培养系统，其中所述气体交换端口包括通向所述细胞培养容器周围的环境的过滤端口。

83.根据权利要求81所述的自动细胞培养系统，其中所述气体交换端口经由气体流动通道连接到气体交换系统。

84.根据权利要求72所述的自动细胞培养系统，还包括：

可移动成像系统，其安装到所述壳体并被配置为对细胞培养容器的内容物成像，其中所述可移动成像系统能移动以对所述多个细胞培养容器中的任意一个成像。

85.根据权利要求84所述的自动细胞培养系统，其中所述可移动成像系统通过所述可移除托盘的一个或多个透明部分对细胞培养容器成像。

86.根据权利要求84所述的自动细胞培养系统，其中所述可移动成像系统通过可移除托盘中的一个或多个切口对细胞培养容器成像。

87.根据权利要求72所述的自动细胞培养系统，其还包括与所述阀致动器和所述流体泵电连通的细胞培养控制器，所述细胞培养控制器被配置为执行指令以根据操作协议控制所述流体泵和所述阀致动器。

88.一种使用自动细胞培养系统的细胞管路维持方法，包括：

将命令发送到自动细胞培养系统的可移动成像系统以对所述自动细胞培养系统的所选容器内的细胞进行成像；

从所述成像系统接收所选容器内细胞的图像；

基于所选容器内细胞的图像，测量细胞传代标准；

将所述细胞传代标准与阈值细胞传代标准进行比较；

基于所述比较来确定启动将所选容器内的细胞到次代培养容器的传代；

将所选容器的细胞的配置部分传代到所述次代培养容器中；和

传输有关所述自动细胞培养系统已将所选容器的细胞配置部分传代到所述次代培养容器的通知。

89.根据权利要求88所述的方法，其中所述细胞传代标准是所选容器内的汇聚百分比。

90.根据权利要求88所述的方法，其中所选容器内的细胞是粘附细胞，并且所述传代包括：

将解离剂泵入所选细胞培养容器中；

以设定的时间段对所述细胞培养容器进行搅拌，或基于测得的解离对所述细胞培养容器进行搅拌；和

将解离剂中和剂泵入所选细胞培养容器中。

用于自动细胞培养的系统和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求享有于2018年8月19日提交的题为“Automated Cell Culture”的美国临时申请号62/719,652的优先权的权益,其通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本说明书总体涉及用于培养细胞的系统和方法。

背景技术

[0004] 为了各种目的,可以在实验室或工业环境中的受控条件下生长或培养细胞。通常,细胞在封闭的容器中生长,并用称为细胞培养基的溶液覆盖,该溶液提供必需的营养物质和其他补充物质以帮助细胞生长。细胞培养中使用的容器的例子包括扁平的圆形培养皿,例如陪替氏(Petri)培养皿或实验室培养瓶。随着细胞的生长和繁殖,它们消耗细胞培养基中的营养并产生废物副产物。因此,必须定期更换细胞培养基,以使细胞继续生长。另外,可以通过将一部分细胞转移到新容器中来扩大细胞培养物,从而提供细胞可以在其中生长的额外体积或面积。将一部分细胞转移到新容器的过程可称为传代或次代培养。另外,可以从容器中取出细胞以备使用。从细胞在其中生长的容器中分离细胞的过程可以称为收集。

[0005] 细胞培养物通常按照标准的生长方式增殖。接种培养物后,生长的第一阶段是迟滞阶段,这是当细胞适应培养环境时生长缓慢的时期。迟滞阶段之后是对数阶段,其中细胞以指数方式增殖并在生长培养基中消耗营养。当细胞培养物通过消耗生长培养基中的所有营养物或占据所有可用空间而达到环境的能力时,生长减慢,并且细胞进入静止或稳定阶段,其中增殖大大减缓或完全停止。已知的细胞培养程序通常包括在进入该静止阶段之前对细胞进行传代以优化生长。

[0006] 粘附细胞生长附着在表面(例如培养瓶或培养皿的底部)上。培养瓶中的细胞数量通常以细胞覆盖的生长表面的百分比来衡量,称为汇聚百分比。粘附细胞必须从表面分离,然后才能从容器中取出。可以通过几种方法之一分离细胞,包括机械刮擦或使用酶(例如胰蛋白酶)切割对容器表面的粘附。然后将分离出来的细胞重新悬浮于新鲜的生长培养基中,并使其沉降回到生长表面上。

[0007] 从细胞培养容器中取出用过的培养基、添加新鲜培养基、分离粘附细胞以及将细胞从一个容器转移到另一个容器的这些过程通常是通过费力的手动程序进行的。例如,已知的细胞培养方法通常包括重复操作,该重复操作涉及在各个工位之间移动细胞(在细胞培养容器内)和/或打开细胞培养容器以将流体移动进出容器。具体地,已知方法包括首先在无菌环境(例如层流罩)中将细胞和细胞培养基装载到容器中。准备好后,将细胞培养容器关闭(以尽量减少污染),并移动至培养器中以促进生长。通常通过从培养器中取出容器并在显微镜下成像,来手动监测细胞培养容器以确定更换细胞培养基的合适时间,并定期手动监测以检查诸如汇聚度和细胞形态之类的参数。这些手动监视步骤通常需要前往实验室,但只是为了检查培养物并确定是否需要执行其他操作。当需要更换细胞培养基时,就将

细胞培养容器从培养器移动至无菌环境，打开(或以其他方式连接至废物和新鲜细胞培养基源)，然后将流体转移至细胞培养容器/或从细胞培养容器转移走。还移动和/或打开容器以完成其他操作，例如细胞传代或细胞收集。

[0008] 这种已知的程序效率低、成本高并且容易受到污染。例如，反复打开细胞培养系统并在实验室工位之间移动细胞培养容器可能会使细胞受到污染。另外，由于操作者未遵循正确的程序，因此手动执行的每个操作都很昂贵，而且容易受到污染(或细胞损坏)。此外，通常根据预定时间表确定何时更换培养基或何时传代细胞，这可能不是最佳的。遵守设定的时间表可能会导致额外(且可能不必要)使用层流罩(其运行会消耗大量能量，因此可能会很昂贵)。遵守设定的时间表也可能导致细胞生长效率降低(例如，如果细胞生长在更换细胞培养基之前达到了平稳阶段)。

[0009] 因此，需要在细胞培养程序中提高效率并限制潜在污染的细胞培养系统。特别地，需要一种系统和方法，用于使细胞培养程序自动化，在培养期间将细胞培养系统维持在封闭的无菌环境中，并允许有效设置和使用。还需要一种自动细胞培养系统，其可以任选地与现有的现成的细胞培养容器一起操作。

发明内容

[0010] 根据一种实施方式，本说明书描述了用于自动培养细胞的系统和方法。本文公开的自动细胞培养系统使科学家能够通过使手动细胞培养自动化来加速其研究和开发。在各种实施例中公开的系统和方法可以提供自动的细胞生长培养基补充、自动的细胞传代和/或自动的细胞培养分析。与手动细胞培养操作相比，这些自动细胞培养系统和方法可以提高效率并减少失误。此外，这些实施例通过集成的自动化分析机制增加了科学家可获得的细胞培养数据点的数量和质量。

[0011] 根据一个实施例的自动细胞培养系统包括具有阀致动器的壳体和布置在该壳体内的流体泵。自动细胞培养系统还包括配置为可移除地与壳体配合的可移除托盘。附着至可移除托盘的多个细胞培养容器托架被配置为保持相应的多个细胞培养容器，其中每个细胞培养容器都盖有无菌盖。选择阀被配置为当可移除托盘与壳体配合时联接至壳体的阀致动器。在一些实施例中，可以在壳体和可移除托盘外部提供多个培养基源。多端口选择阀被配置为将主端口流体地连接到多个可选端口中的选定端口，其中多端口选择阀的主端口流体地连接到流体泵，并且多个细胞培养容器和培养基源中的每个都直接流体地连接到多端口选择阀的多个可选端口中的相应一个。在一些实施例中，多个细胞培养容器及其无菌盖、多端口选择阀及其之间的流体连接形成附着到可移除托盘的第一无菌密封系统。

[0012] 在一些实施例中，使用自动细胞培养系统的细胞管路维持方法包括：将命令传输至自动细胞培养系统的可移动成像系统以对自动细胞培养系统的所选容器内的细胞成像；从成像系统接收所选容器内细胞的图像；基于所选容器内细胞的图像，测量细胞传代标准；将细胞传代标准与阈值细胞传代标准进行比较；基于比较，确定启动所选容器内的细胞到次代培养容器的传代。细胞管路维持的方法还包括将所选容器的细胞的配置部分传代到次代培养容器；并且传输自动细胞培养系统已将所选容器的细胞的配置部分传代到次代培养容器的通知。该方面的其他实施例包括被配置为执行所述方法的动作的相应计算机系统、设备和记录在一个或多个计算机存储装置上的计算机程序。

[0013] 本说明书中描述的主题的一种或多种实施方式的细节在附图和以下描述中阐述。根据说明书、附图和权利要求书，本主题的其他潜在特征、方面和优点将变得显而易见。

附图说明

[0014] 通过详细描述和附图，将更加全面地理解本公开，在附图中：

[0015] 图1A示出了根据一个实施例的自动细胞培养系统的示意图。

[0016] 图1B示出了根据一个实施例的自动细胞培养系统的示意图。

[0017] 图2示出了根据一个实施例的自动细胞培养系统的俯视图。

[0018] 图3A示出了根据一个实施例的自动细胞培养系统的基础壳体的俯视图。

[0019] 图3B示出了根据一个实施例的自动细胞培养系统的可移除托盘组件。

[0020] 图4示出了根据一个实施例的与示例性基础壳体配合的自动细胞培养系统的示例性可移除托盘。

[0021] 图5示出了根据一个实施例的示例性多端口阀的横截面图。

[0022] 图6A示出了根据一个实施例的示例性多端口阀。

[0023] 图6B示出了示例性多端口阀的底视图。

[0024] 图7示出了根据一个实施例的细胞培养容器盖。

[0025] 图8示出了根据一个实施例的细胞培养容器盖的横截面图。

[0026] 图9示出了根据一个实施例的使用具有单端口泵的自动细胞培养系统将液体从第一容器转移到第二容器的方法的步骤。

[0027] 图10示出了根据一个实施例的使用具有双端口泵的自动细胞培养系统将液体从第一容器转移到第二容器的方法的步骤。

[0028] 图11示出了在粘附细胞管路维持期间更换细胞培养基的方法的步骤。

[0029] 图12示出了通过传代到新的细胞培养容器来进行粘附细胞管路维持或扩展的方法的步骤。

[0030] 图13示出了通过任选传代进行悬浮细胞管路维持的方法的步骤。

[0031] 图14示出了用于悬浮细胞管路扩展的方法的步骤。

[0032] 图15示出了一种计算机系统的示例机器，在其中可以执行用于使该机器执行本文所讨论的方法中的任何一种或多种的一组指令。

[0033] 图16A是根据一个实施例的细胞培养系统的托盘组件的示意图。

[0034] 图16B是根据一个实施例的细胞培养系统的基础单元的示意图。

[0035] 图16C是根据一个实施例的细胞培养系统的示意图，该细胞培养系统包括图16A中所示的托盘组件和图16B所示的基础单元。

[0036] 图17是根据一个实施例的细胞培养系统的电子控制系统的示意图。

[0037] 图18-20每个都是一个示例性屏幕截图，其示出了与电子控制系统的操作相关联地产生的各种GUI元素。

[0038] 图21是根据一个实施例的细胞培养系统的托盘组件的俯视图。

[0039] 图22是图21的被布置在保护外套内的托盘组件的俯视图。

[0040] 图23是图21的托盘组件的俯视图，其示出了联接到托盘组件的流体泵。

[0041] 图24是图21的托盘组件的一部分的透视图，其示出了被联接到托盘组件的图23的

流体泵。

[0042] 图25是图21的托盘组件的一部分的透视图，其示出了联接至托盘组件的细胞培养容器。

[0043] 图26是图21的托盘组件的俯视图，其示出了图23的流体泵和联接到托盘组件的三个细胞培养容器。

[0044] 图27是根据一个实施例的图21的托盘组件的俯视图，其示出为联接到基础单元。

[0045] 图28是联接到图27的基础单元的多端口阀的透视图。

[0046] 图29是图27的基础单元的一部分的俯视图。

[0047] 图30是图21的联接到图27的基础单元的托盘组件的透视图。

[0048] 图31是示出根据一个实施例的准备用于细胞培养程序的细胞培养系统的方法的流程图。

[0049] 图32是根据一个实施例的细胞培养系统的基础单元的成像装置的透视图。

[0050] 图33是图32的成像装置的俯视图。

[0051] 图34是图32的成像装置的侧视图。

[0052] 图35是根据另一个实施例的细胞培养系统的托盘组件的透视图。

[0053] 图36是图35的已经卸下可移除部件的托盘组件的一部分的透视图。

[0054] 图37是图35的托盘组件的一部分的透视图，其示出了联接到托盘的多端口阀、盖和流体泵。

[0055] 图38是可与图35的托盘组件一起使用的细胞培养系统的基础单元的透视图。

[0056] 图39是图38的基础单元的泵致动器的透视图。

[0057] 图40是图38的基础单元的透视图，具有流体泵和与其连接的多端口阀。

[0058] 图41是图38的基础单元的一部分的局部分解图，其示出了在组装到基础单元之前的多端口阀。

[0059] 图42是图38的基础单元的侧视图。

[0060] 图43是侧视图，而图44是图38的基础单元的相反侧视图，其示出了基础单元的内部。

[0061] 图45是根据另一个实施例的细胞培养系统的透视图。

[0062] 图46是图45的细胞培养系统的俯视图。

[0063] 图47是沿图46中的线47-47截取的横截面图。

[0064] 图48是根据一个实施例的托盘组件的透视图。

[0065] 图49是图48的托盘组件的俯视图。

[0066] 图50是图49的线50-50截取的横截面图。

[0067] 图51是根据一个实施例的基础单元的透视图。

[0068] 图52是根据另一实施例的细胞培养系统的视图。

[0069] 图53是图52的细胞培养系统的侧视图，其示出了布置在基础单元的内部内的成像系统。

[0070] 图54是图52的细胞培养系统的基础单元的俯视图。

[0071] 图55是图52的细胞培养系统的托盘组件的俯视图。

[0072] 图56是图55的托盘组件的侧视图。

[0073] 图57是图55的托盘组件的托盘的俯视图。

[0074] 图58是一对培养器的前视图，其中多个细胞培养系统被布置在其中的托架上。

[0075] 图59是示出在细胞培养程序期间系统内的示例性流体设置的系统图。

[0076] 图60是示出在图59中所示的内容的表。

[0077] 图61A-61B包括示出细胞传代过程的示例的表。

[0078] 图62A-62C示出了根据一个实施例的容器盖。

[0079] 图63A是根据一个实施例的多端口阀的俯视图，而图63B是图63A的多端口阀的仰视图。

[0080] 图63C是图63A的多端口阀的侧视图，而63D是沿着图63C中的线64D-64D截取的横截面图。

[0081] 图64A是图63A-63D的多端口阀的阀体的横截面图。

[0082] 图64B是侧视图，而图64C是图64A的阀体的横截面侧视图。

[0083] 图65A是图63A的多端口阀的阀转子的侧视图，图65B是沿图65A中的线65B-65B截取的横截面图，而图65C是阀转子的俯视图。

具体实施方式

[0084] 在一些实施例中，一种设备包括托盘、第一盖、第二盖和多端口阀。该托盘被配置为可移除地联接至基础单元的壳体。该托盘具有被配置为将第一容器联接到托盘的第一联接器和被配置为将第二容器联接到托盘的第二联接器。所述第一盖被配置为联接至所述第一容器，并且包括第一液体交换端口和第一气体交换端口。所述第二盖被配置为联接至所述第二容器，并且包括第二液体交换端口和第二气体交换端口。所述多端口阀联接到托盘并包括主端口和一组可选端口。所述多端口阀被配置为与基础单元的阀致动器接合，并且与联接至基础单元的流体泵联接。所述一组可选端口中的第一可选端口无菌地联接到第一盖的第一液体交换端口。所述一组可选端口中的第二可选端口无菌地联接到第二盖的第二液体交换端口。

[0085] 在一些实施例中，在设备操作期间，该第一联接器将第一容器保持在托盘上的固定位置，而该第二联接器将第二容器保持在托盘上的固定位置。在一些实施例中，该第一容器是被配置为容纳细胞样本的细胞培养容器，而该第二容器是废物容器、试剂容器或细胞收集容器之一。在一些实施例中，所述第一联接器被配置为将细胞培养容器可移除地联接至托盘。在一些实施方式中，细胞培养容器和托盘各自包括透明部分。所述第一联接器被配置为将细胞培养容器联接至托盘，使得细胞培养容器的透明部分与托盘的透明部分对准。

[0086] 在一些实施例中，多端口阀和流体泵配置为在封闭的无菌系统中在第一容器和第二容器之间转移流体。在一些实施例中，多端口阀可移除地联接至托盘，并且还被配置为可移除地联接至基础单元的阀致动器。在一些实施例中，泵包括泵致动器和限定了泵腔的泵体。所述泵体被配置为联接至多端口阀的主端口。

[0087] 在一些实施例中，该托盘被配置为接合联接到基础单元的搅拌器。所述搅拌器被配置为在被致动时搅拌托盘。

[0088] 在一些实施例中，该设备包括计数芯片，该计数芯片联接至托盘并且联接至多端口阀的第三可选端口。该计数芯片被配置为以周期性的时间间隔从第一容器接收一部分细

胞样本混合物。

[0089] 在一些实施例中，托盘、第一盖、第二盖和多端口阀被封闭在外套中。在一些实施例中，托盘、第一盖、第二盖和多端口阀在外套内被消毒。

[0090] 在一些实施例中，细胞培养系统的基础单元包括壳体、泵致动器和阀致动器。壳体限定(或包括)容纳部分，该容纳部分被配置为可移除地容纳细胞培养托盘组件。细胞培养托盘组件包括托盘、联接到该托盘的可移除地联接到第一容器的第一盖以及联接到该托盘的可移除地联接到第二容器的第二盖。所述第一盖和第二盖均包括液体交换端口和气体交换端口。所述细胞培养托盘还包括多端口阀，该多端口阀联接到托盘并包括主端口和一组可选端口。所述泵致动器联接到壳体，并且被配置为可操作地联接至联接到多端口阀的主端口的流体泵。所述阀致动器联接到壳体，并且被配置为当细胞培养托盘组件联接到壳体的容纳部分时联接到多端口阀。所述阀致动器和泵致动器共同地被配置为选择性地将流体移动进出联接至第一盖的第一容器以及进出联接至第二盖的第二容器。

[0091] 在一些实施例中，所述多端口阀被配置为从托盘中移除并联接至阀致动器，同时多端口阀的第一端口无菌地联接至第一盖，而多端口阀的第二端口无菌地联接至第二盖。在一些实施例中，所述阀致动器包括具有键的驱动构件，该具有键的驱动构件被配置为匹配地接合多端口阀。

[0092] 在一些实施例中，所述流体泵通过一段管道无菌地联接到多端口阀的主端口。在一些实施例中，所述流体泵是活塞泵、蠕动泵或叶片泵中的任何一种。

[0093] 在一些实施例中，基础单元还包括搅拌器，该搅拌器联接至壳体并且被配置为当细胞培养组件联接至壳体时接合细胞培养托盘组件。所述搅拌器被配置为在被致动时搅拌细胞培养托盘组件。在一些实施例中，壳体的容纳部分包括联接至搅拌器的支撑板。该支撑板包括细胞培养托盘组件可以可移除地联接至的表面。

[0094] 在一些实施例中，基础单元还包括(或联接至)电子(或计算机)控制系统，该电子控制系统被配置为控制流体进出联接到第一盖的第一容器以及进出联接到第二盖的第二容器的移动。在一些实施例中，基础单元包括传感器，该传感器可移除地联接到壳体并且被配置为产生与第一容器内的细胞量相关联的细胞信号。在一些实施例中，传感器是联接至壳体并且被配置为对第一容器内的内容物进行成像的成像装置，使得可以确定第一容器内的细胞的汇聚度或密度中的至少一个。在一些实施例中，传感器被配置为监测第一容器的内容物的颜色。第一容器可以包含基于颜色的pH指示剂，使得可以确定第一容器的内容物的pH。

[0095] 在一些实施例中，细胞培养系统的基础单元包括壳体、泵致动器、阀致动器和电子控制系统。该壳体限定一容纳部分，该容纳部分被配置为可移除地容纳细胞培养托盘组件。细胞培养托盘组件包括：托盘；联接到该托盘的第一盖，该第一盖可移除地联接到第一容器；以及联接到该托盘的第二盖，该盖可移除地联接到第二容器。所述细胞培养托盘还包括多端口阀，该多端口阀联接到托盘并包括主端口和一组可选端口。该泵致动器联接到壳体并且被配置为可操作地联接到流体泵。该阀致动器联接到壳体，并且被配置为当细胞培养托盘组件联接到壳体的容纳部分时联接到多端口阀。该阀致动器和泵致动器共同地被配置为选择性地将流体移动进出联接至第一盖的第一容器以及进出联接至第二盖的第二容器。该电子控制系统包括细胞传感器、细胞传感器模块和致动器模块。该细胞传感器被配置为

产生与第一容器内的内容物相关联的输出。该细胞传感器模块被实现在电子控制系统的存储器或处理装置中的至少一个中，并且基于细胞传感器的输出来产生与第一容器内的细胞量相关联的细胞信号。该致动器模块实现在存储器或处理装置中的至少一个中，并接收细胞信号且基于细胞信号产生阀控制信号或泵信号中的至少一个，以使细胞从第一容器中取出。

[0096] 在一些实施例中，该致动器模块被配置为控制第一体积的流体从第一容器移出并移入废物容器的移动，以及第二体积的流体从试剂容器移出并移入第一容器的移动。在一些实施例中，致动器模块被配置为控制一定量的酶到第一容器中的移动，以促进第一容器内的粘附细胞的细胞解离。

[0097] 在一些实施例中，该设备包括搅拌器，该搅拌器联接至壳体并且被配置为当托盘组件联接至容纳部时接合托盘组件。该搅拌器被配置为搅拌托盘组件。该电子控制系统的致动器模块被配置为控制搅拌器的致动(例如，何时搅拌以及搅拌的时间段)。

[0098] 在一些实施例中，细胞传感器可移除地联接至壳体。该传感器模块被配置为控制细胞传感器相对于壳体的移动，使得细胞传感器可以与第一容器对准。

[0099] 在一些实施例中，基础单元包括阀传感器，该阀传感器被配置为产生与阀致动器的旋转位置相关联的阀位置信号。该阀位置信号指示对多端口阀的可选端口之一的选择。该致动器模块被配置为部分地基于阀位置信号来产生阀控制信号。在一些实施例中，基础单元包括泵传感器，该泵传感器被配置为在操作期间产生与泵致动器的位置相关联的泵信号。致动器模块被配置为部分地基于泵信号来产生泵控制信号。

[0100] 在一些实施例中，电子控制系统还包括无线电装置，该无线电装置被配置为与计算装置进行电子通信。该无线电装置被配置为向计算装置发送与一测量值相关联的无线信号，该测量值与第一容器内的细胞量相关联。

[0101] 在一些实施例中，细胞培养系统的基础单元包括壳体、泵致动器、阀致动器和电子控制系统。该壳体限定一容纳部分，该容纳部分被配置为可移除地容纳细胞培养托盘组件。该细胞培养托盘组件包括托盘、第一细胞培养容器、第二细胞培养容器、试剂容器、废物容器和多端口阀。所述多端口阀包括一个主端口和一组可选端口。第一可选端口联接到第一细胞培养容器，第二可选端口联接到第二细胞培养容器，第三可选端口联接到试剂容器，而第四可选端口联接到废物容器。所述泵致动器联接到壳体，并且被配置为可操作地联接至联接到多端口阀的主端口的流体泵。阀致动器联接到壳体并且被配置为联接到多端口阀。电子控制系统可操作地联接到阀致动器和泵致动器。该电子控制系统包括致动器模块，该致动器模块实现在存储器或处理装置中的至少一个中，并且被配置为产生一系列阀控制信号和泵控制信号。具体地，致动器模块可以产生第一阀控制信号以使阀致动器致动多端口阀，并且产生第一泵控制信号以使泵致动器致动流体泵以将细胞培养基从第一细胞培养容器中移动到废物容器。该致动器模块可以产生第二阀控制信号以使阀致动器致动多端口阀，并且产生第二泵控制信号以使泵致动器致动流体泵以将试剂从试剂容器移动到第一细胞培养容器。该致动器模块可以产生第三阀控制信号以使阀致动器致动多端口阀，并且产生第三泵控制信号以使泵致动器致动流体泵以将多个细胞从第一细胞培养容器移动至第二细胞培养容器。

[0102] 在一些实施例中，该电子控制系统包括实现在存储器或处理装置中的至少一个中

的细胞传感器模块。所述细胞传感器模块接收来自细胞传感器的输出并产生指示第一细胞培养容器内细胞解离的细胞信号。该致动器模块被配置为响应于细胞信号而产生第三阀控制信号或第三泵控制信号中的至少一个。在一些实施例中，细胞传感器是显微镜，而来自显微镜的输出是图像。细胞传感器模块被配置为基于图像产生指示细胞解离的细胞信号。在一些实施方式中，细胞传感器模块被配置为产生对准信号以将细胞传感器移动成与第一细胞培养容器对准。

[0103] 在一些实施例中，该基础单元包括搅拌器，该搅拌器联接至壳体并且被配置为接合托盘组件。搅拌器被配置为搅拌托盘组件。该电子控制系统的致动器模块被配置为产生搅拌器信号以引起托盘组件的搅拌。

[0104] 在一些实施例中，计算机实现的方法包括在细胞培养组件的电子控制系统处接收来自细胞培养组件的传感器的传感器输出。该细胞培养组件包括可与可重复使用的基础单元联接的一次性细胞培养托盘组件。该细胞培养托盘组件包括托盘、联接至第一容器的第一盖、联接至第二容器的第二盖以及联接至托盘的多端口阀。所述多端口阀包括多个可选端口和联接到流体泵的主端口。第一容器或第二容器中的至少一个包含多个细胞。基于传感器输出产生与第一容器和第二容器之一内的多个细胞的数量相关联的细胞信号。基于细胞信号，在电子控制系统处产生用于致动多端口阀的阀控制信号或用于致动流体泵的泵控制信号中的至少一个，以启动流体从第一容器或第二容器中的至少一个流出。

[0105] 在一些实施例中，传感器是被配置为移动传感器的光学测量组件的一部分，并且该方法还包括向光学测量组件发送位置信号以将传感器移动到相对于第一容器或第二容器中的至少一个的测量位置。在一些实施例中，细胞传感器是显微镜，并且来自显微镜的传感器输出是图像。该电子控制系统可以基于图像产生指示第一容器或第二容器内的细胞解离的细胞信号。

[0106] 在一些实施例中，基础单元包括可操作地联接至托盘组件的托盘的搅拌器。该方法可选地包括从电子控制系统向搅拌器发送搅拌器信号以致动托盘组件的搅拌以使细胞在第一容器或第二容器中的至少一个内保持悬浮。在一些实施例中，该方法包括在发送搅拌器信号之后发送致动器信号或泵信号中的至少一个，以使流体混合物从第一容器和第二容器之一流出并流入流体地联接到第一容器和第二容器之一的计数芯片。

[0107] 在一些实施例中，计算机实现的方法可以控制细胞培养组件内的流体移动，该细胞培养组件包括与可重复使用的基础单元联接的一次性细胞培养托盘组件。该方法包括经由细胞培养组件的电子控制系统的致动器模块产生第一阀控制信号和第一泵控制信号。该第一阀控制信号使基础单元的阀致动器致动多端口阀，以将多端口阀的第一可选端口流体地联接到多端口阀的主端口。该主端口流体地联接到流体泵，并且每个可选端口流体地联接到第一细胞培养容器、第二细胞培养容器、试剂容器或废物容器之一。第一泵控制信号使基础单元的泵致动器致动流体泵，以将细胞培养基从第一细胞培养容器移动至废物容器。产生第二阀控制信号，以使阀致动器致动多端口阀以将第二可选端口流体地联接到主端口，并且产生第二泵控制信号，以使泵致动器致动流体泵以将试剂从试剂容器中移动到第一细胞培养容器。产生第三阀控制信号，以使阀致动器致动多端口阀以将第三可选端口流体地联接至主端口，并且产生第三泵控制信号，以使泵致动器致动流体泵以将多个细胞从第一细胞培养容器移动至第二细胞培养容器。

[0108] 在一些实施例中，该方法包括经由致动器模块产生：第四阀控制信号，该第四阀控制信号使阀致动器致动多端口阀，以将第四可选端口流体地联接至主端口；以及第四泵控制信号，其使泵致动器致动流体泵以将洗涤介质从洗涤容器移入多端口阀、保持空间或与多端口阀相联接的管子或细胞培养容器中的任何一个。

[0109] 在一些实施例中，基础单元包括细胞传感器，并且该方法包括从细胞传感器接收输出。产生细胞信号，其指示第一细胞培养容器内的细胞解离。该致动器模块响应于细胞信号产生第三阀控制信号或第三泵控制信号中的至少一个。在一些实施例中，该方法包括产生对准信号以将细胞传感器移动成与第一细胞培养容器对准。

[0110] 在一些实施例中，计算机实现的方法可以基于一个或多个容器内的流体量的所测量或所计算值来控制细胞培养组件内的流体移动。该细胞培养组件包括联接到可重复使用的基础单元的一次性细胞培养托盘组件。该方法包括经由细胞培养组件的电子控制系统的致动器模块产生第一阀控制信号和第一泵控制信号。该第一阀控制信号使基础单元的阀致动器致动多端口阀，以将多端口阀的第一可选端口流体地联接到多端口阀的主端口。该主端口流体地联接到流体泵。每个可选端口流体地联接到细胞培养容器、第二细胞培养容器或细胞培养基容器之一。第一泵控制信号使基础单元的泵致动器致动流体泵，以将第一体积的细胞培养基从细胞培养基容器移动至第一细胞培养基容器。确定第一细胞培养容器内的流体体积。该方法包括当流体的体积低于阈值体积时经由致动器模块产生第二阀控制信号和第二泵控制信号。该第二阀控制信号使阀致动器致动阀或以其他方式维持多端口阀的第一可选端口和主端口的流体联接。该第二泵控制信号使基础单元的泵致动器致动流体泵，以将第二体积的细胞培养基从细胞培养基容器移动至第一细胞培养容器。该方法包括当流体的体积高于阈值体积时经由致动器模块产生第三阀控制信号和第三泵控制信号。该第三阀控制信号使阀致动器致动多端口阀，以将多个可选端口中的第二可选端口流体地联接至多端口阀的主端口。该第三泵控制信号使基础单元的泵致动器致动流体泵，以将多个细胞从第一细胞培养容器移动到第二细胞培养容器。

[0111] 在一些实施例中，一种方法包括从外部保护外套中取出细胞培养托盘组件。该托盘组件包括托盘、第一盖、第二盖和多端口阀。所述第一盖联接到所述托盘并且被配置为可移除地联接到第一容器。所述第一盖包括第一液体交换端口和第一气体交换端口。该第二盖联接到托盘，并且被配置为可移除地联接到第二容器。该第二盖包括第二液体交换端口和第二气体交换端口。所述多端口阀联接到托盘并且包括主端口和多个可选端口。所述多个可选端口中的第一可选端口被无菌地联接到第一盖的第一液体交换端口，而所述多个可选端口中的第二可选端口被无菌地联接到第二盖的第二液体交换端口。通过第一容器的开口将至少一个细胞添加到第一容器。第一盖固定到第一容器以封闭开口。该托盘组件联接到基础单元。在将托盘组件联接到托盘组件之后，或在将托盘组件联接到基础单元上的同时，将基础单元的阀致动器与托盘组件的多端口阀接合。流体泵联接至基础单元的泵致动器。

[0112] 在一些实施例中，该方法包括在联接托盘组件并联接流体泵之后，将基础单元和与其联接的托盘组件移动到培养环境。在一些实施例中，该方法包括从托盘组件中移除多端口阀并将多端口阀联接至基础单元，使得基础单元的阀致动器匹配地接合多端口阀。在一些实施例中，在多端口阀的第一可选端口无菌地联接至第一盖并且多端口阀的第二可选

端口无菌地联接至第二盖的同时执行移除多端口阀的步骤。在一些实施例中，在无菌环境中完成移除、添加和固定。在一些实施例中，在将第一盖固定至第一容器之前，将一定体积的试剂和至少一个细胞添加至第一容器中。在一些实施例中，在将第一盖固定到第一容器上之后，将第一容器联接到托盘组件的联接器。在一些实施例中，该方法还包括经由管道将流体泵联接至多端口阀的端口。在一些实施例中，将流体泵联接到多端口阀包括通过管道将多端口阀的主端口联接到流体泵。

[0113] 当与参考数字指示结合使用时，术语“约”是指该参考数字指示的正负多达该参考数字指示的10％。例如，“约100”表示从90到110。当与例如几何关系、数值和/或范围结合使用时，术语“大致”旨在传达如此限定的几何关系(或由此描述的结构)、数值和/或范围名义上是所记述的几何关系、数值和/或范围。例如，本文描述为“大致平行”的两个结构旨在传达：尽管期望平行的几何关系，但是在“大致平行”的布置中可以出现一定程度的不平行。作为另一示例，限定“大致为0.50毫升(mL)”的体积的结构旨在传达：虽然期望所记述的体积，但是当该体积“大致”是所记述的体积(例如0.50mL)时可以出现一定公差。这样的公差可以由制造公差、测量公差和/或其他实际考虑因素(例如微小的缺陷、如此限定的结构的老化、在系统内施加的压力或力等)引起。如上所述，合适的公差可以是例如所述几何构造、数值和/或范围的±10％。

[0114] 如本文所用，术语“试剂”包括与本文所述的任何反应结合使用的任何物质。例如，试剂可包括缓冲液、酶、细胞培养基、洗涤溶液等。试剂可以包括一种或多种成分的混合物。试剂可以包括这样的成分，而不管它们的物质状态(例如固体、液体或气体)如何。此外，试剂可以包括可以以混合状态、未混合状态和/或部分混合状态包含在物质中的多种成分。试剂可以包括活性成分和惰性成分。因此，如本文所用，试剂可包括非活性和/或惰性成分，例如水、着色剂等。

[0115] 如本文所使用，术语“组”可以指多个特征或具有多个部分的单个特征。例如，当提及一组壁时，该组壁可以被认为是具有多个部分的一面壁，或者该组壁可以被认为是多面不同的壁。因此，整体构造的物品可以包括一组壁。这样的一组壁可以包括例如彼此连续或不连续的多个部分。一组壁也可以由单独生产的多个制品制成，然后再结合在一起(例如，通过焊接、粘合剂或任何合适的方法)。

[0116] 图1A示出了根据一个实施例的自动细胞培养系统的示意图。此示例性自动细胞培养系统100具有三个细胞培养容器111、113和115。这些容器可以是例如实验室培养瓶或培养皿。细胞培养容器容纳细胞培养物、生长培养基以及与细胞培养有关的任何其他添加剂或试剂。容器内的细胞培养物可以是任何类型的粘附或悬浮细胞培养物。

[0117] 流体泵103和105泵是包含内部储液器的单端口流体泵。单端口流体泵的一个示例是与注射器驱动器配合的注射器。注射器流体泵可通过拉出注射器的柱塞，在储液器内产生吸力，来将流体吸入内部储液器。类似地，注射泵可以通过将柱塞推回注射器中来将流体推出储液器。在其他实施例中，流体泵103、105中的一个或两个可以包括具有单独的储液器的双向串联泵。该双向泵可以是例如蠕动泵或基于叶轮的流体泵，其能够沿着流体通道在两个方向上泵送流体。双向串联泵可以与一端上的专用储液器配合，而另一端用作输入和输出端口，其行为类似于注射泵。与泵配合的专用储液器可以是柔性的并且是密封的，例如是袋子或囊，使得当从储液器中泵出流体时不会在存储器中形成气穴。

[0118] 流体泵103和105分别流体地连接到多端口阀107和109。多端口阀107和109具有一个主端口和多个可选端口。多端口阀可以一次选择性地将主端口流体地联接到可选端口之一。如果将多端口阀的主端口联接到选定端口，则其他可选端口将针对主端口被密封并且不会流体地连接到主端口。当多端口阀的主端口流体地连接到可选端口时，流体可能会沿任一方向流过该阀。也就是说，流体可通过主端口流入多端口阀并通过选定端口流出，或者流体可沿相反方向流动，通过选定端口流入多端口阀并通过主端口流出。在一些实施例中，多端口阀可以是机械阀设备，并且在其他实施例中，多端口阀可以由微流体芯片部件组成。

[0119] 流体泵103和105、多端口阀107和109以及细胞培养容器111、113和115均通过流体通道流体地互连。在一个实施例中，流体通道包括柔性管道。在其他实施例中，一些或所有流体通道可以是刚性管道或基底中的通道。在图1A的示例中，流体泵103通过柔性管道流体地连接到多端口阀107的主端口。多端口107具有几个可选端口107a-d。可选端口107a流体地连接到细胞培养容器111，可选端口107b流体地连接到细胞培养容器113，而可选端口107c流体地连接到细胞培养容器115。可选端口107d流体地连接到箱119。箱119可以是用于向自动细胞培养系统供应流体或从自动细胞培养系统容纳流体的任何种类的流体容器。例如，箱119可以是用于容纳来自自动细胞培养系统的废物的废物容器。在另一个示例中，箱119可以包含新鲜的细胞培养基以向细胞培养容器提供新鲜的培养基。

[0120] 流体泵105、多端口阀109和箱117被配置为类似于流体泵103、多端口阀107和箱119。多端口109具有几个可选端口109a-d。可选端口109a流体地连接到细胞培养容器111，可选端口109b流体地连接到细胞培养容器113，而可选端口109c流体地连接到细胞培养容器115。可选端口109d流体地连接到箱117。

[0121] 在操作中，在图1A所示的示例中，流体泵、多端口阀、容器和细胞培养容器的组合可用于向细胞培养容器转移液体和从细胞培养容器中向外转移液体。在一些实施例中，第一流体泵103用于将培养基从箱119添加至细胞培养容器，第二流体泵105用于将培养基从细胞培养容器迁移至箱117。在另一个实施例中，使用单个流体泵来向细胞培养容器和箱中添加和从细胞培养容器和箱中移除。在一些实施例中，包括细胞培养容器111、113、115以及多端口阀107和109的组101的部件可以与流体泵103和105以及箱117和119分开。组101中部件之间的流体连接可以在组装的第一阶段中独立建立，然后在后续阶段中连接其他部件。组101的部件可以在第一阶段进行独立灭菌或处理，然后在第二阶段引入到其余部件。组101的部件与其他部件之间的流体连接可以采用无菌连接方式进行，从而不会将污染物引入组101的无菌部件中。细胞培养容器111、113、115可以使用管道和无菌连接件联接到阀107和109，使得当要取出容器中的细胞以进行使用或分析时，可以将容器与系统无菌地断开连接。

[0122] 图1B示出了根据一个实施例的自动细胞培养系统的示意图。自动细胞培养系统110包括一个双向流体泵121。在该实施例中，细胞培养容器111、113、115、多端口阀107和109以及箱117和119与结合图1A描述的相同。在图1B中，流体泵121是诸如蠕动泵之类的两端口流体泵。两端口流体泵121的第一端口121a流体地连接到多端口阀107的主端口，而流体泵121的第二端口121b流体地连接到多端口阀109的主端口。流体泵121能够沿两个方向泵送流体。在第一操作模式中，流体泵121将流体从端口121a泵到端口121b，并且在第二操作模式中，流体泵121将流体从端口121b泵到端口121a。

[0123] 图2示出了根据一个实施例的自动细胞培养系统的俯视图。自动细胞培养系统200具有两个流体泵、两个多端口阀和12个细胞培养容器。为了清楚起见，在所示的示例中不包括流体连接件，但是应当理解，自动细胞培养系统的各种部件中的至少一些在使用时将被流体地连接。可移除托盘223包含细胞培养容器201-212以及多端口阀213和215。每个细胞培养容器均由无菌盖(例如覆盖细胞培养容器206的无菌盖237)覆盖。每个细胞培养容器通过诸如保持细胞培养容器206的支架217、219和221之类的支架可移除地固定到可移除托盘223上。可移除托盘223可移除地插入基础壳体235中，并通过引导件225a-f进行引导。基础壳体235包含两个注射器式流体泵。第一流体泵包括注射器229和注射器致动器227。注射器致动器227推动和拉动注射器229的柱塞，从而使流体流动进出注射器。在一个实施例中，注射器致动器是线性致动器，但是可以使用任何其他推动和拉动注射器柱塞的方法。第二泵包括注射器233和注射器致动器231。

[0124] 图3A示出了根据一个实施例的自动细胞培养系统的基础壳体的俯视图。所示的示例性基础壳体301包含流体泵305和307以及多端口阀致动器309和311。基础壳体301还包括控制器，该控制器控制流体泵、多端口阀和任何其他系统(例如自动细胞计数仪系统、血细胞计数仪、成像系统、显微镜或其他用以促进自动细胞生长的测量或分析系统)的致动的控制器。该控制器可以包括一个或多个处理器，该一个或多个处理器被配置为执行一个或多个存储器系统上包含的指令，以控制自动细胞培养系统和其他对应系统。另外，控制器可以包括一个或多个网络接口，通过该接口可以发送或接收各种通知或数据传输。

[0125] 图3B示出了根据一个实施例的自动细胞培养系统的可移除托盘组件。可移除托盘组件303配置为与基础壳体301配合。当可移除托盘组件303放置在基础壳体301的顶部上时，多端口阀致动器309和311分别与多端口阀319和321机械地联接。例如，在一个实施例中，多端口阀致动器309旋转多端口阀319的内部构件以将多端口阀319的主端口与可选端口319a-d之一对准。多端口阀319和321以及细胞培养容器313、315和317承载在可移除托盘303上。当基础壳体301和可移除托盘303结合时，流体泵305和307可以流体地连接到多端口阀319和321的主端口。

[0126] 在一些实施例中，基础壳体301还可包括搅拌器，该搅拌器被配置为相对于基础壳体搅拌可移除托盘组件303。该搅拌器可以以摇摆移动、振动移动、圆形旋流移动或其他对细胞培养有用的移动来搅拌托盘。在一些实施例中，单个细胞培养容器可通过在细胞培养容器和可移除托盘之间移位的独立搅拌器独立地搅拌。当仅一部分细胞培养容器需要搅拌时，在不利于搅拌托盘的所有细胞培养容器的应用中可以使用独立的搅拌器。在一些实施例中，可以将独立的搅拌器整合到一个或多个支架中，该一个或多个支架用于将细胞培养容器固定至可移除托盘。在一些实施例中，搅拌器可具有布置在基础壳体内的有源部件，该有源部件与可移除托盘上的无源部件机械地匹配，类似于可移除托盘上的多端口阀如何机械地联接到基础壳体上的致动器。

[0127] 在使用中，可移除托盘303可以根据需要与基础壳体301分开配置任意数量或配置的多端口阀、细胞培养容器和流体管道。然后，在将可移除托盘303及其相关部件引入基础壳体301之前，可以对其进行密封和消毒。在一些实施例中，细胞培养容器可在托盘303灭菌后在无菌环境中添加到托盘303中。基础壳体301可以保持静止，并且因为基础壳体的部件不与可移除托盘303上的无菌系统接触，所以布置在基础壳体内的任何机电部件，例如阀致

动器和泵机构，都不需要经过运输或灭菌程序。如果使用注射器式流体泵，则可以将无菌注射器放置在注射器致动器中使用，以使注射器致动器不与无菌系统中的任何流体接触。类似地，蠕动泵可以使用管道的无菌部分，以使得与基础壳体相关联的固定部件不与无菌系统流体接触。

[0128] 图4示出了根据一个实施例的与示例性基础壳体配合的自动细胞培养系统的示例性可移除托盘。如该示例中所示，自动细胞培养系统400包括可移除托盘401和基础壳体403。可移除托盘401包含多端口阀405和407以及细胞培养容器409、411和413。可移除托盘401下降到基础壳体403上，在基础壳体上多端口阀致动器415和417分别与多端口阀405和407对准。一旦可移除托盘401下降到基础壳体403上，多端口阀致动器415和417就与多端口阀405和407机械连接。在将两个部分接合之后，例如通过手动连接步骤将流体泵419和421流体地连接到可移除托盘板上的多端口阀405和407。

[0129] 图5示出了根据一个实施例的示例性多端口阀的横截面图。在该实施例中，多端口阀500包括阀体503，该阀体503在顶侧具有主端口507，并且在其圆周上散布有多个可选端口505和509。在此横截面图中示出了两个可选端口。然而，应当理解，多端口阀的各种实施例可以包括任意数量的可选端口。

[0130] 阀体503在其下侧上具有圆柱形腔，可旋转圆柱形阀转子501插入到该圆柱形腔中。在可旋转圆柱形阀转子501内有流体通道517，该流体通道将可旋转圆柱形阀转子501的轴向主端口流体地连接到可旋转圆柱形阀转子501的径向主端口。在阀体503内是流体通道513，其将主端口507流体地连接到可旋转圆柱形阀转子501的流体通道517。当可旋转圆柱形阀转子501旋转时，流体通道513和流体通道517之间的连接保持恒定，这是因为两个流体通道均以阀体503的圆柱形腔内可旋转圆柱形阀转子501的旋转轴为中心。

[0131] 在图5所示的状态下，旋转可旋转圆柱形阀转子501，使得流体通道511与流体通道517对准。因此，通过流体通道513、流体通道517和流体通道511从主端口507到可选端口505建立了流体回路。在此图示状态下，流体通道515以及可选端口509通过存在可旋转圆柱阀转子501的实心部分而被密封。在操作中，可旋转圆柱形阀转子501可以旋转以建立从主端口507到可选端口509的流体路径，同时密封可选端口505和流体通道511。

[0132] 多端口阀500可以由任何适当的材料制成，并且阀体503和阀转子501可以由相同或不同的材料制成。可以使用的材料的示例包括塑料、基于TFE的材料(例如聚四氟乙烯PTFE)、金属、橡胶或类似材料。在一些实施例中，阀体503和阀转子501可以被加工成以非常紧密的公差配合，从而在两个部件之间形成液密密封。在一些实施例中，可以将额外的垫圈、轴承、密封件和/或凸缘结合到多端口阀500中，以提供阀体503和阀转子501之间的液密连接。

[0133] 图6A示出了根据一个实施例的示例性多端口阀的示例。在该示例中，多端口阀600具有轴向端口601和八个可选端口，在图6A的透视图中可看到其中的四个(端口603、605、607和609)。图6B示出了多端口阀600的仰视图，示出了机械联接器611，其被配置为机械地联接至多端口阀致动器。相应的多端口阀致动器具有空腔，该空腔的形状可容纳机械连接器611，并将旋转机械能传递到多端口阀600。

[0134] 图7示出了根据一个实施例的无菌细胞培养容器盖。在该示例实施例中，细胞培养容器盖703被固定到细胞培养容器701。在该示例实施例中，细胞培养容器盖703具有三个端

