

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 1 月 2 日 (02.01.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/000533 A1

- (51) 国际专利分类号:
C12M 3/00 (2006.01) *C12M 1/34* (2006.01)
C12M 1/36 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2018/096110
- (22) 国际申请日: 2018 年 7 月 18 日 (18.07.2018)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201810666116.7 2018年6月26日 (26.06.2018) CN
- (71) 申请人: 深圳市北科生物科技有限公司 (SHENZHEN BEIKE BIOTECH CO., LTD) [CN/CN]; 中国广东省深圳市南山区粤海街道高新南九道59号北科大厦16楼, Guangdong 518000 (CN)。深圳赛动生物自动化有限公司 (CELLAUTO

BIOLOGICAL AUTOMATION CO., LTD) [CN/CN]; 中国广东省深圳市前海深港合作区前湾一路1号A栋201室(入驻深圳市前海商务秘书有限公司), Guangdong 518000 (CN)。

(72) 发明人: 胡祥 (HU, Xiang); 中国广东省深圳市南山区粤海街道高新南九道59号北科大厦16楼, Guangdong 518000 (CN)。刘沐芸 (LIU, Muyun); 中国广东省深圳市南山区粤海街道高新南九道59号北科大厦16楼, Guangdong 518000 (CN)。梁晓 (LIANG, Xiao); 中国广东省深圳市南山区粤海街道高新南九道59号北科大厦16楼, Guangdong 518000 (CN)。

(74) 代理人: 深圳市精英专利事务所 (SHENZHEN TALENT PATENT SERVICE); 中国广东省深圳

(54) Title: HIGH-ADAPTIVE FULL-AUTOMATIC CELL CULTURE SYSTEM AND METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种高适应性全自动细胞培养系统及其方法

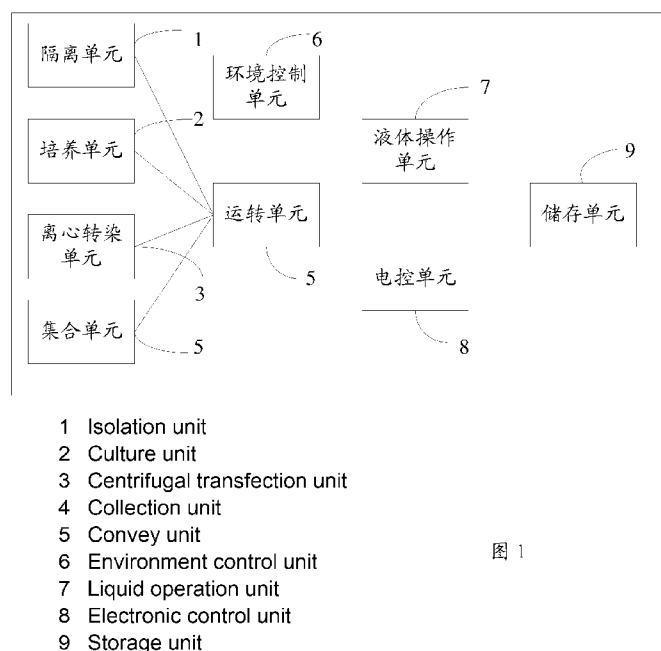


图 1

(57) Abstract: A high-adaptive full-automatic cell culture system and method therefor, said system comprises an isolation unit (1), a culture unit (2), a centrifugal transfection unit (3) and a collection unit (4); the isolation unit (1) is used for separating and washing a mass of cells and performing inoculation; the culture unit (2) is used for culturing the inoculated cells; the centrifugal transfection unit (3) is used for performing virus centrifugal transfection and cell harvesting on the cultured cells; the collection unit (4) is used for detecting the harvested cells and performing classifying and transferring thereon. By using an automatic control convey unit (5) to convey the cells

市福田区深南中路6009号绿景广场B栋20层B, Guangdong 518000 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

to the isolation unit (1), the culture unit (2), the centrifugal transfection unit (3) and the collection unit (4), realizing full-automatic cell culture, the present invention improves the culture efficiency, has high adaptability to the adjustment and upgrading of the production process in mass production, detects the basic data of the cultured cells, and strictly controls the qualification rate of the cells.

(57) 摘要: 高适应性全自动细胞培养系统及其方法, 该系统包括隔离单元(1)、培养单元(2)、离心转染单元(3)以及集合单元(4); 其中, 隔离单元(1), 用于对批量细胞进行分离和清洗处理以及接种; 培养单元(2), 用于对接种的细胞进行培养制备; 离心转染单元(3), 用于对培养制备的细胞进行病毒离心转染以及细胞收获; 集合单元(4), 用于对获取的细胞进行检测以及分类转出处理。通过利用自动控制运转单元(5)将细胞运转于隔离单元(1)、培养单元(2)、离心转染单元(3)以及集合单元(4), 实现全自动培养细胞, 提高培养效率, 且满足在批量生产环节中, 对生产工艺调整升级具备高度适应性, 且检测培养细胞的基础数据, 严格把控细胞的合格率。

一种高适应性全自动细胞培养系统及其方法

[0001] 本申请是以申请号为201810666116.7、申请日为2018年6月26日的中国专利申请为基础，并主张其优先权，该申请的全部内容在此作为整体引入本申请中。

