



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111411043 A

(43)申请公布日 2020.07.14

(21)申请号 202010317173.1

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2012.11.07

C12M 3/00(2006.01)

(30)优先权数据

C12M 1/04(2006.01)

2007734 2011.11.07 NL

(62)分案原申请数据

201280066260.8 2012.11.07

(71)申请人 葛莱娜第一生化有限公司

地址 德国弗里肯豪森

(72)发明人 弗朗西斯·彼得鲁斯·尼古拉斯·

内利森

安东·范贝克

(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司

11332

代理人 刘明海 周瑞

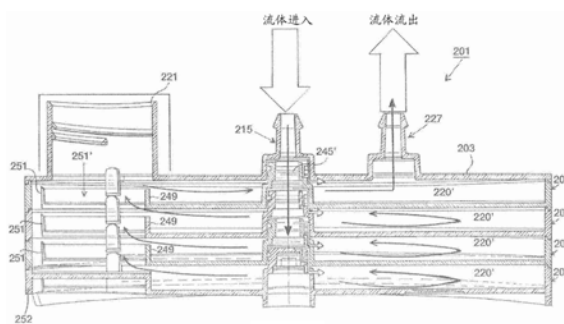
权利要求书2页 说明书12页 附图15页

(54)发明名称

用于培养细胞的装置

(57)摘要

本发明涉及用于培养细胞的装置,该装置包括底壁,至少一个侧壁以及上壁,用于形成可与外界隔开的内部体积,在使用时包含细胞的液体培养物存在于所述底壁上,在所述至少一个侧壁之间,流体可通过配置在所述上壁中的至少一个供应管路向其体积供应并且流体可通过配置在所述上壁中的至少一个排放管路从其排放。



1. 一种用于培养细胞的装置, 该装置包含底壁, 至少一个侧壁以及上壁用于形成可与外界隔开的内部体积, 在使用时包含细胞的液体培养物存在于所述底壁上, 由所述至少一个侧壁封闭, 流体可通过配置在所述上壁中的至少一个供应管路向其体积供应并且流体可通过配置在所述上壁中的至少一个排放管路从其排放, 其特征在于, 所述上壁具有中心配置的供应管路用于将流体供应至内部体积, 其中所述中心配置的供应管路与所述装置的中心轴的距离小于所述中心轴与所述至少一个侧壁之间的最小距离的一半。

2. 根据权利要求1所述的装置, 其中所述供应管路与所述装置的中心轴的距离小于所述中心轴与所述至少一个侧壁之间的最小距离的四分之一, 优选地, 所述装置的中心轴与供应管路的中心轴一致。

3. 根据权利要求1或2所述的装置, 其中所述上壁为盖子, 而所述底壁具有底部连接部件, 所述底部连接部件可部分连接至被设置为盖子的上壁的供应管路的供应管路开口, 优选地连接在其中, 其中所述底部连接部件或所述供应管路开口包含一个或多个直通孔以在连接的情况下允许流体进入内部。

4. 根据前述权利要求的至少一项所述的装置, 其中在所述底壁和上壁之间提供至少一个中间底部与至少一个中间侧壁, 提供至少一个中间空间, 在使用时在该中间空间中另一种具有细胞的液体培养物可存在于中间底部, 由所述至少一个中间侧壁围绕, 其中所述至少一个中间侧壁具有与所述供应管路连接的通道, 该通道形成流体沿底壁方向的通道并且其还包含至少一个直通孔用于将流体供应至所述中间空间。

5. 根据前述权利要求的一项或多项所述的装置, 其特征在于, 在所述通向子体积的通道中提供至多两个, 优选恰好一个直通孔子体积。

6. 根据权利要求5所述的装置, 其特征在于, 所述一个或两个直通孔位于界定所述通道的通道壁的远离通道管路的一侧。

7. 根据权利要求4或5所述的装置, 其中所述至少一个中间底部可拆卸地连接至另一个中间侧壁或借助于连接机构连接至所述侧壁。

8. 根据权利要求7所述的装置, 其中所述连接机构由底部连接部件的尾部以及所述至少一个中间底部的通道的尾部组成, 其中设置每个尾部使其可连接在所述上壁的供应管路的供应管路开口或者连接在所述通道的通道孔, 其中每个尾部或所述供应管路开口或通道孔具有至多两个直通孔, 在连接的状况下流体可通过该直通孔供应至所述装置中的各个培养物中。