口705、707和709。在此示例中，这些端口垂直对准。如果细胞培养容器701中充满了诸如细胞生长培养基之类的液体，则可以将通过最低端口709进入的管道浸入液体中，以便可以使用管道通过端口709将液体虹吸出来。可以放置通过中间端口707进入的管道，以使管道不与细胞培养容器的内容物发生液体接触，以便可以将其他液体添加到细胞生长容器中，而不会污染进入端口707的流体路径。端口705可以配置为允许进出细胞生长容器701的气体交换。在一些实施例中，端口705包括用于在进入培养瓶的途中过滤气体以对气体灭菌的过滤器。在一些应用中，可以将自动细胞培养系统放置在培养室中以调节细胞培养容器附近的环境。在一些实施例中，培养室可以与自动细胞培养系统的基础壳体整合。在一实施例中，要调节的环境的特征包括气体混合、温度和湿度水平。在一实施例中，培养室根据待生长的细胞管路调节气体混合、温度和湿度水平。在一些实施例中，端口705可以附着到环境调节装置，该环境调节装置管理细胞培养容器内的气态环境的温度、湿度、充氧、气体混合和其他这样的参数。可以形成无菌盖以匹配任何细胞培养容器，以便用于手动细胞培养的任何培养容器都可以与系统集成。

[0135] 图8示出了根据一个实施例的细胞培养容器盖的横截面图。将细胞培养容器盖803拧到细胞培养容器801的嘴上，使得细胞培养容器盖803的螺纹与细胞培养容器801的嘴的螺纹啮合。在该示例实施例中，细胞培养盖803具有液体端口807和气体端口811。液体通道809与液体端口807螺纹啮合。气体过滤器805与气体端口811螺纹啮合。气体过滤器805可允许气体进出细胞培养容器，同时阻止任何微生物或病原体从外部进入细胞培养容器。在一个实施例中，气体过滤器805是0.22微米的过滤器。

[0136] 图9示出了根据一个实施例的使用具有单端口泵的自动细胞培养系统将液体从第一容器转移到第二容器的方法的步骤。在该示例中，自动细胞培养系统具有单端口泵，例如如上所述的注射器型泵，或具有将保持容器附着到一个端口的两端口泵。该方法可用于将液体从任何容器转移到另一容器。例如，第一容器可以是细胞培养容器，而第二容器可以是废物容器。在另一个例子中，第一容器可以是新鲜细胞生长培养基的容器，而第二容器可以是细胞培养容器。

[0137] 在图9中，在步骤901，主端口具有或者通过保持容器联接到单端口泵或者通过保持容器联接到两端口泵的多端口阀，并且被配置为选择与第一容器流体连通的可选端口。在步骤902，致动单端口泵，使得流体从第一容器中抽出并进入单端口泵的储液器中，或者类似地，致动双口泵，以使得流体被吸入保持容器中。接下来，在步骤903，将多端口阀被配置为选择与第二容器流体连通的可选端口。然后，在步骤904，通过所配置的多端口阀，将流体从单端口泵的储液器中泵出，或者类似地由双端口泵从保持容器中泵出，并进入第二容器。

[0138] 自动细胞培养系统的一些实施例可以使用两端口泵，其具有流体地连接到每个端口三维多端口阀。两端口泵可以是单向的，也可以是双向的。两端口泵不需要像单端口泵那样将液体转移到保持储液器中，而是可以直接从一个容器泵送到另一个容器。图10示出了根据一个实施例的使用具有双端口泵的自动细胞培养系统将液体从第一容器转移到第二容器的方法的步骤。在该示例中，双端口泵的第一端口流体地连接到第一多端口阀的主端口，并且双端口泵的第二端口流体地连接到第二多端口阀的主端口。在步骤1001，第一多端口阀被配置为选择与第一容器流体连通的可选端口。在步骤1002，第二多端口阀被配置为

选择与第二容器流体连通的可选端口。最终，在步骤1003，双端口泵被致动以沿第一端口的方向泵送至第二端口，使得来自第一容器的液体被泵送到第二容器中。

[0139] 对于本文公开的任何实施例，取决于自动细胞培养系统是配置有单端口泵还是两端口泵，简单提及从第一容器泵送到第二容器可以替代合适的方法。自动细胞培养系统的一些实施例还可以在一个系统中组合两端口泵和单端口泵，使得一个泵送步骤可以使用一种类型的泵，而另一个泵送步骤可以使用另一种类型的泵。

[0140] 在一些实施例中，取决于观察到的细胞状况，例如，如果观察到干细胞的分化迹象，则可以将来自不同来源的培养基喂入细胞。在一个实施例中，方法的第一步是观察细胞的状况，例如干细胞中的分化迹象。第一步可以由显微镜、摄像头或其他测量装置执行。该方法的第二步是根据细胞状况选择合适的培养基来源。该方法的第三步是致动单端口泵或两端口泵系统，以将培养基从选定的培养基源转移到容纳细胞的容器中。

[0141] 在一些实施例中，自动细胞培养系统包括显微镜，该显微镜可以移动以使自动细胞培养系统的任何细胞培养容器的内容物成像。在一些示例中，显微镜可以被安装在能够将显微镜移动到细胞培养容器的机械系统上，该机械系统例如是二维或三维机架机构或铰接机械臂机构。在一些实施例中，就静止显微镜而言，当自动细胞培养系统移动以定位单个细胞培养容器时，显微镜可以保持静止。在一些实施例中，显微镜和移动组件可以被包含在自动细胞培养系统的基础壳体内，从而可以从它们的底侧对细胞培养容器成像。在这样的实施例中，保持细胞培养容器的可移除托盘可以在细胞培养容器下方具有透明的窗口或切口，以允许显微镜对其中包含的细胞进行成像。在一些实施例中，可调节和可控制的光源被放置在细胞培养容器的与显微镜相反的一侧上，以为显微镜提供光源。例如，类似于显微镜，光源可以安装在机械系统上，该机械系统能够根据需要将光源移动到任何细胞培养容器。在一些实施例中，可以将静止光源放置在自动细胞培养系统的一侧上，使得每个细胞培养容器被充分照明。

[0142] 自动细胞培养系统也可以包括其他成像装置。例如，自动细胞培养系统可以包括一个或多个摄像头或成对的LED和光传感器，以对细胞培养容器的内容物成像。这种类型的成像仪可用于测量和监测细胞培养容器的宏观视觉特性。例如，彩色摄像头或成对的LED和光传感器可用于监测细胞培养容器中内容物的颜色，该容器中装有基于颜色的pH指示剂(如酚红)，该pH指示剂可以确定细胞培养容器的内容物的pH。在一个实施例中，每个细胞培养容器保持器可包括摄像头以使细胞培养容器的内容物成像。在另一个实施例中，单个摄像头可以以与显微镜可能移动的相同或相似的方式机械地移动到每个细胞培养容器，以对每个细胞培养容器成像。在一个实施例中，LED和光传感器可以以与显微镜可能移动的相同或相似的方式机械地移动到每个细胞培养容器，以监测细胞培养容器的颜色。

[0143] 在一些示例实施例中，一个或多个托盘外装置可以与自动细胞培养系统对接。例如，自动细胞计数仪可以流体地连接到多端口阀的可选端口，使得细胞培养容器的内容物的样本可以被输送到自动细胞计数仪。在一些实施例中，自动细胞计数仪可以由控制器控制，使得利用自动细胞计数仪计数细胞的整个过程由自动细胞培养系统自动化。作为进一步的示例，细胞计数室可以流体地连接到多端口阀的可选端口，使得细胞培养容器的内容物的样本可以被输送到细胞计数室。显微镜可以使细胞计数室成像以计数细胞计数室中的细胞。作为进一步的示例，外部腔室可以流体地连接到多端口阀的可选端口，使得细胞培养

容器的内容物的样本可以被输送到外部腔室。LED和光传感器可以用于测量外部腔室中溶液的浑浊度。作为进一步的示例，为了采集细胞样本，可以将采样容器无菌地连接到多端口阀上的端口，使得可以将细胞培养容器的内容物的样本输送至该容器，然后可以使该容器无菌地断开连接并取走细胞。

[0144] 自动细胞培养系统的某些操作可能需要各种支持方法或程序。例如，在将液体泵送通过管路之前，可能需要对流体管路或泵进行灌注。例如，从一瓶新生长培养基到多端口阀的流体管路可能需要先灌注，然后再将新生长培养基泵送到细胞培养容器中。为此，可以将少量新生长培养基从新生长培养基瓶中泵送到废液瓶中，以确保管路中没有气穴。

[0145] 同样，可能需要定期清洁或冲洗管路、泵或阀，以移除污染物。这可以通过将洗涤液泵送过管路、泵或阀一段时间或直到管路、泵或阀被充分冲洗来完成。

[0146] 图11示出了用于粘附细胞管路维持的方法的步骤。在步骤1101，将容器中的用过的细胞培养生长培养基泵出容器并进入废物容器。在步骤1102，将确定量的新细胞培养生长培养基泵入容器。

[0147] 图12示出了通过传代到新的细胞培养容器来维持或扩展粘附细胞管路的方法的步骤。与结合图11讨论的方法相反，这里将细胞培养容器的粘附细胞转移到新容器中。在步骤1201，将容器中的细胞培养生长培养基泵出容器并进入废物容器。然后，在步骤1202中，将洗涤溶液泵入容器中，并且在步骤1203中，可以可选地搅拌容器。接下来，在步骤1204中将洗涤溶液从容器中泵出并进入废物容器。

[0148] 在步骤1205，将解离试剂泵入容器。解离试剂的一个例子是胰蛋白酶。解离试剂用于重悬粘附在细胞培养容器壁上的细胞。取决于所培养的细胞和所用的解离试剂，可以轻轻地搅拌细胞培养容器，以帮助从细胞培养容器壁分离粘附的细胞。然后，自动细胞培养系统根据要培养的细胞和所用的解离试剂在步骤1206等待可配置的时间。在一个替代实施例中，自动细胞培养系统用显微镜动态监测细胞与容器的解离，以确定解离量何时达到阈值。在步骤1206中的等待期间可以可选地搅拌容器。在步骤1207，可选地，对细胞成像以观察粘附细胞的解离。如果细胞未充分分离，则自动细胞培养系统可能会等待额外的时间。一旦粘附细胞与细胞培养容器的壁充分分离，就可以将解离试剂抑制剂或中和剂泵入细胞培养容器中以停止解离试剂的作用。在步骤1208，可任选地将细胞培养容器的内容物从自动细胞培养系统中移出，并在离心机内旋转以将细胞与细胞培养容器的液体内容物分离，然后再悬浮。可以在步骤1209对细胞计数，以确定细胞总数或细胞密度和存活率百分比。在步骤1210，将部分细胞转移到新的细胞培养容器中。然后，在步骤1211，将确定量的新生长培养基泵入新容器。如果将自动细胞培养系统配置为仅维持细胞管路，则可以将原始细胞培养容器与系统分离并丢弃，使得只有新的容器保留在生长细胞的系统中。如果将自动细胞培养系统配置为扩展细胞管路，则可以保留原始容器，并向其中添加一定比例的新生长培养基，以使原始细胞和新细胞培养容器都保留在生长细胞的系统中。尽管在使用单个新容器的前提下进行了描述，但是应当理解，该过程可以扩展到任意数量的容器，使得单个原始容器可以在任意数量的新容器之间分配。

[0149] 图13示出了具有任选传代的悬浮细胞管路维持方法的步骤。在步骤1301，可以轻轻地搅拌细胞培养容器，以将细胞均匀地分布在容器中的生长培养基中。接下来，在步骤1302，对容器内的细胞计数，并在步骤1303，基于细胞计数或细胞密度确定最佳量的新生长

培养基。在步骤1304，确定在添加确定量的新生长培养基之后细胞培养容器的最终液体体积。每当程序将液体添加到细胞培养容器中时，添加的液体量都会被记录并由控制器计算。以这种方式，控制器维持每个细胞培养容器中液体量的当前值。在步骤1305，将细胞培养容器的所估计的最终液体体积与所使用的特定细胞培养容器的已配置的最大体积进行比较。例如，容器的总体积不能超过容器的总容量。在一些实施例中，阈值最大体积可以显着低于容器的总体积。如果所估计的最终液体体积低于已配置的阈值，则在步骤1306，将确定量的新培养基添加到容器中。如果所估计的最终液体体积大于已配置的阈值，则自动细胞培养系统可以将细胞培养容器的内容物分成两个或多个细胞培养容器，以容纳所估计的最终液体体积。在该示例方法中，细胞培养容器(现在称为第一细胞培养容器)的内容物将在第一细胞培养容器和另一第二细胞培养容器之间分配。在步骤1307，可以将第一细胞培养容器的一部分内容物转移到第二细胞培养容器中。第一和第二细胞培养容器的内容物的比例由控制器记录。然后，在步骤1308中，与第一和第二细胞培养容器中的每个包含的最终液体量成比例地将适量的新细胞培养生长培养基添加至第一和第二细胞培养容器中的每个。例如，如果在第一细胞培养容器和第二细胞培养容器之间均匀地分配第一细胞培养容器的流体含量，则新培养基将类似地在第一和第二细胞培养容器之间均等地分配。

[0150] 图14示出了用于悬浮细胞管路扩展的方法的步骤。悬浮细胞管路扩展的方法与悬浮细胞管路维持的方法类似，但是在步骤1407，即使总体积保持在细胞培养容器的总体积阈值以下，容器的内容物也可以转移到新的细胞培养容器中。也就是说，可以在适当的情况下而不是仅响应于细胞培养容器中的体积用完，而将细胞转移到新的细胞培养容器中以促进细胞的生长。

[0151] 图15示出了一计算机系统的示例性机器，在其中可以执行用于使该机器执行本文所讨论的方法中的任何一个或多个的一组指令。在替代实施方式中，该机器可以连接(例如联网)到LAN、内联网、外联网和/或因特网中的其他机器。该机器可以在客户端-服务器网络环境中以服务器或客户端机器的身份，作为对等(或分布式)网络环境中的对等机器运行，也可以作为云计算基础架构或环境中的服务器或客户端机器运行。

[0152] 机器可以是个人计算机(PC)、平板电脑、机顶盒(STB)、个人数字助理(PDA)、蜂窝电话、Web设备、服务器、网络路由器、交换机或桥接器或能够(顺序或其他方式)执行一组指令的机器，这些指令指定该机器要采取的动作。此外，虽然示出了单个机器，但是术语“机器”也应被理解为包括机器的任何集合，这些机器单独地或共同地执行一组(或多组)指令以执行本文讨论的任何一个或多个方法。

[0153] 示例性计算机系统1500包括处理装置1502、主存储器1504(例如只读存储器(ROM)、闪存、诸如同步DRAM(SDRAM)或Rambus DRAM(RDRAM)之类的动态随机存取存储器(DRAM)等)、静态存储器1506(例如闪存、静态随机存取存储器(SRAM)等)和数据存储装置1518，它们经由总线1530彼此通信。

[0154] 处理装置1502代表一个或多个通用处理装置，例如微处理器、中央处理单元等。更具体地说，处理装置可以是复杂指令集计算(CISC)微处理器、精简指令集计算(RISC)微处理器、超长指令字(VLIW)微处理器或者是实现其他指令集的处理器或者是实现指令集组合的处理器。处理装置1502还可以是一个或多个专用处理装置，例如专用集成电路(ASIC)、现场可编程门阵列(FPGA)、数字信号处理器(DSP)、网络处理器等。处理装置1502被配置为执

行指令1526,以执行本文讨论的操作和步骤。

[0155] 计算机系统1500可以还包括网络接口装置1508,以通过网络1520进行通信。计算机系统1500还可包括视频显示单元1510(例如液晶示出器(LCD)或阴极射线管(CRT))、字母数字输入装置1512(例如键盘)、光标控制装置1515(例如鼠标)、图形处理单元1522、信号产生装置1516(例如扬声器)、图形处理单元1522、视频处理单元1528和音频处理单元1532。

[0156] 数据存储装置1518可以包括机器可读存储介质1524(也称为计算机可读介质),在其上存储体现本文描述的方法或功能中的任何一个或多个的一组或多组指令或软件1526。在计算机系统1500执行指令1526的过程中,指令1526也可以全部或至少部分地驻留在主存储器1504内和/或处理装置1502内,主存储器1504和处理装置1502也构成机器可读存储介质。

[0157] 在一个实施例中,指令1526包括用于实现与装置的部件相对应的功能的指令,以执行本文的公开。虽然在示例性实施方式中将机器可读存储介质1524示为单个介质,但是术语“机器可读存储介质”应被认为包括单个介质或多个介质(例如集中式或分布式数据库和/或关联的缓存和服务器)来存储一组或多组指令。术语“机器可读存储介质”也应被认为包括能够存储或编码一组指令以供机器执行并且使机器执行本公开的任何一个或多个方法的任何介质。因此,术语“机器可读存储介质”应被认为包括但不限于固态存储器、光学介质和磁性介质。

[0158] 图16A-16C示出了根据另一个实施例的自动细胞培养系统的示意图。该示例性自动细胞培养系统1600包括消耗性或一次性的细胞培养托盘组件1601(在本文中也称为“托盘组件”,见图16A)和可重复使用的基础单元1620(见图16B)。一次性托盘组件1601包括以下描述的各种部件,其中一些部件预先组装在托盘组件1601上(或与托盘组件1601一起组装),并封装在保护外套内,以将部件保持在无菌状态下。在将托盘组件1601用于细胞培养程序之前,可以在无菌环境(例如层流罩)内将托盘组件1601的某些部件添加到托盘组件1601中。当已经组装好托盘组件1601并准备使用时,托盘组件1601可以如本文更详细地描述那样地被联接到基础单元1620。

[0159] 如图16A所示,托盘组件1601包括托盘1602,如本文所述,托盘1602可以可移除地联接到基础单元1620。在一些实施例中,托盘1602可包括一个或多个透明或切口部分,使得可从托盘1602的下方看到放置在托盘1602的顶表面上的物体。例如,如下面更详细地描述那样,细胞培养系统1600可以可选地包括成像装置和/或其他传感器,当托盘组件1601联接到基础单元1620上时,该成像装置和/或其他传感器被布置在基础单元1620中并且在托盘1602下方。如在下面更详细地描述,透明部分或切口可允许通过透明部分或切口获得图像和/或其他数据,例如联接到托盘1602的细胞培养容器的内容物。在一些实施例中,托盘组件1601可包括图16A所示的细胞计数芯片1617。细胞计数芯片1617还可以包括底部透明部分,并且可以用于获得关于如下所述的细胞培养容器的内容物的信息。在一些实施例中,细胞计数芯片1617可以联接到或安装在基础单元1620内,而不是预先组装在托盘组件1601上。

[0160] 托盘组件1601还包括一个或多个联接器1603,该联接器可用于保持细胞培养容器或箱。托盘1602可以可选地包括保持器1604,其可以用于将试剂容器1605和废物容器1606可移除地联接至托盘1602(例如,以在运输、初始设置等期间固定容器)。尽管示出了两个联

接器1603，但是在其他实施例中，可能仅存在一个或多个两个联接器1603。例如，在一些实施例中，托盘组件可以被配置为仅支撑一个细胞培养容器，因此仅包括单个联接器1603，其将细胞培养容器保持在托盘上的固定位置。类似地，尽管仅示出了废物容器1606和试剂容器1605，但是在替代实施例中，可以存在多个废物容器和试剂容器。此外，尽管图16A示出了废物容器1606和试剂容器1605作为托盘组件1601的一部分，但在其他实施例中，废物容器1606和/或试剂容器1605可以是自动细胞培养系统1600内在使用期间不联接到托盘1602的独立部件。例如，在一些实施例中，试剂容器1605可用于容纳细胞培养基，并可被放置在自动细胞培养系统1600的冷冻部分(未示出)或另一冷冻位置中。联接器1603和保持器1604可以是附着到托盘1602的单独部件，也可以是与托盘1602成一体或整体形成的部件。例如，在一些实施例中，联接器1603和/或保持器可包括可变形支架、可移动销或任何其他合适的结构以将容器联接至托盘1602。在一些实施例中，托盘组件1602可以可选地包括手柄1614，用户可以使用手柄1614来移动和携带托盘组件1602。手柄1614可以是与托盘1602分开的部件，或者与托盘1602成一体或整体形成。在一些实施例中，托盘组件1601可以不包括保持器1604。在一些实施例中，尽管未示出，但是托盘组件1601可以与一个或多个细胞培养容器预先组装在一起。

[0161] 托盘组件1601还包括多端口阀1607和一个或多个容器盖1608(图16A示出了两个容器盖1608)。容器盖1608可以通过一次性包装安装件(图16A-16C中未示出)联接到托盘1602。每个盖1608均被配置为如下所述地联接到不同的细胞培养容器。在该示例实施例中，存在两个盖1608，但是应当理解，可以提供不同数量的盖1608以容纳不同数量的细胞培养容器。每个盖1608可包括液体交换端口(在本文中也称为“流体端口”)和气体交换端口(在图16A至图16C中均未示出)。如图所示，每个流体端口通过管道联接到多端口阀1607的选定端口(参见图16A中的管道A、B、C和D)。气体交换端口可允许气体从其所联接到的细胞培养容器中转移出来。例如，在一些实施例中，盖1608可类似于本文所示和所述的细胞培养容器盖803或盖2408。例如，盖1608可以包括气体过滤器，该气体过滤器阻止微生物和/或污染物进入细胞培养容器，从而允许经由盖1608进行细胞培养和流体转移，同时维护在其中具有其他容器(例如试剂容器1605、废物容器1606或其他容器)的封闭(和/或无菌)系统。在一些实施例中，托盘组件可以可选地包括分别联接到试剂容器1603和废物容器1606的盖1609和1610。盖1609和/或盖1610可以在结构和功能上类似于盖1608和/或细胞培养容器盖803。

[0162] 多端口阀1607可包括与以上针对先前实施例描述的多端口阀(例如，本文所述的多端口阀600或多端口阀2407)相同或相似的部件，并且以相同或相似的方式起作用。多端口阀1607可包括：主端口，其被配置为与基础单元的流体泵1613联接(在下文中描述，并在图16B和16C中示出)；以及多个可选端口，其可流体地联接到本文所述的细胞培养组件1600的盖1608、1609、1610和/或其他部件的液体交换端口。例如，可选端口中的一个端口可以无菌地和/或流体地联接到第一盖1608的第一液体交换端口，并且第二可选端口可以无菌地和/或流体地联接到第二盖1608的第二液体交换端口。在一些实施例中，多端口阀1607的第三端口可以联接至试剂容器1605的液体交换端口，第四端口可以联接至废物容器1606的液体交换端口，而第五端口可以联接至细胞收集容器的液体交换端口(图16A-16C中未示出)。多端口阀1607可以联接到各种其他部件，例如，细胞计数芯片、细胞收集容器、各种试剂和酶容器等。在图59中提供了示出多端口阀的一些示例性联接器的示例性系统示意图。以这

种方式，多端口阀1607当被致动时，可以促进自动细胞培养系统1600内的各种容器之间的流体交换。例如，如本文所述，可致动多端口阀1607以促进向细胞培养容器中添加细胞培养基或试剂，从细胞培养容器中取出细胞(例如，细胞传代或细胞收集)，或与细胞培养有关的任何其他液体移动。

[0163] 多端口阀1607可以预先组装并联接到托盘组件1601上的盖1608、1609、1610上，并封闭在保护外套1615内。这种布置允许最终用户在保护外套内容纳预先包装好的托盘组件1601。在一些实施例中，托盘组件1601可以在放置在保护外套中之前被灭菌。然后，如本文所述，用户可以将期望的细胞、试剂、细胞培养基等装载到容器中，并且可以在无菌环境中将预连接的盖联接到容器。然后，托盘组件1601可以被联接到基础单元并且被移动到培养环境中，在此环境中可以进行流体交换以确保如本文所述那样的期望细胞培养。

[0164] 多端口阀1607被配置为接合基础单元1620的阀致动器1621。在一些实施例中，多端口阀1607可包括安装部分1616，该安装部分1616被配置为匹配地联接至基础单元1620的阀连接器1622。例如，安装部分1616可以具有使得其可以以拼图状方式联接到阀连接器1622的形状。下面参考特定实施例描述这种安装部分和阀连接器的示例。如图16B和图16C所示，当多端口阀1607接合到基础单元1620的阀致动器1621时，阀致动器1621可以致动多端口阀1607以移动到所选端口，以允许选择性地将流体移动进出托盘组件1601的各种容器或和细胞培养容器(如下所述)。在一些实施例中，多端口阀1607可以联接至阀致动器1621，同时保持联接至托盘1602。例如，联接到阀致动器1621的阀连接器(未示出)可以布置在基础单元1620下方，其中托盘组件1602可移除地联接到基础单元1620(例如，类似于本文所述的基础单元301或基础单元2120)。在一些实施例中，多端口阀1607可以从托盘1602移除(同时保持联接至盖，从而保持封闭的系统)，并且附着到基础单元1620的配合阀连接器1622，例如，如图16B和16C所示。图16B示出了未连接多端口阀1607的连接器1622，而图16C示出了联接至其的多端口阀1607。换句话说，多端口阀1607可以与托盘1602的配合安装底座1618(见图16C)分离，并附着到基础单元1620的阀连接器1622上。如上所述，阀1607的安装部分1616被成形为可配合地接合安装底座1618并且可配合地接合基础单元1620的阀连接器1622，以确保在托盘组件1601和基础单元1620内的适当定位和对准。多端口阀1607的这种重新定位可以在盖1608、1609、1610保持无菌地联接到多端口阀1607的情况下完成。从托盘1602移除阀1607允许阀1607和阀致动器1621之间的接口是静止的，这非常适合那些包括搅拌器以使托盘1602相对于基础单元1620移动的实施例。类似地，通过将阀1607直接联接到基础单元1620，阀1607和阀致动器1621之间的接口不会由于托盘1601和基础单元1620之间的相对移动而中断。

[0165] 在图16A中也示出了可选泵保持器1611，其可用于保持端口连接器1612流体地联接到多端口阀1607的主端口。在准备用于细胞培养程序的托盘组件1601的过程中，该端口用于将流体泵1613联接到托盘流体装置1602。如本文所述，可以使用流体泵1613在细胞培养系统1600中产生流体移动。流体泵1613可以是在细胞培养系统1600内产生压力和/或流动的任何合适的泵。例如，流体泵1613可以是包括活塞杆和注射器主体的注射器。注射器只是可以在细胞培养系统1600中使用的一种流体泵的一个例子。可以使用各种其他容积式流体泵，例如蠕动泵。在一些实施例中，泵可以是单端口泵，而在其他实施例中，泵可以是如本文所述的两端口泵。当使用注射器作为泵1613时，可以在细胞培养程序之前在无菌环境中

将其联接到多端口阀1607和可选的注射器保持器1611。

[0166] 基础单元1620(参见图16B和图16C)包括壳体1623,该壳体支撑基础单元1620的各种部件并且可以限定(或包括)容纳部分1624以将托盘组件1601容纳并可移除地联接到其上。在一些实施例中,容纳部分1624可以包括开口,托盘组件1601可以放置在开口中并且由托盘支撑件(未示出)支撑。在一些实施例中,托盘组件1601由基础单元1620的支撑部分支撑,使得托盘组件1601升高到基础单元1620的顶表面上方。在一些实施例中,托盘组件1601至少部分地通过与基础单元1620的搅拌器(下文描述)接合而被支撑。在一些实施例中,托盘组件1601可以可移除地联接至可联接到基础单元1620的壳体1623的单独支撑构件。基础单元1620还可以包括一个或多个透明部分或与托盘1602的透明部分相对应的开口部分,使得可以获得与细胞培养容器的内容物相关联的图像和/或其他传感器数据。

[0167] 基础单元1620包括上述阀连接器1622和阀致动器1621,并且还包括流体泵部分1627和泵致动器1626。泵致动器1626可以例如至少部分地布置在由壳体1623限定的开口1625内。如上所述,在一些实施例中,流体泵1613可以是注射器或其他类型的容积式流体泵,其流体地联接至多端口阀1607,然后联接至基础单元1620的流体泵部分1627。在其中注射器是流体泵1613的一些实施例中,流体泵部分1627可包括保持器(图16A-16C中未示出),其可用于将注射器1613保持并支撑在壳体1623上。保持器可以是单独的部件,也可以是与壳体1623成一体或整体形成的部件。流体泵1613可以流体地联接到多端口阀1607的主端口。在该示例实施例中,如图16C中所示(示出了联接到基础单元1620的托盘组件1601),多端口阀1607被示为与托盘组件1601分离并联接到阀连接器1622,并且流体泵1613通过管道E联接到主端口。流体泵1613可在泵体内(图16B和16C中未示出)包括可移动构件。在系统1600操作期间,流体泵1613的可移动构件(例如柱塞、转子)可被致动以引起吸力以将流体带入泵体,并且可致动可移动构件以如以上针对先前实施例所述那样将流体推出泵体。

[0168] 在一些实施例中,基础单元1620还可包括搅拌器1628。搅拌器1628可包括例如导轨摇动器,其以圆形或半圆形运动来移动托盘1602。搅拌器1628可以被配置为相对于壳体1623如以上针对先前实施例所述那样搅拌可移除托盘组件1601。搅拌器1628可以以摇摆运动、振动运动、圆形旋流运动或在细胞培养中有用的其他运动来搅拌托盘1602。在一些实施例中,单个细胞培养容器/箱可通过如前所述在细胞培养容器和可移除托盘组件1601之间移位的独立搅拌器独立地搅拌。在一些实施例中,可以不包括搅拌器。

[0169] 在一些实施例中,基础单元1620还可以可选地包括一个或多个传感器1629(图16B和16C中仅示出一个)和电子控制系统1630,以控制细胞培养系统1600的任何部件(例如阀致动器1621、泵致动器1626)的操作。电子控制系统1630可以可选地结合在远程计算系统内,联接到远程计算系统或由远程计算系统提供,例如在云计算环境内。在一些实施例中,一个或多个传感器1629可被安装到装置上,以允许一个或多个传感器相对于基础单元1620的壳体1623可移动。下面参考图32-34描述这种实施例的示例。传感器1629可以包括例如一个或多个成像装置、显微镜、彩色监视器或本文所述的任何其他类型的传感器。传感器可用于抓取图像或其他类型的输出,这些输出或其他类型的输出可用于确定获取有关细胞培养容器(例如1647、1648)中内容物的信息,例如用以在细胞培养程序中确定在容器内的细胞(例如悬浮细胞)数量的内容物密度,或在例如粘附细胞的情况下的汇聚百分比(即容器区域被细胞覆盖的百分比)。在一些实施例中,传感器1629可用于经由细胞计数芯片1617抓取

细胞培养容器的内容物的样本部分的图像和/或其他类型的输出。例如，可以将细胞培养容器内的流体混合物的样本提取到细胞计数芯片1617中，并且可以将传感器1629移动到与细胞计数芯片1617对准的位置，并用于成像或以其他方式收集与细胞计数芯片1617上的样本流体混合物相关联的信息。在一些实施例中，传感器1629可以可操作地联接到电子控制系统1630或结合在电子控制系统1630内。

[0170] 如上所述，在一些实施例中，还可以提供可以与例如成像装置结合起来使用的灯或光源1682(参见图16B和16C)。在一些实施例中，灯可以相对于基础单元1620的壳体移动。例如，可以将光源在系统的托盘组件1601上方安装在可移动多轴机架上，该机架允许将光源控制成移动到与显微镜在基础单元内相同的位置。在一些实施例中，光源可以可操作地联接到与成像装置相同的机架，使得成像装置和光源可以一起移动。在一些实施例中，系统1600可以包括一个或多个摄像头或成对的LED和光传感器以对细胞培养容器的内容物成像。

[0171] 在一些实施例中，传感器1629可包括阀位置传感器，该阀位置传感器被配置为产生与阀致动器的旋转位置相关联的阀位置信号。以此方式，阀位置传感器可以检测到哪个可选端口流体地联接到主端口(例如流体泵1613)。在一些实施例中，传感器1629可以包括泵位置传感器，该泵位置传感器被配置为产生与泵的运动相关联的泵位置信号。以这种方式，泵位置传感器可以指示泵的行程和/或由泵移动的流体的体积。如本文所述，电子控制系统1630可以基于泵位置信号确定在细胞培养容器之一内(或被添加到其中)的流体的估计量。

[0172] 图17是可用于控制细胞培养系统的操作的电子控制系统1630的示意图。提供电子控制系统1630的部件和架构作为一个示例，并且在一些实施例中，电子控制系统1630(或本文描述的任何电子控制系统)可以包括与图17所示的部件不同的部件。而且，在一些实施例中，基础单元和/或细胞培养组件不需要包括如图17所示的电子控制系统。例如，在一些实施例中，基础单元1620(或本文描述的任何基础单元可包括本文描述的计算机系统1500)。在其他实施例中，基础单元1620不需要包括电子控制系统。

[0173] 如图17所示，电子控制系统1630包括一个或多个处理器1631、一个或多个存储器部件1632、无线电装置1633和各种模块，诸如致动模块1634、搅拌模块1635、流体流动模块1636、阀模块1637、泵模块1638、测量模块1641(也称为细胞传感器模块)和/或网络模块1640。虽然图17示出了如上所述那样处于基础单元1620内的电子控制系统1630，但电子控制系统1630或其部分可以布置在基础单元1620的外部(例如在云计算环境内)。电子控制系统1630可以通过例如致动泵致动器1626和阀致动器1621来自动控制流体流动进出各种容器。电子控制系统1630还可以自动控制搅拌器1628、传感器1629和阀致动器1621的致动。流体泵1613、阀致动器1621的操作和致动，多端口阀1607上的端口的选择等可以与以上针对先前实施例描述的这些部件的操作相同或相似。如以上针对先前实施例所述，在操作中，流体泵、多端口阀的阀、容器和细胞培养容器的组合可用于将液体转移至细胞培养容器和箱或将液体从细胞培养容器和箱中转出。

[0174] 在准备细胞培养程序期间，可以将托盘组件1601放置在无菌环境(例如层流罩)中，并且可以取出外套1615。可以在无菌环境(例如流罩)中准备细胞培养容器或箱1617、1618(例如，将细胞和试剂添加到容器中)，固定到盖1608上，并放置在托盘1602上的联接器

1603内。细胞培养容器1617、1618可以是任何已知类型的细胞培养容器，例如，如以上针对先前实施例所述的培养瓶或培养皿。废物容器1606和试剂容器1605可以以直立的方式放置在保持器1604内。在其他实施例中，废物容器1606和/或试剂容器1605可以放置在任何合适的位置，以便在细胞培养系统1600的其他位置内传输。

[0175] 然后，可以将托盘组件1601如图16C所示那样联接到基础单元1620。在该实施例中，多端口阀1607从托盘组件1601脱开并匹配地联接到阀致动器1621，同时保持流体地联接到各种盖1608、1609、1610。流体泵1613可以经由一段管道E流体地联接到多端口阀1607。如上所述，在使用注射器作为流体泵1613的情况下，可以在无菌环境中将注射器联接到多端口阀1607内，并在将托盘组件1601联接到基础单元1620之前联接到托盘1602。然后，可以将注射器1613移动至基础单元1620的保持器(未示出)并联接至泵致动器1626，同时保持经由管道流体地联接至多端口阀1607。废物容器1606和试剂容器1605可以从托盘1602中移除，并且例如放置在托盘1602旁边或附近的位置，和/或放置在培养器或冰箱内。下面参考图21-30描述准备使用的细胞培养系统1600的方法的更详细说明。托盘组件1601可以在无菌环境内或在无菌环境外联接至基础单元1620。可以将细胞培养系统(具有联接到基础单元1620的托盘组件1601)放置于准备用于细胞培养程序的培养器中。在一些实施例中，托盘组件1601可以联接到培养器内的基础单元1620。

[0176] 本文所述的任何基础单元和/或托盘组件可用于执行本文所述的任何计算机实现的方法。换句话说，本文描述的任何基础单元和/或托盘组件可包括电子控制系统(或与之对接)，以促进自动(或半自动)培养细胞的方法。如图17所示，电子计算机系统1630可以通过例如服务平台1642和细胞培养应用程序(即APP)1644经由网络1646(例如因特网)与其他远程计算装置(例如计算装置1643)通信。除此而外或替代地，电子控制系统1630还可以通过直接连接件(例如连接到基础单元1620的USB端口的线缆)与远程计算装置通信。结合细胞培养系统1600描述的部件、模块和/或功能可以被包括在本文描述的任何细胞培养系统内。例如，尽管未示出，但是细胞培养系统200、300和400可以包括与电子控制系统1630相似或相同的电子控制系统。此外，尽管将细胞培养系统1600示出并描述为仅包括一个连接的计算装置1643，但是在其他实施例中，细胞培养系统1600(以及本文所述的任何细胞培养系统)可以包括任意数量的任何连接的远程计算装置。

[0177] 服务平台1642可以是被配置为经由网络1646与远程计算装置1643和/或细胞培养系统1600的任何其他部分(例如未示出的呼叫中心接口、其他远程计算装置等)通信的任何合适的计算机实现的接口和/或计算实体，例如服务器或个人计算机。更具体地说，服务平台1642可以从细胞培养系统1600内的装置(例如基础单元或远程计算装置)接收信息，并对该信息进行操控并对细胞培养系统1600内的任何其他装置产生信息。例如，在一些实施例中，与托盘组件1601相关联的细胞密度或细胞汇聚信息可以从基础单元1620传输到远程计算装置1643。远程计算装置1643可以经由细胞培养应用程序1644为用户产生通知，并且可以响应于这样的通知从用户处接收输入。然后，远程计算装置1643可以将输入(或指令)传输到服务平台1642。基于用户输入，服务平台1642可以将指令传输到基础单元1620，基础单元1620然后可以执行指令以执行期望的任务(例如细胞传代)。以这种方式，服务平台1642可以控制和/或管理某些指令、通知和/或特征。类似地，以这种方式，服务平台1642可以用作细胞培养系统1600的“后端”。

[0178] 网络1646可以是微微网、因特网、内联网、局域网(LAN)、广域网(WAN)、虚拟网络、电信网络、任何其他合适的通信系统和/或这些网络的组合。网络1646可以被实现为有线和/或无线网络。基础单元1620和远程计算装置1643可以通过任何合适的机制和/或通过任何协议联接到网络(或与网络连接)。例如,在一些实施例中,基础单元1620可以经由LTE直接协议或任何其他合适的协议(例如基于宽带技术的IEEE 802.11ac标准的5G移动无线标准)与网络1646、远程计算装置1643和/或服务平台1642直接通信。

[0179] 尽管图17标识了基础单元1620,但是电子控制系统1630可以被结合到本文所述的任何基础单元中(或与其一起使用)。如上所述,基础单元1620包括或附着到电子控制系统1630。例如,在一些实施例中,电子控制系统1630可以联接到壳体1623和/或处于基础单元1620的壳体1623和/或任何其他部分中。类似地,电子控制系统1630可以集成在基础单元1620内。然而,在其他实施例中,电子控制系统1630可以与基础单元1620分离但可操作地联接到基础单元1620(例如无线地或经由有线连接)。尽管电子控制系统1630被示为包括一个或多个处理器1631、一个或多个存储器部件1632、无线电装置1633和各种模块,诸如致动模块1634、搅拌模块1635、流体流动模块1636、阀模块1637、泵模块1638、测量模块和/或网络模块1640,但在其他实施例中,电子电路系统不需要包括这些模块中的全部(或任何一个),并且可以包括本文描述的任何其他模块。例如,在一些实施例中,电子控制系统可以仅包括流动模块,并且被配置为执行与之相关联的细胞传代和流动方法,并且不需要包括例如搅拌模块。

[0180] 处理器1631以及本文描述的任何处理器可以是用于执行本文描述的方法的任何合适的处理器。在一些实施例中,处理器1631可以被配置为运行和/或执行与细胞培养系统1600相关联的应用模块、过程和/或功能。例如,处理器1631可以被配置为运行和/或执行致动模块1634、搅拌模块1635和/或网络模块1640和/或本文描述的任何其他模块,并执行与之相关联的方法。处理器1631可以是例如现场可编程门阵列(FPGA)、专用集成电路(ASIC)、数字信号处理器(DSP)等。处理器1631可以被配置为从诸如存储器1632之类的存储器中检索数据和/或向其中写入数据。如本文所述,在一些实施例中,处理器1631可以与无线电装置1633协同工作和/或执行来自代码的指令以提供信号以经由诸如网络1646之类的网络将电子控制系统1630通信地联接至计算装置1643(例如经由无线通信)和/或任何其他计算实体。在一些实施例中,处理器1631是Bluetooth®低功耗(BLE)处理器。

[0181] 存储器1632可以是例如随机存取存储器(RAM)、存储器缓冲器、硬盘驱动器、数据库、可擦除可编程只读存储器(EPROM)、电可擦除可编程只读存储器(EEPROM)、只读存储器(ROM)、闪存、硬盘、软盘、云存储器等。在一些实施例中,存储器1632存储指令以使处理器1631执行与这种细胞培养系统1600和/或基础单元1620相关联的模块、过程和/或功能。例如,存储器1632可以存储指令以使处理器1631执行本文所述的任何应用模块,并执行与其相关联的方法。

[0182] 如上所述,一个或多个传感器1629可以是单独的和/或包括在电子控制系统1630内,并且例如可以包括成像装置、光学传感器、加速度计、温度传感器、接触传感器、位置传感器和/或任何其他合适的输入装置。在一些实施例中,一个或多个传感器1629可包括可操作以监测和/或测量多端口阀1607的各端口的位置(或选择),流体泵1627的位置、温度、搅拌等的传感器。例如,在一些实施例中,传感器1629可以包括位置传感器,该位置传感器可

操作以检测系统的多端口阀的位置。作为又一个示例，传感器1629可以包括光学传感器，该光学传感器可操作以检测联接到托盘1602的细胞培养容器内的细胞的密度(或数量)。在这样的实施例中，光学传感器可以检测灯的衰减(例如检测光路内的细胞密度)。光学传感器可以可替代地抓取图像(例如经由光电元件、显微镜、电荷联接装置等)以确定细胞培养容器内的细胞数量。作为又一个示例，传感器1629可以包括加速度计，该加速度计可操作为当装置被搅拌时检测托盘组件1601的特征运动或振动信号。

[0183] 无线电装置1633(也称为接收器、发射机和/或收发器)可用于发送和/或接收诸如Bluetooth®、ZigBee、Wi-Fi之类的无线电信号，处理器1631是Bluetooth®处理器，无线电装置1633可以与处理器1631集成在一起。在其他实施例中，无线电装置1633可以包括与处理器1631不同的处理器。无线电装置1633可用于经由网络1646将电子控制系统1630通信地联接到计算装置1643和/或任何其他计算实体。无线电装置1633可以包括或联接到陶瓷芯片天线、冲压天线、烧结天线、PCB导电迹线天线和/或任何其他合适的天线。

[0184] 测量模块1641(在一些实施例中也称为细胞传感器模块)可以是硬件和/或软件模块(存储在存储器1632中和/或在处理器1631中执行)。如本文中更详细地描述的那样，在一些实施例中，测量模块1641被配置为从电子控制系统1630的传感器1629接收多个不同的信号，并且对电子控制系统1630内的各种其他模块产生信息。

[0185] 流动模块1636可以是硬件和/或软件模块(存储在存储器1632中和/或在处理器1631中执行)。如本文中更详细地描述的那样，流动模块1636可以被配置为接收指示(例如来自一个或多个传感器1629的指示)和/或与基础单元1620的泵或多端口阀的状态变化相关联的转变信息，并基于该指示或转换信息确定多端口阀1607的哪些阀打开和关闭以使流体移入和/或移出系统1600的特定容器。

[0186] 网络模块1640可以是硬件和/或软件模块(存储在存储器1632中和/或在处理器1631中执行)。网络模块1640被配置为交换与基础单元1620和远程计算装置1643相关联的信息，以促进通信过程。例如，基础单元1620的网络模块1640可以使远程计算装置1643和基础单元1620交换短期和/或长期安全密钥以完成配对和绑定过程。

[0187] 通知模块1639可以是硬件和/或软件模块(存储在存储器1632中和/或在处理器1631中执行)。通知模块1639被配置为产生与本文描述的任何方法和/或应用模块相关联的通知。例如，在一些实施例中，通知模块1639可以产生经由无线电装置1633传输的并且由远程计算装置1643的通知模块接收的通知。以这种方式，在细胞培养应用程序中执行的通知模块1639可以产生输出(例如无线通信信号、GUI元素、可听输出、视觉输出等)，以将事件通知用户。

[0188] 搅拌模块1635、阀模块1637和泵模块1638都可以是硬件和/或软件模块(存储在存储器1632中和/或在处理器1631中执行)。这些模块可以被配置为接收指示(例如来自一个或多个传感器1629的指示)和/或与例如基础单元1620的泵或多端口阀的状态变化相关联的转变信息，并根据指示或转换信息确定在特定装置(例如泵、阀、搅拌器)上要执行哪些动作。在一些实施例中，阀模块1637和/或泵模块1638可以分别提供与多端口阀1607和泵1627的位置相关联的信息。在一些实施例中，模块1637和1638可以包括编码器(或从编码器接收信息)。在一些实施例中，致动器模块1634可执行搅拌模块1635、阀模块1637和/或泵模块1638的一些或全部功能。

[0189] 计算装置1643(或其他“远程”计算装置)可以是例如诸如智能手机(例如iPhone®、Android®装置、Windows®手机、Blackberry®手机等)之类的移动计算实体、平板电脑(例如Apple iPad®、三星Nexus®装置、Microsoft Surface®装置等)或计算机(例如笔记本电脑、台式机、智能电视等)和/或任何其他合适的计算实体。计算装置1643可以包括处理器、存储器、用户界面1645和无线电装置。

[0190] 远程计算装置1643的用户界面1645可以是例如向用户显示视觉元素的监视器或屏幕。用户界面1645可以是(智能移动电话的)触摸屏,在其上可以显示一系列图形用户界面(GUI)元素(例如窗口、图标、输入提示、图形按钮、数据显示、通知等)。在一些实施例中,图形用户界面元素(例如参见参考图18-20描述的GUI元素1645A、1645B和1645C)由细胞培养应用程序1644产生。此外,用户界面还可以从用户处接收输入,例如经由触摸屏的输入、经由麦克风的输入等。

[0191] 细胞培养应用程序1644(也称为“应用程序”或“细胞培养应用程序”)被配置为与电子控制系统通信。在一些实施例中,应用程序1644可以与布置在基础单元1620上的电子控制系统1630直接通信。在一些实施例中,应用程序1644可以经由计算云环境与电子控制系统1630通信。应用程序1644可用于使用细胞培养系统1600建立、执行和监视细胞培养程序的各个步骤。例如,应用程序1644可用于使远程计算装置1643产生一系列提示和信息(例如经由用户界面),以便于本文所述的细胞培养方法。具体地,细胞培养应用程序1644可以使远程计算装置1643产生图形用户界面(GUI)元素,该图形用户界面元素可以包括输入用于细胞培养程序的各种数据的提示。图18-20是示例屏幕快照,其示出了可由远程计算装置产生的各种GUI元素。

[0192] 图21-30示出了准备用于细胞培养程序的细胞培养系统的方法。图21至图30中所示的细胞培养系统1700可以包括与本文描述的其他实施例相同或相似的部件(例如,细胞培养系统1600或细胞培养系统2000),因此不关于该实施例描述细胞培养系统1700的一些细节。