[0002] 技术领域

[0003] 本申请涉及细胞制备系统，更具体地说是指一种高适应性全自动细胞培养系统及其方法。

[0004] 背景技术

[0005] 细胞治疗的临床疗效已经得到验证，国内外的政策大力支持相关产业发展，产业迎来发展风口，对大规模细胞制备提出了巨大的需求，因此，需要进行细胞培养流程，以获取大规模的细胞，细胞培养也叫细胞克隆技术，在生物学中的正规名词为细胞培养技术。不论对于整个生物工程技术，还是其中之一的生物克隆技术来说，细胞培养都是一个必不可少的过程，细胞培养本身就是细胞的大规模克隆。细胞培养技术可以由一个细胞经过大量培养成为简单的单细胞或极少分化的多细胞，这是克隆技术必不可少的环节，而且细胞培养本身就是细胞的克隆。通过细胞培养得到大量的细胞或其代谢产物。因为生物产品都是从细胞得来，所以可以说细胞培养技术是生物技术中最核心、最基础的技术。

[0006] 现阶段国内外细胞培养依然主要为手工生产方式，在规模化扩大产能时，大量的人员成本，大量的人员培训成本，大面积高洁净度设施建设成本，新设施的高额认证成本等，让产业投资难以负担。同时，人工制备带来的品质不稳定，不均一性，难以满足细胞治疗高品质与安全性的要求，手工制备模式中，人员流动也给企业的工艺核心知识产权带来较大泄露风险。另外，市场上现有的人工操作半自动化设备，针对全生产流程中的局部工艺步骤，且同一时段内只能为单个病人进行生产制备，为实现工业化细胞生产规模及有效降低制备生产成本带来的效益有限。国外厂商在耗材等方面建立的壁垒，为终端病人用户的使用带来了极高的使用成本。同时现有半自动化设备通常基于特定生产工艺定制研发，难以满足不同细胞治疗方案不同生产工艺的适应性与扩展性需求。后期

规模化生产的质量与品质管控，现有半自动化设备难以提供系统化的生产与质量管控数据。虽然在生产效率方面有所改进，现有半自动设备依然需要大量人工操作，且依然要求高等级净化间环境的建设。

[0007] 因此，有必要设计一种新的细胞培养系统，实现全自动培养细胞，提高培养效率，且满足在批量生产环节中，对生产工艺调整升级具备高度适应性。

[0008] 申请内容

[0009] 本申请的目的在于克服现有技术的缺陷，提供一种高适应性全自动细胞培养系统及其方法。

[0010] 为实现上述目的，本申请采用以下技术方案：一种高适应性全自动细胞培养系统，包括隔离单元、培养单元、离心转染单元以及集合单元；

[0011] 其中，所述隔离单元，用于对批量细胞进行分离和清洗处理以及接种；

[0012] 所述培养单元，用于对接种的细胞进行培养制备；

[0013] 所述离心转染单元，用于对培养制备的细胞进行病毒离心转染以及细胞收获；

[0014] 所述集合单元，用于对获取的细胞进行检测以及分类转出处理。

[0015] 其进一步技术方案为：所述系统还包括用于将细胞运转于隔离单元、培养单元、离心转染单元以及集合单元的运转单元，所述运转单元包括六自由度GMP合规机器人、夹具以及防尘直线导轨，所述夹具与所述六自由度GMP合规机器人连接，所述六自由度GMP合规机器人设置于所述防尘直线导轨上。

[0016] 其进一步技术方案为：所述培养单元包括CO₂培养箱以及培养袋存储模块。

[0017] 其进一步技术方案为：所述离心转染单元包括离心机。

[0018] 其进一步技术方案为：所述集合单元包括检测模块、出料模块以及废料存储模块；

[0019] 所述检测模块，用于对获取的细胞进行基本质量数据的采集和检测；

[0020] 所述出料模块，用于制成品的出料；

[0021] 所述废料存储模块，用于存储已用耗材以及药剂。

[0022] 其进一步技术方案为：所述系统还包括环境控制单元；

[0023] 所述环境控制单元，用于控制隔离单元、培养单元、离心转染单元以及集合单元处于GMP的合规无菌环境。

- [0024] 本申请还提供了一种高适应性全自动细胞培养方法，所述方法包括：
- [0025] 对批量细胞进行分离和清洗处理以及接种；
- [0026] 对接种的细胞进行培养制备；
- [0027] 对培养制备的细胞进行病毒离心转染以及细胞收获；
- [0028] 对获取的细胞进行检测以及分类转出处理。
- [0029] 其进一步技术方案为：对批量细胞进行分离和清洗处理以及接种的步骤，包括以下具体步骤：
- [0030] 获取批量细胞；
- [0031] 对批量细胞采用密度梯度离心法进行分离；
- [0032] 对分离后的细胞进行清洗；
- [0033] 对清洗后的细胞进行取样计数；
- [0034] 加入OKT3，调整密度，进行细胞接种。
- [0035] 其进一步技术方案为：对接种的细胞进行培养制备的步骤，包括以下具体步骤：
- [0036] 对接种的细胞进行取样计算数量以及存活率，拍照保存；
- [0037] 根据数量进行分装；
- [0038] 加入IL-2和培养基；
- [0039] 对培养制备中的细胞进行测试。
- [0040] 其进一步技术方案为：对培养制备的细胞进行病毒离心转染以及细胞收获的步骤，包括以下具体步骤：
- [0041] 往空包装袋中加入病毒培养若干个小时；
- [0042] 把血液移入包装袋内，培养若干个小时；
- [0043] 对包装袋内物质进行清洗，并转入新培养袋内。
- [0044] 本申请与现有技术相比的有益效果是：本申请的一种高适应性全自动细胞培养系统，通过对批量系统进行处理并接种，对接种的细胞进行培养，对培养的细胞进行离心转染和检测输出，利用自动控制运转单元将细胞运转于隔离单元、培养单元、离心转染单元以及集合单元，实现全自动培养细胞，提高培养效率，且满足在批量生产环节中，对生产工艺调整升级具备高度适应性，且检测培