9. 根据权利要求7和/或8所述的装置, 其中所述连接机构还具有远离所述底壁或所述中间底部的阶梯式的侧壁上边缘和/或阶梯式的中间侧壁上边缘以及具有上壁的互补阶梯式的上壁边缘和/或具有互补阶梯式的中间底部边缘。

10. 根据权利要求9所述的装置, 其中所述连接机构还在所述上壁边缘和/或所述中间底部的边缘以及在所述至少一个侧壁和/或中间侧壁的上边缘具有卡扣机构, 所述卡扣机构包括至少一个凸起和至少一个凹槽。

11. 根据权利要求7-10的至少一项所述的装置, 其中所述连接机构具有指向底壁方向的至少两个指状物, 该指状物各自以其一个末端连接到所述上壁和/或所述中间底部面向底壁的一侧, 并且其被布置在由所述供应管路和/或所述通道管路周围, 并且其在连接的情况下被固定在壁凹中。

12. 根据权利要求11所述的装置,其中所述底部连接部件和/或所述通道具有与所述指状物配合的壁凹。

13. 根据权利要求8或权利要求9-12的至少一项所述的装置,取决于权利要求8,其中所述底部连接部件和在所述底部连接部件的尾部下方的至少一个通道的一部分为圆锥形的,该圆锥形部分还具有放射状延伸的法兰盘。

14. 根据前述权利要求任一项所述的装置,其中除了分别用于向和从内部空间供应和/或排放培养材料的所述供应管路和排放管路外,所述上壁还具有将所述供应管路和排放管路分开的至少一个入口孔和/或出口孔。

15. 根据权利要求14所述的装置,其特征在于,所述至少一个入口孔和/或出口孔相对于上壁分散配置,同时所述分散配置的入口孔和/或出口孔优选与所述装置的中心轴的距离大于中心轴与所述至少一个侧壁之间的最小距离的一半。

16. 根据至少权利要求14或15所述的装置,其特征在于,所述至少一个入口孔和/或出口孔的位置靠近装置的侧壁。

17. 根据权利要求14-16的至少一项所述的装置,其中所述入口孔和/或出口孔,所述供应管路以及排放管路的中心轴位于一个虚拟的平面,该虚拟平面横向延伸至上壁。

18. 根据权利要求14-17的至少一项所述的装置,依赖于权利要求4,其特征在于,在所述一个或多个中间底部提供通道开口,该通道开口与所述上壁中的入口孔和/或出口孔大体上对齐以便形成培养液体的通道通道管路。

19. 根据权利要求18所述的装置,其特征在于,通道开口由垂直延伸至中间底壁的中间壁界定,使得所述通道管路与各自内部空间连通。

20. 根据权利要求18或19所述的装置,其特征在于,所述通道管路的横截面和所述通道的横截面之间的比例大于2:1,优选大于5:1。

21. 根据前述权利要求任一项所述的装置,其中所述底壁具有至少一个用于传感器的传感器腔。

22. 根据前述权利要求任一项所述的装置,其中所述装置具有圆柱形结构。

23. 根据权利要求3和4所述的装置,其中所述通道是中空的以便在连接的情况下提供通道,其中所述底部连接部件的上侧在连接的情况下形成通路的终点。

24. 根据权利要求23所述的装置,其中基本上相同地设置所述通道和底部连接部件。

25. 根据权利要求6所述的装置,其中可借助于与所述供应管路连接的喷嘴将流体供应至底壁上的培养物。

26. 根据前述权利要求至少一项所述的装置,其特征在于,中间侧壁的高度在4-10mm的范围内。

27. 一种用于向和从培养细胞的装置供应和排放液体的灌注系统,该灌注系统包括根据前述权利要求任一项所述的装置,供应池以及出口,其中所述装置具有用于向装置的内部供应液体的供应管线,以及与供应管线分开的用于从装置内部排放液体的排放管线,其中底壁中的供应管线以及排放管线可借助于胶管分别连接至所述供应池和所述出口。

28. 根据前述权利要求任一项所述的装置或灌注系统的用途。

用于培养细胞的装置

[0001] 本申请是国际申请日为2012年11月7日,中国国家申请号为201280066260.8,发明名称为“用于培养细胞的装置”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 说明