[0193] 细胞培养系统1700(在本文中也称为“系统”)包括托盘组件1701和基础单元1720(见图27-30)。例如如图21所示,托盘组件1701包括其上设置有与上面针对其他实施例(例如托盘组件1601或托盘组件2001)所述相同或相似的部件的托盘1702。例如,托盘组件1701包括:废物容器1706,其联接至盖1710;试剂容器1705,其联接至盖1709;以及三个盖1708,其分别被配置为联接至细胞培养容器(如图25-27所示)。盖1708、1709和1710可包括如上文针对先前实施例所述的液体交换端口(也称为“流体端口”)和气体交换端口。托盘组件1701还包括具有主端口和多个可选端口的多端口阀1707,盖1708、1709、1710可以经由一段管道选择性地联接至多端口阀1707。废物容器1706和试剂容器被示出为以水平定向联接在保持器1704上。托盘组件1701还包括联接器1703,细胞培养容器可以如下所述那样联接至联接器1703。将要布置细胞培养容器的位置下方是托盘1702的透明部分(或开口/切口部分)1758。在该实施例中,提供了注射器保持器1711并将其保持有注射器端口1712。注射器端口1712也通过管道T联接到多端口阀1707。图22示出了被封闭在外套1715中的托盘组件1701,以在运输和存储期间保持托盘组件1701的无菌性。这种布置允许托盘组件1701在集中设施处组装,放置在保护外套1715中并进行消毒。可以通过任何合适的方法进行灭菌,包括辐射

灭菌、通过环氧乙烷(EtO)的灭菌或电子束灭菌。然后,可以保存预先包装好的无菌托盘组件1701,直到需要细胞培养程序为止。

[0194] 准备细胞培养程序的第一步是准备细胞和培养基(例如试剂)并准备托盘组件1701,这些步骤是在无菌环境(例如层流罩)中完成的。将细胞和培养基放置在细胞培养容器或箱内,在该示例中,存在用于三个细胞培养容器的位置(例如,在图26-27中示出的附图标记1747、1748、1749)。将托盘组件1701放置在无菌环境(例如罩)中,并取出外套1715。废物容器1706和试剂容器1705可以在如图23所示的保持器1704内移动成垂直定向,其中盖1709和1710处于直立位置。在该示例中,流体泵1713是注射器,其可以从外部无菌外套中移除,然后可以将端口1712联接至如图23所示的流体泵1713。将流体泵1713放置在如图24所示的保持器1711内。在一些实施例中,流体泵1713(例如注射器)不包括在预先包装好的托盘组件1701内,而是单独的部件。在其他实施例中,流体泵1713(例如注射器)被包括在预先包装好的托盘组件1701内。

[0195] 在细胞培养容器中装入细胞和初始量的细胞培养基后,将盖1708固定到其中装有细胞和培养基的细胞培养容器1747、1748、1749。首先将盖1708从与其联接的运输支撑件1795(见图24)中取出。运输支撑件1795的尺寸和构造被配置为容纳在盖1708的内部以在运输、存储和初始设置期间固定盖1708。这种布置减小了在初始设置期间不期望的移动以及盖内部的可能污染的可能性。然后将盖1708联接到它们各自的容器,同时保持流体联接到多端口阀1707。容器1747、1748、1749被联接到联接器1703,使得容器箱布置在如图25所示的水平位置。在该位置上,细胞培养容器1747、1748、1749的底表面与托盘的透明部分1758对准。

[0196] 如图26所示,在托盘组件1701完全组装好的情况下,将托盘组件1701安装在如图27所示的基础单元1720上。当部件(例如容器、盖、阀、注射器)在封闭系统中流体地联接时,这可以在无菌环境之外完成。托盘组件1701应该以托盘1702上的箭头(标记为A并带有圆圈)定向,该箭头如图27所示那样指向基础单元1720。同样如图27所示,基础单元1720包括泵致动器1726、阀连接器1721和阀致动器1722。在该实施例中,多端口阀1707可从托盘1702取出,并且可联接至基础单元1720。更具体地,可以通过移除紧固件1757并且通过使用相同或不同的紧固件1757将安装部分1716附着到基础单元1720的配合阀连接器1722上来将多端口阀1707的安装部分1716从托盘1702取出,如图28和29。如图29所示,流体泵1713(例如注射器)与托盘组件1701脱开并联接到基础单元1720的保持器1719。在流体泵1713保持流体地联接到多端口阀1707的同时执行该操作,从而维持封闭的系统。如上文针对系统1600所述,保持器1719可以是基础单元1720的流体泵部分(例如1627)的一部分。如图30所示,废物容器1706和试剂容器1705可以从托盘1702中取出并放置在基础单元1720附近(或任何其他合适的位置)。

[0197] 然后,如果将托盘组件1701联接到培养器(例如如图58所示的培养器2275)外部的基础单元1720,则可以将基础单元1720和托盘组件1701移动到培养环境中以促进细胞在温度受控的环境中生长。在一些实施例中,当托盘组件1701联接到培养器内时,将基础单元1720布置在培养器内。

[0198] 图31是示出准备用于细胞培养程序的细胞培养系统的方法1850的流程图。该方法1850可以用本文描述的任何细胞培养系统(例如上面参考图23至图30描述的细胞培养系统

1700)来执行。在步骤1851,将细胞培养托盘组件从外部保护外套中取出。托盘组件可以是本文描述的任何托盘组件,并且包括托盘、第一盖、第二盖和多端口阀。第一盖联接到托盘并且被配置为可移除地联接到第一容器,而第二盖联接到托盘并且被配置为可移除地联接到第二容器。多端口阀联接到托盘,并包括一个主端口和多个可选端口。第一可选端口无菌地联接至第一盖的第一液体交换端口,而第二可选端口无菌地联接至第二盖的第二液体交换端口。如本文所述,通过使盖预先联接至适当的端口,在初始设置期间执行较少的操作,从而减少污染和失误的可能性。在步骤1852,通过第一容器的开口将至少一个细胞样本添加至第一容器,而在步骤1853,通过第一容器的开口将一定体积的试剂(例如细胞培养基)添加至第一容器。在步骤1854,第一盖联接到第一容器以关闭开口。在一些实施例中,第二盖可以可选地联接至第二容器。在步骤1855,将托盘组件联接到基础单元。在一些实施例中,当托盘组件联接至基础单元时,基础单元的阀致动器同时接合托盘组件的多端口阀。在一些实施例中,在托盘组件联接至基础单元之后,阀致动器接合多端口阀。在步骤1856,将流体泵联接至基础单元的泵致动器。例如,流体泵可以是注射器或蠕动泵,其可以与基础单元联接。在准备好细胞培养组件后,可以执行本文所述的任何细胞培养方法。

[0199] 如上所述,在一些实施例中,自动细胞培养系统可以包括成像装置,该成像装置包括显微镜,该显微镜可以相对于基础单元的壳体移动以对自动细胞培养系统的任何细胞培养容器的内容物成像。在一些实施例中,显微镜可以安装在机械系统上,该机械系统能够将显微镜移动成与细胞培养容器或细胞计数芯片对准。机械系统可以是用于移动成像装置的任何合适的组件,例如二维或三维机架机构或铰接的机械臂机构。图32-34示出了这种光学成像系统(也称为显微镜成像装置)的示例实施例。显微镜成像装置1960可以安装在本文所述的细胞培养系统的任何基础单元的壳体内。例如,显微镜成像装置1960可被包括在基础单元1720、基础单元2020或本文所述的任何其他基础单元内。显微镜成像装置1960包括成像装置1962,该成像装置1962可以通过基础单元顶部的窗口或透明部分并通过托盘(例如参见本文所述的透明部分1758)和任何摇动平台(例如与搅拌器接触的托盘支撑件)两者中的切口(或透明部分)进行查看。因此,如本文所述,显微镜成像装置1960可以用于收集与细胞培养容器和/或细胞计数芯片内的内容物有关的信息。例如,在一些实施例中,显微镜成像装置1960可以在细胞培养程序期间获得细胞培养容器和/或细胞计数芯片的图像,并且该图像可以用于确定例如内容物的密度,以在例如粘附细胞的情况下,确定容器内的细胞(例如悬浮细胞)数量或汇聚百分比(即容器区域被细胞覆盖的百分比)。

[0200] 显微镜成像装置1960包括机架系统1961,该机架系统1961提供成像装置1962相对于基础单元的壳体在多个方向上的移动(图32-34中未示出)。机架1961包括一组导轨1963、1964和横导轨1965。横导轨1965沿箭头B的方向安装在横导轨1963和1964上,并可相对于横导轨1963和1964来回移动。更具体地,第一马达1966可驱动横导轨1965可操作地联接到其上的皮带1968。图像装置1962可移动地安装至横导轨1965,并且可操作地联接至皮带1969,皮带1969由第二马达1967驱动以使成像装置1962沿箭头B的方向移动。成像装置1962可通过聚焦成像装置1960的马达1973沿箭头C的方向进一步移动。因此,在操作期间,成像装置1962可通过导轨1965相对于导轨1963和1964的移动而沿箭头A的方向移动,通过其相对于导轨1966的移动而沿箭头B的方向移动,并且相对于要被定位在相对于细胞培养容器和/或细胞计数芯片的期望位置的成像装置1960的基础沿箭头C方向移动。

[0201] 可以将一个或多个灯或光源(未示出)安装在系统的托盘组件上方的另一个多轴机架上,从而允许控制其移动至与显微镜在基础单元内相同的位置。在一些实施例中,光源可以可操作地联接到与显微镜相同的机架(例如机架1961),使得显微镜1962和光源可以一起移动。在一些实施例中,可以通过任何电子控制系统并根据本文描述的任何方法来控制显微镜成像装置1960。例如,在一些实施例中,可以控制显微镜成像装置1960(和任何相关光源)以自动对细胞培养容器成像(例如产生与容器内细胞相关联的传感器输出)。电子控制系统(例如电子控制系统1730)或本文所述的任何其他电子控制系统的细胞传感器模块可以接收传感器输出并产生与容器内的细胞数量(例如细胞密度或汇聚百分比)相关联的信号。然后电子控制系统可以基于该信息,产生一个或多个信号(例如阀控制信号、泵控制信号、搅拌器信号等),以引起细胞从细胞培养容器内转移到系统内的另一个容器。类似地,在一些实施例中,显微镜成像装置1960可以提供用于自动细胞传代或细胞收集操作的输入。

[0202] 图35-44示出了用于细胞培养程序的细胞培养系统2000的另一个实施例。细胞培养系统2000可以包括与本文所述的其他实施例(包括细胞培养系统1700)相同或相似的部件,并且可以具有与本文所述的先前实施例相同或相似的功能,因此细胞培养系统2000的一些细节关于该实施例不进行描述。

[0203] 细胞培养系统2000(在本文中也称为“系统”)包括托盘组件2001(例如参见图35-37)和基础单元2020(例如参见图38-44)。例如,如图35所示,托架组件2001包括托架2002,托架2002具有手柄2014,并且其上设置有与前述实施例相同的部件(例如托架组件1601和1701)。例如,托盘组件2001包括:废物容器2006,其联接至盖2010;试剂容器2005,其联接至盖2009;以及三个盖2008,其被配置为联接至细胞培养容器(图35-44中未示出)。盖2008、2009和2010可包括如上文针对先前实施例所述的液体交换端口(也称为“流体端口”)和气体交换端口。托盘组件2001还包括多端口阀2007,其具有主端口和多个可选端口,盖2008、2009、2010可以经由一段管道(未示出)选择性地联接到所述多个可选端口。例如,如本文所述,盖2008、2009、2010可以联接至预组装的且在外套内的多端口阀2007。为了说明的目的,图35-44未示出各个部件与多端口阀2007之间的管道和连接件。多端口阀2007经由安装部分2016联接到托盘2002,该安装部分2016以拼图状方式配对地联接并装配在托盘2002的安装底座2018内。

[0204] 废物容器2006和试剂容器2005被示出为以水平定向联接在保持器2004上。托盘组件2001还包括联接器2003、2003',细胞培养容器可以如本文所述那样联接到联接器2003、2003'。具体地,联接器2003是围绕细胞培养容器(未示出)的第一端部延伸的支架,而联接器2003'是一对突片,其容纳细胞培养容器的第二端部的凸缘部分。联接器2003'还用于在存储、运输和初始设置期间保持与盖2008联接的临时运输支撑件2095。联接器2003、2003'将细胞培养容器保持在托盘2002上的预定固定位置。放置在细胞培养容器下方的部分是托盘2002的透明部分2058(参见例如图36)。在该实施例中,提供了泵保持器2011,该泵保持器2011可以如先前针对先前实施例所述那样保持泵端口(未示出)。如上所述,托盘组件2001被预先组装好并放置在外套(未示出)内,以在运输和存储期间保持托盘组件2001的无菌性。图37示出了当移除了外套时(即在无菌环境中)的托盘组件2001,其中废物容器2006和试剂容器2005被移除,并且流体泵2013联接至保持器2011。如图37所示,在该实施例中,流

体泵2013是注射器。

[0205] 如以上对于先前实施例所述，预先组装好的托盘组件2001可以可移除地联接到基础单元2020。图38-44示出了基础单元2020。基础单元2020包括壳体2023、部分地布置在壳体2023的凹穴或底座2025内的泵致动器2026。泵致动器2026(例如参见图38-40)包括泵保持器2019，流体泵2013可以锁定到该泵保持器2019并且可操作地联接到泵致动器2026。尽管泵保持器2019被示为容纳注射器凸缘和将注射器凸缘固定在适当位置的可移动构件的开槽构件，但是在其他实施例中，泵保持器2019可以是用于将泵(可以是任何合适的泵)固定到泵致动器的任何合适的结构或机构。基础单元2020还包括：阀连接器2022，其被配置为与多端口阀2007配合地联接；以及阀致动器2021，其被配置为与多端口泵2007联接时接合所述多端口泵2007。例如，如上所述，当托盘组件2001联接至基础单元2020时，多端口阀2007可与托盘2002脱离并联接至基础单元2020的阀连接器2022，使得多端口阀2007如图40和图41所示那样可操作地接合阀致动器2021。图41是局部分解图，其示出了多端口阀2007在联接至阀连接器2022之前的部件。

[0206] 在该实施例中，支撑板2059联接至壳体2023，并提供可将托盘组件2001放置在其上的容纳部分2024。在该实施例中，支撑板2059升高到壳体2023的顶表面上方。图42是示出支撑板2059的高处的侧视图。支撑板2059联接到布置在壳体2023的内部内的搅拌器2028(见图44)。如上所述，搅拌器2028可以在细胞培养程序中用于搅拌托盘组件2001和与其联接的细胞培养容器的内容物。

[0207] 图40示出了基础单元2020，其具有联接至注射器保持器2019的注射器2019和联接至阀连接器2022的多端口阀2007。图40还示出了布置在支撑板2059的顶表面上的可选垫2070。垫2070可以是例如橡胶垫，该橡胶垫被配置为在由搅拌器2028搅拌托盘组件2001时保护支撑板2059的表面和/或提供阻尼。相似地，在一些实施例中，基础单元的支撑板(或容纳部分)可以包括阻尼构件，该阻尼构件阻尼支撑板与安装到其上的容器之间的任何相对移动或接触。

[0208] 图43和44是基础单元2020的相对侧视图，示出了壳体2023的内部。图43示出了阀致动器2022，而图44示出了底座2025内的搅拌器2028和泵致动器2026。在图44中也示出了电子控制系统2030。电子控制系统2030可以被配置为与上述电子控制系统1630相同或相似并且在功能上与上述电子控制系统1630相同。电子控制系统2030可以可选地能够与其他计算装置进行通信和/或在云计算环境中进行通信，并且可以包括以上关于图17描述的一些或全部部件和特征。尽管未示出，但是系统2000还可以包括一个或多个传感器和/或灯(例如显微镜、成像装置等)，例如本文所述的显微镜成像装置1960。

[0209] 图45-51示出了可以在细胞培养程序中使用的细胞培养系统的另一个实施例。细胞培养系统2100可以包括与本文所述的其他实施例相同或相似的部件中的一些，并且可以具有与本文所述的先前实施例相同或相似的功能，因此细胞培养系统2100的一些细节未关于本实施例进行描述。在该实施例中，细胞培养系统2100不包括搅拌器，而是包括两个多端口阀/阀致动器和两个流体泵/流体致动器。

[0210] 细胞培养系统2100(在本文中也称为“系统”)包括托盘组件2101和基础单元2120。例如，如图45所示，托盘组件2101包括具有两个多端口阀2107和2107’的托盘2102，并且示出了在其上布置有四个细胞培养容器2147。容器2147可以紧接在细胞培养程序之前预先组

装在托盘组件2101上或添加到托盘2102中。例如，在一些实施例中，当托盘组件2101设置在外套内时，将容器2147预先组装在托盘2102上。当将预先组装好的容器放置在外套内时，可以将其与盖2108(如下所述)联接或与盖2108分离。在准备细胞培养程序期间，可以在将托盘组件2101联接到基础单元2120之前，将细胞和试剂添加到容器中，并将盖2108附着到容器上。在一些实施例中，如上所述，容器2147未预先组装在托盘2102上(未设置在外套内)，而是在准备细胞培养程序期间被添加到托盘中。容器中充满了细胞和试剂(例如细胞培养基)，联接到盖2108并添加到托盘组件2101中。

[0211] 盖2108可以被配置为与上述用于先前实施例的盖(包括细胞培养容器盖803或盖2408)相同。例如，盖2108可以包括液体交换端口(也称为“流体端口”)和气体交换端口，并且流体端口可以如上文针对先前实施例所述那样通过管道(未示出)无菌地联接到多端口阀2107、2107’之一。例如，两个容器2147/盖2008可以流体地联接到阀2107，而两个容器2147/盖2108可以流体地联接到阀2107’。在该实施例中，多端口阀2107、2107’固定到托盘2102上，并且当托盘组件2101联接到基础单元2120时保留在托盘2102上。多端口阀2107、2107’每个都可以包括主端口和多个可选端口，盖2008(和/或其他盖/容器)可以通过一段管道(未示出)选择性地联接到所述多个可选端口。多端口阀2107、2107’可以通过安装部分(未示出)联接到托盘2102，该安装部分与托盘2102的安装底座2018配合地联接并装配在其中。

[0212] 在该实施例中，基础单元2120包括壳体2123，该壳体2123限定了托盘容纳部分2124并且包括两个阀致动器2122、2122’。如图51所示，阀致动器2122、2122’每个都包括阀连接器部分2171、2171’，该阀连接器部分从基础单元2120的顶表面在容纳部分2124内延伸。如图47所示，当托盘组件2101联接到基础单元2120时，多端口阀2107、2107’可以经由阀连接器部分2171可操作地接合基础单元2120的阀致动器2122和2122’。

[0213] 在该实施例中，基础单元2120还包括两个流体致动器2126和2126’，其分别可与流体泵2113和2113’连接。流体泵2113、2113’可以是例如注射器、蠕动泵或其他类型的容积泵。使用两个泵2113、2113’和两个阀2107可以在阀2107、2107’与系统的各个容器之间提供单独的流体连接件，以例如允许单独的流体向特定容器(例如容器2147)输入和从该特定容器输出。例如，从一个容器中取出的废物可以与其他新鲜培养基分开并且不通过相同的流体通道。通过重复流体，两个泵还可以为容器提供更多的输入和输出。

[0214] 在该实施例中，系统2100不包括搅拌器。尽管未示出，但是系统2100还可以包括电子控制系统、一个或多个传感器(例如显微镜、成像装置等)。系统2100还可以包括各种其他容器，例如废物容器、试剂容器、细胞收集容器等，它们可以分别与多端口阀2107、2107’之一联接。

[0215] 图52-58示出了可以在细胞培养程序中使用的细胞培养系统的另一个实施例。细胞培养系统2200可以包括与本文所述的其他实施例相同或相似的部件中的一些，并且可以具有与本文所述的先前实施例相同或相似的功能，因此细胞培养系统2200的一些细节可以不关于该实施例进行详细描述。该实施例示出了示例性细胞培养系统，其包括多个单独的托盘组件，每个托盘组件可以包括能够流体地联接至单独的多端口阀和单独的流体泵系统的盖和/或容器。换句话说，每个托盘组件流体地联接到其自己的多端口阀和流体泵，但是与其他托盘的多端口阀和流体泵流体隔离。然后可以将单独的托盘组件联接到单个基础单

元。在一些实施例中，每个单独的托盘组件可以被预先组装并布置在保护外套内并且被分开运输。在一些实施例中，可以在保护外套内将单独的托盘组件预先组装好并一起运输。通过使每个托盘组件与其他托盘组件保持流体隔离，细胞培养系统能够培养多种不同类型的细胞而没有交叉污染的风险。例如，每个托盘组件可以配置为用于不同的细胞类型。该实施例还允许在尺寸较小的装置内培养和孵育更多不同类型的细胞。例如，对于如下所述的多托盘系统，该系统可用于在单个架子上和/或在培养器的单个基础单元内生长三种类型的细胞，而无需在这三种类型的细胞之间共享流体。在一些实施例中，当期望生长更多的单个类型的细胞时，可以使用单个较大托盘(两个或三个较小托盘的宽度)。

[0216] 在该实施例中，细胞培养系统2200(在本文中也称为“系统”)包括：基础单元2220；以及三个托盘组件2201、2201’、2201″，其可以如以上针对先前实施例所述地联接至基础单元2220。所述三个托盘组件(统称为托盘组件2201)和基础单元2220可以包括与以上针对先前实施例所述的相同或相似的特征和部件。该实施例还包括三个多端口阀2207、2207’、2207″(统称为多端口阀2207)和三个流体泵2213、2213’、2213″(统称为流体泵2213)。

[0217] 在该实施例中，托盘组件2201可各自包括托盘2202、2202’、2202″(统称为托盘2202)(参见例如图55)，其具有在其上布置的多端口阀2207、2207’、2207″，细胞计数芯片2217、2217’、2217″(统称为计数芯片2217)，第一细胞培养容器2247、2247’、2247″(统称为细胞培养容器2247)以及第二细胞培养容器2248、2248’、2248″(统称为细胞培养容器2248)。在该示例实施例中，容器2247小于容器2248。然而，应当理解，托盘组件2201可以容纳未示出的其他尺寸的容器。在一些实施例中，一个或全部托盘组件2201可包括相同的两个容器。例如，为了用于细胞扩展过程，在同一托盘组件2201内使用较大容器(例如2247)和较小容器(例如2248)可能是理想的。例如，可以将细胞放置在较小容器2248中，以在细胞较少时促进更好的生长，然后当较小培养瓶的生长表面在扩展过程中变得拥挤时，可以将细胞移动至较大容器中。例如，对于细胞维持过程，在同一托盘组件2201中使用相同大小的容器可能是理想的，在该过程中，要在下次需要使用细胞管路时对其进行培养。

[0218] 如图57所示，托盘2202可包括透明部分或部分切口2258和2258’，可以分别在其上设置容器2247和2248。如以上针对先前实施例所述，透明部分或部分切口2258、2258’可以提供与细胞培养容器2247和2248相关联的传感器数据。例如，成像装置或其他传感器可以可移动地布置在基础单元2220的壳体内(如下所述)，并移动到透明部分或切口2258、2258’下方的位置。如图57所示，透明部分或切口2258’示出了可以容纳两个不同尺寸的容器的可选容器支架。类似地，托盘2202还在布置有细胞计数芯片2217的位置处包括透明部分或切口2268，以如上针对先前实施例所述那样提供与布置在细胞计数芯片2217上的样本流体相关联的要获得的传感器数据。

[0219] 容器2247(和2247’、2247″)以及2248(和2248’、2248″)可以在细胞培养程序之前(例如根据本文所述的方法)预先组装在托盘2202上或添加到托盘2202中。例如，在一些实施例中，将容器2247预先组装在托盘2202上，并且将托盘组件2201布置在外套内(未示出，但是类似于本文所述的外套)。可以将预先组装好的容器与预先组装好的托盘2202内的盖2208(在下面描述)联接或从其脱离。在准备细胞培养程序期间，可以在将托盘组件2201联接至基础单元2220之前，将细胞和试剂添加到容器2247、2248，并将盖2208附着到容器2247、2248。在一些实施例中，容器2247未预先组装在托盘2202上(未设置在外套内)，而是

在准备细胞培养程序期间被添加到托盘2202中。容器2247、2248可以装满细胞和试剂，并联接到盖并添加到托盘组件2201。

[0220] 盖2208可以被配置为与上述针对先前实施例的盖相同。例如，盖2208可包括液体交换端口(也称为“流体端口”)和气体交换端口。流体端口可如以上针对先前实施例所述那样通过管道(未示出)无菌地联接到多端口阀2207、2207’、2207″之一。例如，对于每个托盘组件2201，两个容器2247和2248(具有与之联接的盖2208)可以流体地联接至该托盘组件2201的阀2207的选定端口。多端口阀2207每个都可包括主端口和盖2208(和/或其他盖/容器)可选择性地联接到的多个可选端口。如以上针对先前实施例所述，多端口阀2207可以经由安装部分(未示出)联接至托盘2202，该安装部分以类似拼图的方式匹配地联接并装配在托盘2202的安装底座(未示出)内。

[0221] 在该实施例中，基础单元2220包括壳体2223，该壳体2223限定了可以容纳三个托盘组件2201中的每个的托盘容纳部分2224。壳体2223还限定了部分2278，其可以是与托盘组件2201的透明部分2258相对应的透明部分或切口。壳体2223还限定了部分2279，其可以是与胞计数芯片2217所位于的托盘组件2201的透明部分2268相对应的透明部分或切口。如图52-54所示，基础单元2220还可以可选地包括多个小瓶或容器2280和多个小瓶或容器2249。容器2280(2280’、2280″)可以是例如用于相关联的流体泵2213的保持容器。例如，流体泵2213可以是例如蠕动泵，并且容器2280可以各自用作用于这些泵之一的保持容器，使得该泵可以类似于注射器型泵起作用。更具体地说，容器2280’可以是用于流体泵2213’的保持容器，而容器2280″可以是用于流体泵2213″的保持容器。保持容器2280可以从系统中保持流体的第一位置接收一定体积的流体，直到致动泵以将一定体积的流体移动到系统中的第二位置。容器2249(2249’、2249″)可用于保持各种其他流体，这些流体可通过多端口阀2207(2207’、2207″)之一与单独的流体系统之一流体联接。例如，容器2249可以用于废物，或者用于保持流体(例如试剂)以在流体已经被冷冻之后加热。例如，可能需要冷冻容器(或容器)以将其中的培养基保持在期望的温度(例如4摄氏度)。可以将培养基从冷冻处泵送到容器，例如容器2249，使得由于设置有系统2200的培养器的温度，培养基可以被动地加热到例如37摄氏度。

[0222] 每个托盘组件2201(2201’、2201″)在联接到基础单元2220时，可以流体地联接到流体泵2213(2213’、2213″)之一，以提供单独的封闭流体流动系统。如上所述，当托盘组件2201(2201’、2201″)联接至基础单元2220时，多端口阀2207(2207’、2207″)分别经由阀连接器部分2222、2222’和2222″(统称为阀连接器2222)可操作地接合基础单元2220的阀致动器2221、2221’、2221″(统称为阀致动器2221)。更具体地，在该实施例中，多端口阀2207可移除地联接至托盘2202，并且可如上所述那样联接至例如用于多端口阀2007的基础单元2220的单独阀连接器2222(2222’、2222″)(参见例如图54)和阀致动器2221(2221’、2221″)。流体泵2213可各自流体地联接到对应的多端口阀2207的主端口。流体泵2213(2213’、2213″)可以分别与基础单元2220的壳体2223内的泵致动器(未示出)联接或与基础单元2220的壳体2223联接。尽管流体泵2213被描述为蠕动泵，但是流体泵2213可以是其他类型的流体泵，诸如注射器或另一类型的容积式流体泵。

[0223] 如图53所示，细胞培养系统2200还包括可移动地布置在壳体2223内的成像装置2260，使得其可以移动到与部分2278和2279对准的位置。成像装置2260可以是例如安装到

机架系统上的显微镜，以提供成像装置沿多个方向的移动(类似于上述显微镜成像装置1960)。尽管对于该实施例未示出，但是细胞培养系统2200还可以如本文所述那样包括搅拌器、电子控制系统以及一个或多个附加传感器(例如，除了成像装置2260之外的传感器)。

[0224] 在一些实施例中，单个成像装置(例如2260)和/或单个搅拌器可用于对所有三个托盘组件2201上的细胞成像。在一些实施例中，单独的成像装置和/或单独的搅拌器可以用于每个托盘组件。系统2200还可以包括各种其他容器，例如废物容器、试剂容器、细胞收集容器等，它们可以分别经由多端口阀2207、2207'、2207″与流体系统之一联接。细胞培养系统2200还可以包括用于保持细胞培养容器(例如2003、2103)的各种联接器或联接部分，以及用于保持诸如废物和试剂容器(例如2005、2006)的其他容器的保持器。

[0225] 图58示出了两个彼此叠置的培养器2275的示例，并且其中可以放置多个用于细胞培养程序的细胞培养系统2200(即托盘和基础单元)。如图58所示，在该实施例中，三个细胞培养系统2200可以放置在每个培养器2275内的架子上。

[0226] 图59是一个系统图，其示出了在细胞培养程序期间系统内的示例性流体流动以及可以如本文所述那样在细胞培养系统内联接的各种容器和其他部件。因此，关于细胞培养系统2300的各种部件描述了系统图，但是应当理解，该示例图可以应用于本文所述的任何实施例。

[0227] 图59示出了托盘2302，其具有联接到其的两个细胞培养容器2347和2348。细胞培养容器2347和2348以及细胞计数芯片2317每个都流体地联接到多端口阀2307的选定端口。具有流体保持容器2327的流体泵流体地联接至多端口阀2307的主端口。多个其他容器也流体地联接到多端口阀2307，包括试剂容器2305和2305'、细胞收集容器2374、废物容器2306、包含细胞缓冲液(例如PBS)的容器2376和包含酶(例如胰蛋白酶)的容器2377。

[0228] 在细胞培养程序中，泵保持容器保持从系统内的起始位置(例如试剂容器2305、2305')泵入的流体溶液，阀2307选择目标通道(例如容器2347、2348之一)，然后将溶液泵送到该位置。等渗压且无毒的缓冲溶液(例如PBS)用于洗净重新使用的部件，例如泵保持容器。如图60中的支持表1所示，在该示例中，首先可以将容器2305放置在冰箱中，以将容器2305内的培养基维持在期望的温度(例如4摄氏度)。然后可以将来自容器2305的培养基在程序之前(例如一个小时之前)泵入2305'，以便由于培养器中的温度其可以被动地加热到大约37摄氏度。为了分离细胞，例如在传代或收集期间，可以首先将培养基从细胞将要与其分离并被倒入废物箱中的细胞培养容器(2347、2348)中泵出。可以将缓冲液(例如在2376中)与任选的搅拌相结合地添加到培养物中，以洗涤细胞，然后将缓冲液从培养物中取出并倒入废物箱中。可以将酶(例如在容器2377中)泵入相关联的细胞培养容器中，在进行可选搅拌时静置一会儿以帮助分离，然后用新鲜培养基(例如来自2305')稀释溶液以抑制酶，然后使细胞悬浮液通过/收集/稀释在混合物中的酶。图61A和61B包括表2，表2包括用于维持粘附细胞管路的细胞传代程序的实例，列出了在该程序期间的每个步骤、流体的来源、目的地、流体的类型以及每个细胞培养容器内的体积。尽管在图61中概述了具体程序，系统2300可用于执行本文所述的细胞培养的任何方法(包括以上参考图12-14所述的方法)。

[0229] 图62A-62C示出了根据一个实施例的容器/箱盖2408。盖2408可用于本文所述的细胞培养系统的任何实施例中。如本文所述，盖2408可以拧到细胞培养容器或其他容器的嘴上，使得盖2408与细胞培养容器的嘴的螺纹啮合。在该示例实施例中，盖2408具有液体端口

2483和气体端口2484。液体通道2485与液体端口2483螺纹啮合。气体过滤器2486(见图62C)与气体端口2483螺纹啮合。气体过滤器2486可以允许气体进出细胞培养容器进行交换,同时阻止任何微生物或病原体进入细胞容器。在一个实施例中,气体过滤器2486是0.22微米的过滤器。

[0230] 图63A-63D示出了根据一个实施例的多端口阀2407的示例实施例。多端口阀2407可用于本文所述的细胞培养系统的任何实施例中。在该实施例中,多端口阀2407包括阀体2487,阀体2487在顶侧具有主端口2488,并且具有散布在阀体2487的圆周上的多个可选端口2489(参见例如图64A-64C)。

[0231] 阀体2487在其底面上具有圆柱形腔,可旋转的圆柱形阀转子2490插入到该圆柱形腔中。在可旋转的圆柱形阀转子2490内放置流体通道2491(见图65A-65C)。在阀体2487内放置流体通道2492,其将主端口2488流体地联接到阀转子2490的流体通道2491。流体通道2492和流体通道2491之间的连接件允许主端口2488经由阀转子2490(进而流体通道2491)的旋转选择性地流体地联接到侧端口2489之一。阀转子2490包括机械联接器2493(参见图65C),该机械联接器被配置为机械联接至系统的阀致动器,该阀致动器可以具有被成形为接纳机械联接器2493并且将旋转机械能传递至多端口阀2407的腔。

[0232] 多端口阀2407可以由任何适当的材料制成,并且阀体2487和阀转子2490可以由相同或不同的材料制成。可以使用的材料的示例包括塑料、基于TFE的材料(例如聚四氟乙烯PTFE)、金属、橡胶或类似材料。在一些实施例中,阀体2487和阀转子2490可以被加工成以非常紧密的公差配合,以便在两个部件之间形成了液密密封。在一些实施例中,可以将额外的垫圈、轴承、密封件和/或凸缘结合到多端口阀2407中,以提供阀体2487和阀转子2490之间的液密连接。

[0233] 如本文针对某些实施例所述,例如,出于运输目的,在托盘组件(例如用于废物和/或试剂容器)上设置保持器和/或联接器,然后将容器移出并放置在培养器(例如废物容器)中或冰箱(例如试剂容器)中。在一些实施例中,在准备细胞培养程序期间从托盘中取出外套后,提供细胞培养容器。在一些实施例中,细胞培养容器可以在外套内设置有托盘组件(即预先组装在托盘上)。例如,可以使用灭菌方法(例如环氧乙烷)对连接有细胞培养容器的托盘进行灭菌。

[0234] 在一些实施例中,不是在无菌环境(例如层流罩)内将细胞添加到细胞培养容器中,而是在某些情况下,可以在罩外部添加细胞。例如,盖可以设置有无菌连接器,例如其上的隔膜型连接器。盖可包括无菌连接器的第一部分(例如凹形或凸形部分),并且细胞的小瓶可包括隔膜连接器的第二部分(例如凸形或凹形部分中的另一个)。细胞(例如解冻的细胞)的小瓶可以例如处于流罩中。然后,可以将小瓶的连接器的第二部分联接到盖的无菌连接件的第一部分,其可以布置在培养器内的托盘组件上,或者在流罩外的位置上。因此,细胞的小瓶可以在无菌环境之外联接到托盘组件。在一些实施例中,可以在冷冻细胞之前将具有隔膜的盖放在细胞的小瓶上。在某些情况下,可以在冷冻细胞之前向小瓶中添加专用的“冷冻培养基”,以确保冷冻过程中细胞不会因冰晶而破裂。在另一个实例中,在一些实施例中,通过将细胞悬液从培养瓶/容器转移到小瓶中来在系统上收集细胞,该小瓶具有盖,而在盖上带有隔膜连接件。例如,在一些实施例中,托盘组件可以与可拆卸的收集容器一起运输,该容器可以具有如上所述那样带有无菌连接器的盖。在已经收集了细胞后,可以断开

无菌连接，然后将小瓶从托盘组件中取出。尽管未在上面针对特定实施例示出和描述，但是具有如上所述的隔膜型连接器的盖和容器/箱可用于本文所述的细胞培养系统的任何实施例中。

[0235] 在一些实施例中，本文所述的细胞培养系统可以是自培养的。换句话说，基础单元可以封闭并培养托盘。例如，该系统可以包括具有加热器以及适当的气体和湿度控制的壳体。这样的系统可以包括温度传感器、CO2和/或O2传感器、湿度传感器和电子控制系统，该电子控制系统包括温度模块、气体模块和湿度模块以监视和控制培养器的功能。

[0236] 已经根据对计算机存储器内的数据位的运算的算法和符号表示来呈现前述详细描述的某些部分。这些算法描述和表示是数据处理领域的技术人员用来最有效地向本领域其他技术人员传达其工作实质的方式。这里，算法通常被认为是导致所需结果的自洽运算序列。这些运算是需要对物理量进行物理操纵的运算。通常，尽管不是必须的，但这些量采取能够被存储、组合、比较和以其他方式操纵的电或磁信号的形式。主要出于通用的原因，已经证明有时将这些信号称为位、值、元素、符号、字符、项、数等是很方便的。

[0237] 然而，应该记住，所有这些和类似术语均应与适当的物理量相关联，并且仅仅是应用于这些量的方便标签。除非另外从以上讨论中显而易见地明确指出，否则应理解，在整个描述中，利用诸如“识别”或“确定”或“执行”或“进行”或“收集”或“形成”或“发送”之类的术语的讨论，是指计算机系统或类似电子计算装置的动作和处理，该动作和处理将表示为计算机系统寄存器和内存中的物理(电子)量的数据操纵并转换为类似地表示为计算机系统的内存或寄存器或其他此类信息存储装置中的物理量的其他数据。

[0238] 本公开还涉及用于执行本文中的操作的设备。该设备可以被特别构造用于预期目的，也可以包括由存储在计算机中的计算机程序选择性地激活或重新配置的通用计算机。这样的计算机程序可以存储在计算机可读存储介质中，例如但不限于任何类型的磁盘，包括软盘、光盘、CD-ROM和磁光盘，只读存储器(ROM)、随机存取存储器(RAM)、EPROM、EEPROM、磁卡或光卡或适用于存储电子指令的任何类型的介质，它们每个都联接到计算机系统总线。

[0239] 各种通用系统可以与根据本文的教导的程序一起使用，或者可以证明构造更专用的设备来执行该方法是很方便的。这些系统的各种结构将在以下描述中列出。另外，未参考任何特定编程语言来描述本公开。应当理解，可以使用多种编程语言来实现如本文所述的本公开的教导。

[0240] 本公开可以被提供为计算机程序产品或软件，其可以包括其上存储有指令的机器可读介质，该指令可以用于对计算机系统(或其他电子设备)进行编程以执行根据该本公开的处理。机器可读介质包括用于以机器(例如计算机)可读的形式存储信息的任何机构。例如，机器可读(例如计算机可读)介质包括机器(例如计算机)可读存储介质，诸如只读存储器(“ROM”)、随机存取存储器(“RAM”)、磁盘存储介质、光学存储介质，闪存装置等。

[0241] 本文描述的一些实施例涉及一种具有非暂时性计算机可读介质(也可以称为非暂时性处理器可读介质)的计算机存储产品，该介质上具有用于执行各种计算机实现的操作的指令或计算机代码。在计算机可读介质本身不包括暂时传播信号(例如在诸如空间或线缆之类的传输介质上承载信息的传播电磁波)的意义上，计算机可读介质(或处理器可读介质)是非暂时性的。介质和计算机代码(也可以称为代码)可以是为特定目的而设计或构造

的。非暂时性计算机可读介质的示例包括但不限于:诸如硬盘、软盘和磁带之类的磁存储介质;诸如光盘/数字视频盘(CD/DVD)、光盘只读存储器(CD-ROM)和全息装置之类的光学存储介质;诸如光盘之类的磁光存储介质;载波信号处理模块;以及专门配置用于存储和执行程序代码的硬件装置,例如专用集成电路(ASIC)、可编程逻辑装置(PLD)、只读存储器(ROM)和随机存取存储器(RAM)装置。

[0242] 计算机代码的示例包括但不限于微代码或微指令、诸如由编译器产生的机器指令、用于产生Web服务的代码以及包含由计算机使用翻译器执行的高级指令的文件。例如,可以使用命令式编程语言(例如C、Fortran等)、功能性编程语言(例如Haskell、Erlang等)、逻辑编程语言(例如Prolog)、面向对象编程语言(例如Java、C++等)或其他合适的编程语言和/或开发工具来实施实施例。计算机代码的其他示例包括但不限于控制信号、加密代码和压缩代码。

[0243] 已经描述了多个实施例。然而,将理解,可以在不脱离本发明的精神和范围的情况下进行各种修改。另外,附图中描绘的逻辑流程不需要所示的特定顺序或连续顺序来实现期望的结果。另外,可以从所描述的流程中提供其他步骤,也可以省去步骤,并且可以将其他部件添加到所描述的系统中或从中移除。因此,其他实施例在所附权利要求的范围内。

[0244] 尽管上面已经描述了本发明的各种实施例,但是应当理解,它们仅以示例而非限制的方式给出。在上述方法指示某些事件以某种顺序发生的情况下,可以修改某些事件的顺序。另外,某些事件可以在可能的情况下以并行处理同时执行,也可以如上所述那样顺序执行。除非相互排斥,否则本文描述的任何部件和子部件可以包括在任何实施例中。例如,在一些实施例中,没有示出或描述搅拌器、电子控制系统、传感器、灯、各种容器等,但是应当理解,任何实施例都可以包括这些部件和/或特征中的一个或多个。

[0245] 作为另一示例,尽管以上将细胞培养系统描述为包括多端口阀,但是在一些实施例中,细胞培养系统可以不包括如本文所述的多端口阀,而是包括一个或多个单端口阀。例如,在一些实施例中,细胞培养组件可包括一组单端口阀,其控制流入或流出每个容器和/或盖的流量。一组单端口阀可以通过歧管或其他连接方式联接到中央泵。单端口阀可以是例如夹管阀(其夹紧将容器联接到系统中的另一元件的管道)、针形阀等。

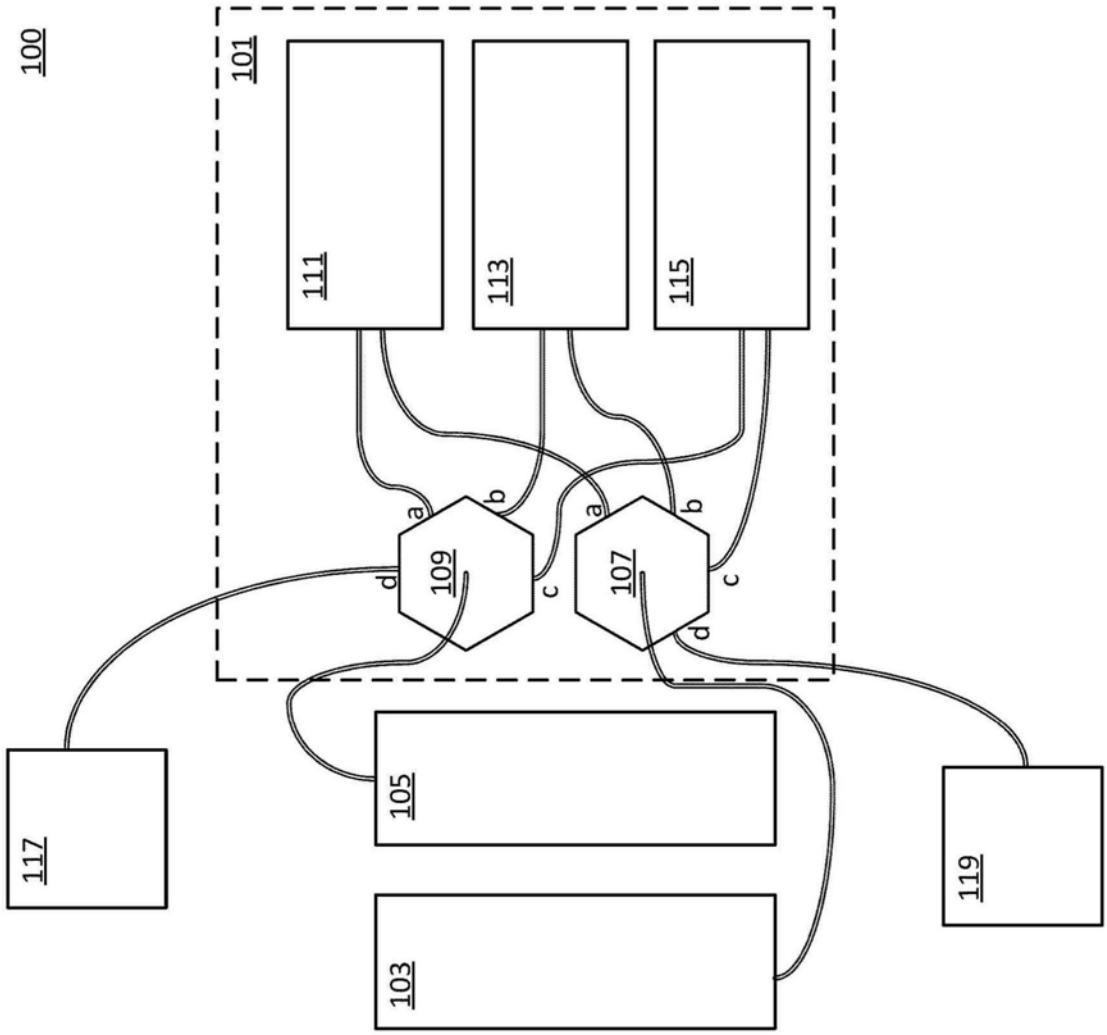


图1A

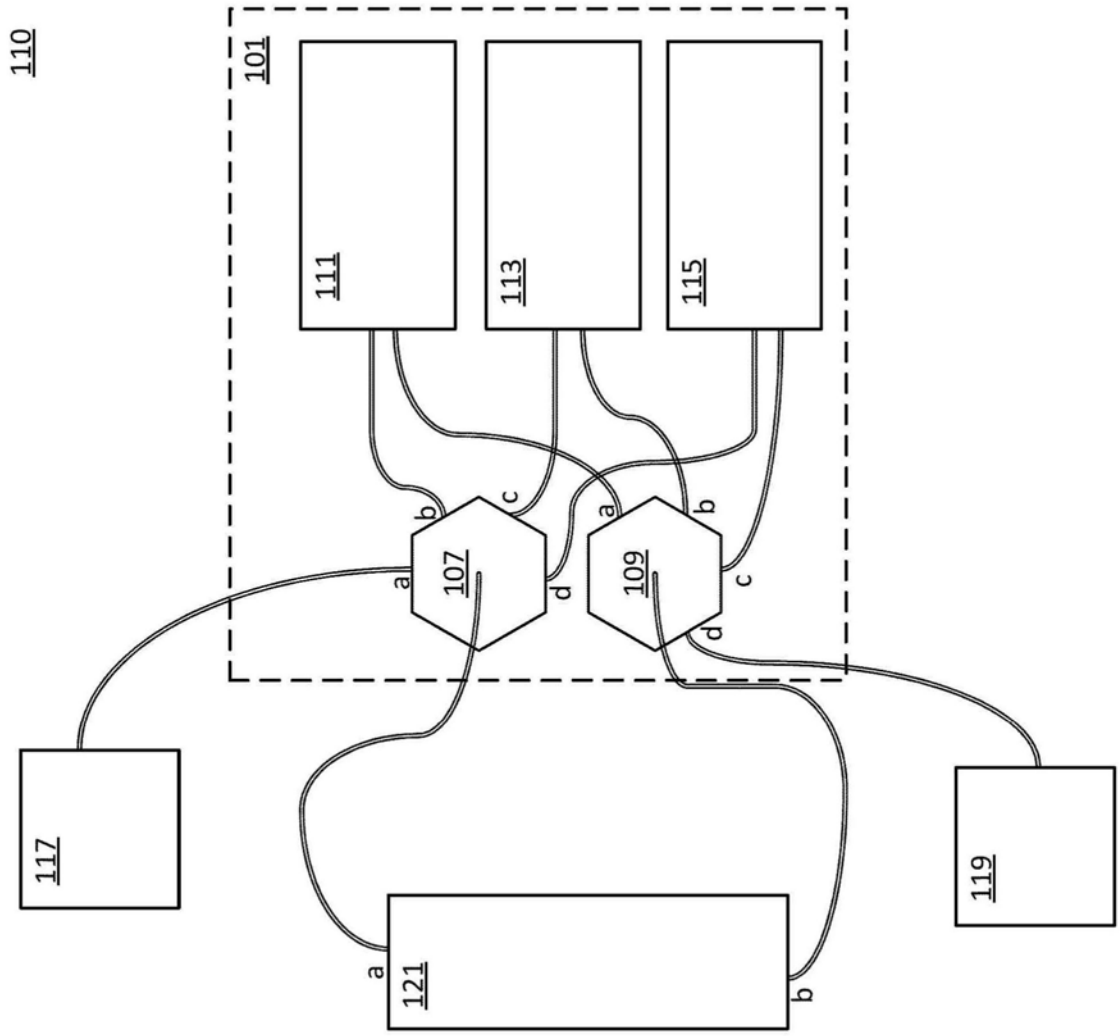


图1B

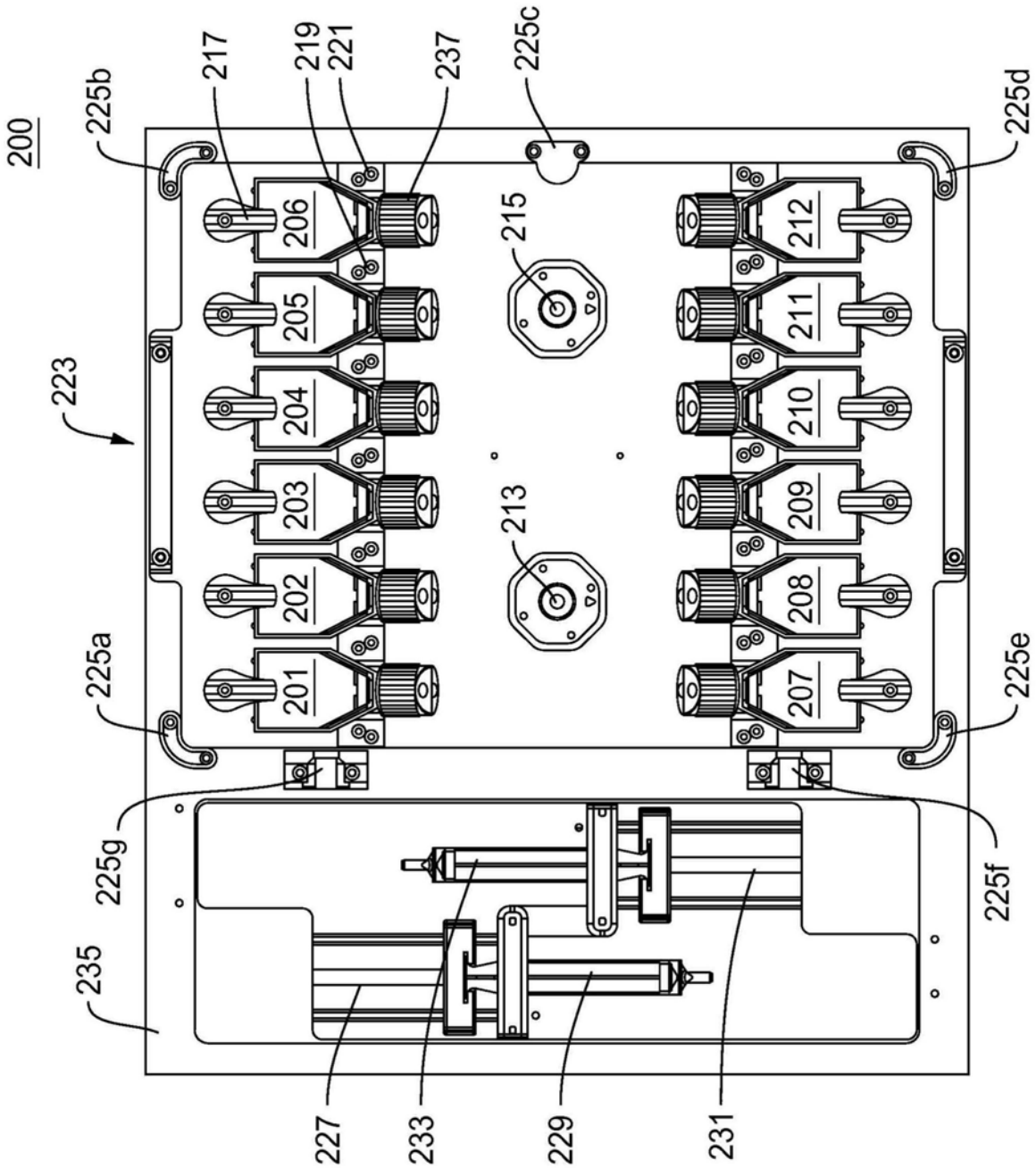

200
225b
217
219
221
237
225c
225d
223
206
205
204
203
202
201
215
213
212
211
210
209
208
207
225a
225e
225g
225f
235
227
233
229
231