养细胞的基础数据，严格把控细胞的合格率。

[0045] 下面结合附图和具体实施例对本申请作进一步描述。

[0046] 附图说明

[0047] 图1为本申请具体实施例提供的一种高适应性全自动细胞培养系统的结构框图；

[0048] 图2为本申请具体实施例提供的集合单元的结构框图；

[0049] 图3为本申请具体实施例提供的一种高适应性全自动细胞培养方法的流程图；

[0050] 图4为本申请具体实施例提供的对批量细胞进行分离和清洗处理以及接种的流程图；

[0051] 图5为本申请具体实施例提供的对接种的细胞进行培养制备的流程图；

[0052] 图6为本申请具体实施例提供的对培养制备的细胞进行病毒离心转染以及细胞收获的流程图；

[0053] 图7为本申请具体实施例提供的对获取的细胞进行检测以及分类转出处理的流程图。

[0054] 具体实施方式

[0055] 为了更充分理解本申请的技术内容，下面结合具体实施例对本申请的技术方案进一步介绍和说明，但不局限于此。

[0056] 如图1~7所示的具体实施例，本实施例提供的一种高适应性全自动细胞培养系统，可以运用在培养血红细胞等各种细胞，实现全自动培养细胞，提高培养效率，且满足在批量生产环节中，对生产工艺调整升级具备高度适应性。

[0057] 如图1所示，本实施例提供了一种高适应性全自动细胞培养系统，其包括隔离单元1、培养单元2、离心转染单元3以及集合单元4。

[0058] 其中，隔离单元1，用于对批量细胞进行分离和清洗处理以及接种。

[0059] 培养单元2，用于对接种的细胞进行培养制备。

[0060] 离心转染单元3，用于对培养制备的细胞进行病毒离心转染以及细胞收获。

[0061] 集合单元4，用于对获取的细胞进行检测以及分类转出处理。

[0062] 另外，对于上述的系统还包括用于将细胞运转于隔离单元1、培养单元2、离心转染单元3以及集合单元4的运转单元5，运转单元5包括六自由度GMP合规机器

人、夹具以及防尘直线导轨，夹具与所述六自由度GMP合规机器人连接，所述六自由度GMP合规机器人设置于所述防尘直线导轨上。

[0063] 该运转单元5执行病人细胞样本、制剂耗材等在不同工作模块间的转运，并参与加液等工艺操作。

[0064] 在系统中集成通用的制备/质检设备，形成平台化解决方案，集成常见细胞生产所用分离分选、感染、液体操作、培养、收集、冻存封装等工艺于一体，搭建全自动化智能生产系统，并配套生产过程中的质量检测模块41，通用的并经过长期实际生产验证的核心工艺设备，满足干细胞、免疫细胞等不同工艺的高适应性需求，系统集成的智能流程编辑器与流程控制软件，可让客户对生产流程进行灵活的调整与修改。

[0065] 将细胞在各个培养单元2内进行自动转运，全自动培养细胞，提高培养效率，且集成基于高自由度并经过GMP认证的机器人运转单元5，模拟人手进行核心工艺设备操作，具备人手操作在工艺研发过程中更新操作对快速工艺变化的高度适应性，同时满足在批量生产环节中，对生产工艺调整升级的高度适应性。

[0066] 更进一步地，在某些实施例中，上述的培养单元2包括CO₂培养箱以及培养袋存储模块，细胞培养时，需要在CO₂培养箱内培养。

[0067] 另外，上述的离心转染单元3包括离心机，执行病毒（离心）转染、细胞收获等操作。

[0068] 更进一步地，在某些实施例中，上述的集合单元4包括检测模块41、出料模块42以及废料存储模块43。

[0069] 检测模块41，用于对获取的细胞进行基本质量数据的采集和检测。

[0070] 出料模块42，用于制成品的出料。

[0071] 废料存储模块43，用于存储已用耗材以及药剂。

[0072] 上述的检测模块41包含自动倒置显微镜、流式细胞仪以及光学细胞仪。执行制备过程中基本质量数据的采集，如细胞总数、细胞增殖率、细胞活率、转染率、细胞亚群等的检测。

[0073] 另外，上述的系统还包括环境控制单元6。环境控制单元6，用于控制隔离单元1、培养单元2、离心转染单元3以及集合单元4处于GMP的合规无菌环境。该环

境控制单元6包括各舱室独立的层流模块以及H₂O₂灭菌模块。系统中集成环境控制，各舱室独立密封形成A级动态层流空间，设备可安装运行在D级环境中，该系统可灵活安装在医院、诊所、生物服务公司、制药企业厂房中，对环境有高度的适应性。系统中同时集成灭菌消毒系统，适应不同生产工艺的灭菌消毒需求。

[0074] 另外，作为优选的实施例，上述的系统还包括液体操作单元7，具体地，该液体操作单元7包括分袋/分瓶液体操作模块、大容量试剂溶液操作模块、小容量高精度液体操作模块、开关瓶模块以及磁体操作模块，液体操作单元7用于执行各工艺步骤中不同容量、不同精度要求的液体操作。

[0075] 系统还包括包含-80°C、-20°C、4°C三个温度等级的冰箱组，以提供低温保存等环境。

[0076] 系统还包括电控单元8，具体地，电控单元8包含高性能工业计算服务器、PLC控制模组、各类型传感器网络以及电源模组等，为各个单元提供电源。

[0077] 另外，系统还包括储存单元9，该储存单元9用于生产过程中用到的物料的系统内暂存。系统还包括数据收集、质量管理以及远端客户服务等单元，适应传统的制备中心生产模式，同时创造全新的分布式细胞制备生产模式，贴近终端用户提供直接服务，对不同的生产模式与商业模式有高度的适应性。