[0003] 本发明涉及用于培养细胞的装置,该装置包括底壁,至少一个侧壁以及上壁,用于形成可与外界隔开的内部体积,在使用时包含细胞的液体培养物存在于所述底壁上,由所述至少一个侧壁封闭,流体可通过配置在所述上壁中的至少一个供应管路向该体积供应并且流体可通过配置在所述上壁中的至少一个排放管路从其排放。

[0004] 已知用于培养细胞的该类装置来自US 7,867,761。由此已知的所述装置具有形成所述装置的上部侧面的上壁以及形成底部侧面的底部,在该底部和上壁之间可配置数个中间底部。靠近所述上壁的周边,所述上壁具有向所述底部延伸的第一供应管路以及从所述上壁向所述底部延伸的第二排放管路,该排放管路配置于与所述第一供应管路相对的另一侧。

[0005] 这样构造的装置的缺点是,培养所需的气体比如氧气不能在培养区进行最佳分布。

[0006] 因此,提供其中被供应的流体可在培养区更好地分布的装置是本发明的一个目标。

[0007] 该目标通过根据本发明的装置来实现,因为所述上壁具有用于将流体供应至所述内部体积的中心配置的供应管路,其中所述中心配置的供应管路与所述装置的中心轴的距离小于所述中心轴与所述至少一个侧壁之间的最小距离的一半。所述供应管路优选与所述底壁成直角,从所述上壁贯穿所述内部。

[0008] 由于涉及培养的供应管路的中心位置,通过所述供应管路供应的流体,通常为气体,可在整个培养区较好和较均匀地分布。包含气态氧或营养素的流体的较好分布,例如在所述培养区,将有利于培养物中的细胞生长。供应管路在上壁中相对于装置的中心轴配置得越中心,被供应的流体将会在培养区分布得越中心。因此,所述装置的中心轴优选与供应管路的中心轴相一致。

[0009] 所述装置的外形优选为圆柱的,以便所述装置仅包含一个圆柱形侧壁。在圆柱形的情况下,所述中心配置的供应管路起一种点源(point source)的作用,其使流体沿着圆柱形装置的侧壁方向在培养区在各个方向均匀地分布。

[0010] 然而,也可能在具有包含转角的结构(configuration)的装置中使用根据如上文所述的本发明的中心位置的供应管路,以便所述装置包括相对于彼此成一个角度布置的数个侧壁。

[0011] 在根据本发明的装置的一个实施方案中,所述上壁为盖子,同时底壁具有底部连接部件,所述底部连接部件可部分连接到,优选地连接在被设置为盖子的上壁的供应管路的供应管路开口中,其中所述底部连接部件包括至少一个直通孔以允许流体在连接的情况下进入内部。这样的盖子具有以下优势,培养材料可容易地放进装置中,其后所述盖子可借助于底部连接部件附加/连接到装置的其余部分,以便形成封闭的单元。

[0012] 在本发明的另一个实施方案中,在所述底壁和上壁之间提供至少一个中间底部与至少一个中间侧壁,提供至少一个中间空间,在该中间空间中在使用时另一种具有细胞的液体培养物可存在于所述中间底部,所述中间空间由至少一个中间侧壁封闭,其中所述至少一个中间底部具有与所述供应管路连接的通道 (passage),该通道形成流体朝底壁方向的通路 (passageway) 并且其包括至少一个直通孔用于将流体从所述通路供应至中间空间。所述中间空间因此形成所述装置的内部体积的子体积。

[0013] 以这种方式,可提供由数个水平组成的装置。在每个水平的中间底部均可存在培养物,其与另一个水平的培养物非直接但是通过通道通道 (下文中所定义的) 接触,其中借助于中心配置的通路,每个水平可具有新鲜的流体。以这种方式,可提供包含多达250个水平的装置。

[0014] 优选地,为每个水平提供至多两个,优选仅一个直通孔。

[0015] 优选地,在通路中提供至多两个,优选恰好一个直通孔通向子体积。所述至多两个,优选一个直通孔使得流体能够均匀地从所述通路流进子体积并在那里均匀地分布和具有最小的湍流。