图2

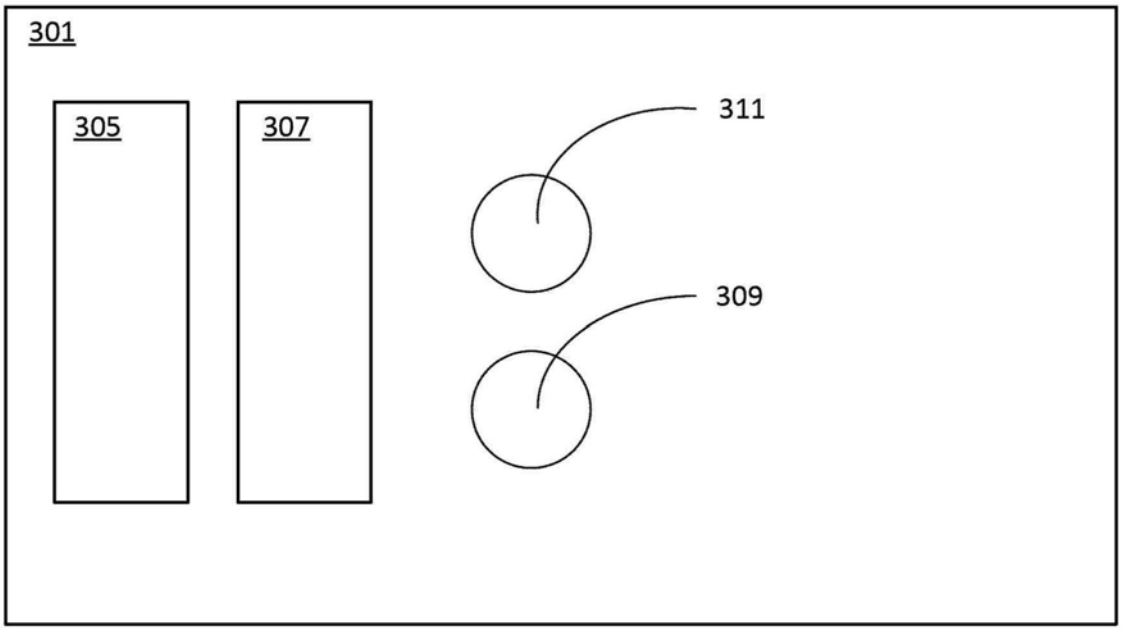


图3A

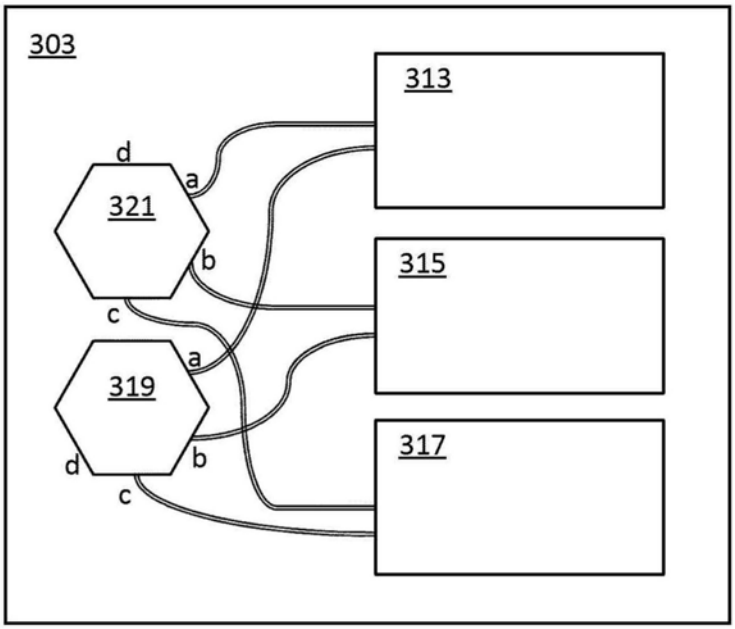


图3B

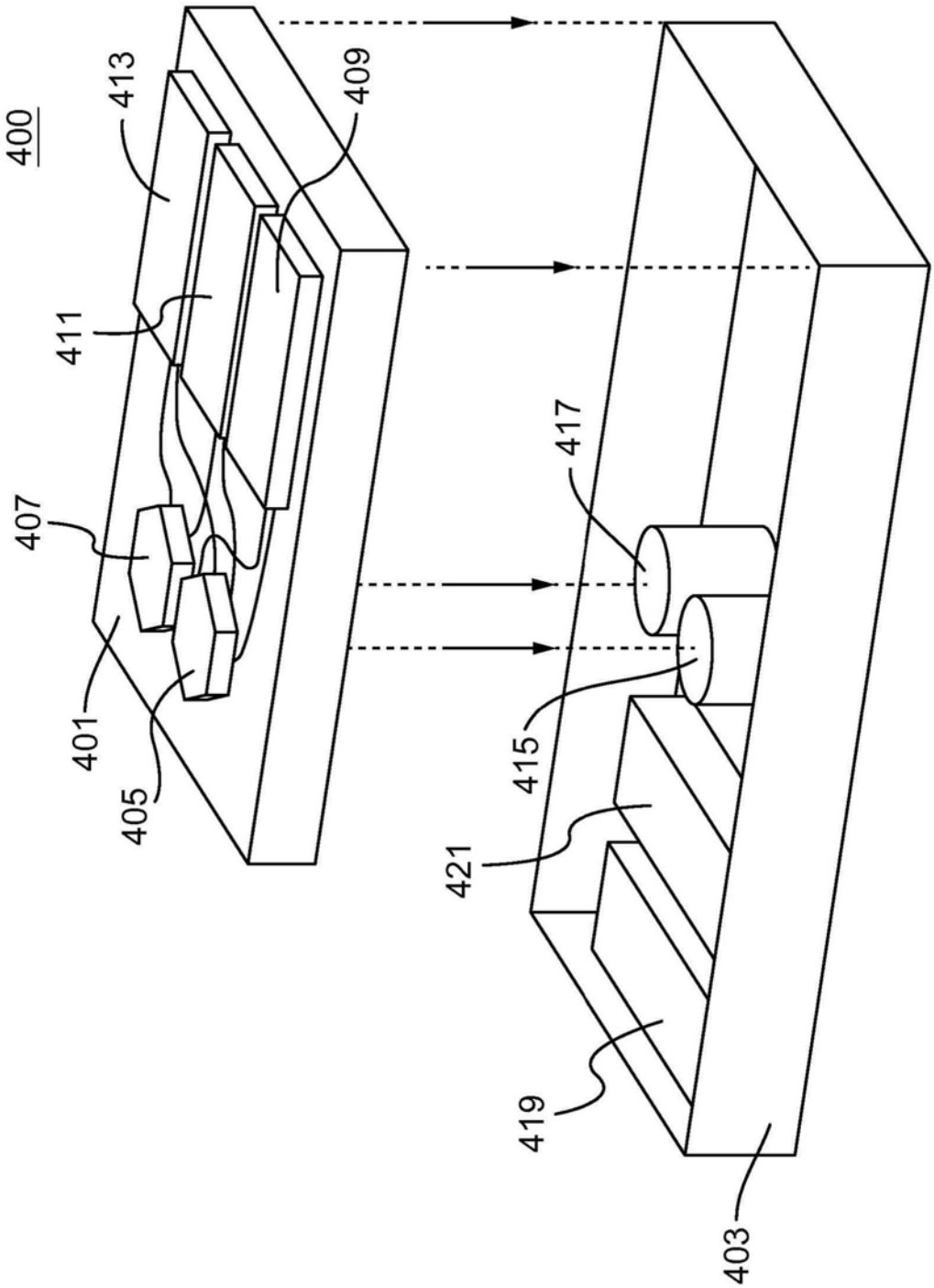


图4

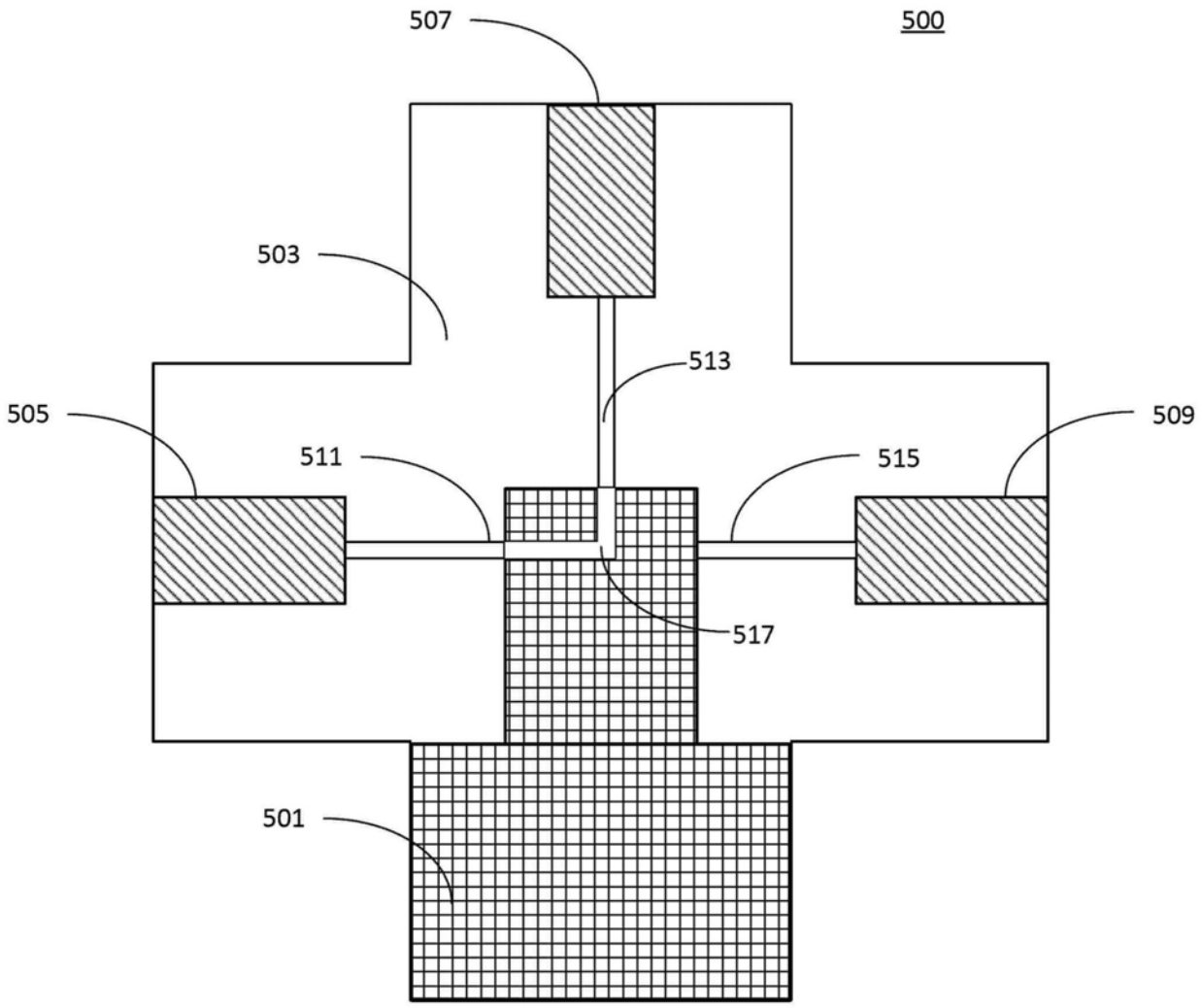


图5

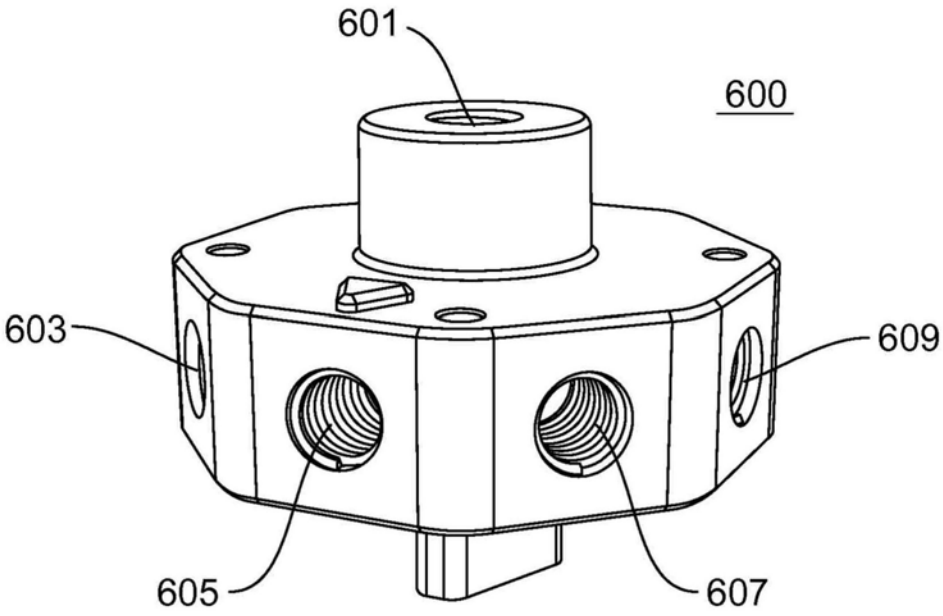


图6A

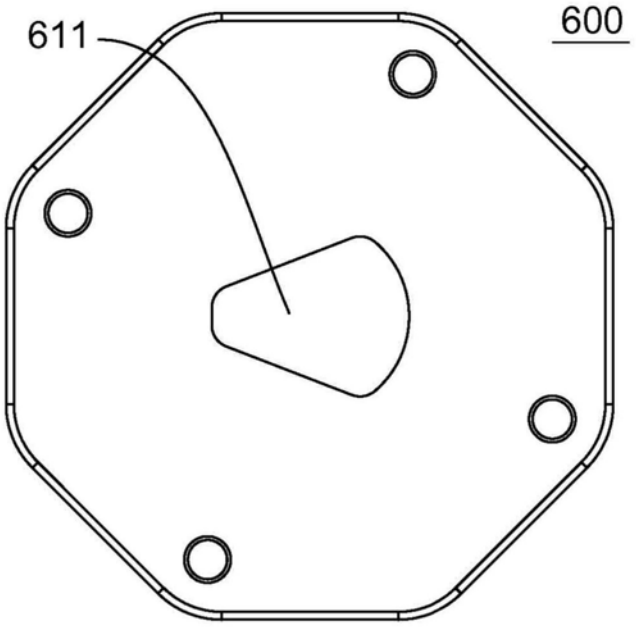


图6B

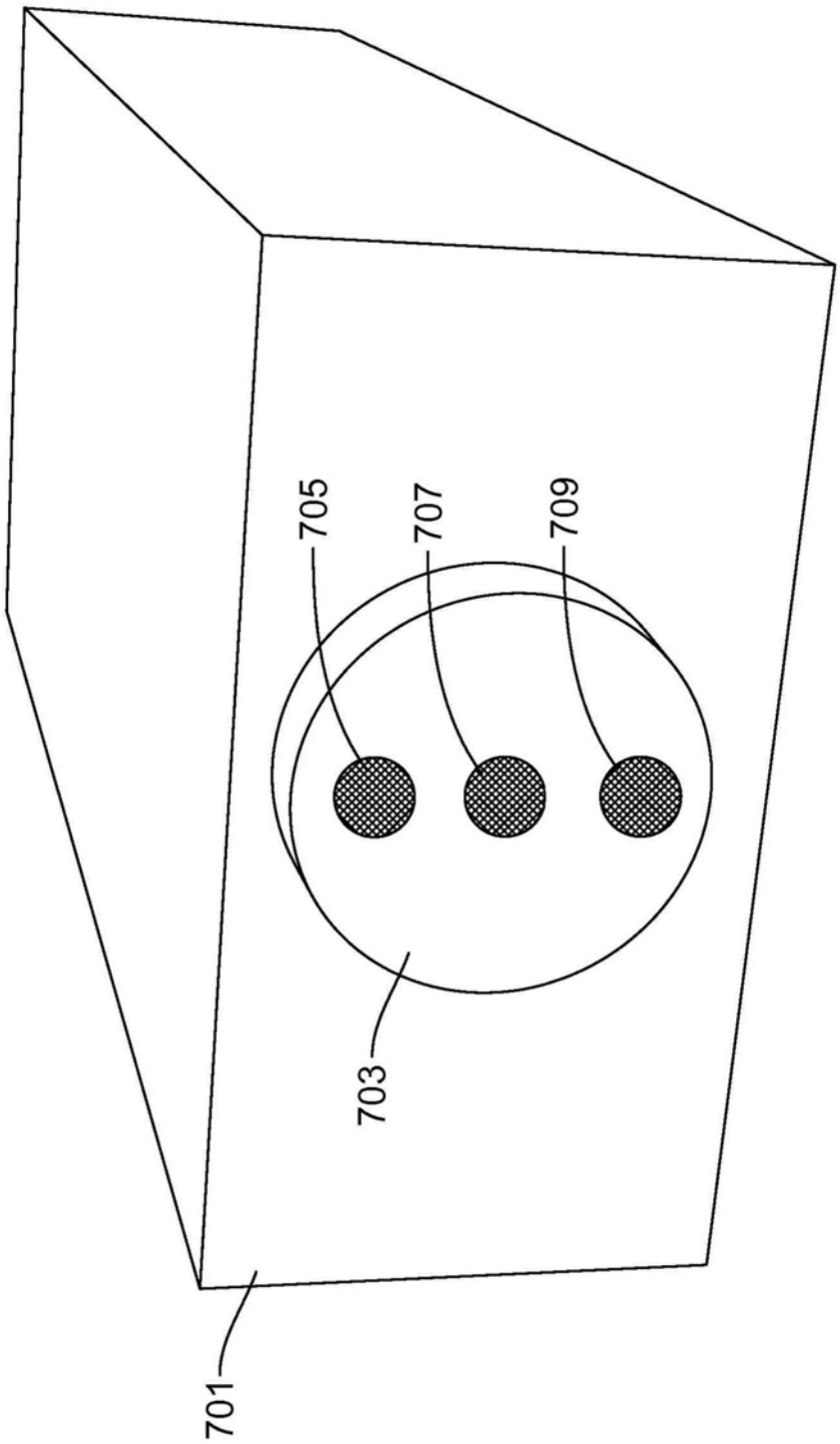


图7

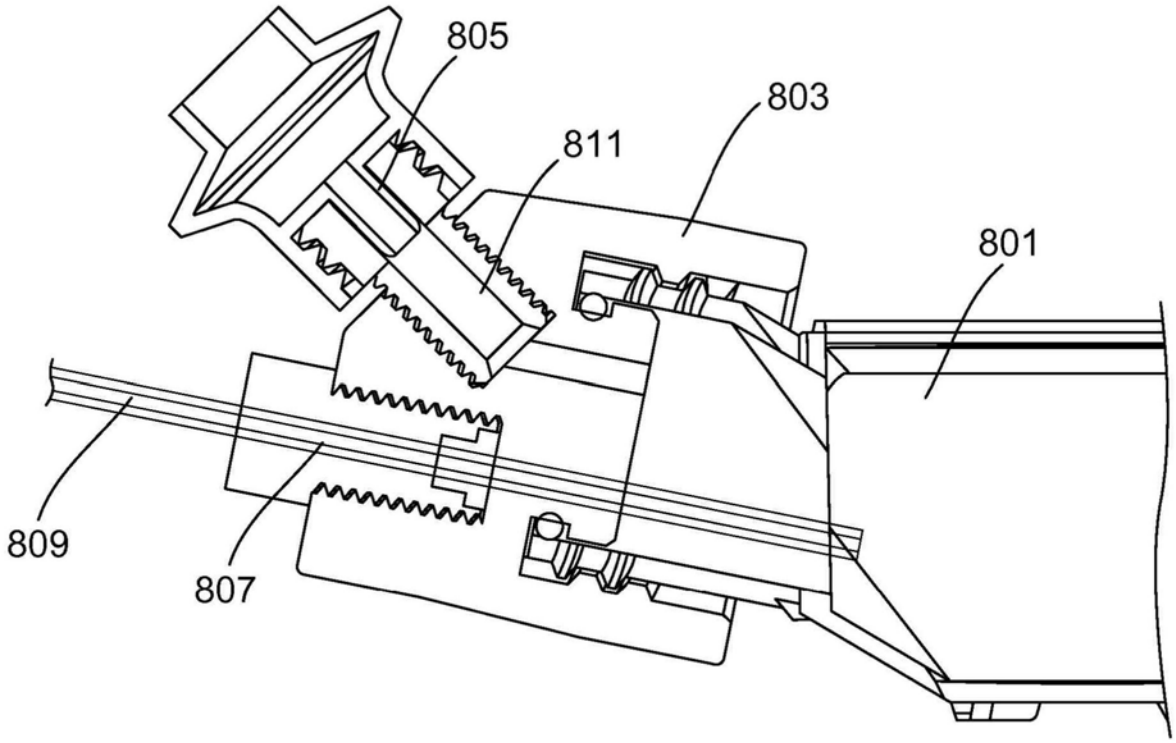

805
803
811
801
809
807

图8

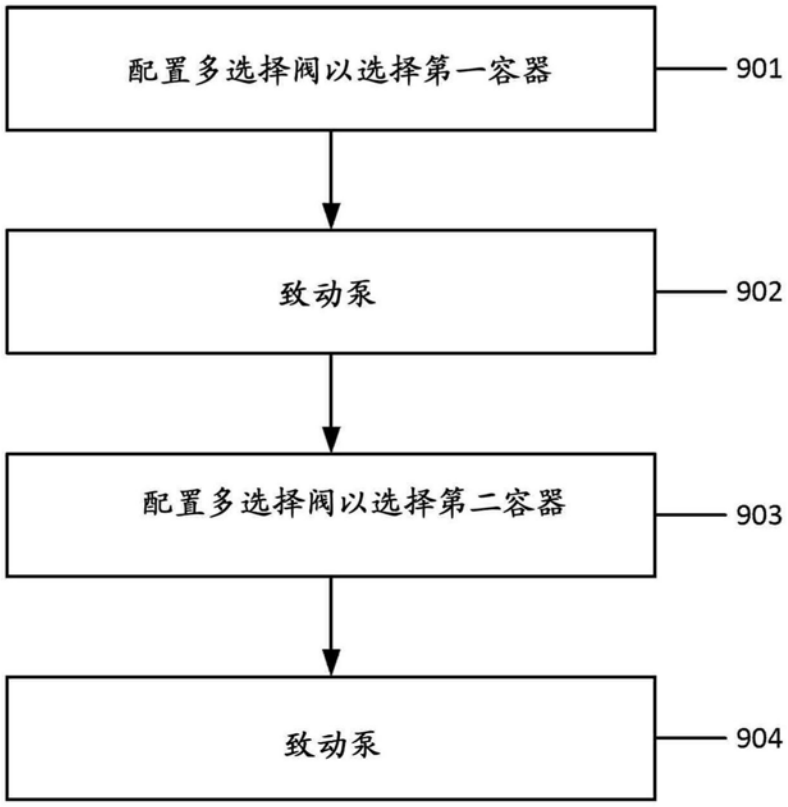

配置多选择阀以选择第一容器
901
致动泵
902
配置多选择阀以选择第二容器
903
致动泵
904

图9

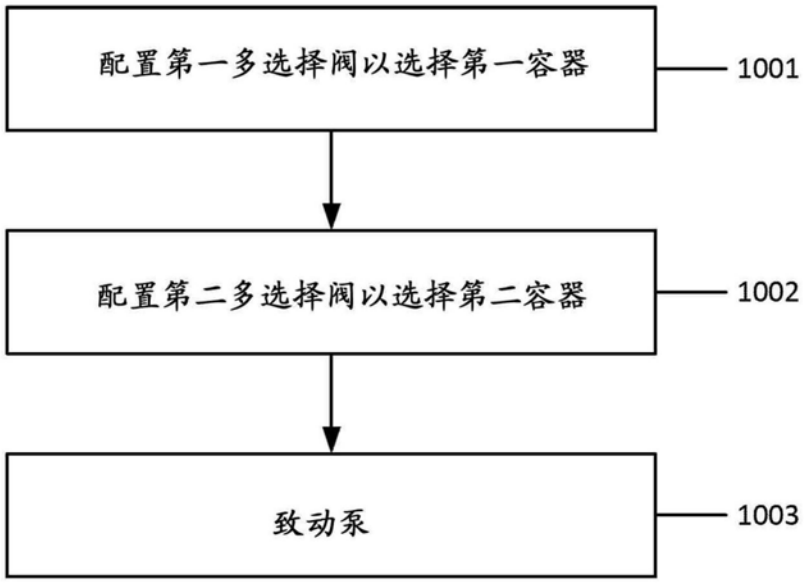

配置第一多选择阀以选择第一容器
1001
配置第二多选择阀以选择第二容器
1002
致动泵
1003

图10

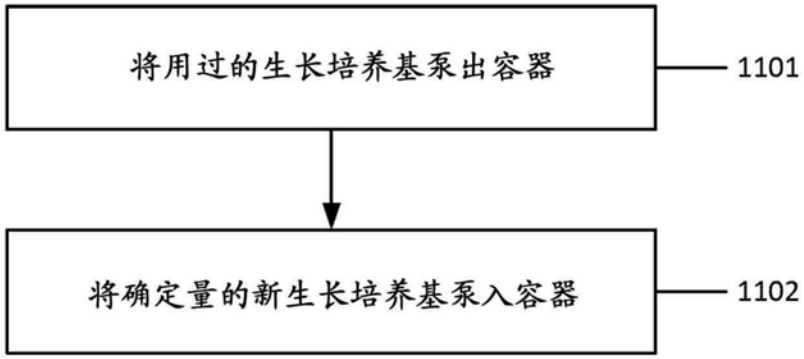

将用过的生长培养基泵出容器
1101
将确定量的新生长培养基泵入容器
1102

图11

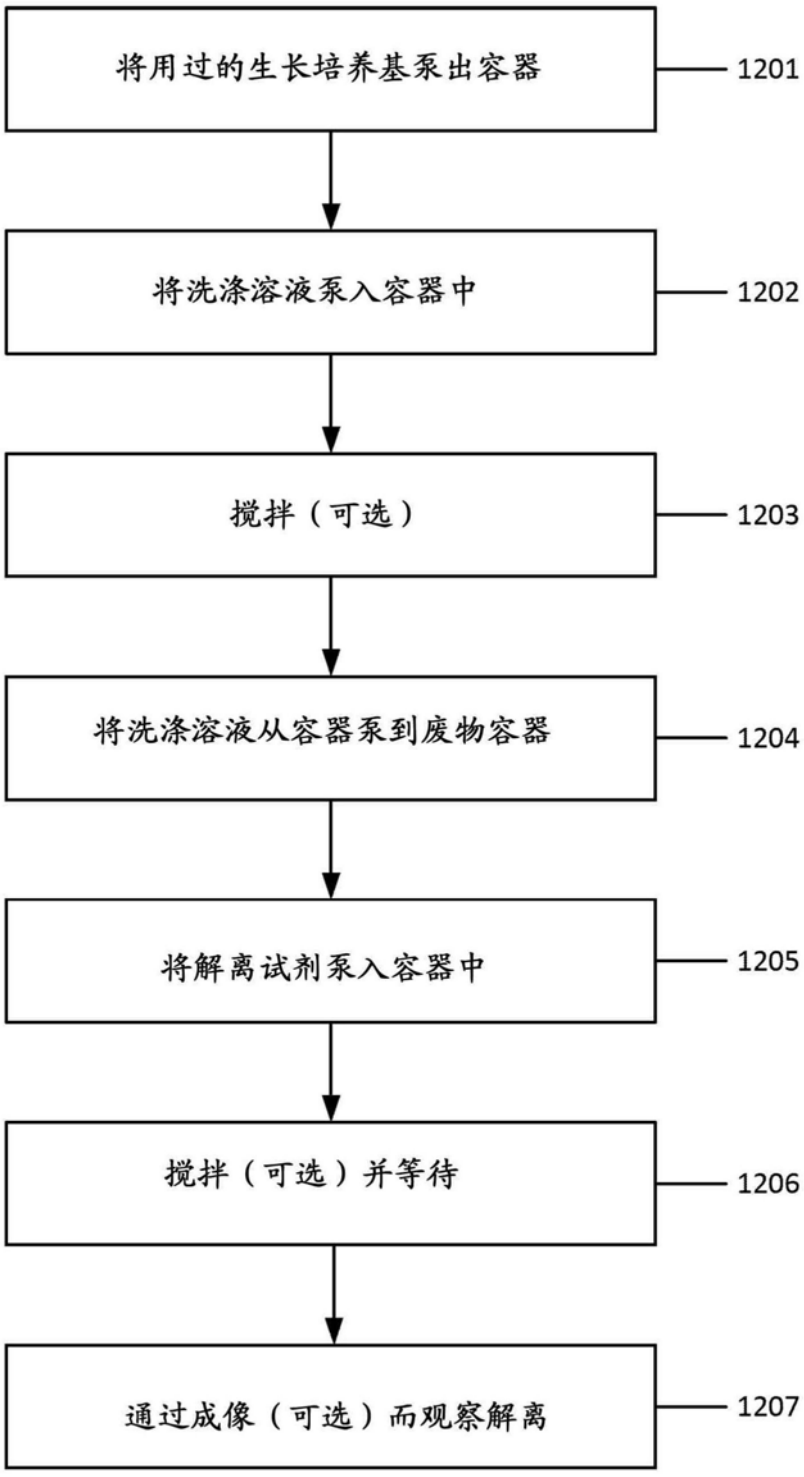

将用过的生长培养基泵出容器
1201
将洗涤溶液泵入容器中
1202
搅拌（可选）
1203
将洗涤溶液从容器泵到废物容器
1204
将解离试剂泵入容器中
1205
搅拌（可选）并等待
1206
通过成像（可选）而观察解离
1207

图12

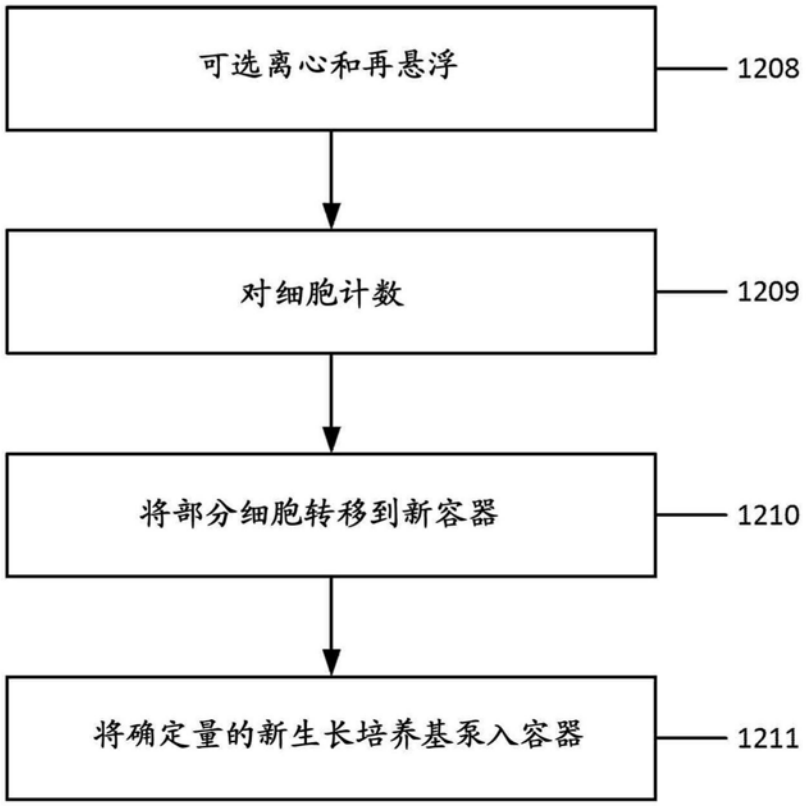

可选离心和再悬浮
1208
对细胞计数
1209
将部分细胞转移到新容器
1210
将确定量的新生长培养基泵入容器
1211

图12(续)

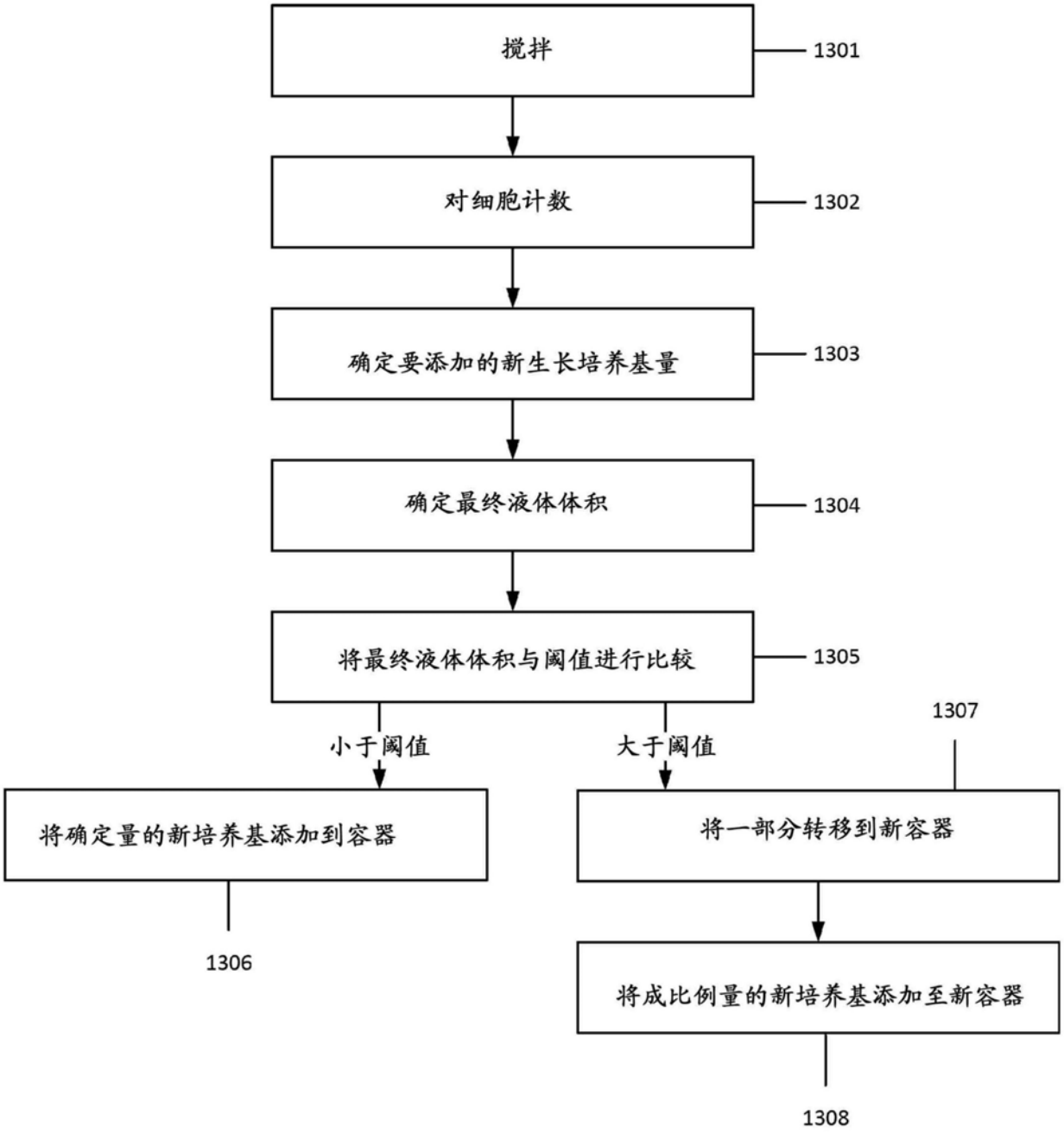

搅拌
1301
对细胞计数
1302
确定要添加的新生长培养基量
1303
确定最终液体体积
1304
将最终液体体积与阈值进行比较
1305
小于阈值
大于阈值
1307
将确定量的新培养基添加到容器
1306
将一部分转移到新容器
将成比例量的新培养基添加至新容器
1308

图13

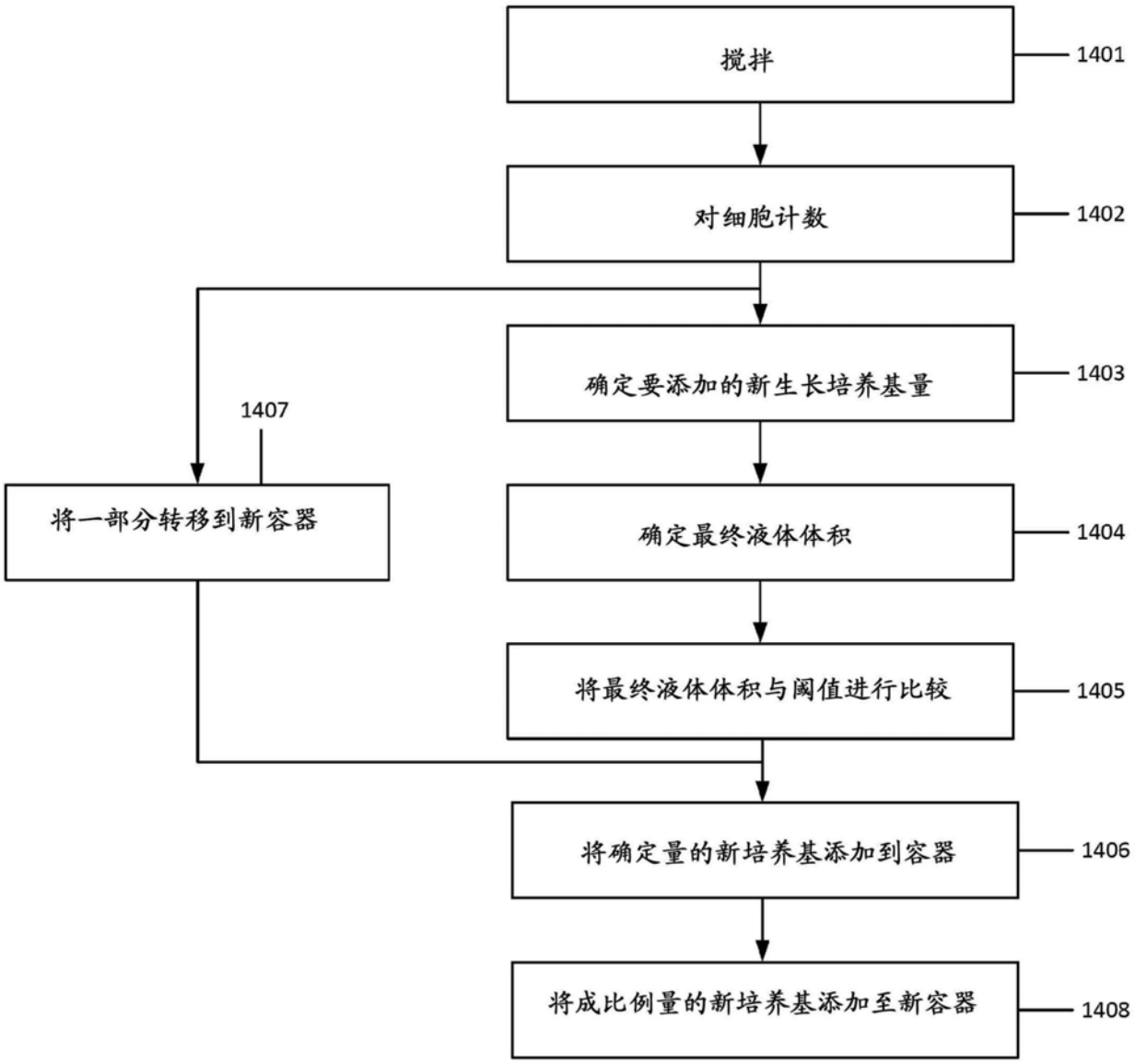

搅拌
1401
对细胞计数
1402
确定要添加的新生长培养基量
1403
1407
将一部分转移到新容器
确定最终液体体积
1404
将最终液体体积与阈值进行比较
1405
将确定量的新培养基添加到容器
1406
将成比例量的新培养基添加至新容器
1408