[0078] 人员只需进行简单的生产物料上料与制成品下料操作，中间过程全部由系统自动化完成，对人员操作技能及相关培训的要求大大降低，提高了系统对操作使用人员的适应性。

[0079] 系统以及耗材、配套生产工艺可由监管部门统一审核批准，方便用户在（多地域）拓展业务，提高产能。同时系统可提供生产过程中系统化的操作、质检报告，方便监管部门对细胞治疗终产品的高效监管。保持设备采购、设施建设与耗材采购等费用不高于传统手工方法的前提下，大大降低运营成本；使工业化规模细胞制备生产及分布式细胞生产服务的全新模式成为可能，满足行业刚需；排除制备生产过程中人为及环境因素带来的干扰，有效提高产品均一性，有效降低环境污染影响；并有效避免的人为数据操作错误，降低因人员流动带来的核心制备知识产权的泄露风险，大幅度降低重复人员培训带来的高额成本；

实现全自动、全流程的数据收集与管理，加速研发过程中的数据收集分析与方案决策，有效改善监管机构对生产流程及终产品质量的审核管理；便于设备使用方客户在全球范围内业务的复制拓展，形成整个产业的规模效益。

[0080] 上述的一种高适应性全自动细胞培养系统，通过对批量系统进行处理并接种，对接种的细胞进行培养，对培养的细胞进行离心转染和检测输出，利用自动控制运转单元5将细胞运转于隔离单元1、培养单元2、离心转染单元3以及集合单元4，实现全自动培养细胞，提高培养效率，且满足在批量生产环节中，对生产工艺调整升级具备高度适应性，且检测培养细胞的基础数据，严格把控细胞的合格率。

[0081] 如图3所示，本实施例还提供了一种高适应性全自动细胞培养方法，该方法包括：

[0082] S1、对批量细胞进行分离和清洗处理以及接种；

[0083] S2、对接种的细胞进行培养制备；

[0084] S3、对培养制备的细胞进行病毒离心转染以及细胞收获；

[0085] S4、对获取的细胞进行检测以及分类转出处理。

[0086] 对于上述的S1步骤，对批量细胞进行分离和清洗处理以及接种的步骤，包括以下具体步骤：

[0087] S11、获取批量细胞；

[0088] S12、对批量细胞采用密度梯度离心法进行分离；

[0089] S13、对分离后的细胞进行清洗；

[0090] S14、对清洗后的细胞进行取样计数；

[0091] S15、加入OKT3，调整密度，进行细胞接种。

[0092] 更进一步地，在某些实施例中，上述的S2步骤，对接种的细胞进行培养制备的步骤，包括以下具体步骤：

[0093] S21、对接种的细胞进行取样计算数量以及存活率，拍照保存；

[0094] S22、根据数量进行分装；

[0095] S23、加入IL-2和培养基；

[0096] S24、对培养制备中的细胞进行测试。

[0097] 另外，在某些实施例中，上述的S3步骤，对培养制备的细胞进行病毒离心转染以及细胞收获的步骤，包括以下具体步骤：

[0098] S31、往空包装袋中加入病毒培养若干个小时；

[0099] S32、把血液移入包装袋内，培养若干个小时；

[0100] S33、对包装袋内物质进行清洗，并转入新培养袋内。

[0101] 另外，在某些实施例中，上述的S4步骤，对获取的细胞进行检测以及分类转出处理的步骤，包括以下具体步骤：

[0102] S41、获取新培养袋内的细胞；

[0103] S42、对细胞进行清洗；

[0104] S43、对清洗后的细胞进行取样计数；

[0105] S44、对计数后的细胞进行出厂测试；

[0106] S45、将满足出厂测试的细胞冷冻存储以及存储于取样管内。

[0107] 在系统中集成通用的制备/质检设备，形成平台化解决方案，集成常见细胞生产所用分离分选、感染、液体操作、培养、收集、冻存封装等工艺于一体，搭建全自动化智能生产系统，并配套生产过程中的质量检测模块41，通用的并经过长期实际生产验证的核心工艺设备，满足干细胞、免疫细胞等不同工艺的高适应性需求，系统集成的智能流程编辑器与流程控制软件，可让客户对生产流程进行灵活的调整与修改。

[0108] 将细胞在各个培养单元2内进行自动转运，全自动培养细胞，提高培养效率，且集成基于高自由度并经过GMP认证的机器人运转单元5，模拟人手进行核心工艺设备操作，具备人手操作在工艺研发过程中更新操作对快速工艺变化的高度适应性，同时满足在批量生产环节中，对生产工艺调整升级的高度适应性。

[0109] 集成环境控制，各舱室独立密封形成A级动态层流空间，设备可安装运行在D级环境中，该系统可灵活安装在医院、诊所、生物服务公司、制药企业厂房中，对环境有高度的适应性。系统中同时集成灭菌消毒系统，适应不同生产工艺的灭菌消毒需求。