[0016] 前述方面还可独立于本发明的主要理念之外在用于培养细胞的装置中使用,并因此受到保护,该装置包含底壁,至少一个侧壁以及上壁,用于形成可与外界隔开的内部体积,在使用时包含细胞的液体培养物存在于所述底壁,由所述至少一个侧壁围绕,流体可经由设置在所述上壁的至少一个供应管路向该体积供应以及流体可经由设置在所述上壁的至少一个排放管路从其排放,其中在底壁和上壁之间装备至少一个具有至少一个中间侧壁的中间底部,提供至少一个中间空间,在该中间空间中在使用时另一种液体培养物可存在于所述中间底部,所述中间空间由至少一个中间侧壁封闭,其中所述至少一个中间底部具有与所述供应管路连接的通道,该通道形成用于朝底壁方向流动的通路并且其包括至多两个,优选恰好一个直通孔用于供应流体通入中间空间。

[0017] 优选地,所述一个或两个直通孔位于界定所述通路的通道壁的远离通道通道的侧面。在包含恰好一个通道的实施方案中,所述一个直通孔可在那种情况下定位为与通过通道通道和通路的中心轴的假想线一致。流体将因此从所述通道流走进入所述内部空间或子体积。因为流体最后必须通过通道通道离开内部空间或子体积,因此使所述流体适当地分布在内部空间。因此,存在于内部空间的整个培养物通过流体流动从直通孔到达。在包含两个直通孔的实施方案中,所述两个直通孔优选定位于远离通道通道的通道壁部分,优选在其两侧,与由通过通道通道和通路的中心轴的假想线的延伸横穿所述通道壁的点间距均匀。

[0018] 所述装置可在一个部件中,其意味着所述侧壁和中间侧壁形成一个整体,可能不可拆卸地连通(中间)侧壁与底壁、中间底部和上壁。

[0019] 在本发明的另一个实施方案中,所述至少一个中间底部可借助于连接机构可拆卸地连接到另一个中间侧壁或侧壁。

[0020] 以这种方式,还可能提供包含数个水平的装置。附加的优势为可在装置使用前由操作者或者甚至机械地调整水平的数目。使用连接机构,提供了可由操作者自己组装的容易使用的装置。

[0021] 如本文使用的术语“连接机构”是对于所述装置的多个部件的总称。这类部件的实

例将在下文中逐个讨论；它们可在根据本发明的装置中彼此组合或彼此分开使用。

[0022] 所述连接机构可由底部连接部件的尾部以及所述至少一个中间底部的通道的尾部组成，其中设置每个尾部以便它可连接在上壁的供应管路的供应管路开口或者连接在所述通路的通道孔，其中每个尾部或供应管路开口或通道孔具有至多两个直通孔，在连接的情况下流体可通过该直通孔供应至装置中的各个培养物中。

[0023] 以这种方式，该连接机构部件连接盖子，中间底部和底壁，并且借助于所述直通孔确保了新鲜流体向子体积的供应。以这种方式，两个功能，也就是提供机械连接和提供向每个水平的流体供应，在连接机构中合并。

[0024] 所述直通孔的形状、数目和尺寸将最终决定流体在培养区将如何分布。根据所述装置的尺寸和形状，以及可能还有要被放置其中的培养材料，所述孔的这些特性可通过实验确定。优选地，每个尾部包含一个、至多两个直通孔，其起将流体从所述通路供应至特定培养物的功能。

[0025] 所述连接机构还具有远离底壁的阶梯式的侧壁上边缘和/或远离中间底部的阶梯式的中间侧壁上边缘以及具有上壁的互补阶梯式的上壁边缘和/或具有互补阶梯式的中间底部边缘。

[0026] 所述连接机构包含特殊的边缘结构，使得侧壁与盖子和/或中间底部形成不漏流体的 (fluid-tight) 连接，以便在多个水平的培养物 (culture of cultures) 在使用时与外界隔开。

[0027] 所述连接机构在上壁边缘和/或中间底部边缘以及在所述至少一个侧壁和/或中间侧壁的上边缘还具有卡扣机构 (snap mechanism)，所述卡扣机构包括至少一个凸起和至少一个凹槽。