图14

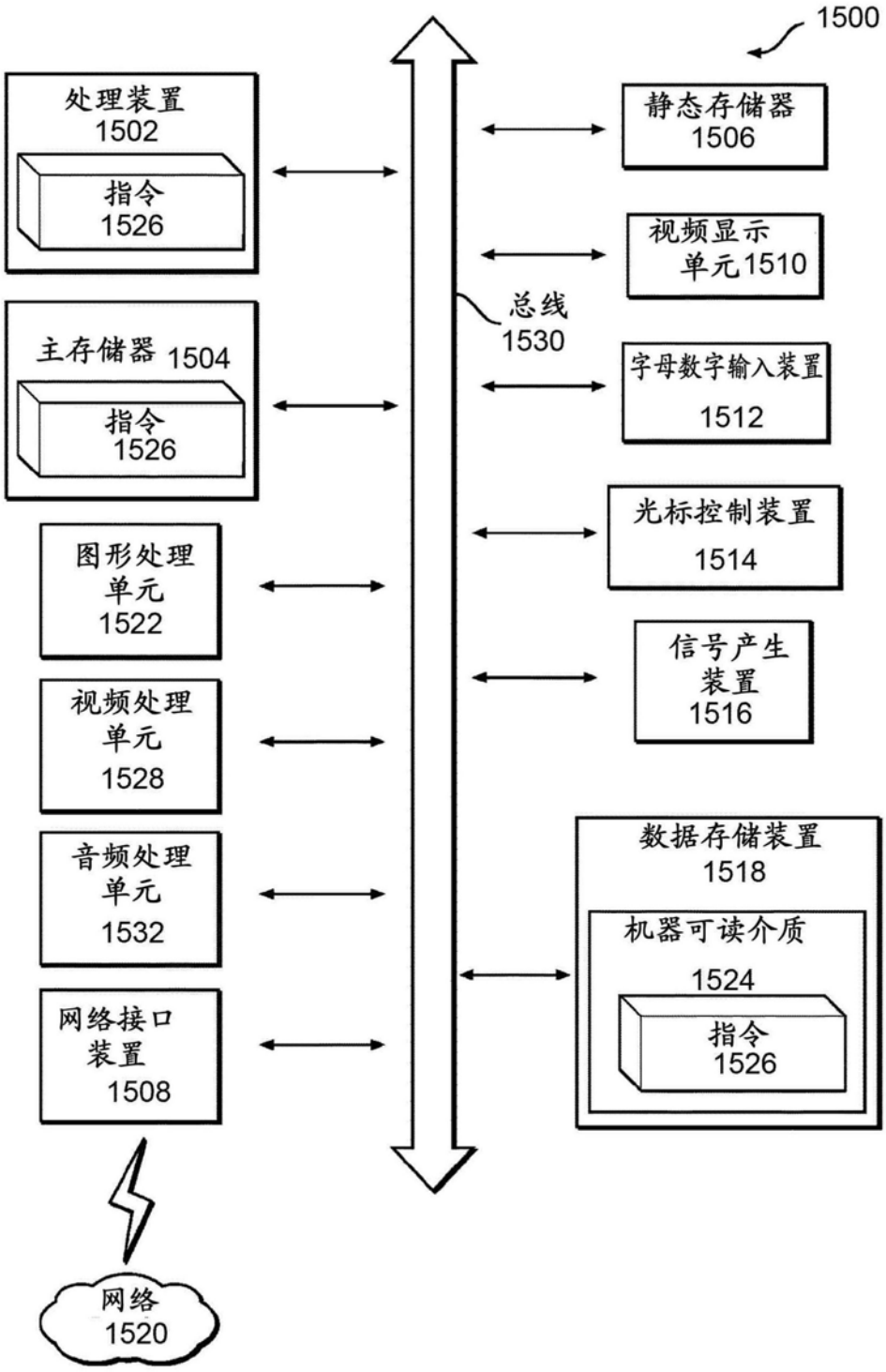

1500
处理装置
1502
指令
1526
主存储器 1504
指令
1526
图形处理
单元
1522
视频处理
单元
1528
音频处理
单元
1532
网络接口
装置
1508
网络
1520
总线
1530
静态存储器
1506
视频显示
单元1510
字母数字输入装置
1512
光标控制装置
1514
信号产生
装置
1516
数据存储装置
1518
机器可读介质
1524
指令
1526

图15

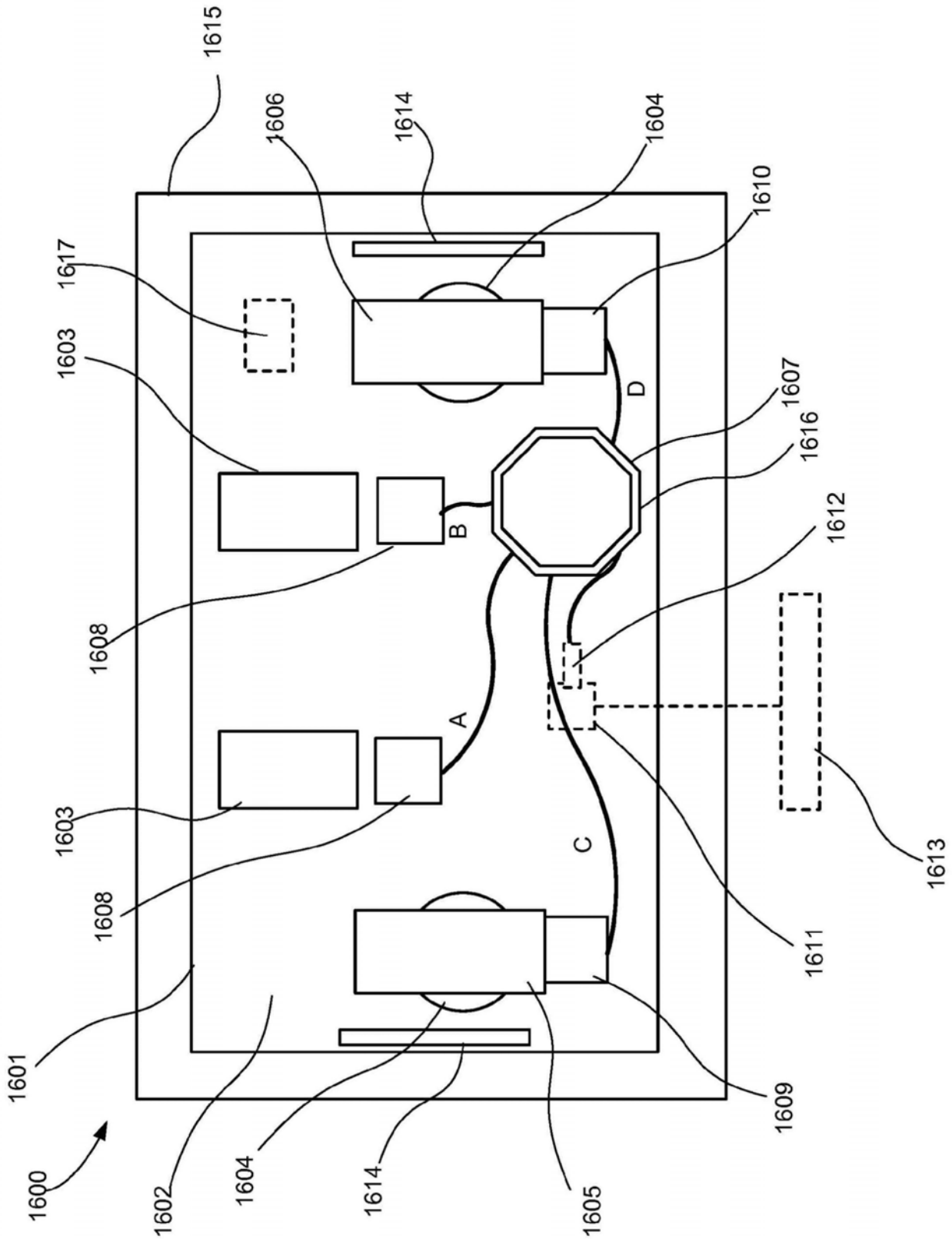

1615
1606
1614
1604
1610
1617
1603
1607
1616
1612
1608
1613
1603
1608
1611
1601
1609
1600
1602
1604
1614
1605
A
B
C
D

图16A

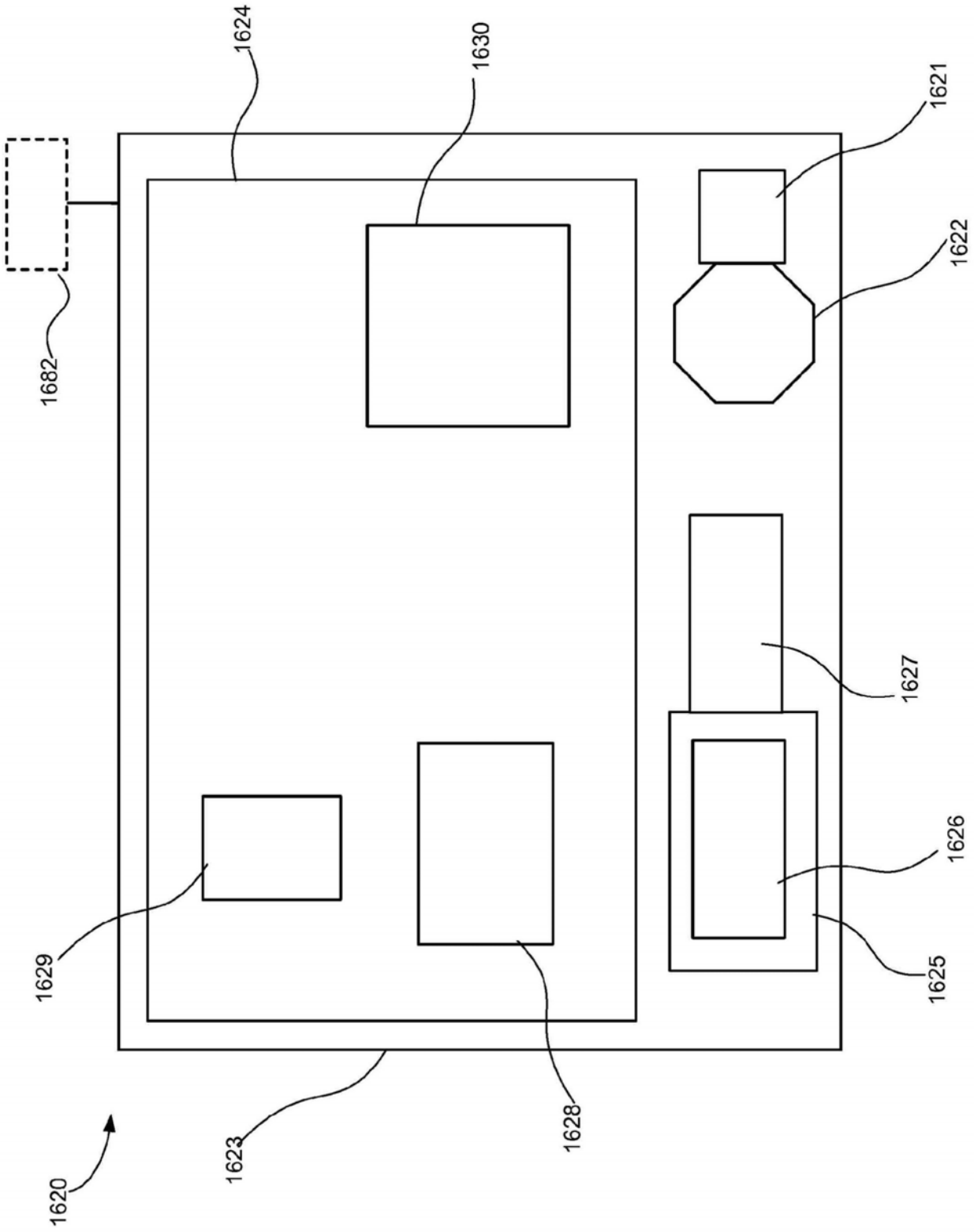


图16B

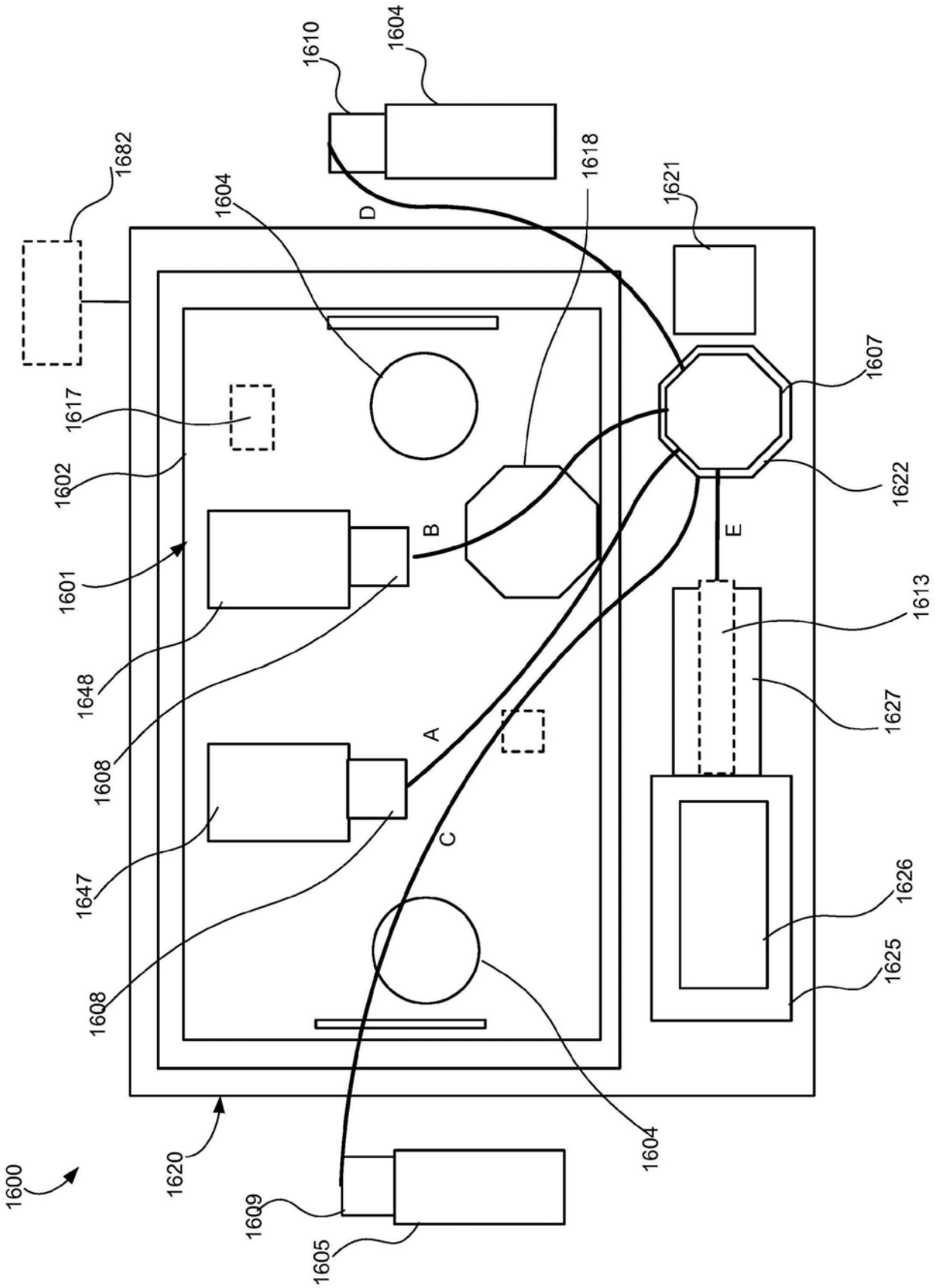

1610
1604
1682
1618
1621
1604
D
1617
1607
1602
1622
B
E
1601
1613
1648
1627
A
1608
C
1647
1626
1608
1625
1604
1620
1600
1609
1605

图16C

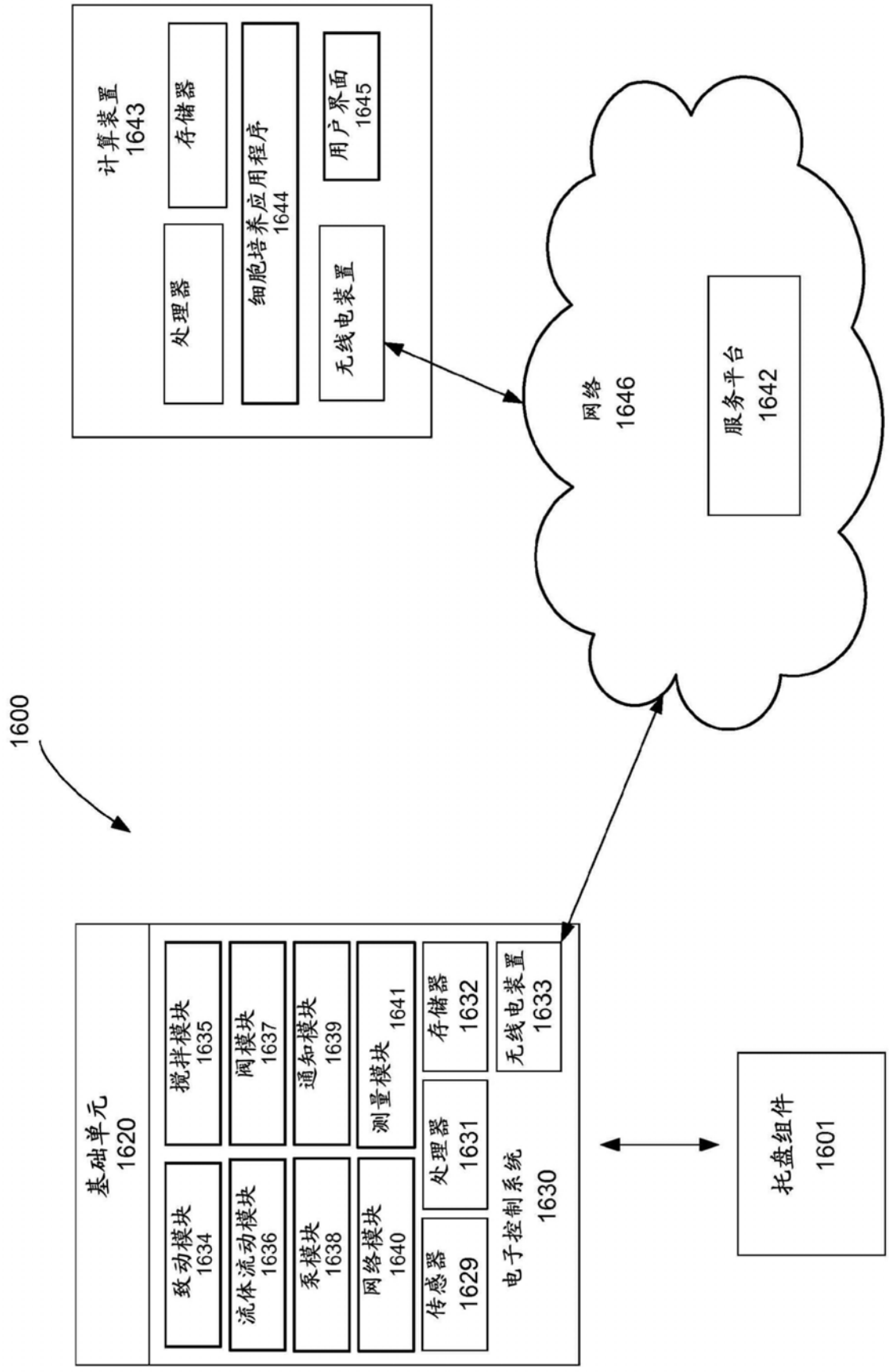

1600
计算装置
1643
处理器
存储器
细胞培养应用程序
1644
无线电装置
用户界面
1645
网络
1646
服务平台
1642
基础单元
1620
致动模块
1634
搅拌模块
1635
流体流动模块
1636
阀模块
1637
泵模块
1638
通知模块
1639
网络模块
1640
测量模块
1641
传感器
1629
处理器
1631
存储器
1632
电子控制系统
1630
无线电装置
1633
托盘组件
1601

图17

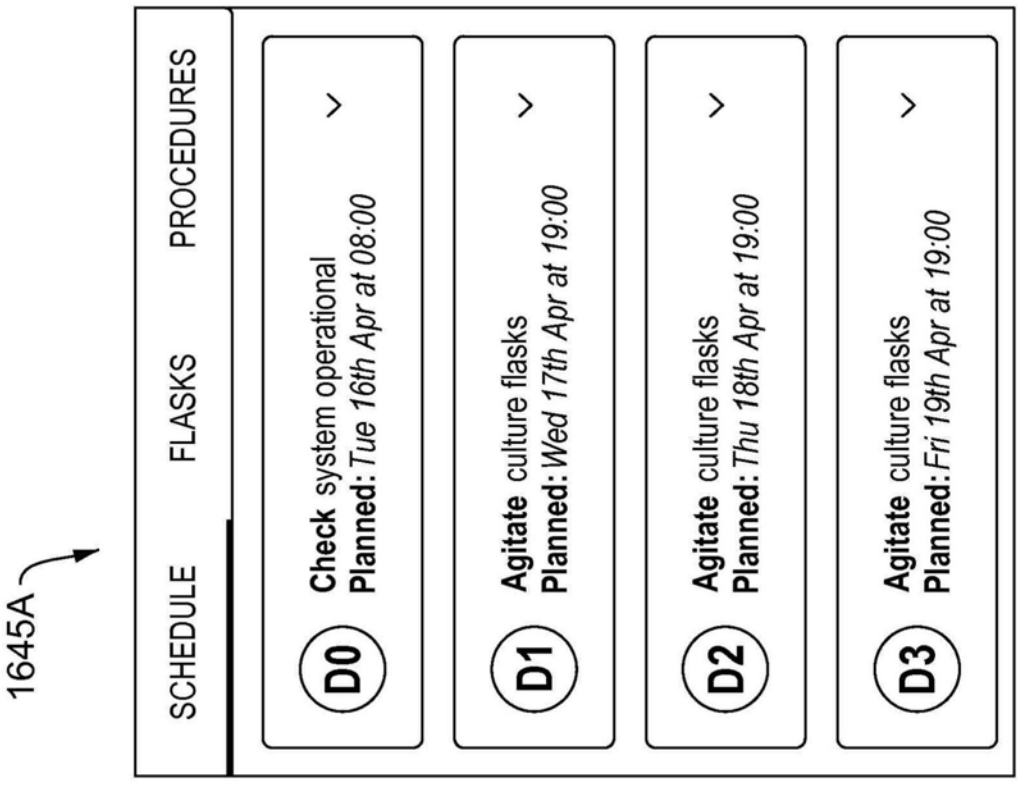

1645A
SCHEDULE
FLASKS
PROCEDURES
D0
Check system operational
Planned: Tue 16th Apr at 08:00
D1
Agitate culture flasks
Planned: Wed 17th Apr at 19:00
D2
Agitate culture flasks
Planned: Thu 18th Apr at 19:00
D3
Agitate culture flasks
Planned: Fri 19th Apr at 19:00

图18

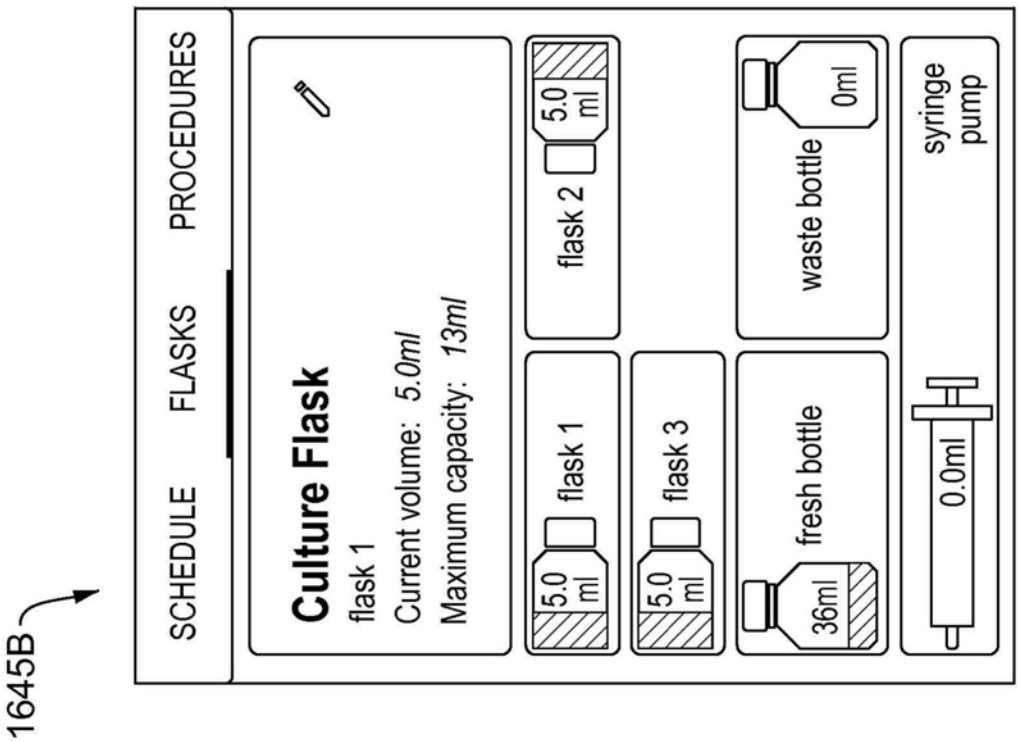

1645B
SCHEDULE
FLASKS
PROCEDURES
Culture Flask
flask 1
Current volume: 5.0ml
Maximum capacity: 13ml
5.0 ml
flask 1
5.0 ml
flask 2
5.0 ml
flask 3
36ml
fresh bottle
0ml
waste bottle
0.0ml
syringe pump

图19

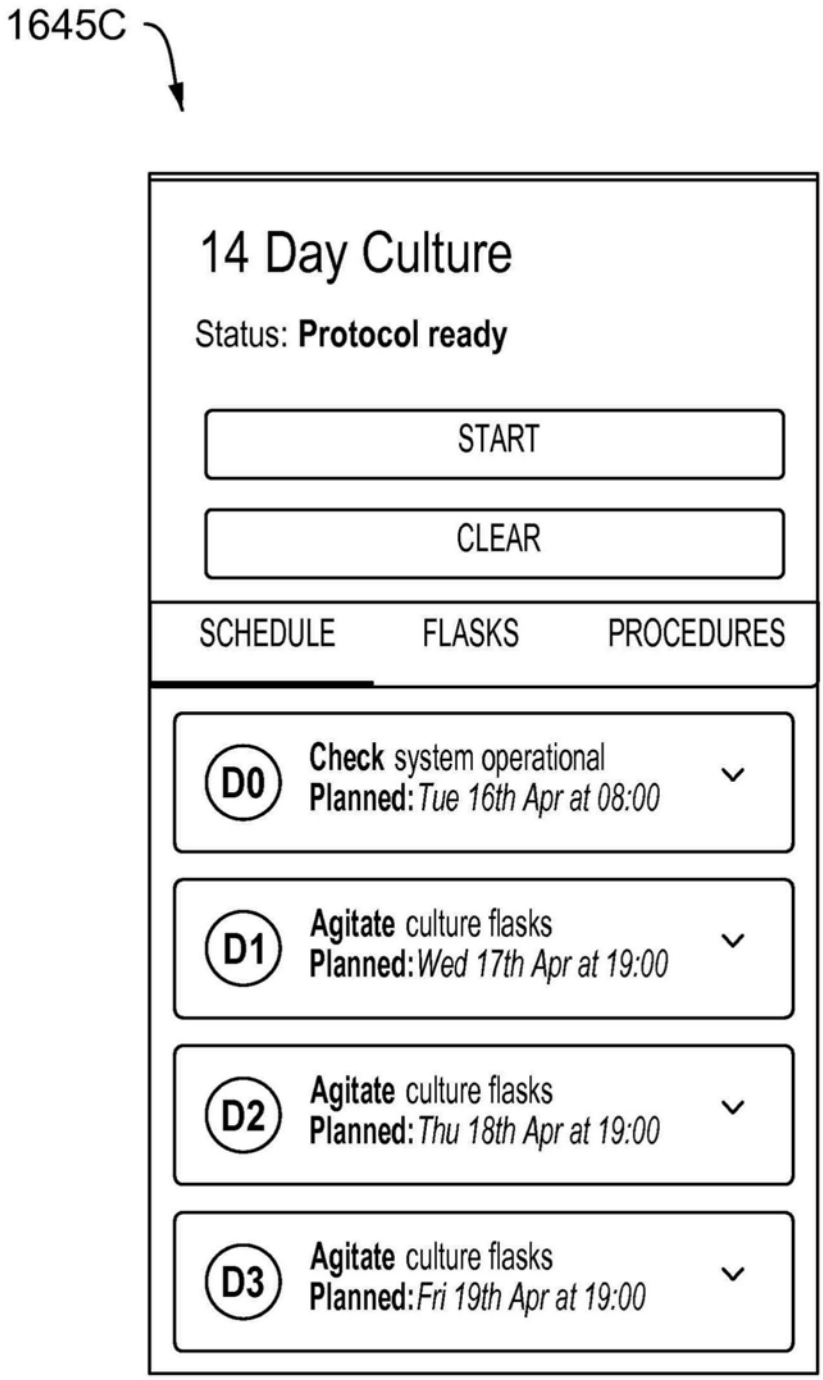

1645C
14 Day Culture
Status: Protocol ready
START
CLEAR
SCHEDULE
FLASKS
PROCEDURES
D0
Check system operational
Planned: Tue 16th Apr at 08:00
D1
Agitate culture flasks
Planned: Wed 17th Apr at 19:00
D2
Agitate culture flasks
Planned: Thu 18th Apr at 19:00
D3
Agitate culture flasks
Planned: Fri 19th Apr at 19:00