[0110] 适应传统的制备中心生产模式，同时创造全新的分布式细胞制备生产模式，贴近终端用户提供直接服务，对不同的生产模式与商业模式有高度的适应性。

- [0111] 人员只需进行简单的生产物料上料与制成品下料操作，中间过程全部由系统自动化完成，对人员操作技能及相关培训的要求大大降低，提高了系统对操作使用人员的适应性。
- [0112] 系统以及耗材、配套生产工艺可由监管部门统一审核批准，方便用户在（多地域）拓展业务，提高产能。同时系统可提供生产过程中系统化的操作、质检报告，方便监管部门对细胞治疗终产品的高效监管。保持设备采购、设施建设与耗材采购等费用不高于传统手工方法的前提下，大大降低运营成本；使工业化规模细胞制备生产及分布式细胞生产服务的全新模式成为可能，满足行业刚需；排除制备生产过程中人为及环境因素带来的干扰，有效提高产品均一性，有效降低环境污染影响；并有效避免的人为数据操作错误，降低因人员流动带来的核心制备知识产权的泄露风险，大幅度降低重复人员培训带来的高额成本；实现全自动、全流程的数据收集与管理，加速研发过程中的数据收集分析与方案决策，有效改善监管机构对生产流程及终产品质量的审核管理；便于设备使用方客户在全球范围内业务的复制拓展，形成整个产业的规模效益。
- [0113] 上述的一种高适应性全自动细胞培养方法，通过对批量系统进行处理并接种，对接种的细胞进行培养，对培养的细胞进行离心转染和检测输出，利用自动控制运转单元5将细胞运转于隔离单元1、培养单元2、离心转染单元3以及集合单元4，实现全自动培养细胞，提高培养效率，且满足在批量生产环节中，对生产工艺调整升级具备高度适应性，且检测培养细胞的基础数据，严格把控细胞的合格率。
- [0114] 上述仅以实施例来进一步说明本申请的技术内容，以便于读者更容易理解，但不代表本申请的实施方式仅限于此，任何依本申请所做的技术延伸或再创造，均受本申请的保护。本申请的保护范围以权利要求书为准。

发明概述

技术问题

问题的解决方案

发明的有益效果

权利要求书

- [权利要求 1] 一种高适应性全自动细胞培养系统，其特征在于，包括隔离单元、培养单元、离心转染单元以及集合单元；
其中，所述隔离单元，用于对批量细胞进行分离和清洗处理以及接种；
所述培养单元，用于对接种的细胞进行培养制备；
所述离心转染单元，用于对培养制备的细胞进行病毒离心转染以及细胞收获；
所述集合单元，用于对获取的细胞进行检测以及分类转出处理。
- [权利要求 2] 根据权利要求1所述的一种高适应性全自动细胞培养系统，其特征在于，所述系统还包括用于将细胞运转于隔离单元、培养单元、离心转染单元以及集合单元的运转单元，所述运转单元包括六自由度GMP合规机器人、夹具以及防尘直线导轨，所述夹具与所述六自由度GMP合规机器人连接，所述六自由度GMP合规机器人设置于所述防尘直线导轨上。
- [权利要求 3] 根据权利要求1所述的一种高适应性全自动细胞培养系统，其特征在于，所述培养单元包括CO₂培养箱以及培养袋存储模块。
- [权利要求 4] 根据权利要求1所述的一种高适应性全自动细胞培养系统，其特征在于，所述离心转染单元包括离心机。
- [权利要求 5] 根据权利要求1所述的一种高适应性全自动细胞培养系统，其特征在于，所述集合单元包括检测模块、出料模块以及废料存储模块；
所述检测模块，用于对获取的细胞进行基本质量数据的采集和检测；
所述出料模块，用于制成品的出料；
所述废料存储模块，用于存储已用耗材以及药剂。
- [权利要求 6] 根据权利要求1至5任一项所述的一种高适应性全自动细胞培养系统，其特征在于，所述系统还包括环境控制单元；
所述环境控制单元，用于控制隔离单元、培养单元、离心转染单元以及集合单元处于GMP的合规无菌环境。

- [权利要求 7] 一种高适应性全自动细胞培养方法，其特征在于，所述方法包括：
对批量细胞进行分离和清洗处理以及接种；
对接种的细胞进行培养制备；
对培养制备的细胞进行病毒离心转染以及细胞收获；
对获取的细胞进行检测以及分类转出处理。
- [权利要求 8] 根据权利要求7所述的一种高适应性全自动细胞培养方法，其特征在于，对批量细胞进行分离和清洗处理以及接种的步骤，包括以下具体步骤：
获取批量细胞；
对批量细胞采用密度梯度离心法进行分离；
对分离后的细胞进行清洗；
对清洗后的细胞进行取样计数；
加入OKT3，调整密度，进行细胞接种。
- [权利要求 9] 根据权利要求7所述的一种高适应性全自动细胞培养方法，其特征在于，对接种的细胞进行培养制备的步骤，包括以下具体步骤：
对接种的细胞进行取样计算数量以及存活率，拍照保存；
根据数量进行分装；
加入IL-2和培养基；
对培养制备中的细胞进行测试。
- [权利要求 10] 根据权利要求7至9任一项所述的一种高适应性全自动细胞培养方法，其特征在于，对培养制备的细胞进行病毒离心转染以及细胞收获的步骤，包括以下具体步骤：
往空包装袋中加入病毒培养若干个小时；
把血液移入包装袋内，培养若干个小时；
对包装袋内物质进行清洗，并转入新培养袋内。