图20

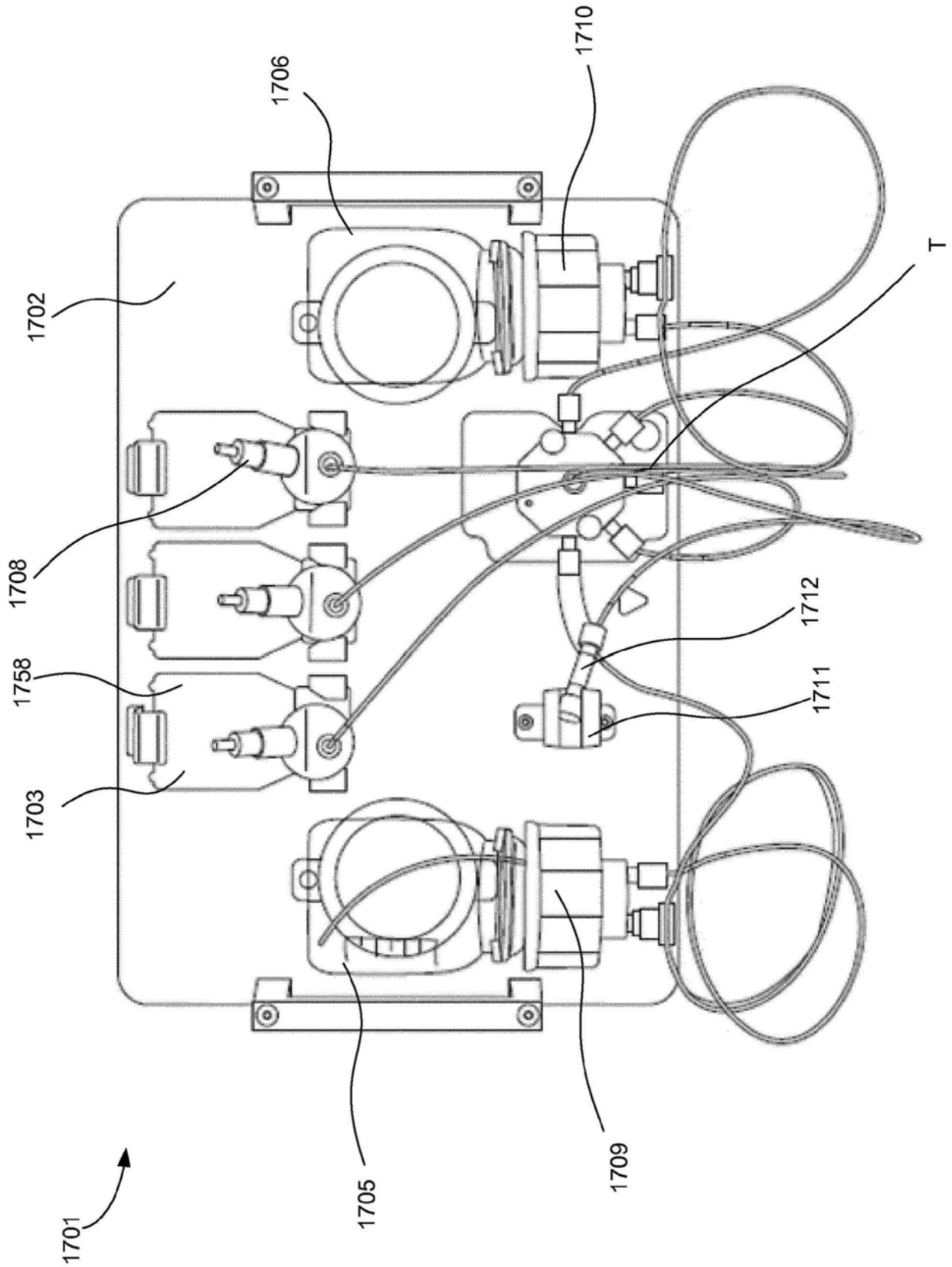


图21

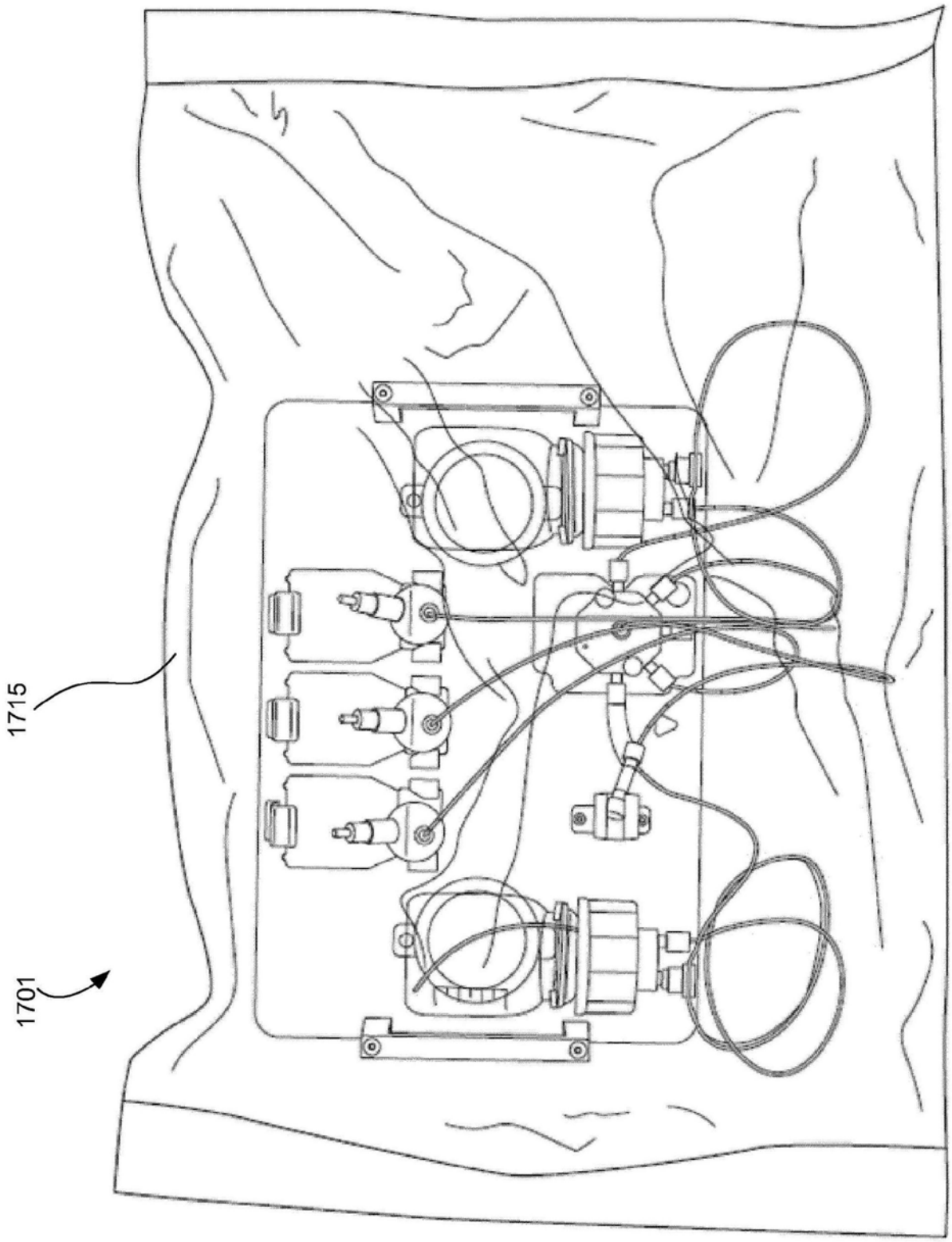


图22

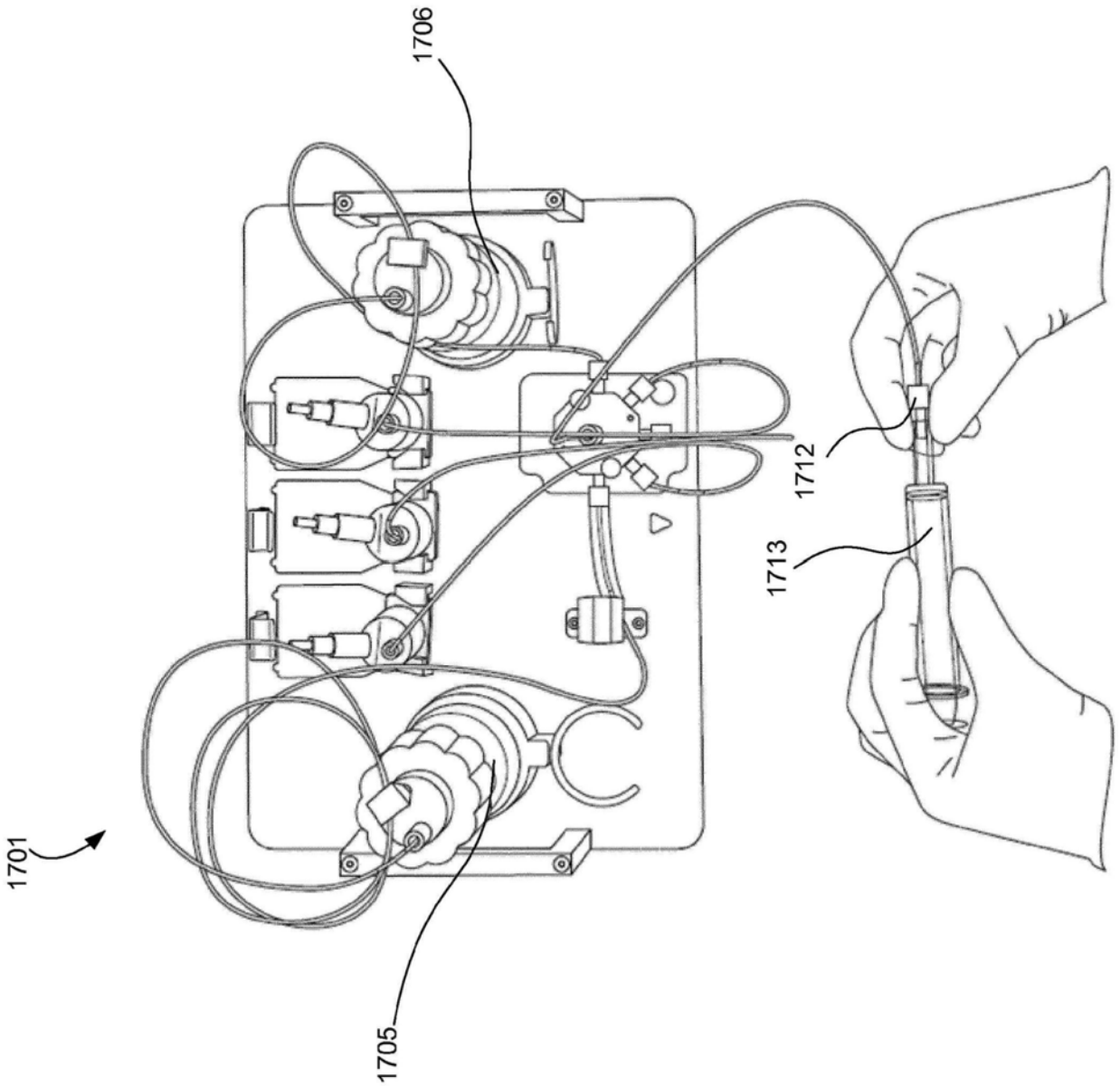


图23

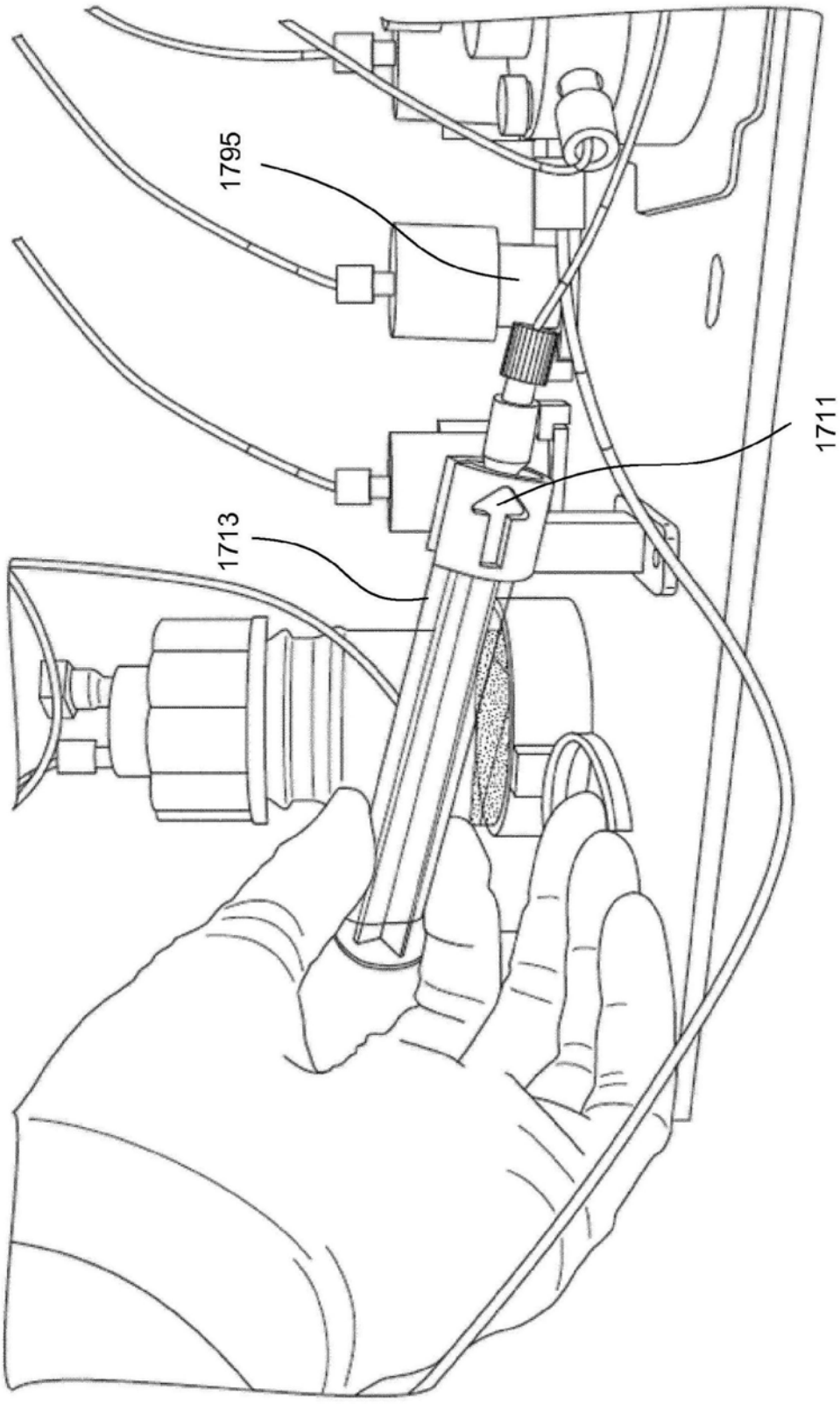


图24

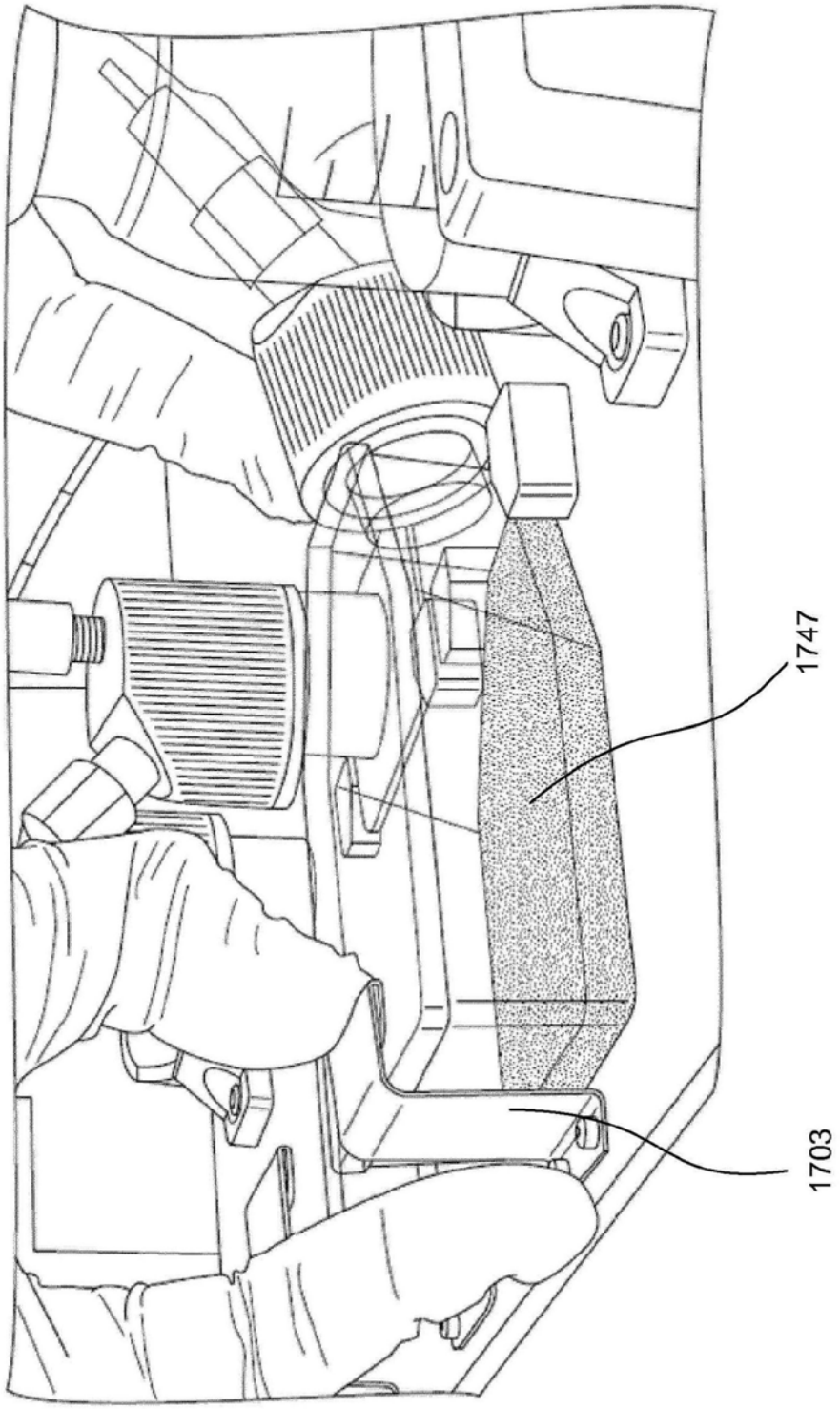


图25

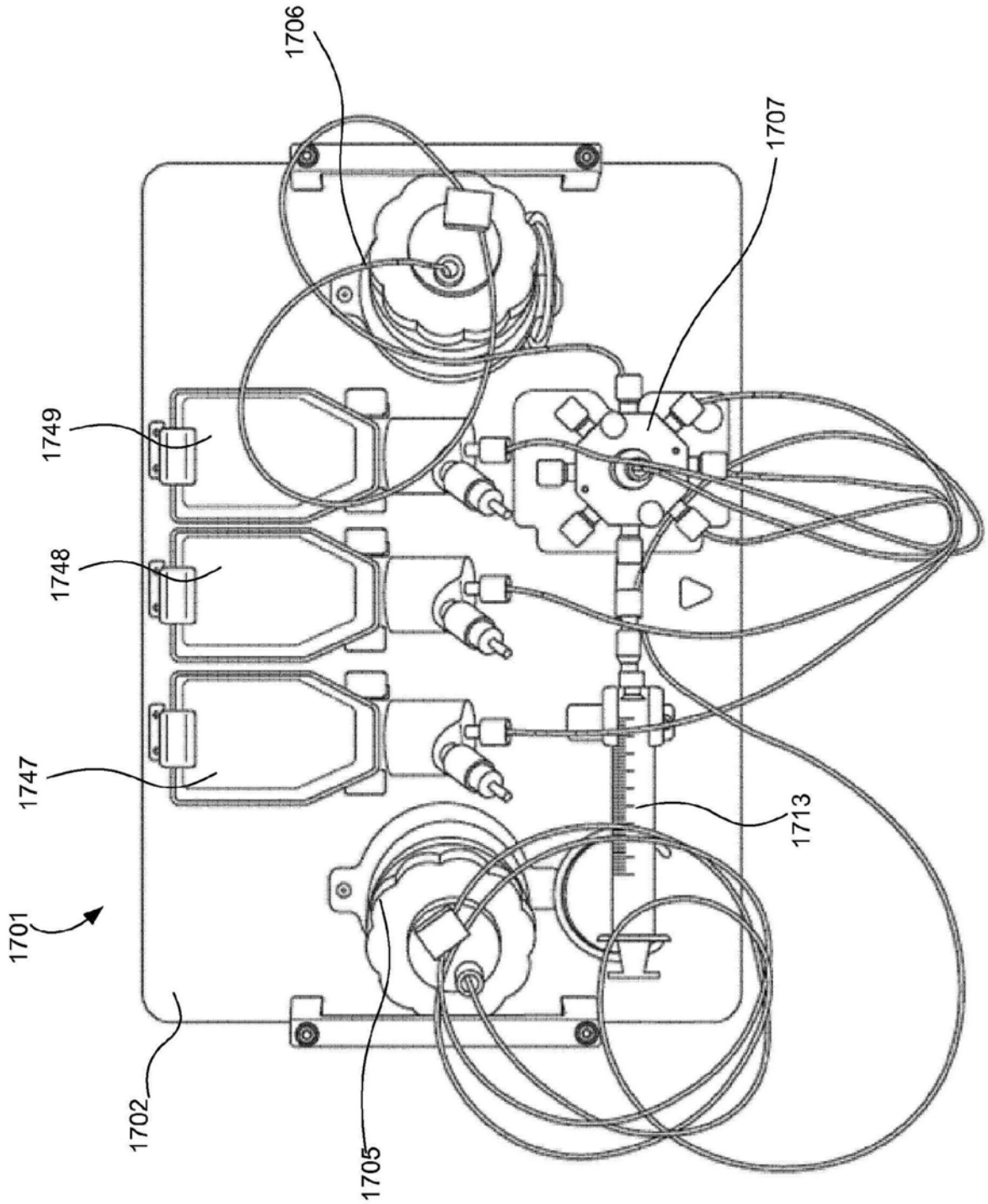


图26

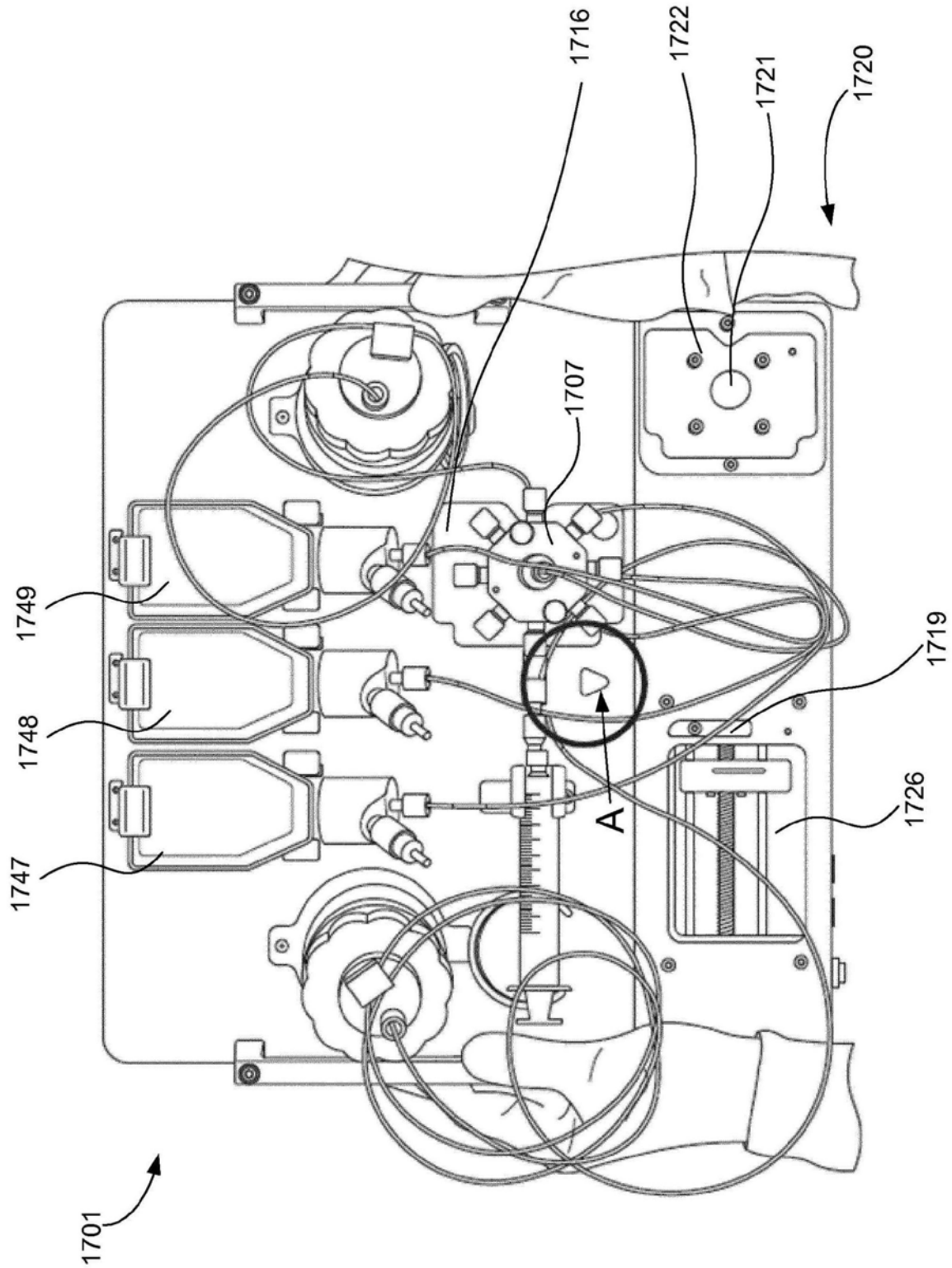


图27

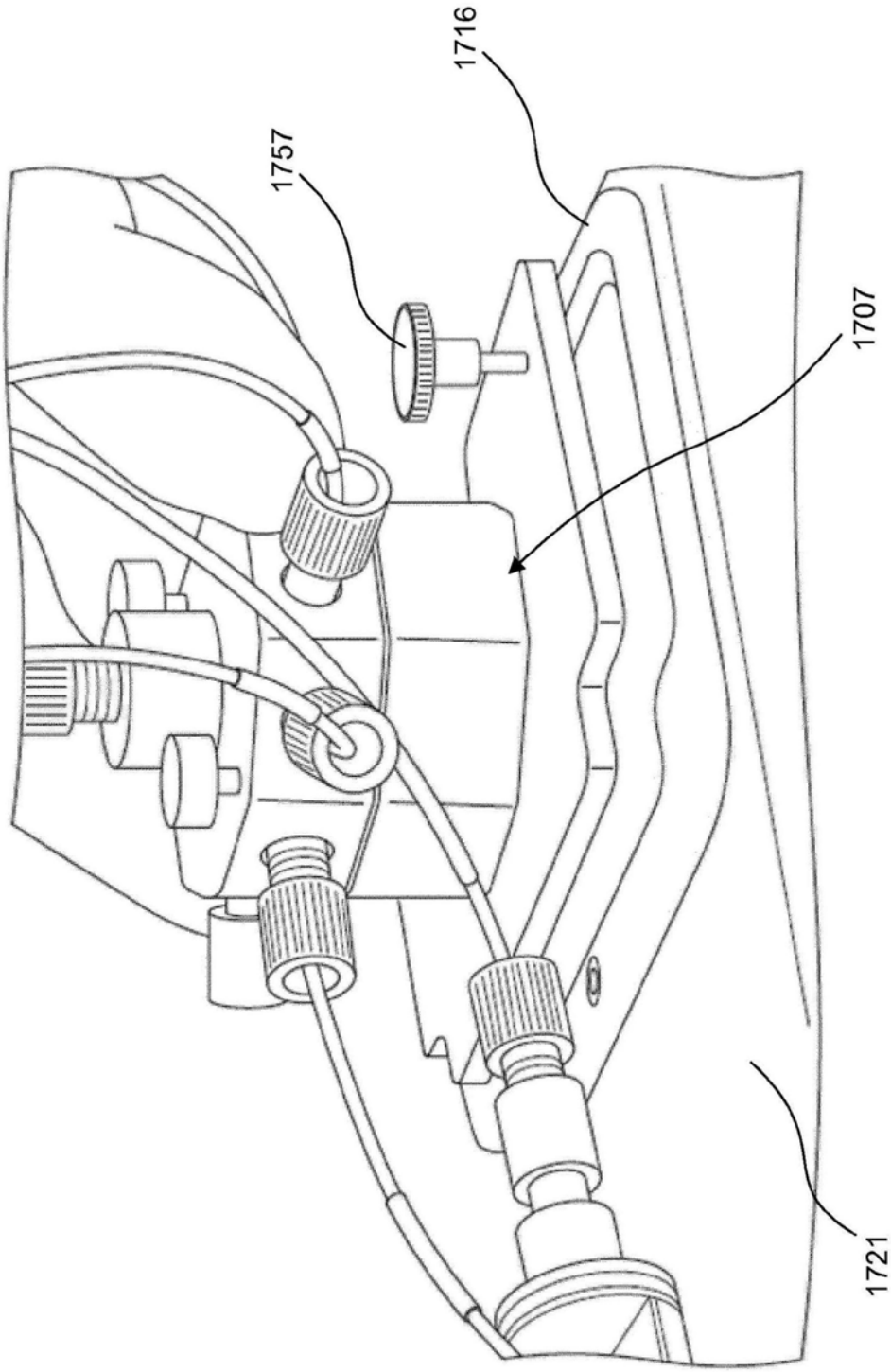


图28

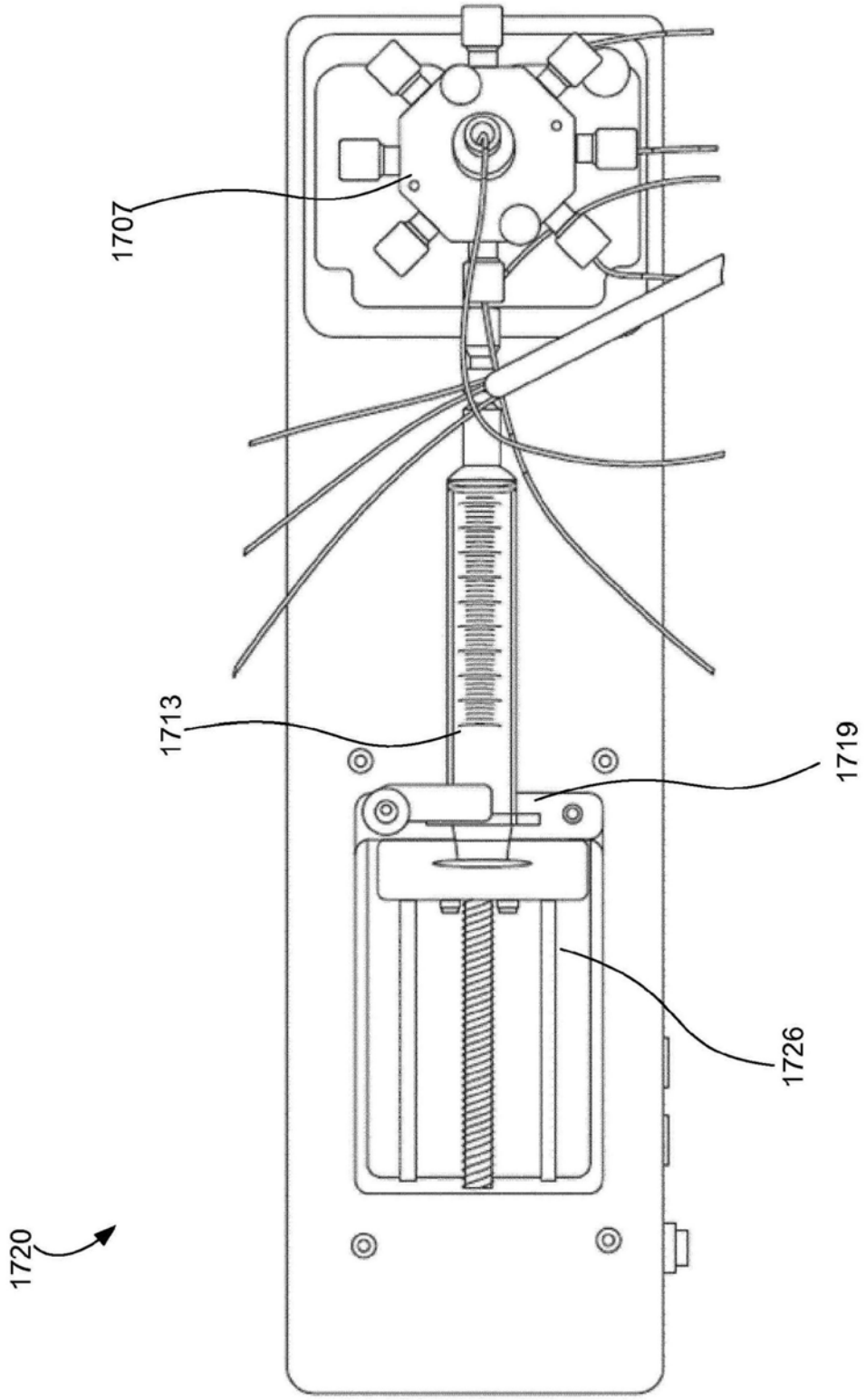


图29

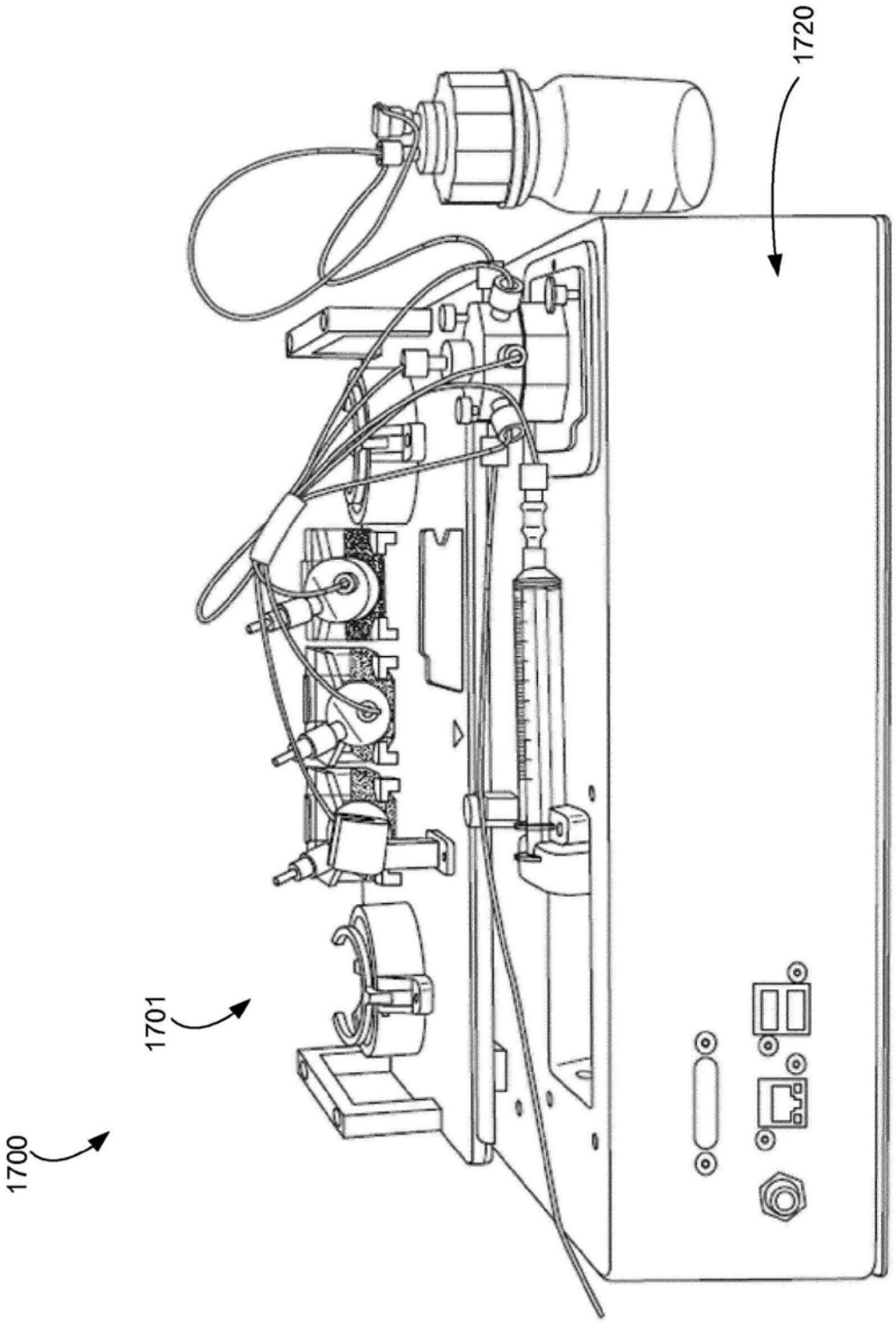


图30

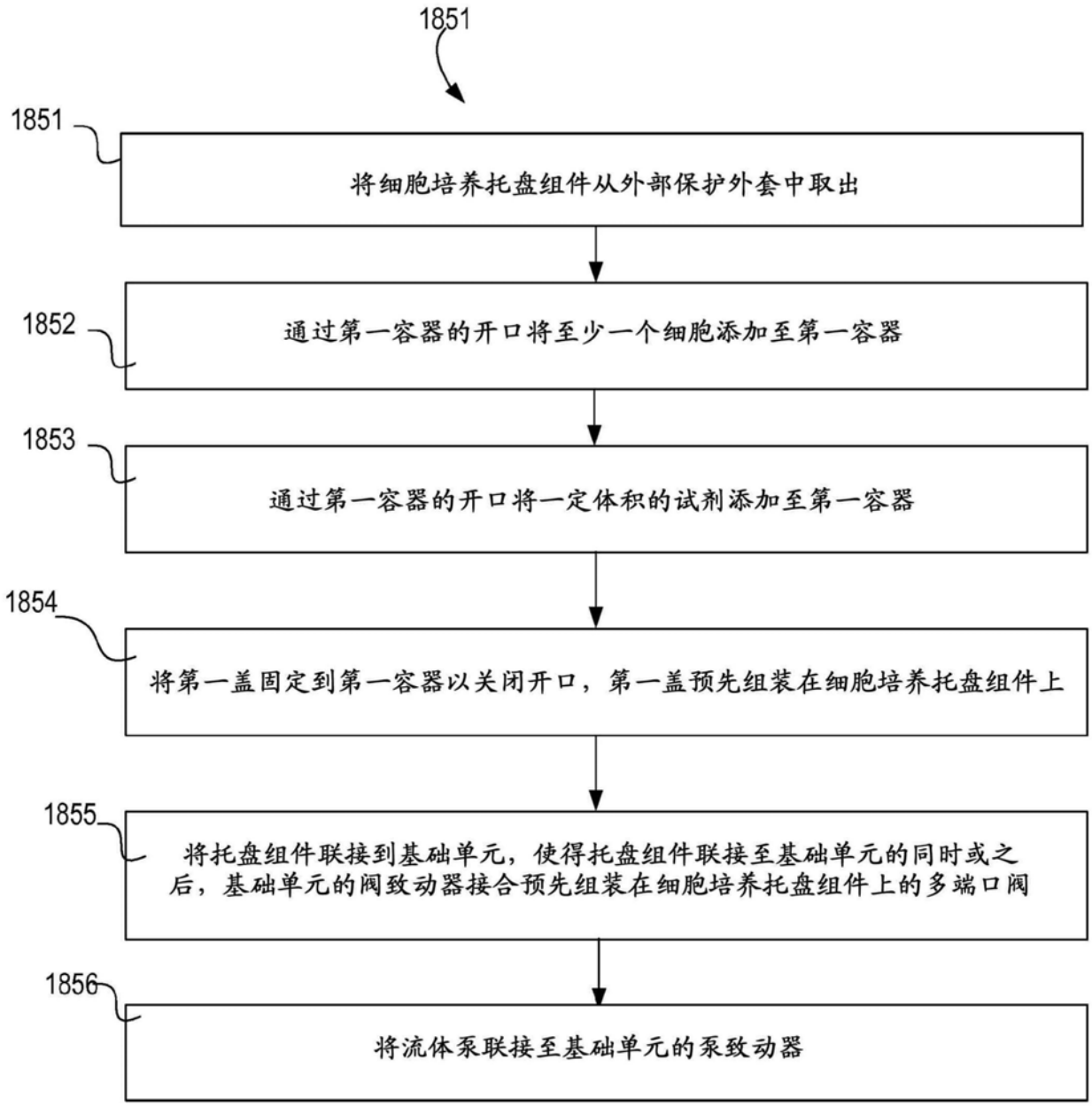

1851
1851
将细胞培养托盘组件从外部保护外套中取出
1852
通过第一容器的开口将至少一个细胞添加至第一容器
1853
通过第一容器的开口将一定体积的试剂添加至第一容器
1854
将第一盖固定到第一容器以关闭开口，第一盖预先组装在细胞培养托盘组件上
1855
将托盘组件联接到基础单元，使得托盘组件联接至基础单元的同时或之后，基础单元的阀致动器接合预先组装在细胞培养托盘组件上的多端口阀
1856
将流体泵联接至基础单元的泵致动器

图31

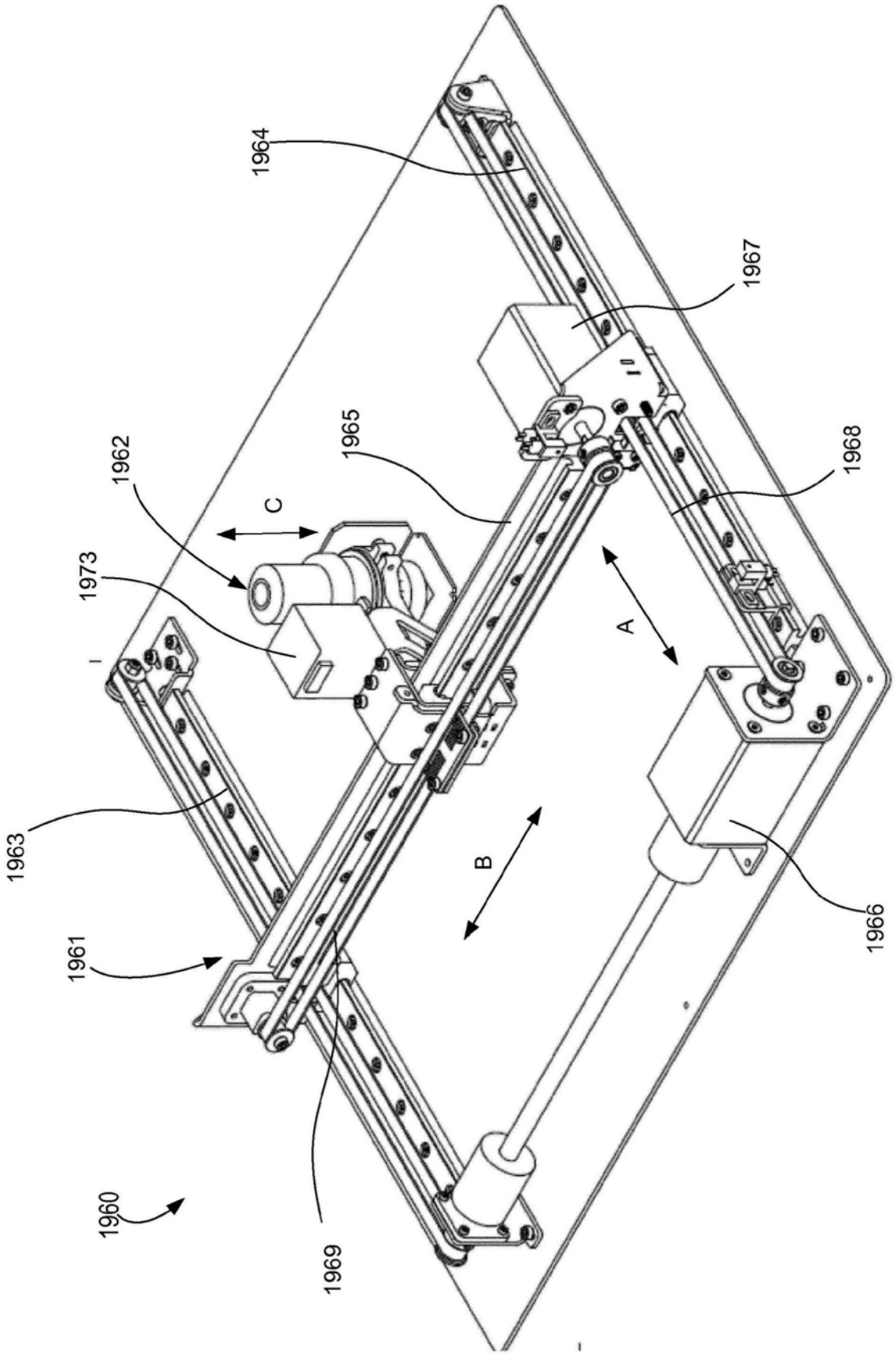


图32

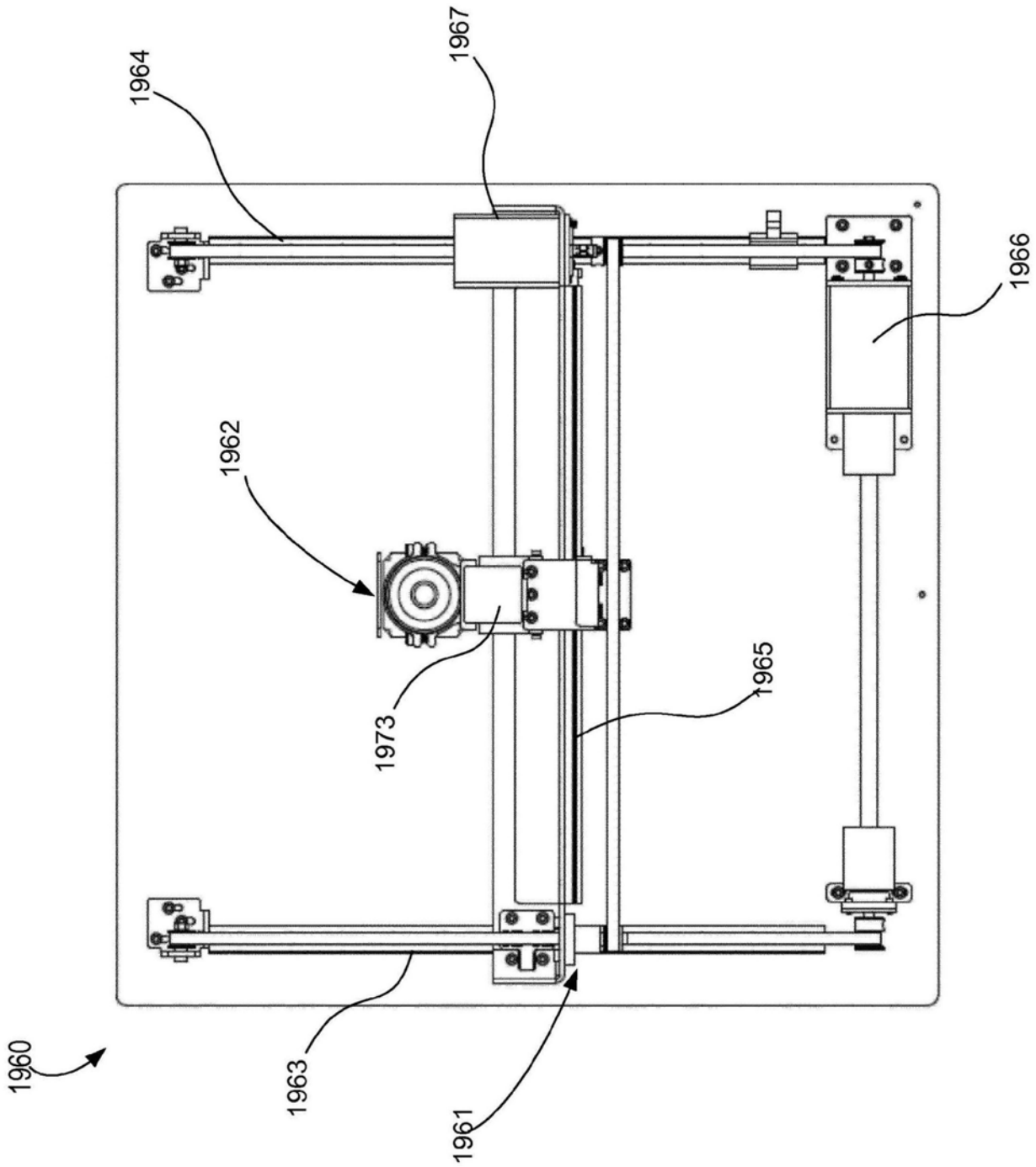


图33

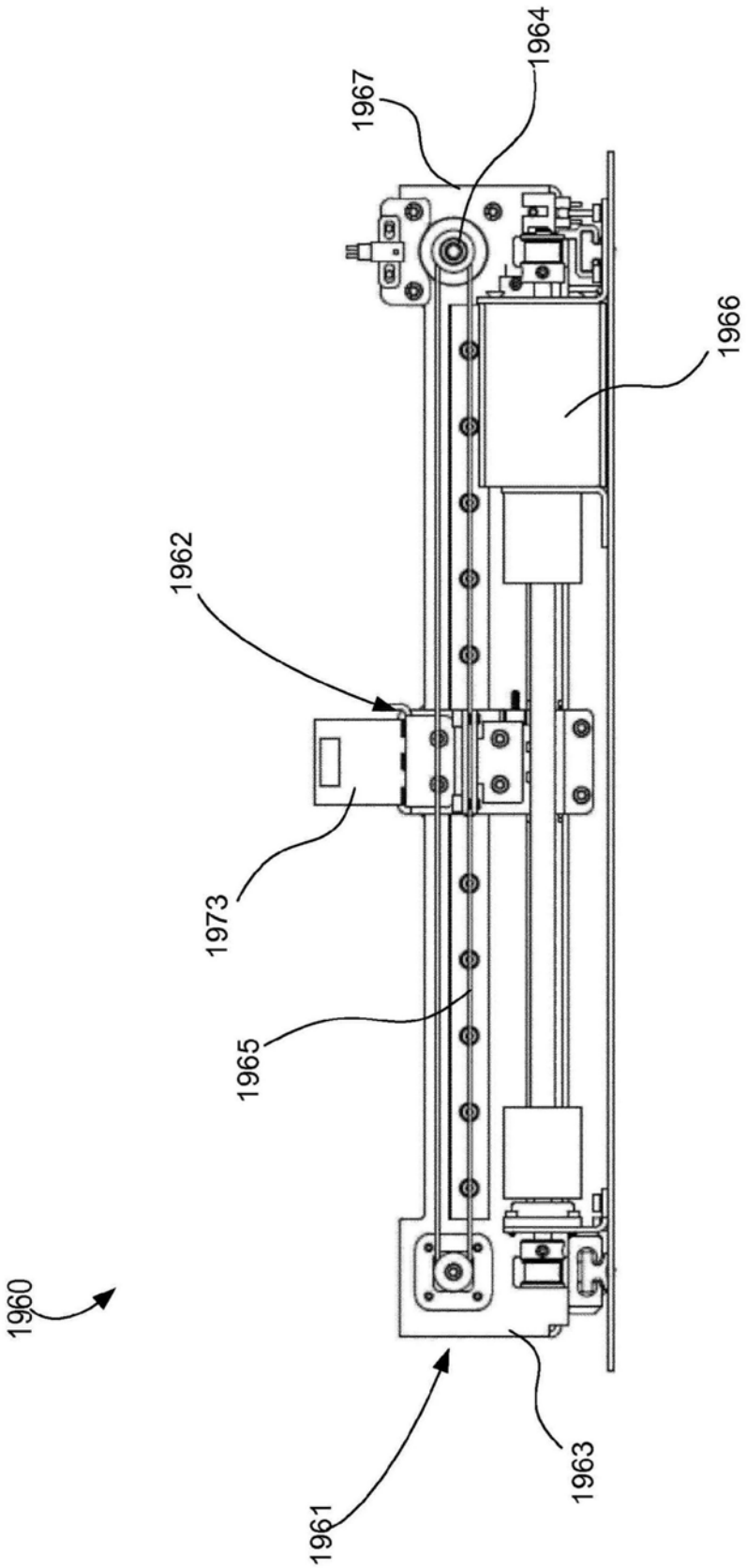


图34

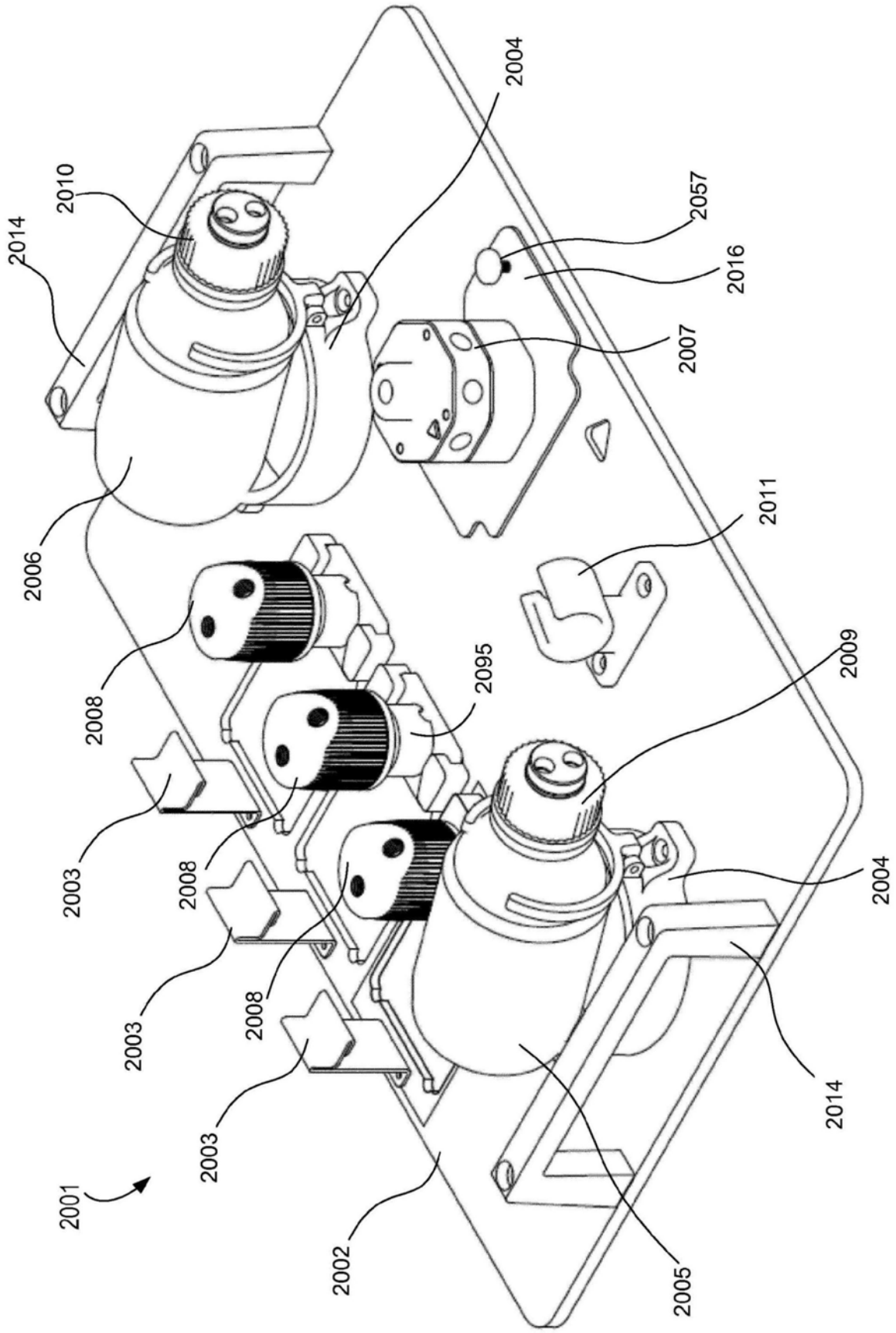

2004
2010
2014
2057
2016
2007
2006
2011
2008
2095
2009
2003
2008
2004
2003
2008
2003
2014
2001
2002
2005

图35

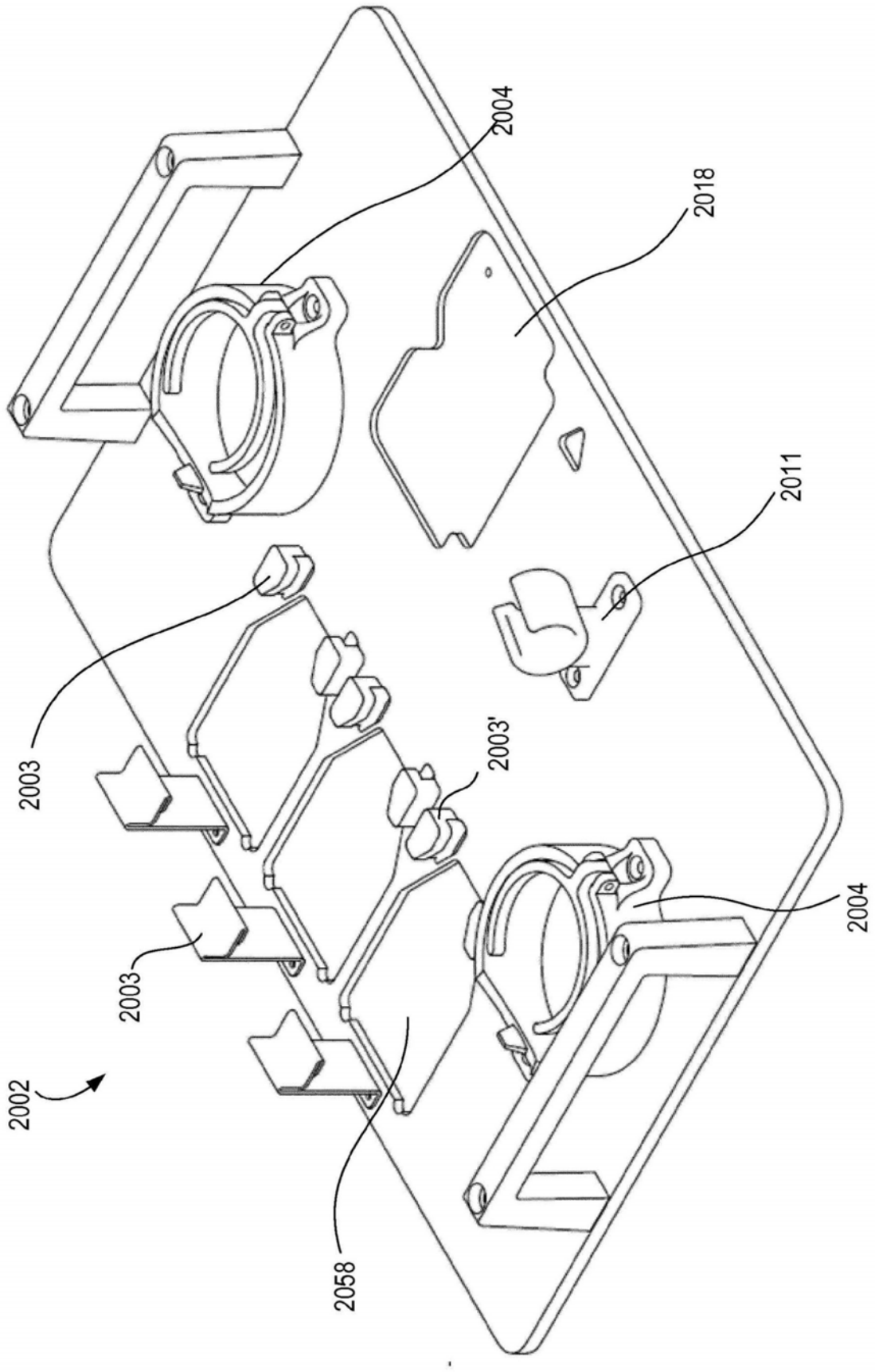


图36

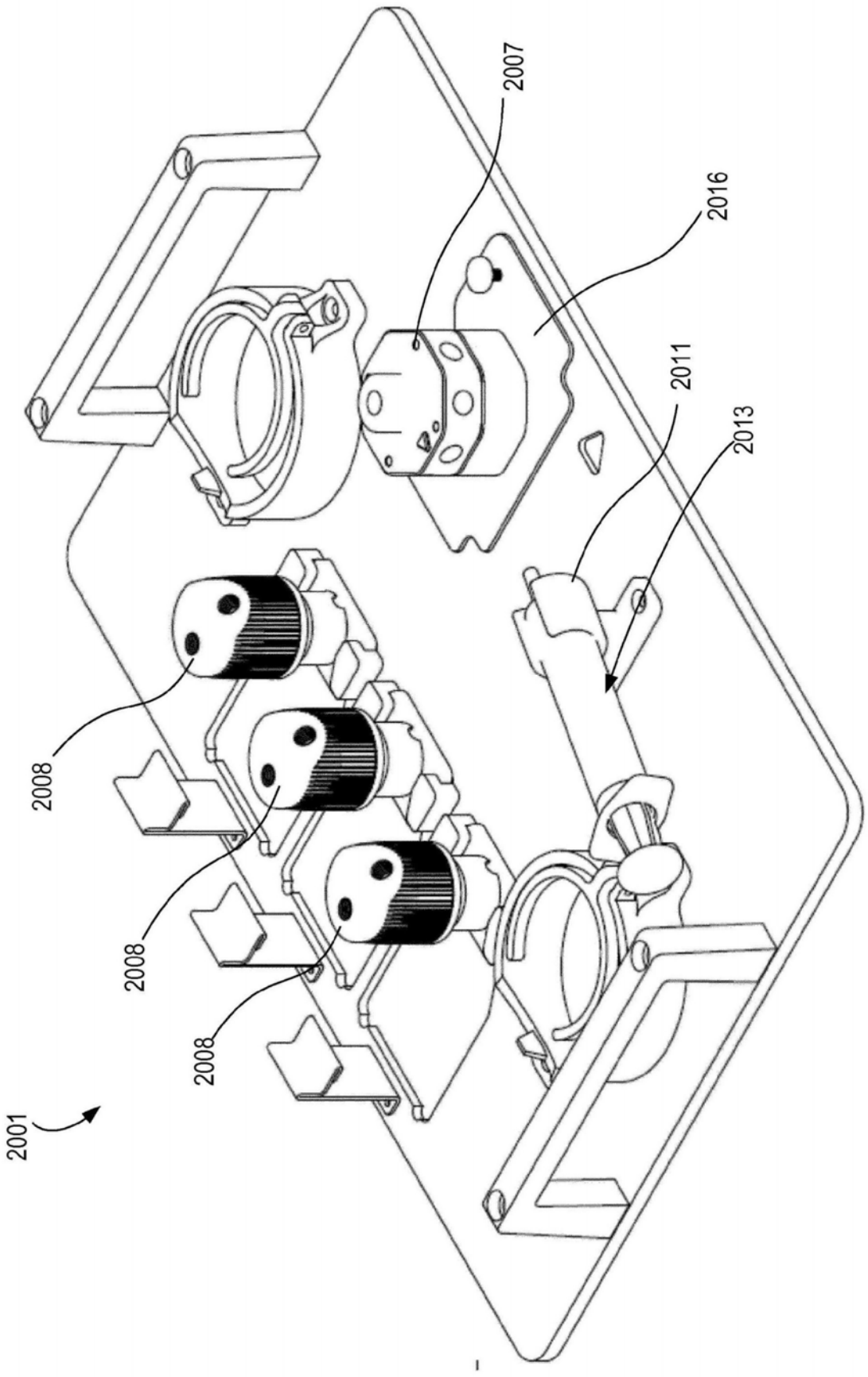


图37

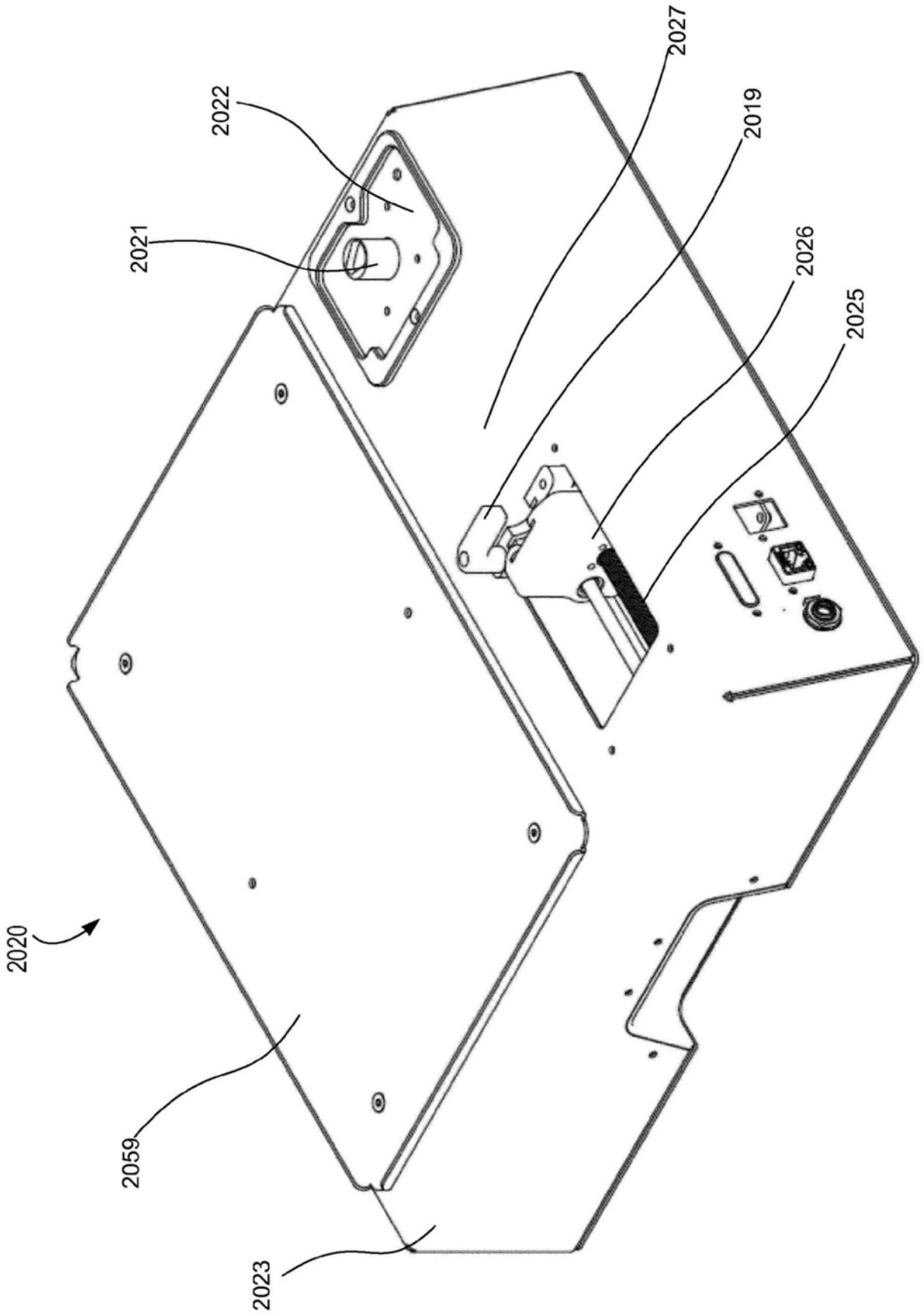


图38

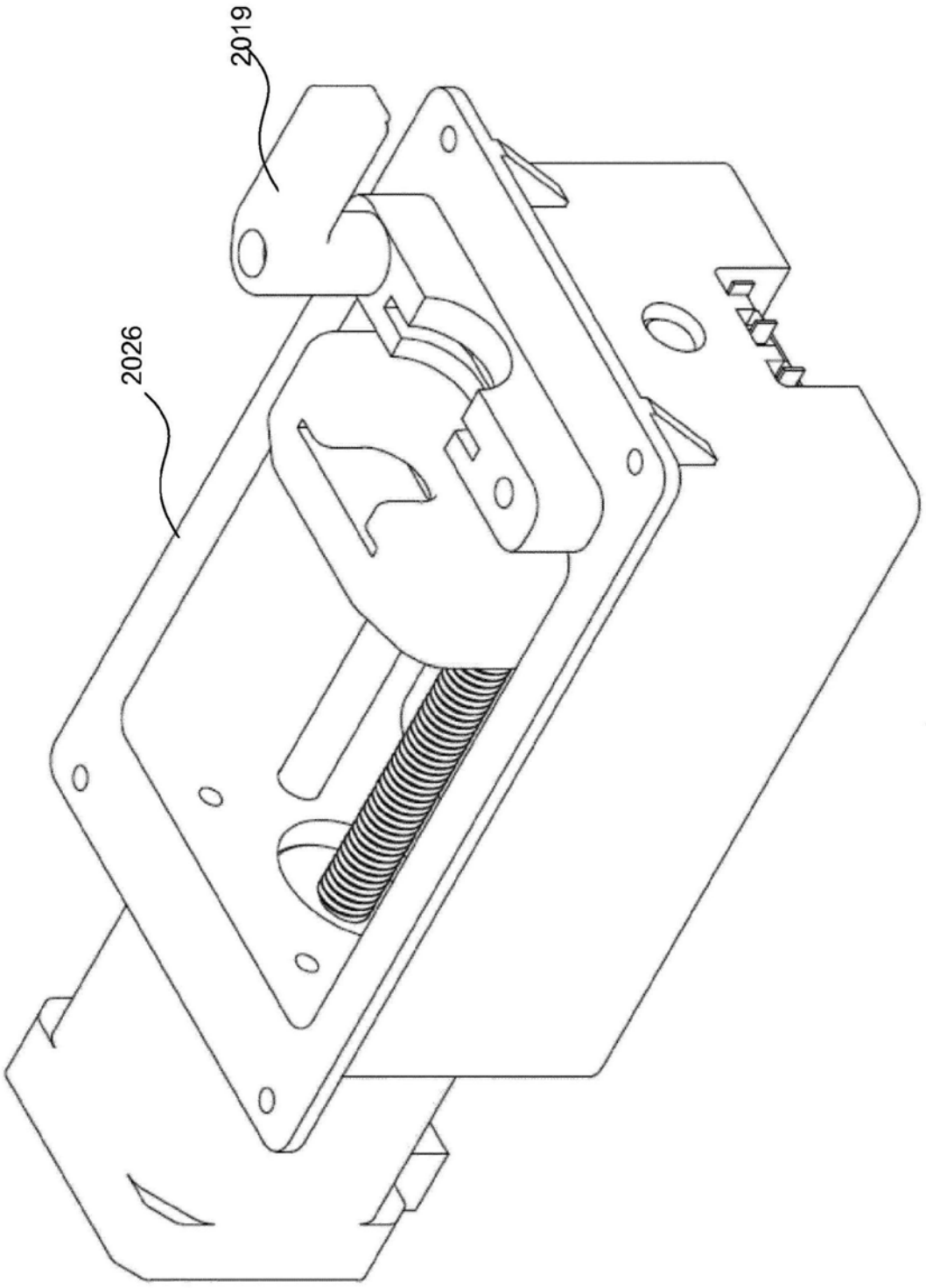


图39

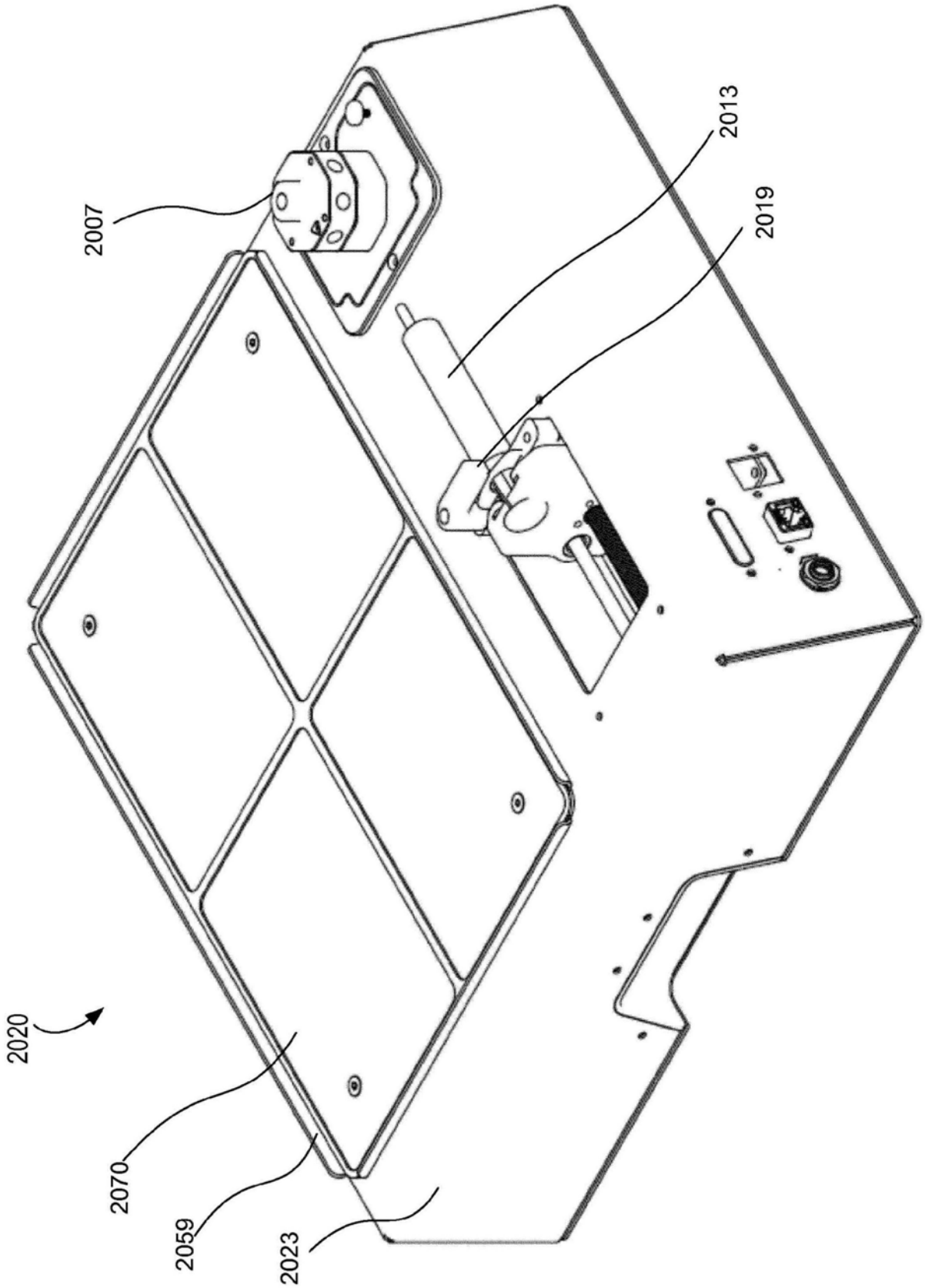


图40

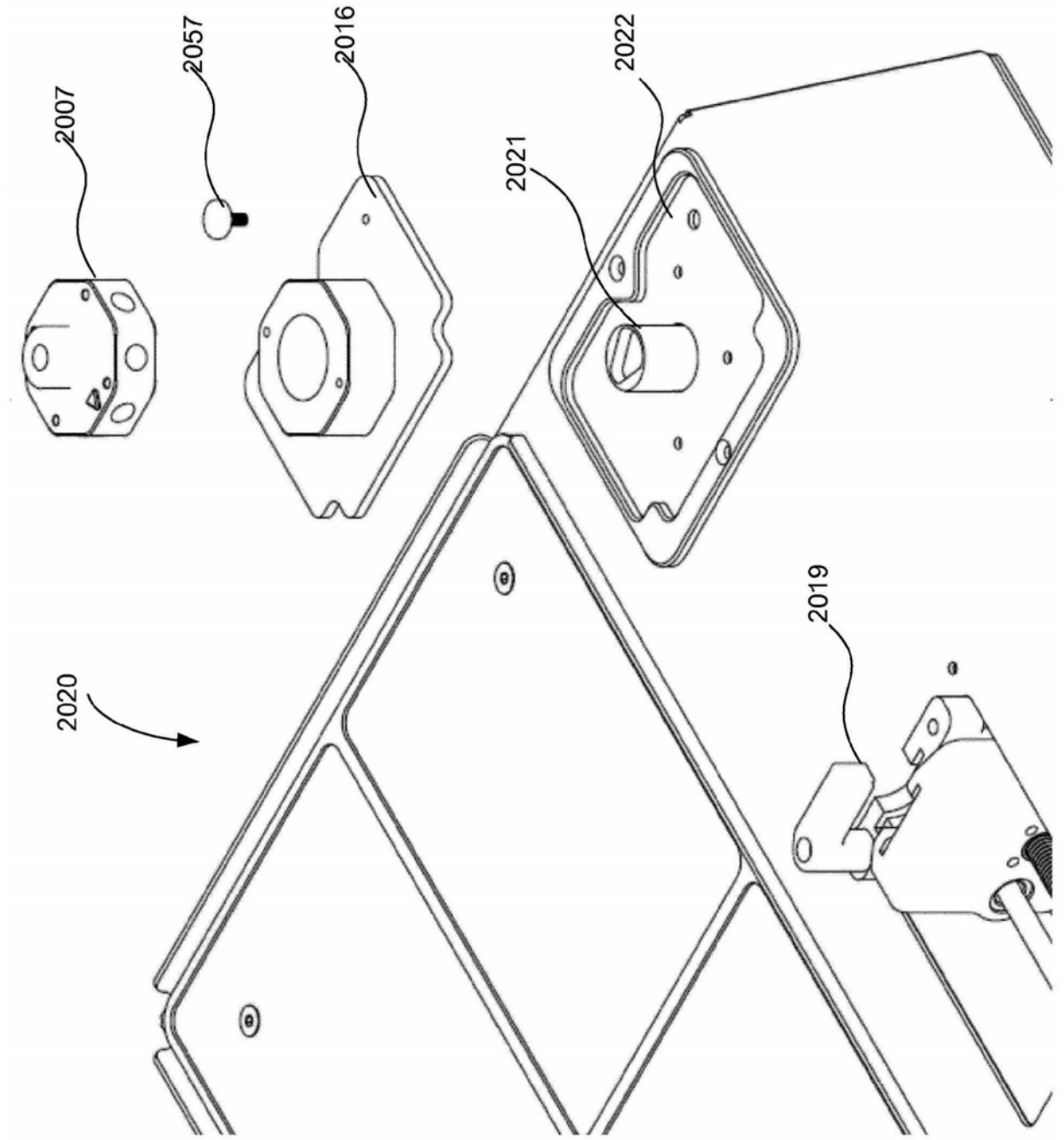


图41

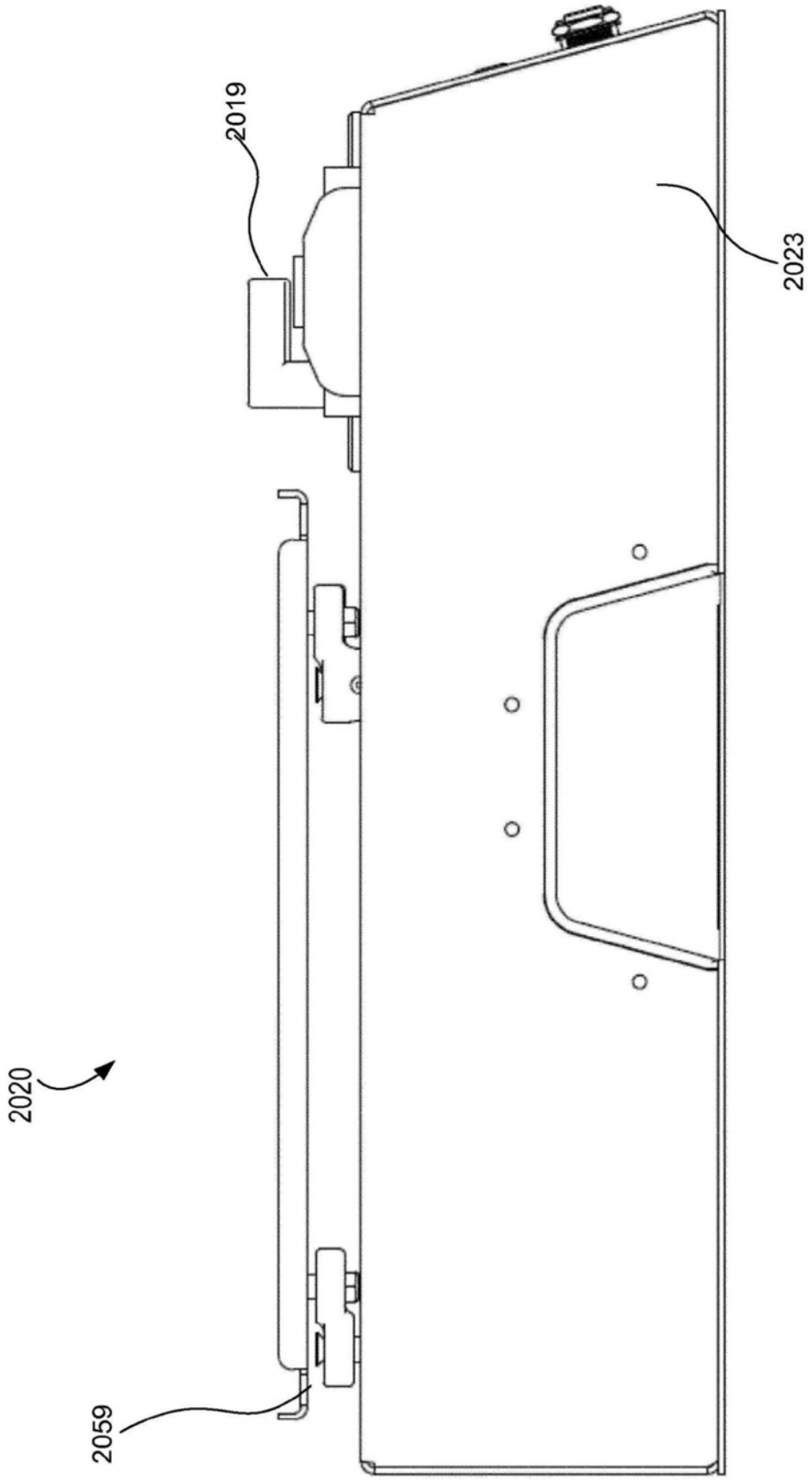


图42

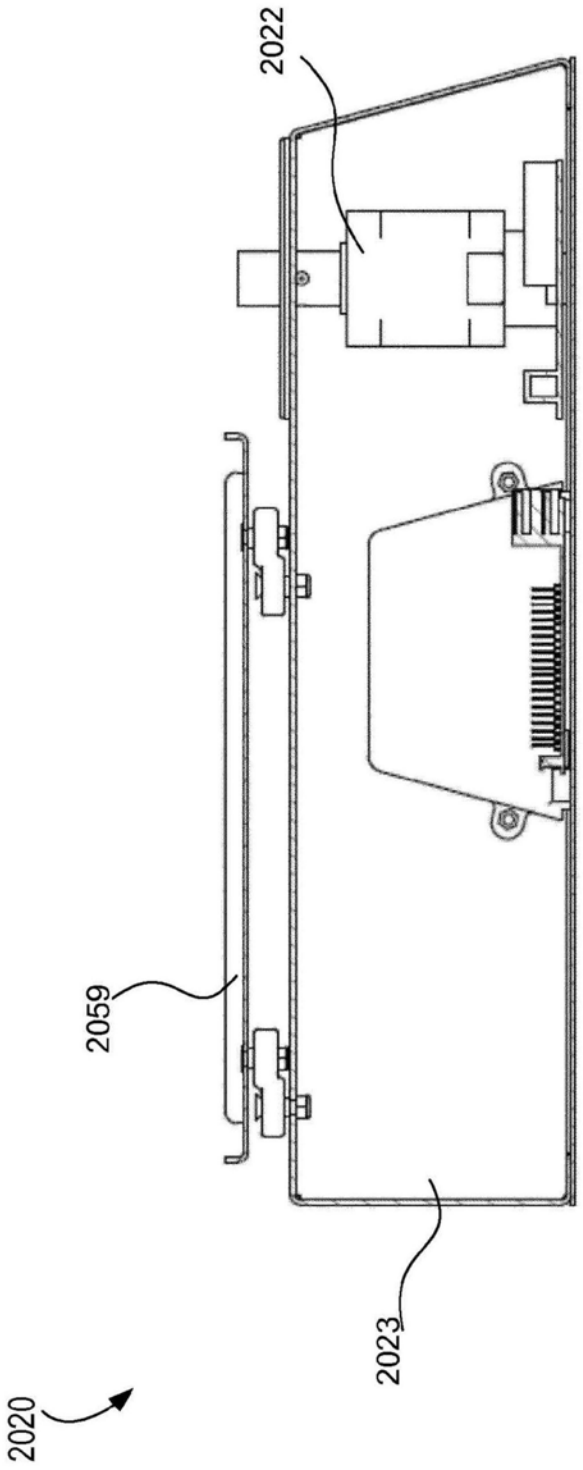


图43

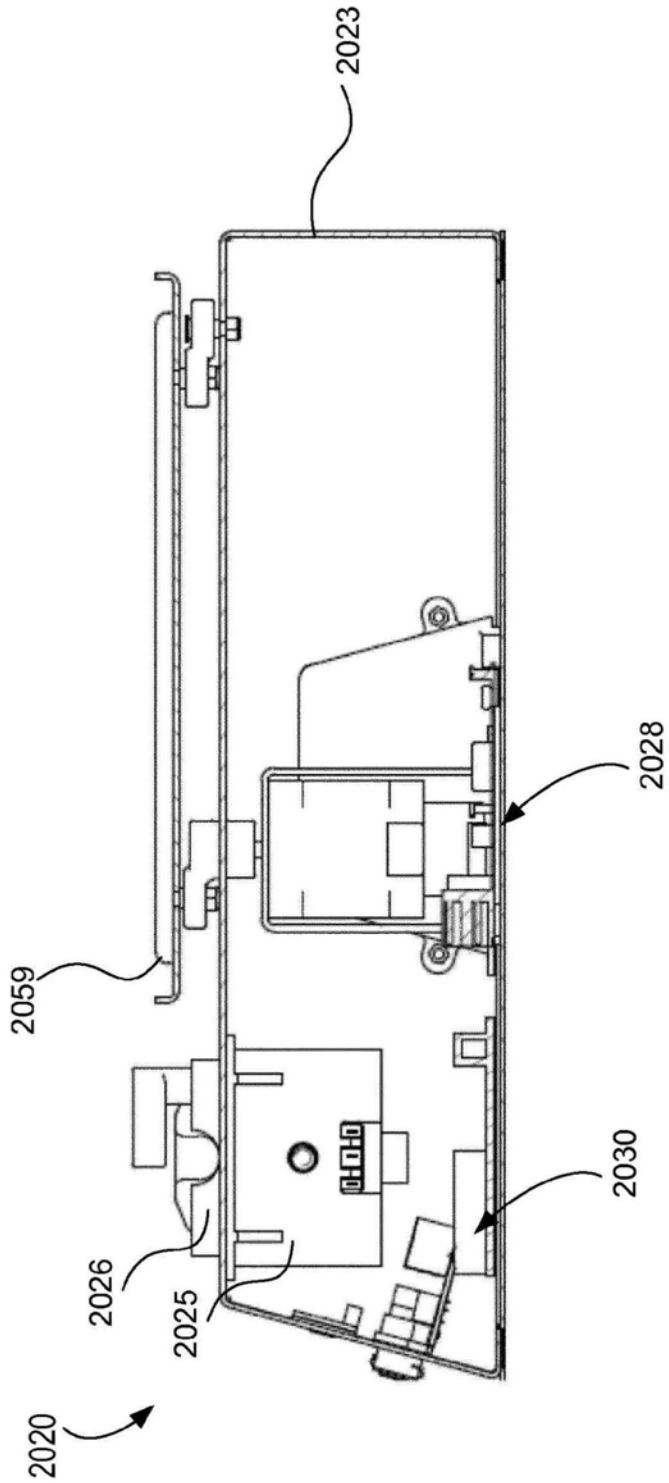


图44

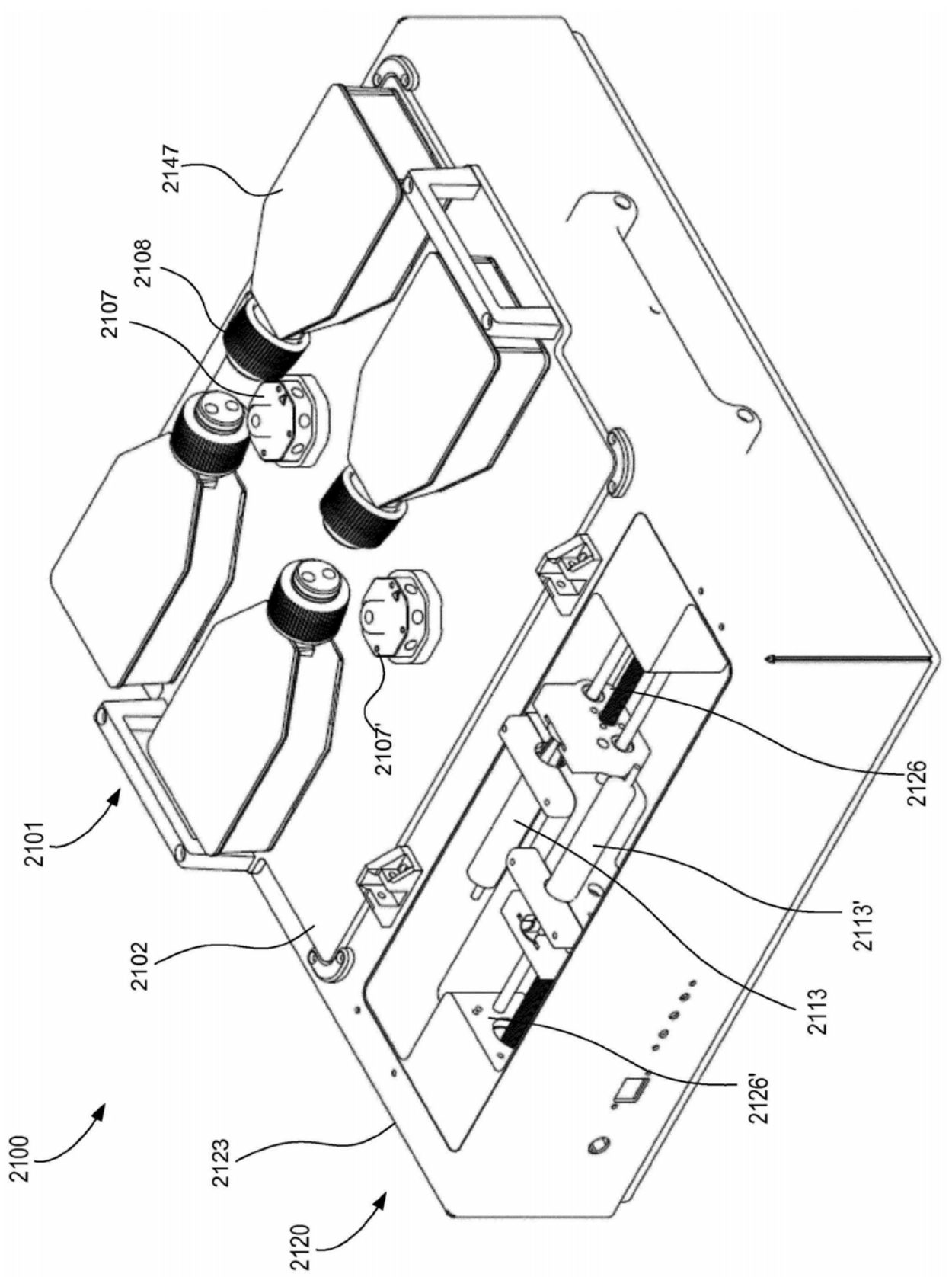

2147
2108
2107
2107'
2101
2102
2100
2123
2120
2126
2113'
2113
2126'

图45

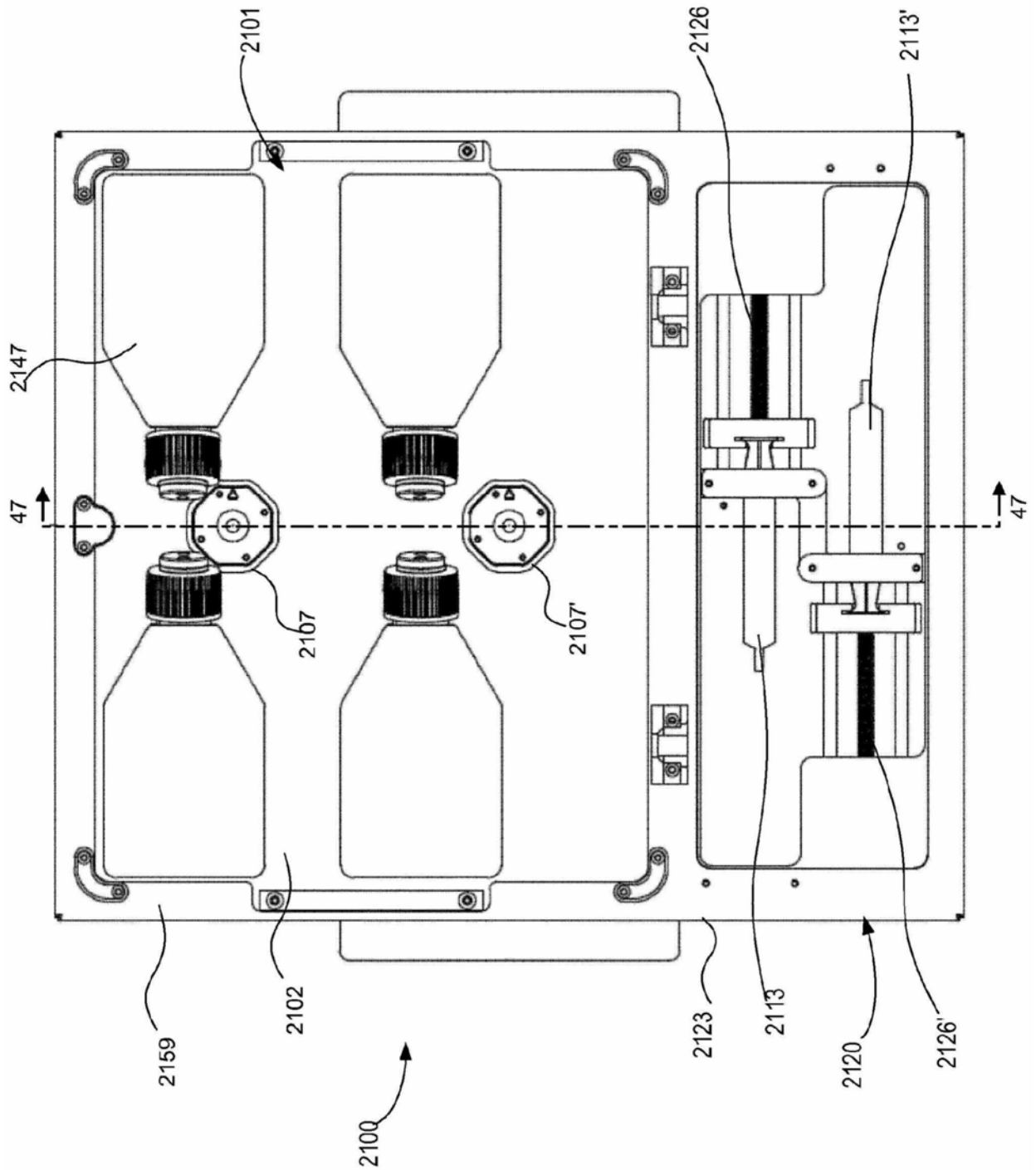

2101
2126
2113'
2147
47
47
2107
2107'
2159
2102
2123
2113
2120
2126'
2100

图46

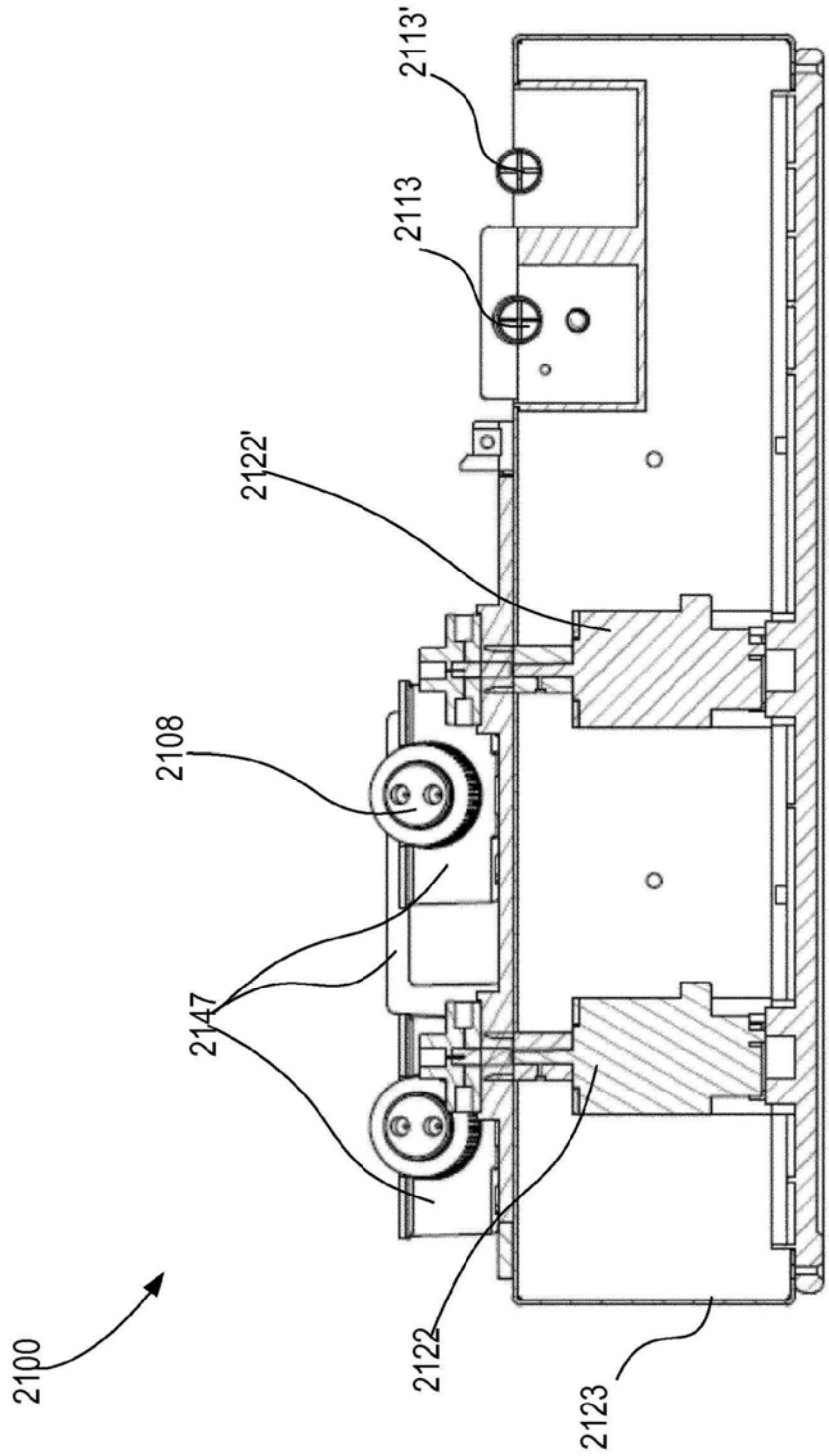


图47

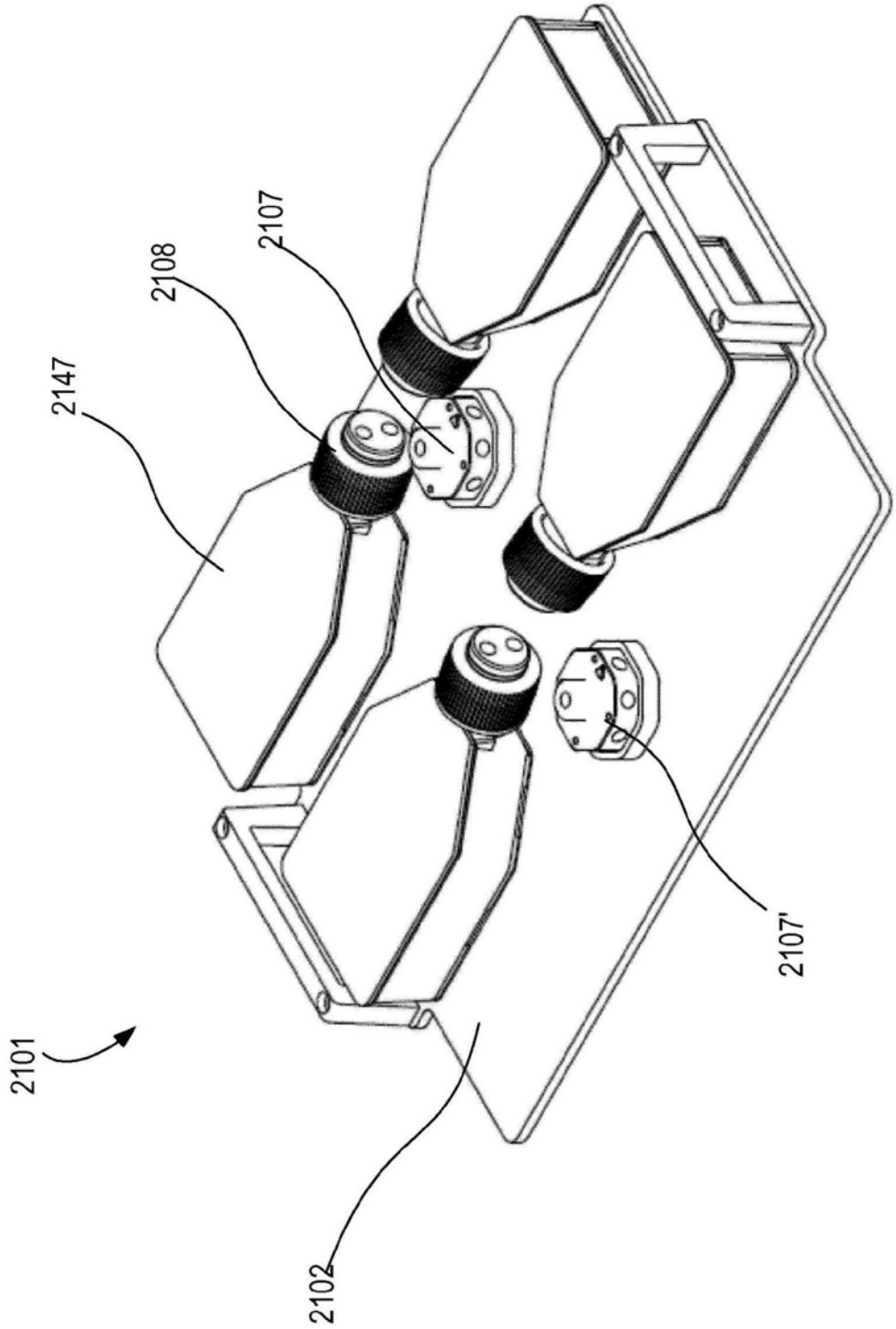


图48

图 49

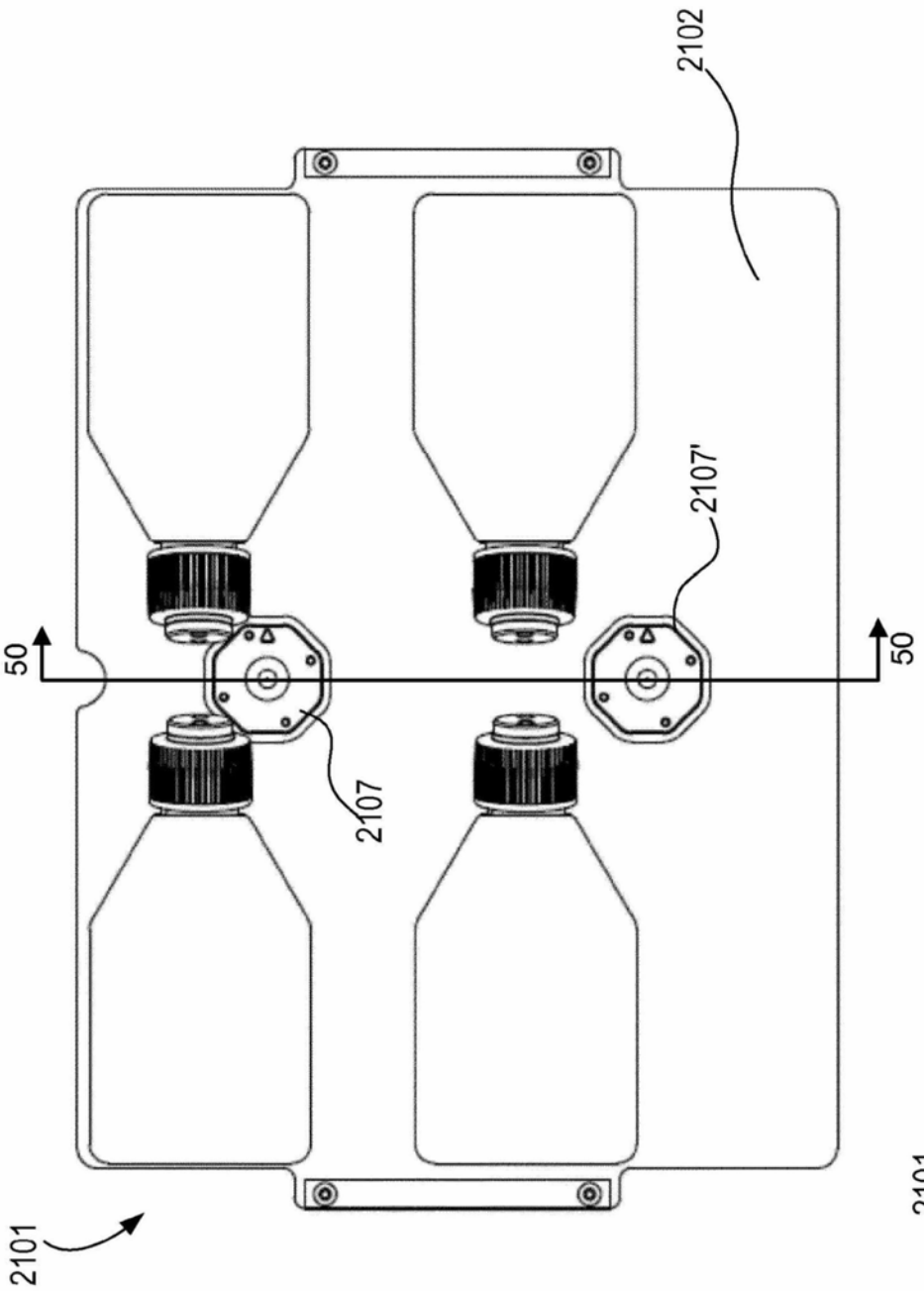
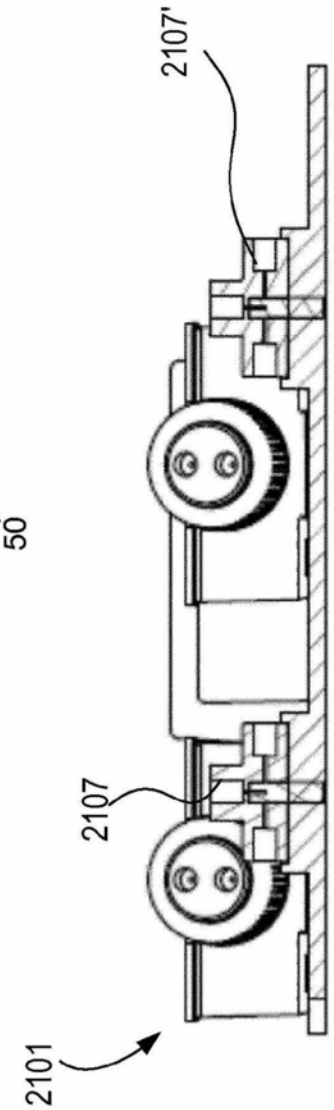


图 50



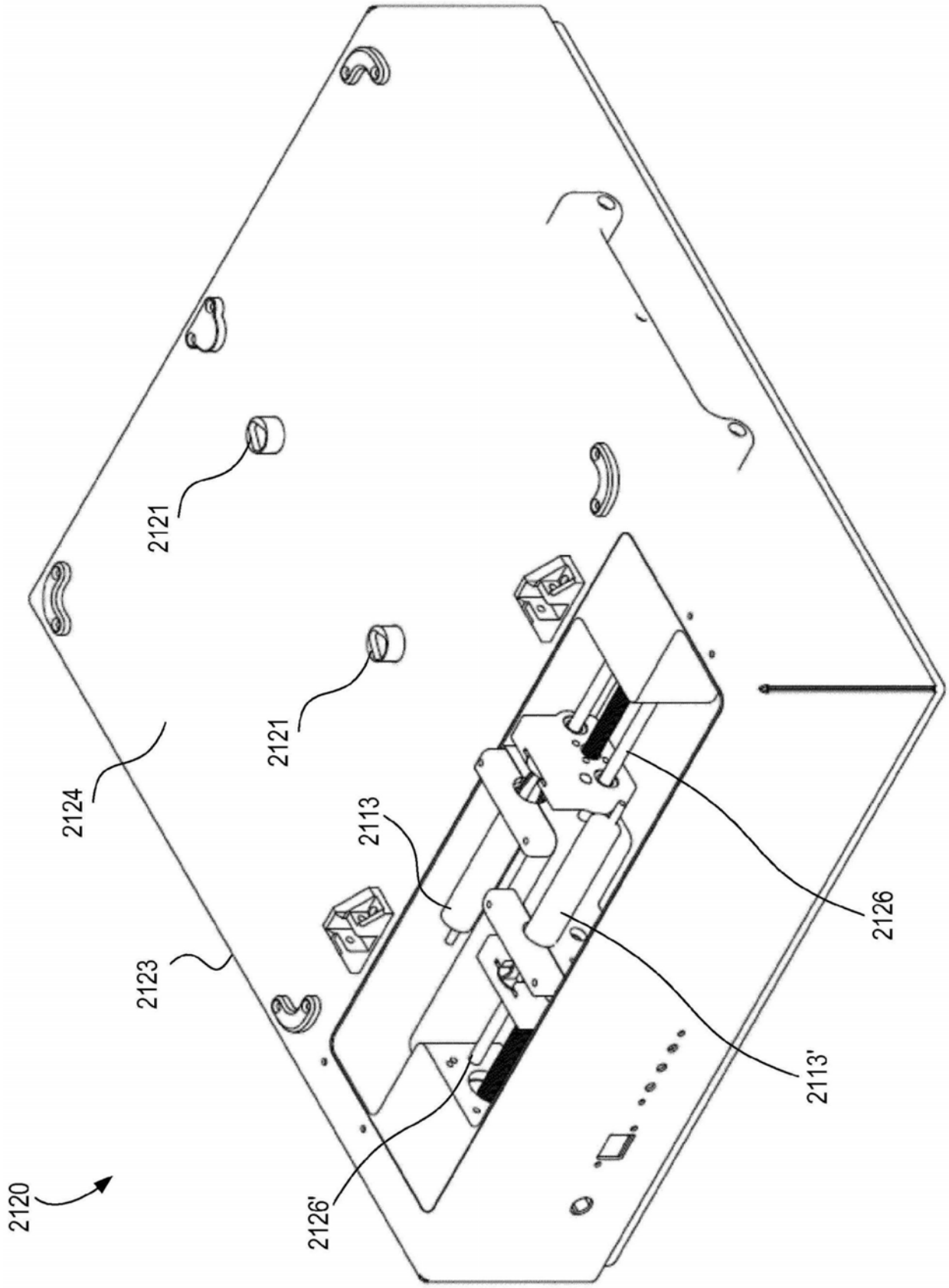


图51

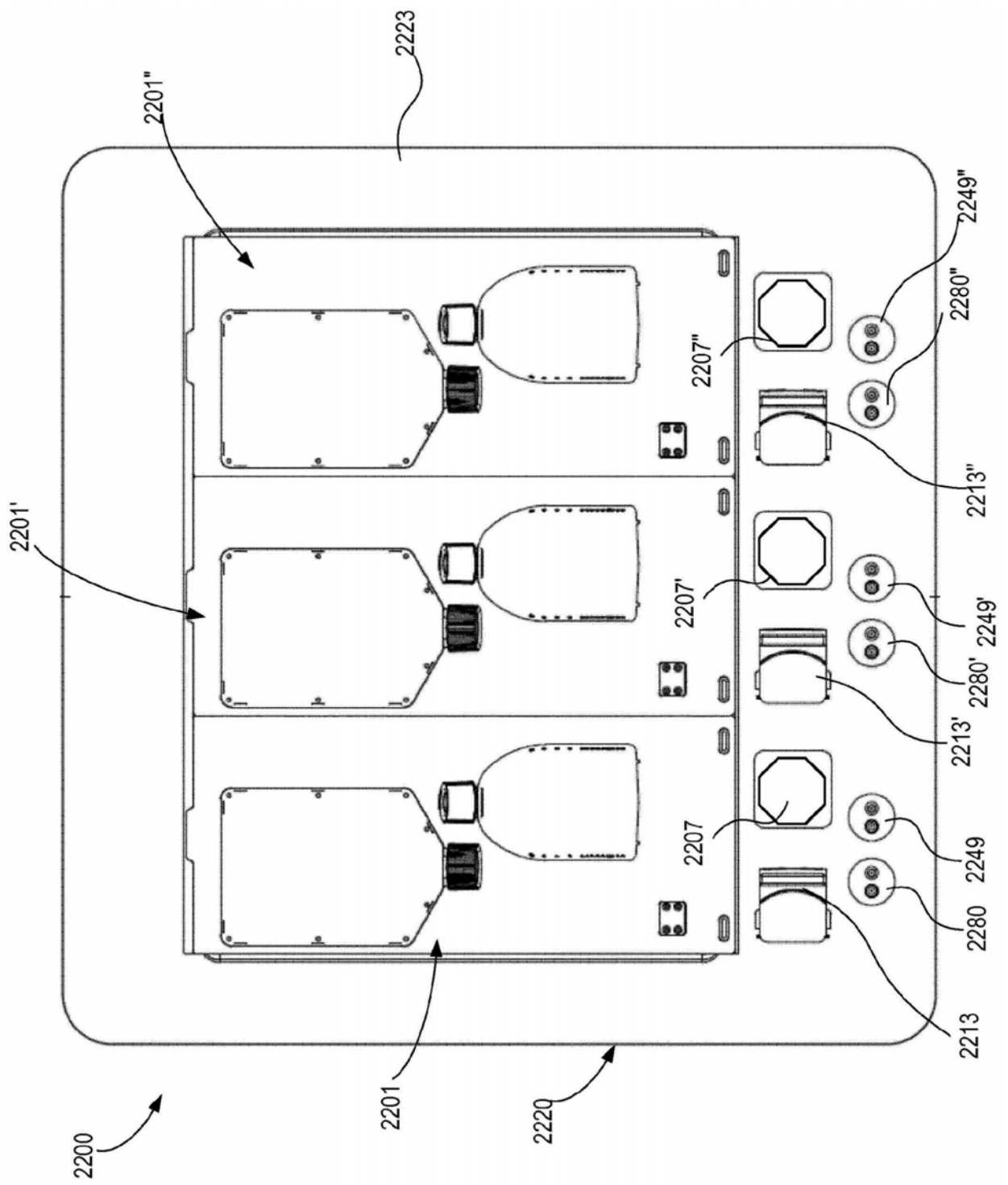

2223
2201"
2249"
2280"
2207"
2213"
2201'
2207'
2249'
2280'
2213'
2207
2249
2280
2213
2200
2201
2220