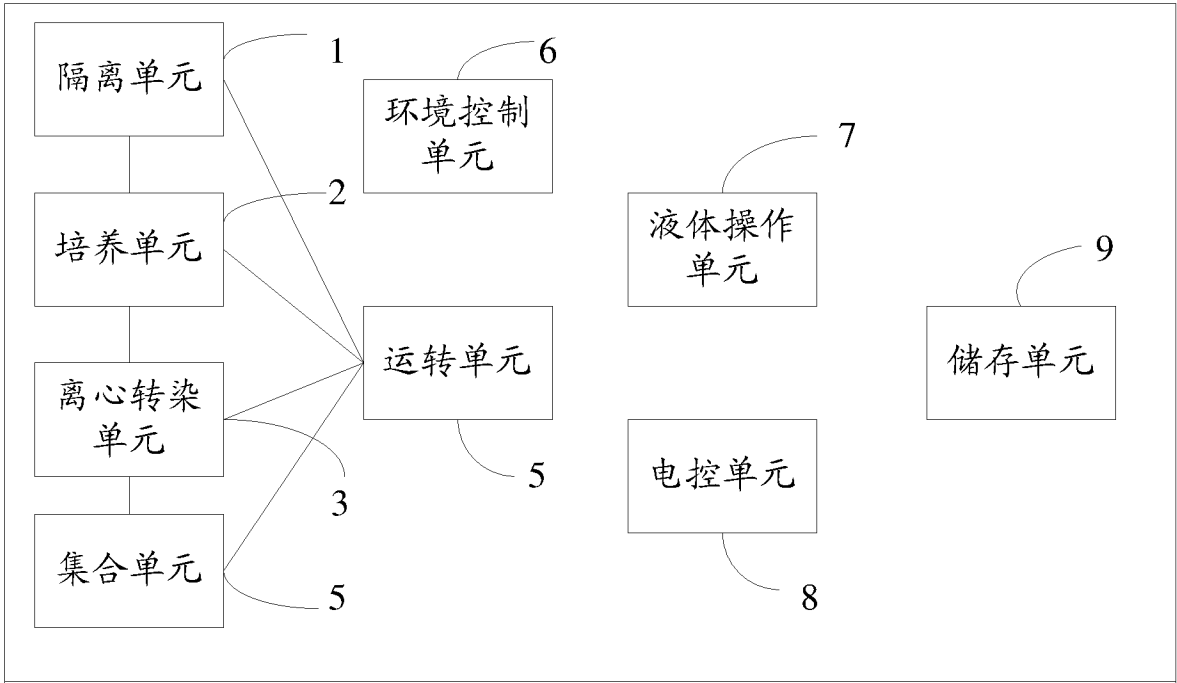


图 1

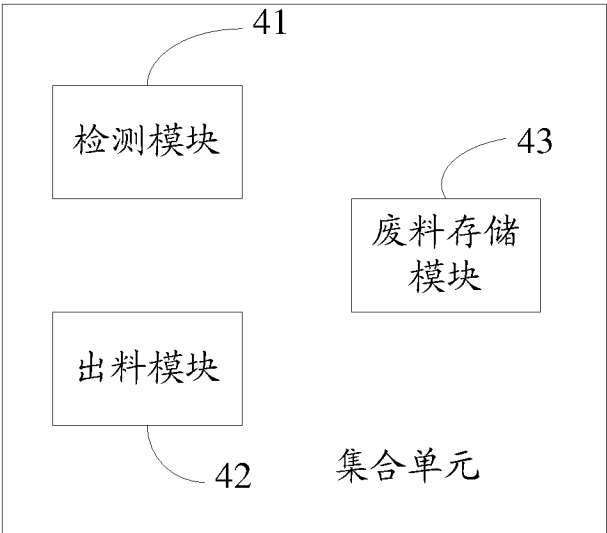


图 2

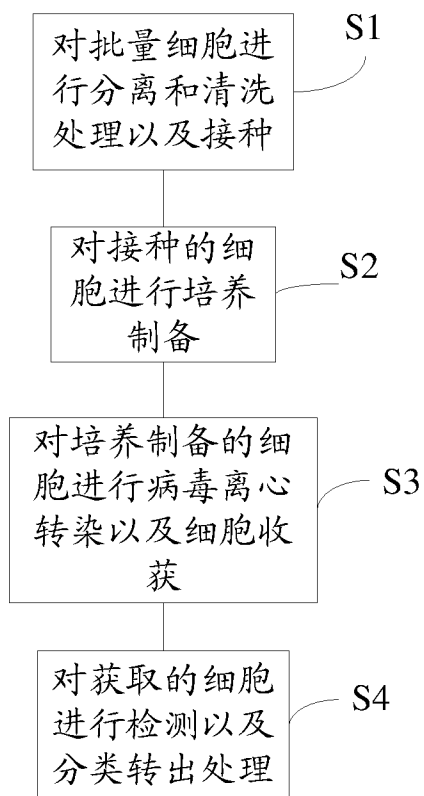


图 3

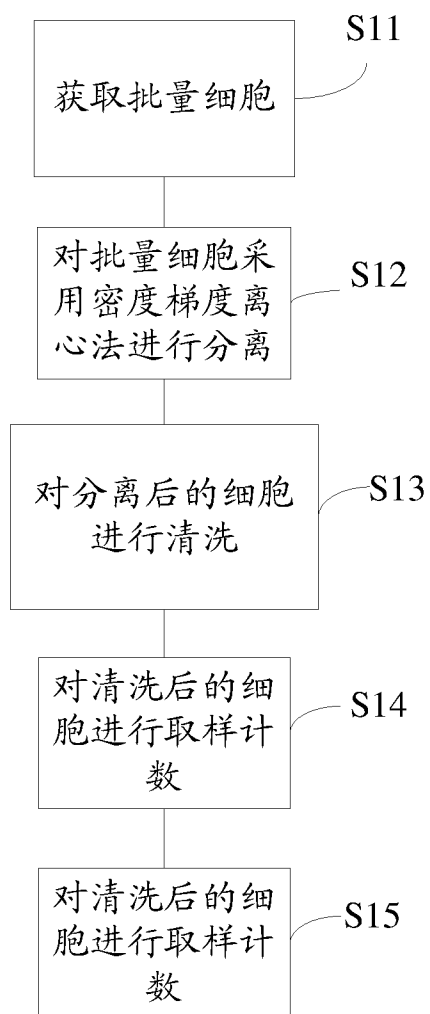


图 4

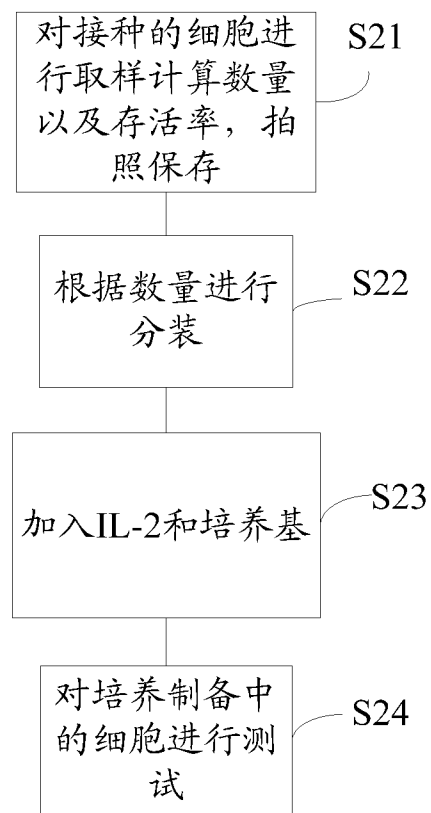


图 5

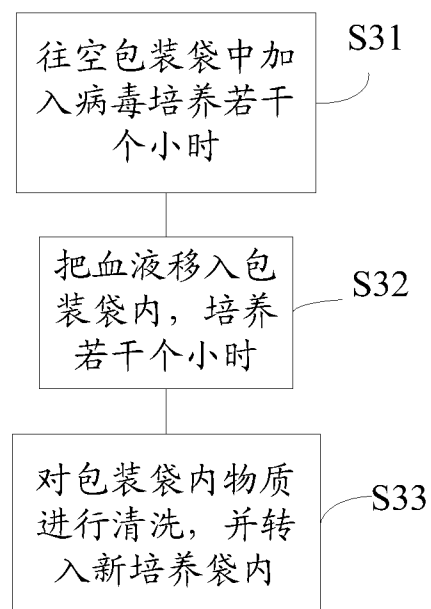


图 6

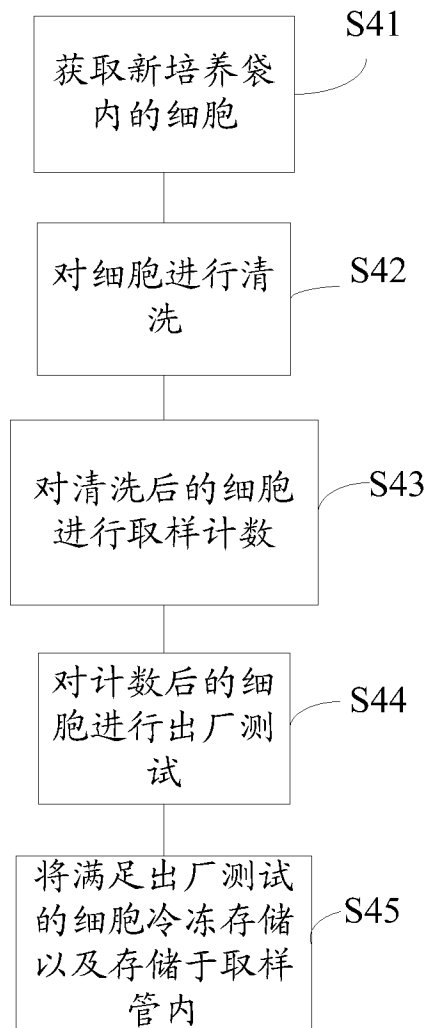


图 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/096110

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12M 3/00(2006.01)i; C12M 1/36(2006.01)i; C12M 1/34(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

VEN, CNABS, PATENTICS, CNTXT, WOTXT, USTXT, EPTXT, ISI WEB OF KNOWLEDGE, CNKI: cultur+, cell?, transfect +, centrifug+, auto+, six-axis, 6-axis, inoculat+, gradient, density, 细胞, 培养, 机器人, 离心, il-2, il2, 白细胞介素-2, okt3, 鼠单克隆抗体, muromonab, 转染, 密度梯度离心, 接种, 六自由度, 自动.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102093954 A (WANG, HUA ET AL.) 15 June 2011 (2011-06-15) description, paragraphs [0019]-[0051], and figures 1-3	1, 3-6
Y	CN 102093954 A (WANG, HUA ET AL.) 15 June 2011 (2011-06-15) description, paragraphs [0019]-[0051], and figures 1-3	2
Y	LIU, Y. et al. "Human Cell Culture Process Capability: A Comparison of Manual and Automated Production." <i>JOURNAL OF TISSUE ENGINEERING AND REGENERATIVE MEDICINE</i> , Vol. 4, 19 October 2009 (2009-10-19), ISSN: 1932-7005, pp. 45-54	2
X	CN 107686831 A (ANHUI FROM BIOLOGICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 13 February 2018 (2018-02-13) description, paragraphs [0020]-[0040]	7-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 February 2019

Date of mailing of the international search report

28 March 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

National Intellectual Property Administration, PRC (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/096110

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	吴凤麟等 (WU, Fenglin et al.). "特异性 TCR $\alpha\beta$ 基因转染 T 细胞促进抗肿瘤免疫的研究 (Specific TCR $\alpha\beta$ gene Modification Promotes Anti-tumor Reactivity of T Cells)" <i>中国免疫学杂志 (Chinese Journal of Immunology)</i> , Vol. 30, No. 7, 31 December 2014 (2014-12-31), ISSN: 1000-484X, pp. 901-908	7-10
Y	JP 2016013061 A (SHIBUTANI KOGYO K.K.) 28 January 2016 (2016-01-28) claims 1-5, description, paragraphs [0008], [0009] and [0069]-[0088], and figures 1-19	1-10
Y	US 2018051243 A1 (THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA) 22 February 2018 (2018-02-22) description, paragraphs [0054]-[0058], [0078]-[0080], [0085] and [0149]-[0152], and figure 1	1-10
E	CN 108641953 A (YU, CHUN) 12 October 2018 (2018-10-12) description, paragraphs [0033]-[0052] and [0060]-[0069], and figures 1-5	1-10
E	CN 108611271 A (ZHU, DAN) 02 October 2018 (2018-10-02) description, paragraphs [0033]-[0052] and [0060]-[0067], and figures 1-5	1-10
A	CN 106701576 A (SHENZHEN HUAYUN INTELLIGENT EQUIPMENT CO., LTD.) 24 May 2017 (2017-05-24) description, paragraphs [0036]-[0057], and figure 1	1-10
A	CN 206591135 U (SHENZHEN HUAYUN INTELLIGENT EQUIPMENT CO., LTD.) 27 October 2017 (2017-10-27) description, paragraphs [0028]-[0048], and figure 1	1-10
A	US 2017369833 A1 (DENSO WAVE INC. ET AL.) 28 December 2017 (2017-12-28) claims 1-19, and figures 11-13	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/096110

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102093954	A	15 June 2011	CN	102093954	B	09 January 2013
CN	107686831	A	13 February 2018	None			
JP	2016013061	A	28 January 2016	None			
US	2018051243	A1	22 February 2018	WO	2016145290	A1	15 September 2016
				EP	3267962	A4	03 October 2018
				CA	3017108	A1	15 September 2016
				EP	3267962	A1	17 January 2018
CN	108641953	A	12 October 2018	None			
CN	108611271	A	02 October 2018	None			
CN	106701576	A	24 May 2017	None			
CN	206591135	U	27 October 2017	None			
US	2017369833	A1	28 December 2017	JP	2018000020	A	11 January 2018
				DE	102017114251	A1	28 December 2017

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/096110

A. 主题的分类 C12M 3/00(2006.01)i; C12M 1/36(2006.01)i; C12M 1/34(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C12M 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) VEN, CNABS, PATENTICS, CNTXT, WOTXT, USTXT, EPTXT, ISI WEB OF KNOWLEDGE, CNKI:cultur+, cell?, transfect+, centrifug+, auto+, six-axis, 6-axis, inoculat+, gradient, density, 细胞, 培养, 机器人, 离心, i1-2, i12, 白细胞介素-2, okt3, 鼠单克隆抗体, muromonab, 转染, 密度梯度离心, 接种, 六自由度, 自动。		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 102093954 A (汪华等) 2011年 6月 15日 (2011 - 06 - 15) 说明书第19-51段; 图1-3	1、3-6
Y	CN 102093954 A (汪华等) 2011年 6月 15日 (2011 - 06 - 15) 说明书第19-51段; 图1-3	2
Y	Liu, Y. 等. "Human cell culture process capability: a comparison of manual and automated production." JOURNAL OF TISSUE ENGINEERING AND REGENERATIVE MEDICINE, 第4卷, 2009年 10月 19日 (2009 - 10 - 19), ISSN: 1932-7005, 第45-54页	2
X	CN 107686831 A (安徽惠恩生物科技股份有限公司) 2018年 2月 13日 (2018 - 02 - 13) 说明书第20-40段	7-10
X	吴凤麟等. "特异性 TCR $\alpha\beta$ 基因转染 T 细胞促进抗肿瘤免疫的研究" 中国免疫学杂志, 第30卷, 第7期, 2014年 12月 31日 (2014 - 12 - 31), ISSN: 1000-484X, 第901-908页	7-10
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2019年 2月 25日		2019年 3月 28日
ISA/CN的名称和邮寄地址		授权官员
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		陈云华 电话号码 (86-10)53962082

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	JP 2016013061 A (SHIBUTANI KOGYO KK) 2016年 1月 28日 (2016 - 01 - 28) 权利要求1-5; 说明书第8-9、69-88段; 图1-19	1-10
Y	US 2018051243 A1 (THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA) 2018年 2月 22日 (2018 - 02 - 22) 说明书第54-58、78-80、85、149-152段; 图1	1-10
E	CN 108641953 A (余春) 2018年 10月 12日 (2018 - 10 - 12) 说明书第33-52、60-69段; 图1-5	1-10
E	CN 108611271 A (朱丹) 2018年 10月 2日 (2018 - 10 - 02) 说明书第33-52、60-67段; 图1-5	1-10
A	CN 106701576 A (深圳华云智能装备科技有限公司) 2017年 5月 24日 (2017 - 05 - 24) 说明书第36-57段; 图1	1-10
A	CN 206591135 U (深圳华云智能装备科技有限公司) 2017年 10月 27日 (2017 - 10 - 27) 说明书第28-48段; 图1	1-10
A	US 2017369833 A1 (DENS0 WAVE INC. 等) 2017年 12月 28日 (2017 - 12 - 28) 权利要求1-19; 图11-13	1-6

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/096110

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	102093954	A	2011年 6月 15日	CN 102093954 B	2013年 1月 9日
CN	107686831	A	2018年 2月 13日	无	
JP	2016013061	A	2016年 1月 28日	无	
US	2018051243	A1	2018年 2月 22日	WO 2016145290 A1	2016年 9月 15日
				EP 3267962 A4	2018年 10月 3日
				CA 3017108 A1	2016年 9月 15日
				EP 3267962 A1	2018年 1月 17日
CN	108641953	A	2018年 10月 12日	无	
CN	108611271	A	2018年 10月 2日	无	
CN	106701576	A	2017年 5月 24日	无	
CN	206591135	U	2017年 10月 27日	无	
US	2017369833	A1	2017年 12月 28日	JP 2018000020 A	2018年 1月 11日
				DE 102017114251 A1	2017年 12月 28日