图52

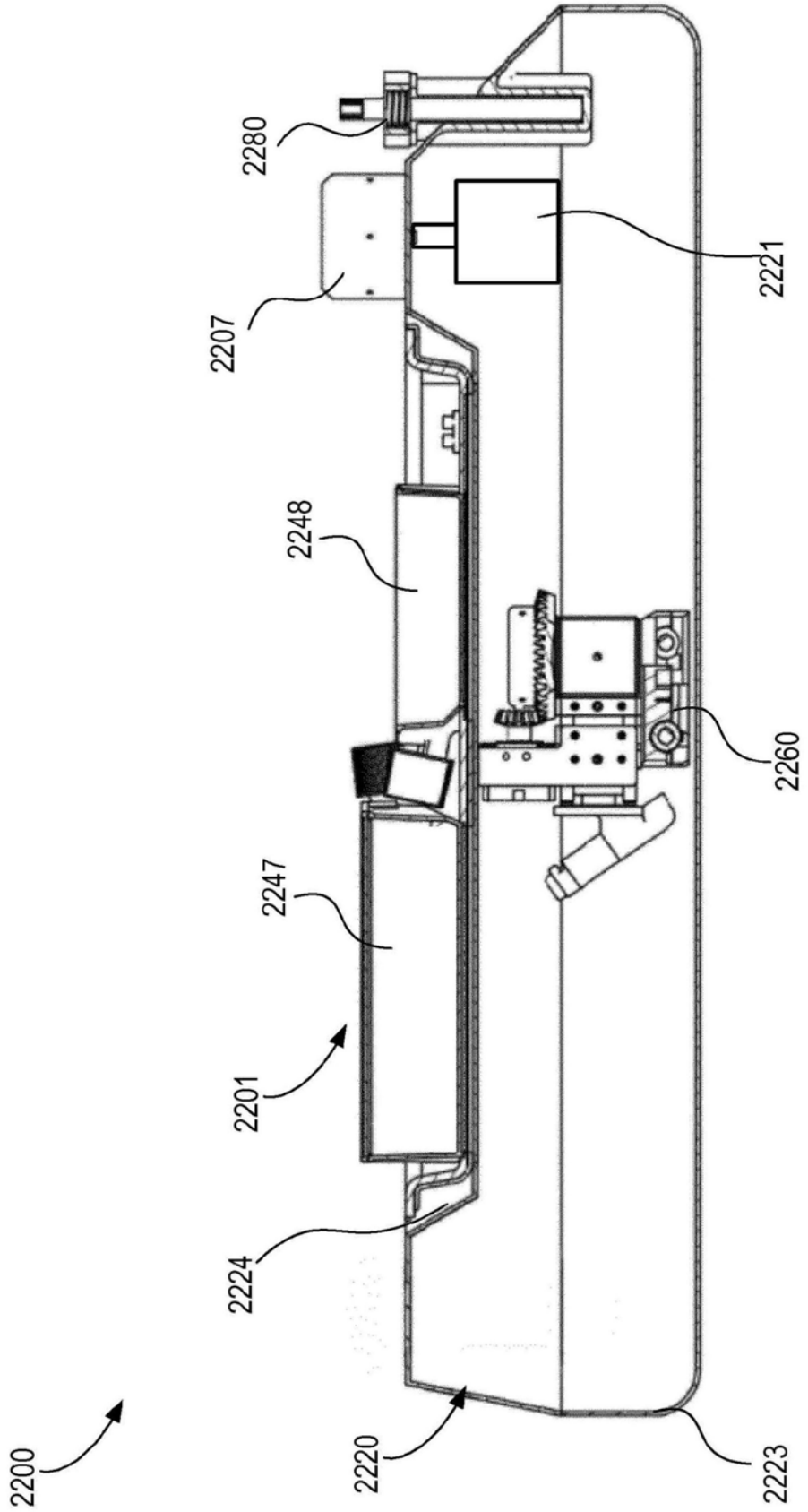


图53

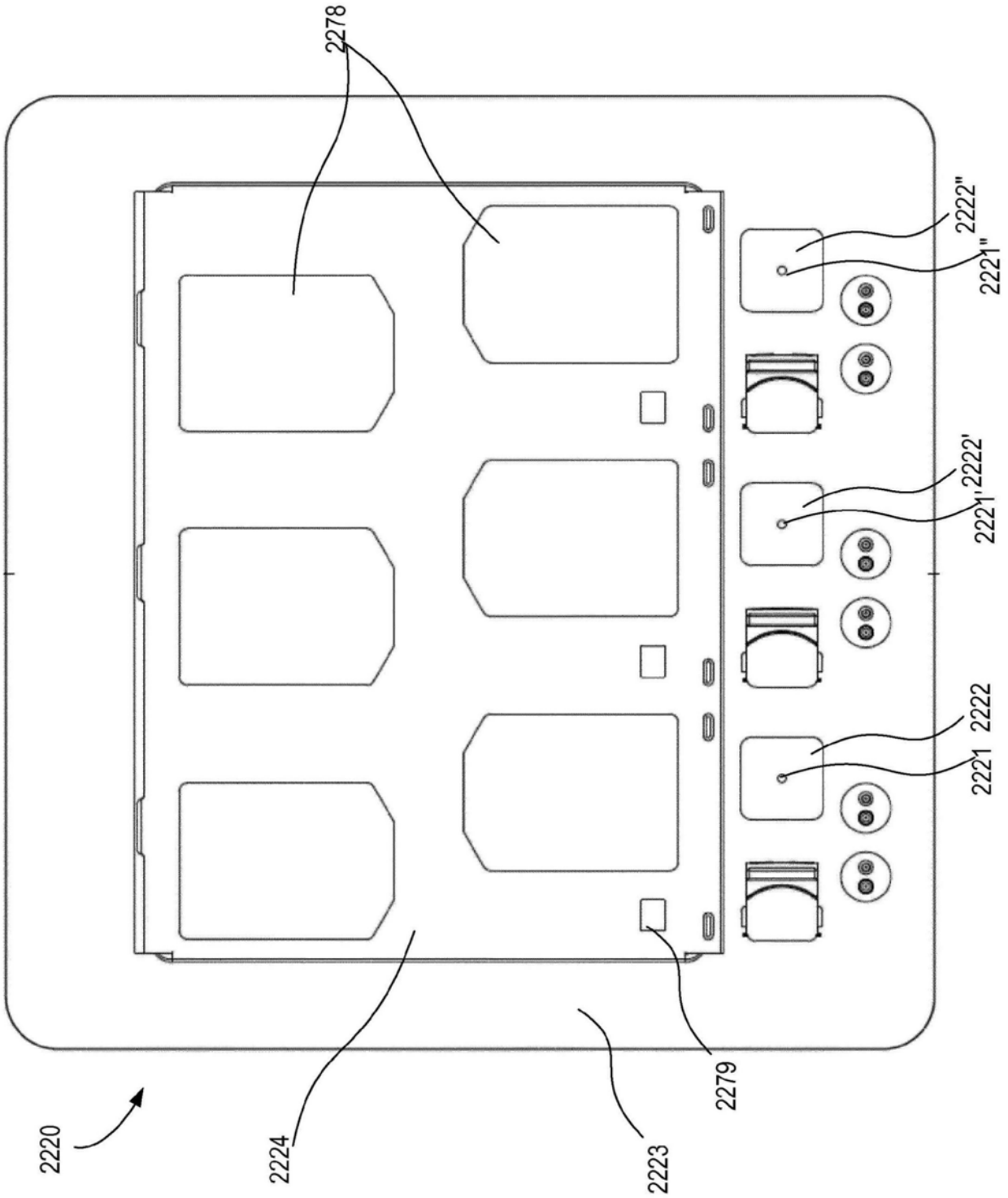


图54

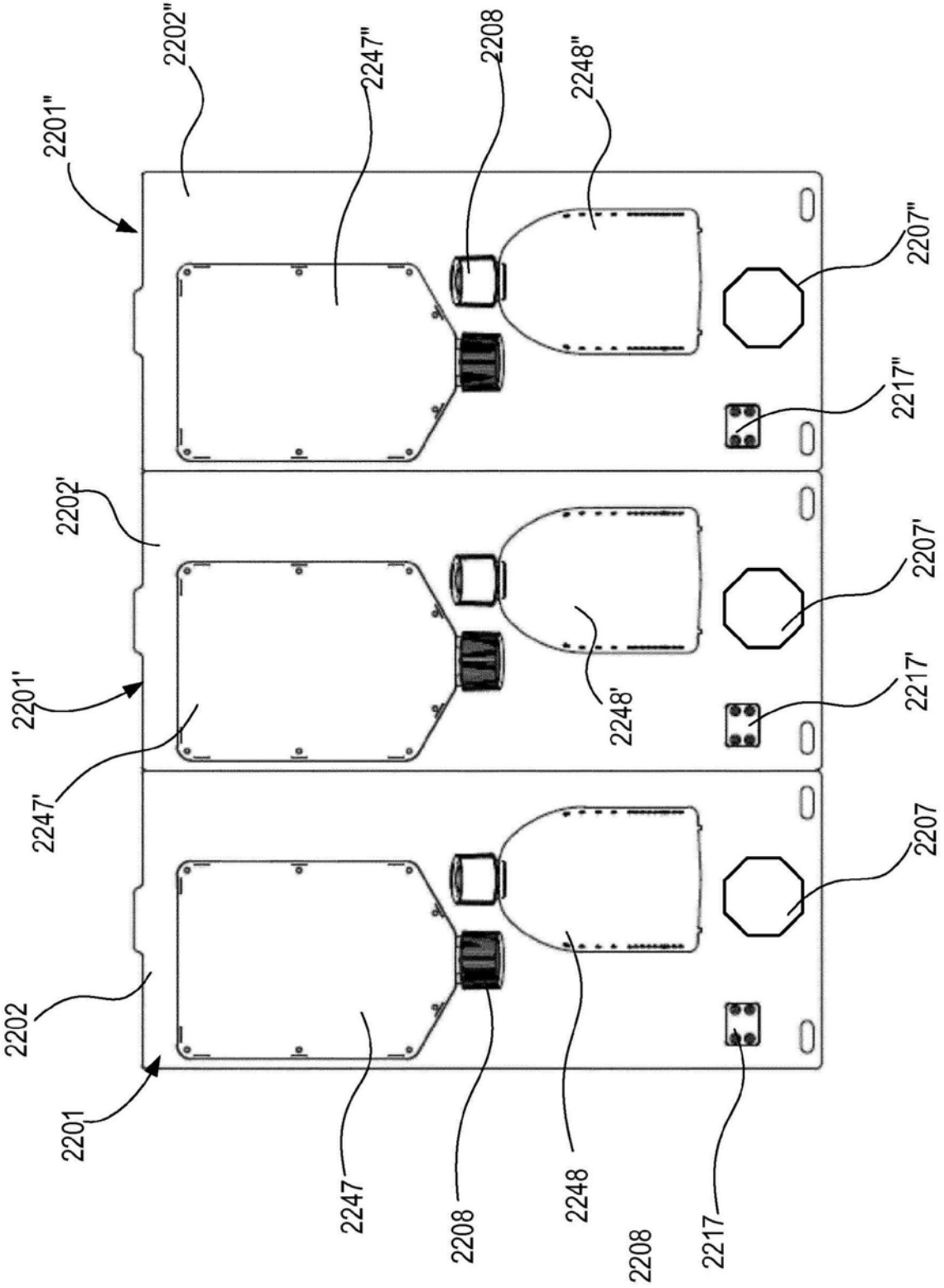

2202"
2247"
2208
2248"
2201"
2207"
2217"
2202'
2207'
2201'
2248'
2217'
2247'
2207
2202
2201
2247
2208
2248
2208
2217

图55

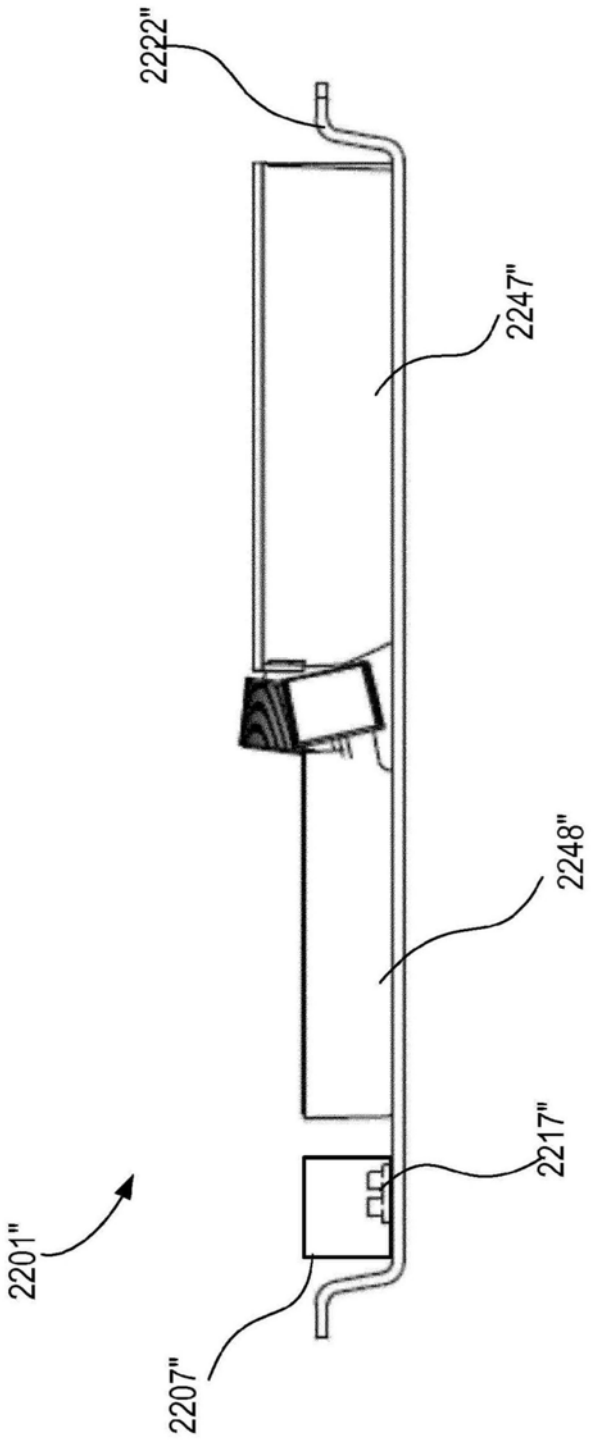


图56

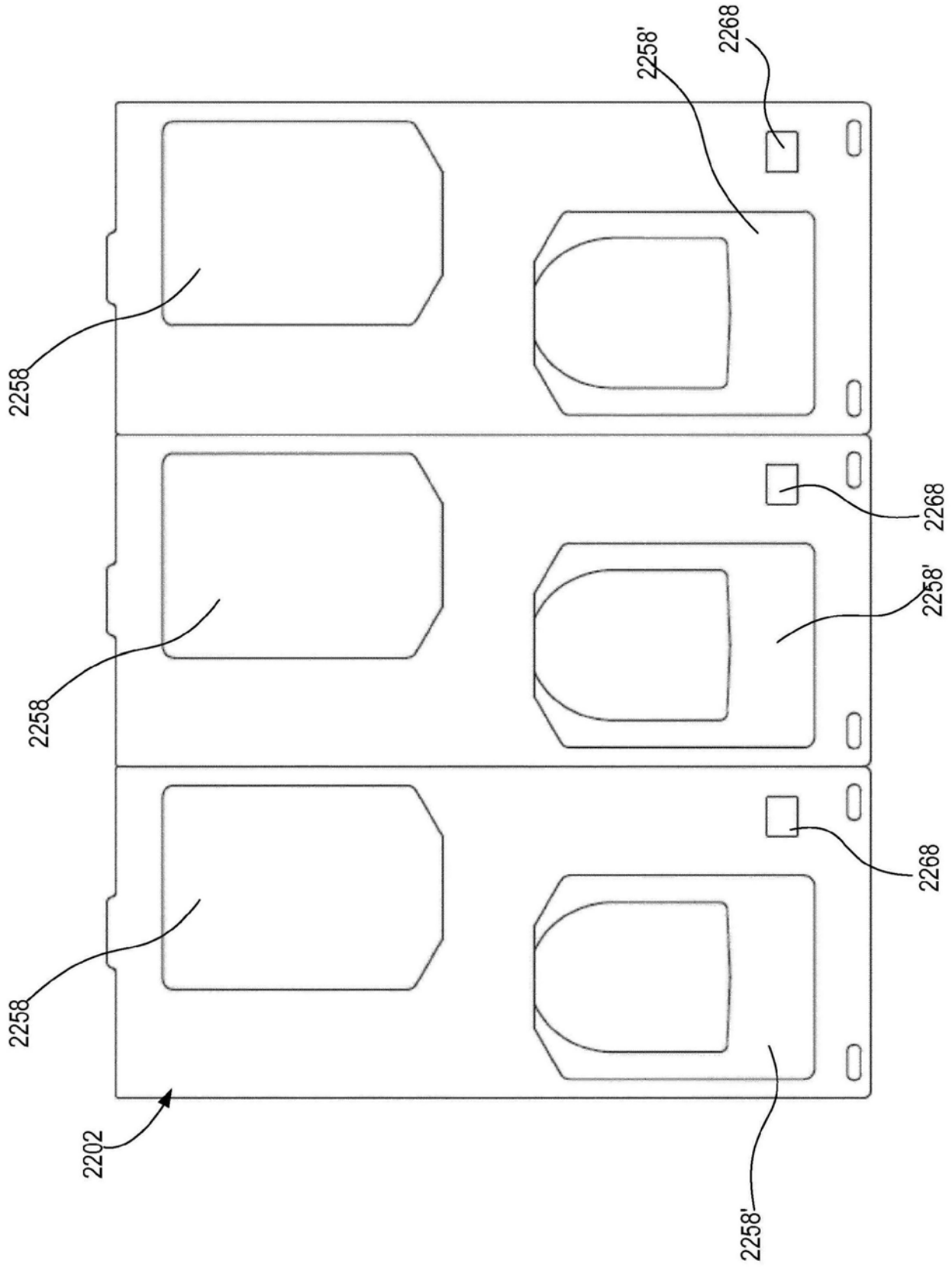


图57

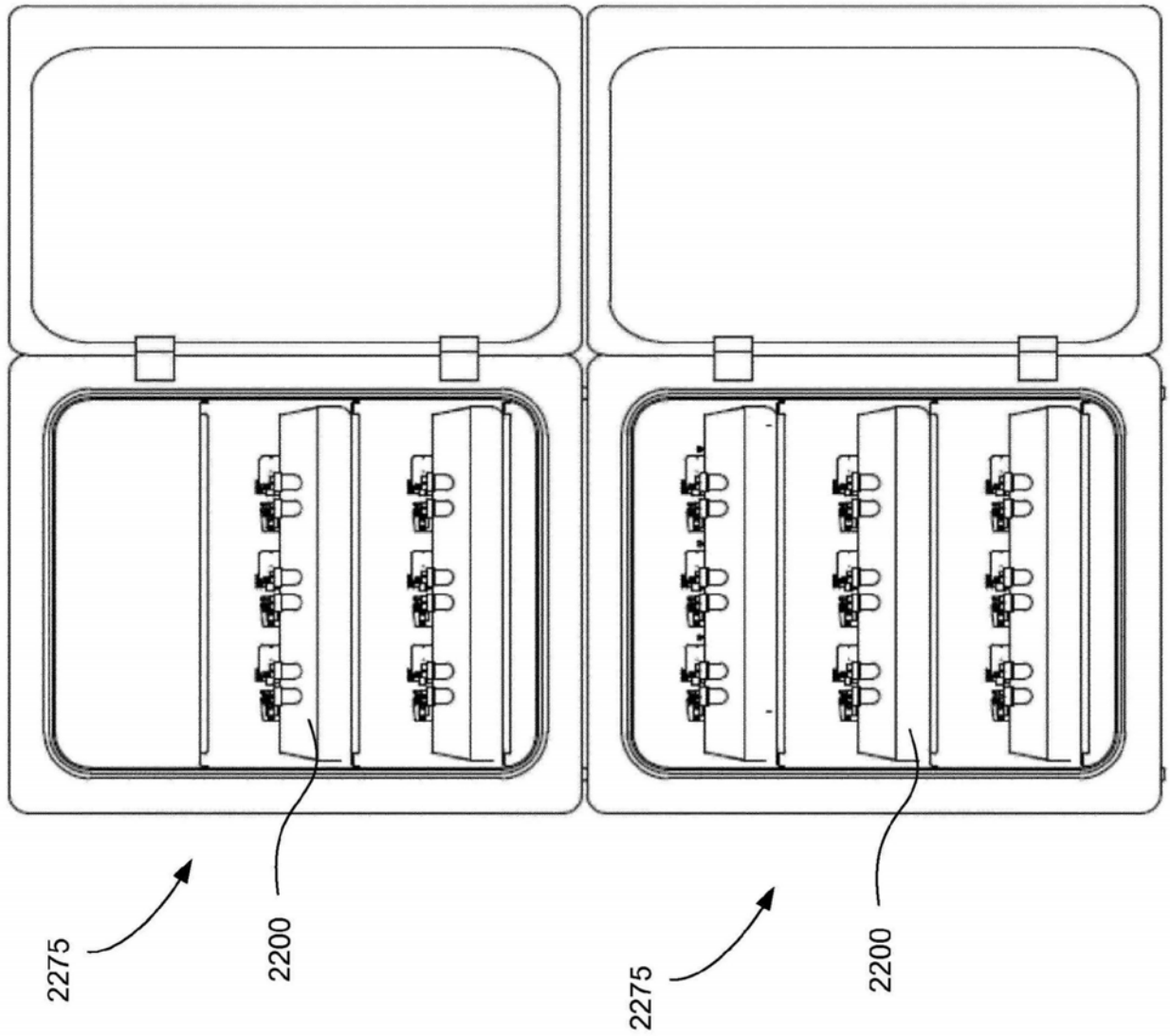


图58

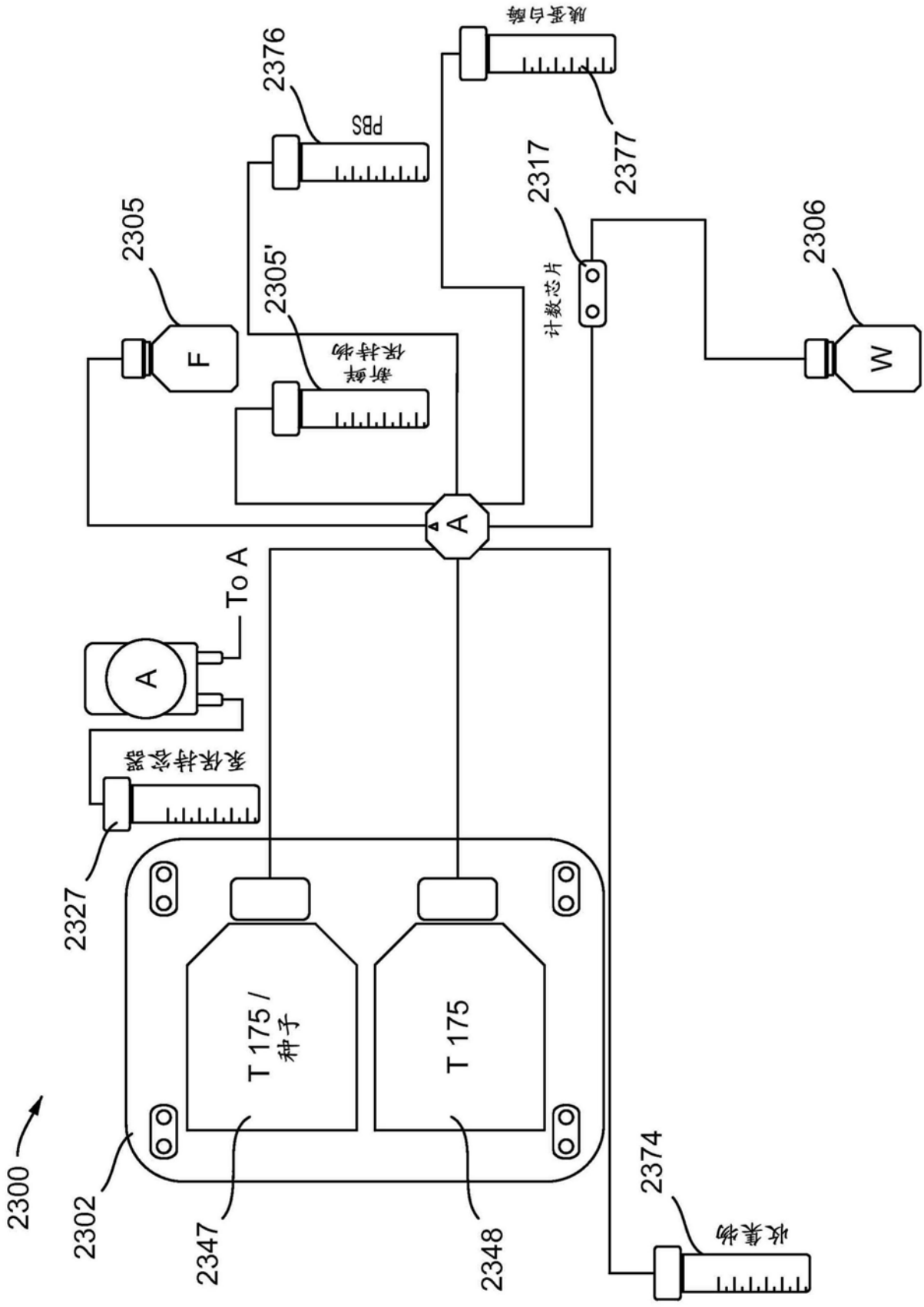

2300
2302
2347
2348
T 175 / 种子
T 175
2327
泵保持容器
To A
A
2305
F
2305'
新鲜保持物
2376
PBS
胰蛋白酶
2377
2317
计数芯片
2306
W
2374
收集物

图59

容器	类型	体积	场所
新鲜培养基（F）	GL45	250ml	冰箱
新鲜保持物	Falcon	50ml	培养器
泵保持物	Falcon	50ml	培养器
PBS	Falcon	50ml	培养器 / 室温场所
胰蛋白酶	Falcon	15ml	培养器 / 室温场所
收集物	Falcon	50ml	培养器
废物	GL45	250ml	室温场所

图60

表 2

细胞传代示例（粘附培养物的维持）

步骤的目的	源	目标	流体	步骤后培养瓶 1 的状态	步骤后培养瓶 2 的状态
				用过的培养基 + 附着细胞	空
移除用过的培养基	培养瓶 1	废物	用过的培养基	附着细胞	空
清洗旧的培养基	PBS	培养瓶 1	PBS	PBS+ 附着细胞	空
移除 PBS	培养瓶 1	废物	PBS	附着细胞	空
添加酶	胰蛋白酶	培养瓶 1	胰蛋白酶溶液	胰蛋白酶溶液 + 附着细胞	空
酶培养时间	N/A	N/A	N/A	胰蛋白酶溶液 + 附着细胞	空
抑制酶	新鲜保持物	培养瓶 1	新鲜培养基	胰蛋白酶 + 新鲜培养基 + 附着细胞溶液	空
通过将一些细胞泵入废物容器来减少细胞总数	培养瓶 1	废物	胰蛋白酶 + 新鲜培养基 + 附着细胞溶液	胰蛋白酶 + 新鲜培养基 + 附着细胞溶液	空
将细胞移入新培养瓶	培养瓶 1	培养瓶 2	胰蛋白酶 + 新鲜培养基 + 附着细胞溶液	空而且不可使用	胰蛋白酶 + 新鲜培养基 + 附着细胞溶液

图61A

表 2- 续

将冰箱的培养基加到新鲜保持物中	新鲜物	新鲜保持物	新鲜培养基	空而且不可使用	胰蛋白酶 + 新鲜培养基 + 附着细胞溶液
新鲜保持物中的培养基加热的培养时间	N/A	N/A	N/A	空而且不可使用	胰蛋白酶 + 新鲜培养基 + 附着细胞溶液
细胞附着的培养时间	N/A	N/A	N/A	空而且不可使用	胰蛋白酶 + 新鲜培养基 + 附着细胞溶液
移除剩余胰蛋白酶	培养瓶 2	废物	胰蛋白酶 + 培养基溶液	空而且不可使用	附着细胞
添加新鲜培养基	新鲜保持物	培养瓶 2	新鲜培养基	空而且不可使用	新鲜培养基 + 附着细胞

图61B

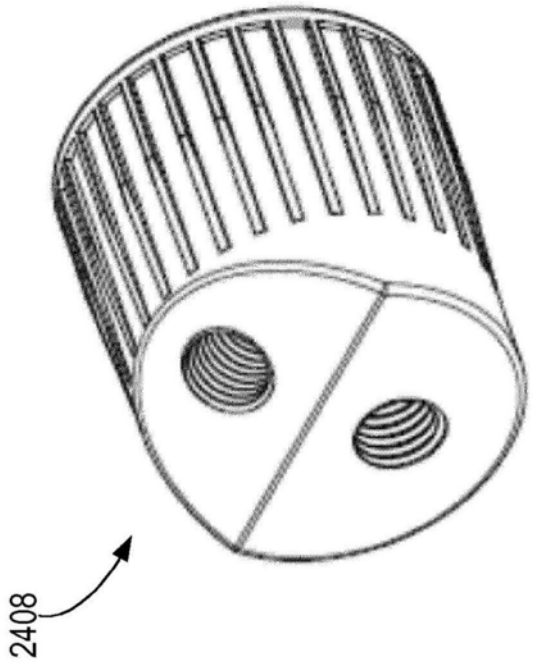


图62A

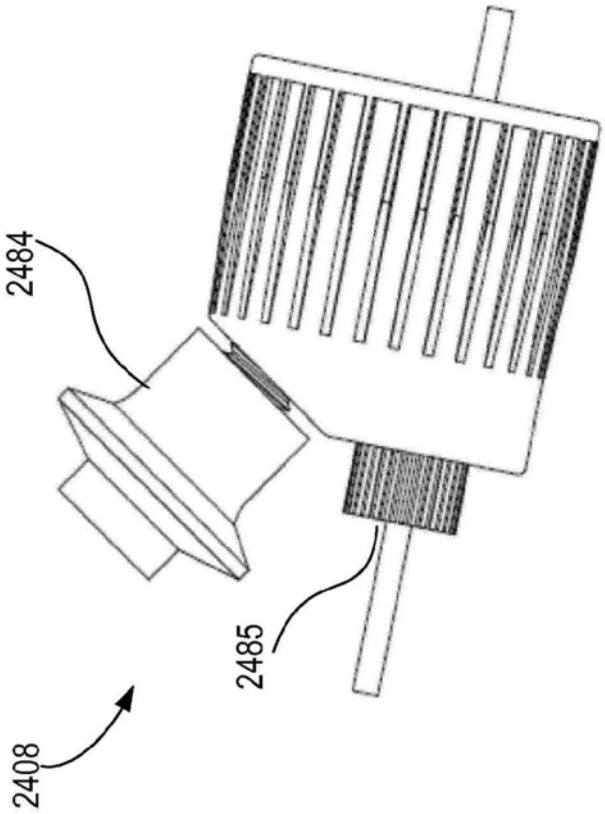


图62B

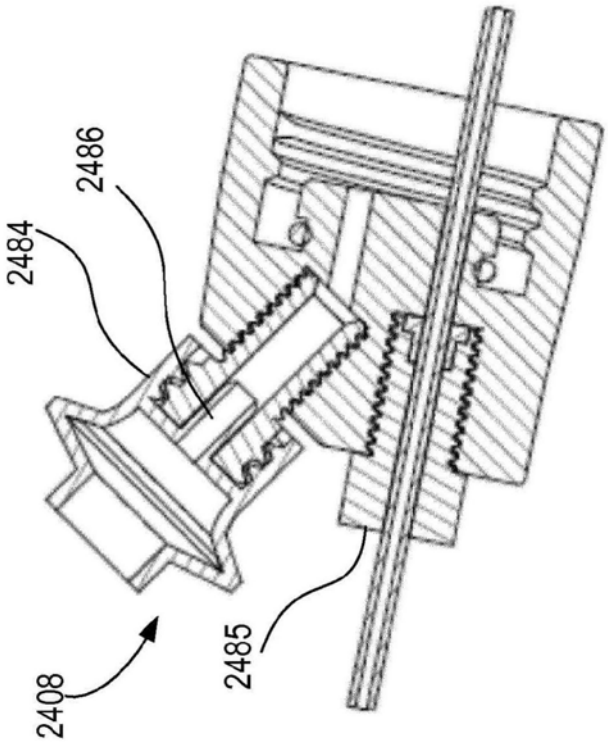


图62C

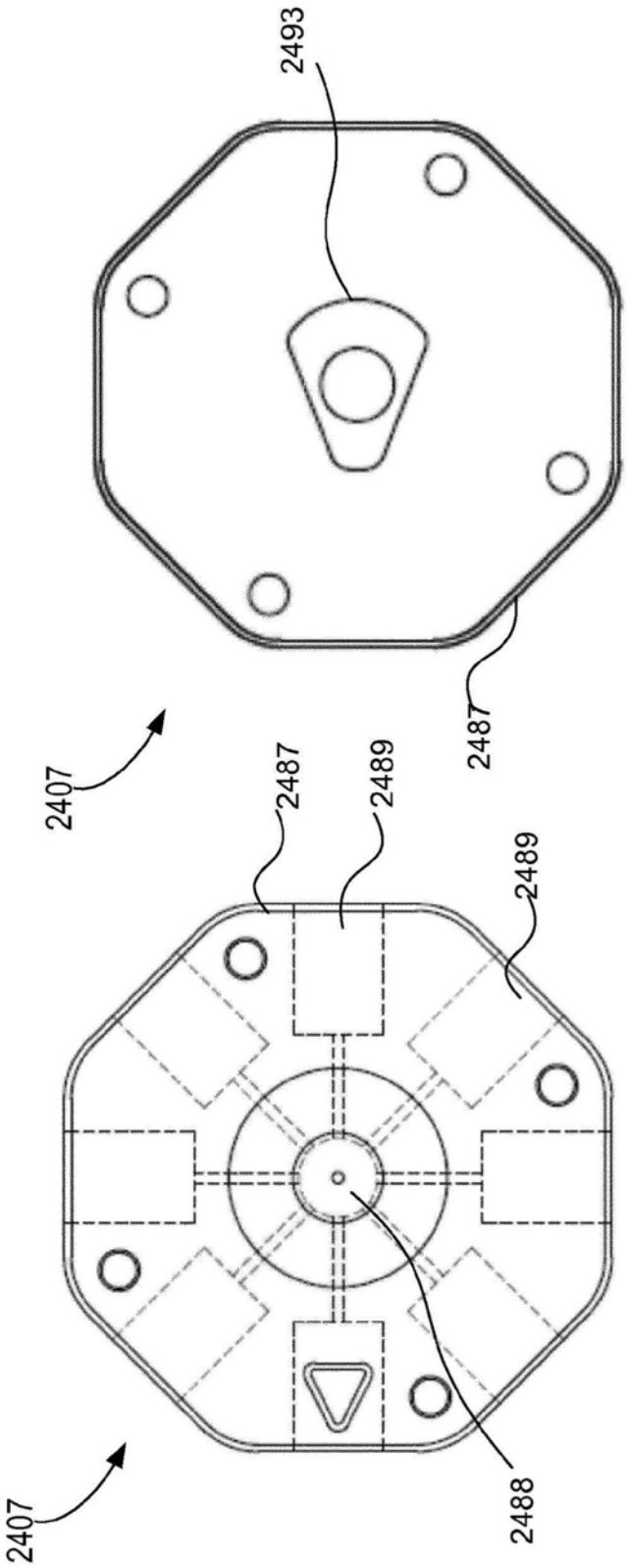


图 63B

图 63A

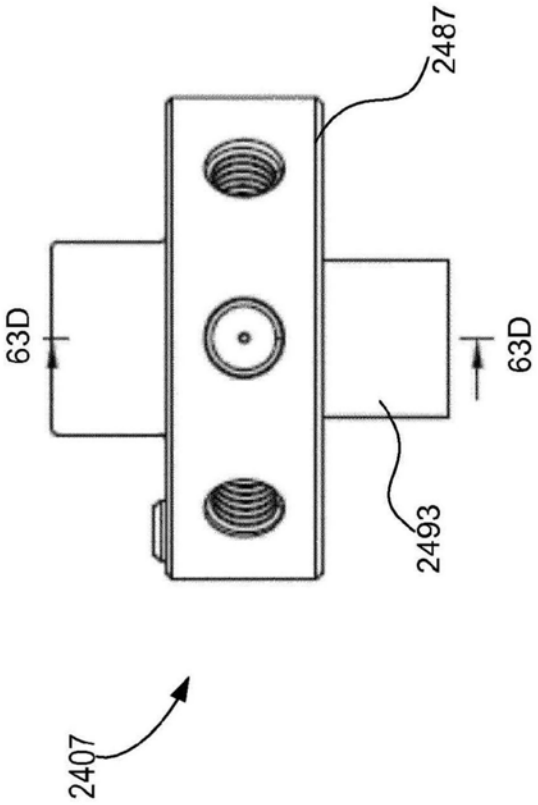


图63C

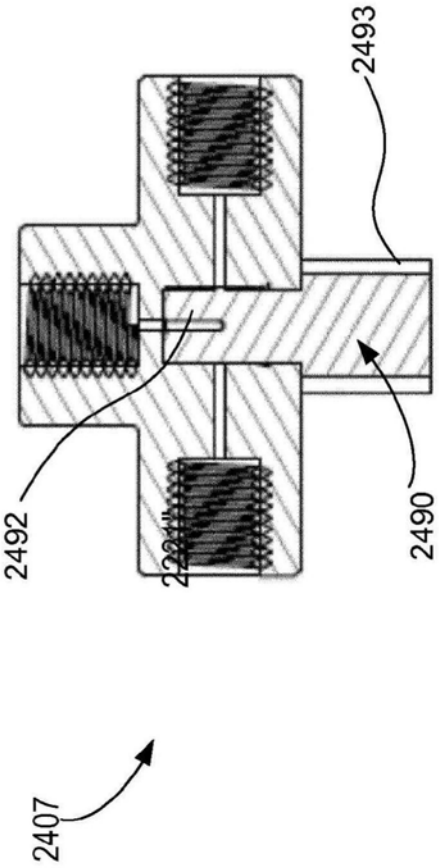


图63D

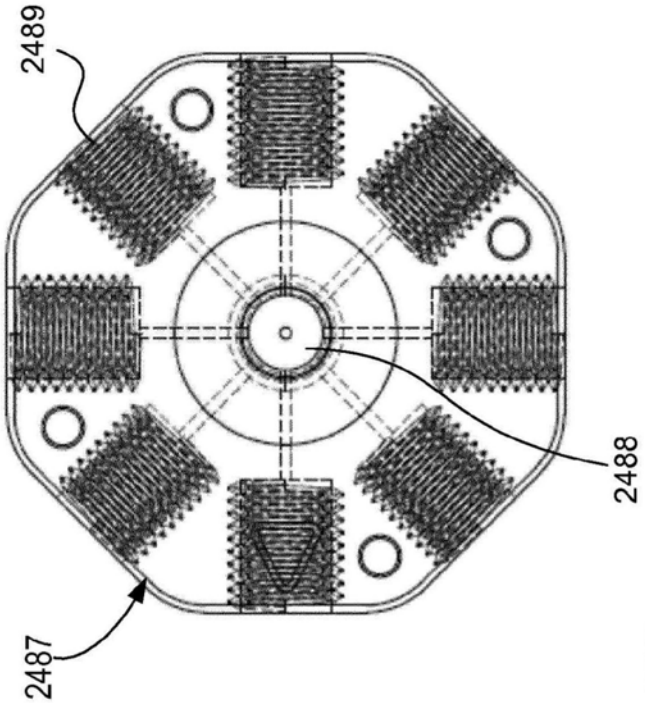


图 64A

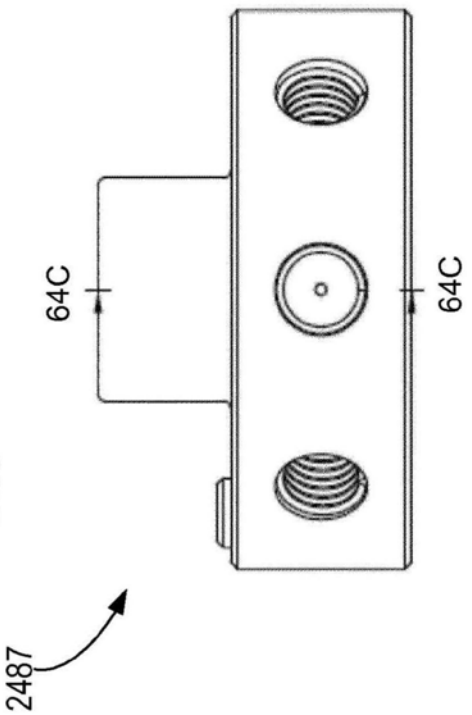


图 64B

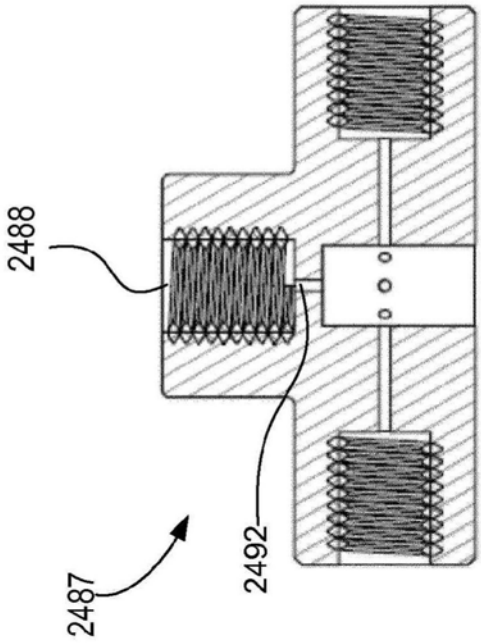


图 64C

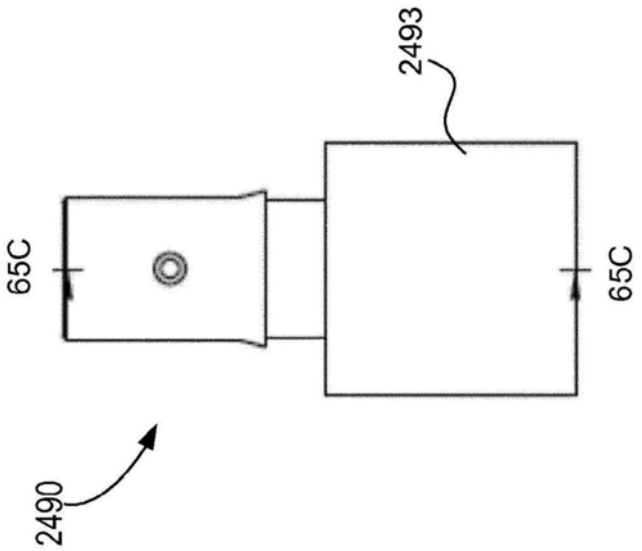


图65A

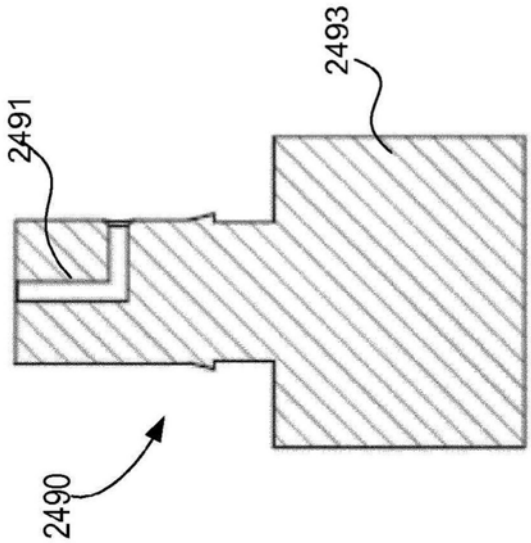


图65B

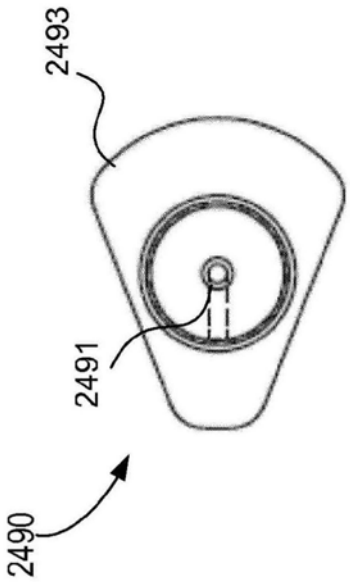


图65C