[0028] 例如，借助于盖子边缘上的向下延伸的凸起，可将盖子卡在所述凹槽的适当位置，所述凹槽例如在侧壁的上边缘。所述凹槽还可在盖子边缘，并且所述凸起 (其将在那种情况下向上延伸) 可在所述上边缘。此外，凸起-凹槽连接确保了盖子中的所有部件 (特别是所述供应管路与底部连接部件) 与装置中的另外的部件正确地匹配。此类另外的部件可为分散配置的培养液体的入口，其与中心轴隔开一段距离，所述距离优选比所述中心轴与所述至少一个侧壁之间的最小距离的一半大。因此，所述分散的入口位于比供应管路更靠近侧壁的位置。所述分散的入口必须与所述中间底部的通道口正确地匹配，例如用于用培养液体填充装置，其可借助于上文所述卡扣机构以容易使用和简单的方式获得。盖子上的另一个部件为排放管路。所述入口、供应管路以及排放管路优选位于盖子中横切所述上壁的虚拟平面。

[0029] 所述连接机构还可具有指向底壁方向的至少两个指状物，该指状物与其第一末端各自连接到上壁的侧面和/或面向底壁的中间底部，并且其被布置在由供应管路、通道和底部连接部件形成的通路周围。在连接的情况下，所述指状物的第二末端被固定在壁凹中，所述壁凹优选在底部连接部件和/或通道中。

[0030] 借助于所述包含指状物和壁凹的卡扣机构，所述装置的多个部件可可靠地连接在一起。

[0031] 此外，所述底部连接部件和在所述底部连接部件的尾部下方的至少一个通道的一部分为圆锥形，该圆锥形部分还具有放射状延伸的法兰盘。

[0032] 该结构提供了与盖子以及与中间底部的紧密连接,此外所述盖子或中间底部的下面借助于所述法兰盘牢固地在中心支撑。

[0033] 将所述装置的堆叠部件(stacked part)连接在一起也可借助于弹性密封环而进行。除了提供良好的密封外,所述弹性环还可在正将一个移入另一个或者至少已经被移动的通道部件(比如所述通路和/或通道通道)之间提供夹紧连接(a clamped connection)或摩擦连接(a friction connection)。

[0034] 为了用培养材料填充根据本发明的装置,如已在上文提及的,除了分别用于向和从内部空间供应和/或排放培养材料的所述供应管路和排放管路外,所述上壁还具有将所述供应管路和排放管路分开的至少一个入口孔和/或出口孔。借助于上文所述包括凸起和凹槽的卡扣机构,可以简单的方式确保正确的匹配。盖子上的入口孔和/或出口孔可借助于例如螺帽与外界隔开。为了用培养材料填充根据本发明的装置,可打开所述至少一个入口孔和/或出口孔并通过所述开口将材料引入装置。然后,可关闭所述至少一个入口孔和/或出口孔,例如借助于螺帽,并且将装置在由侧壁和中间侧壁形成的侧面放置,所述入口孔和/或出口孔在最低位置。根据连通器法则,液体将在所有水平均匀地展开。通过将所述装置对其中心轴旋转四分之一转,所述至少一个入口孔和/或出口孔将被移至较高的位置,作为结果,所述培养材料将不再在所述水平的多个子体积进一步展开,并且所述装置可整体向后靠,从所述侧面位于支撑面上的状况到所述底部位于所述支撑面上的状况。在装置的这种工作状态下,培养过程可开始。然而,由于将供应管路和排放管路分开的所述至少一个入口孔和/或出口孔的提供或者,换句话说,通道开口的提供,对供应或排放胶管保持与所述至少一个入口孔和/或出口孔的(半)固定连接是可能的。通过所述胶管,可经由所述通道通道供应培养液体以开始培养,该培养液体将分布在所述子体积。在一个培养周期后,然后可将含有培养物的培养液体通过所述至少一个入口孔和/或出口孔从装置移去。尽管存在所述(半)固定连接,然而流体仍可通过供应管路和排放管路供应至培养过程。在供应和排放培养液体之间的时期,所述通道通道没有培养液体,因此能够在子体积之间连通;在培养期间,所述通道通道可用于将流体从子体积,经由所述通道通道,运送至具有排放管路的盖子下方的最高子空间。当流体在压力下通过供应管路引入装置时,该过程可自动进行,因为这样的相对高压将在内部产生,所述内部经由通道通道与排放管路连通。

[0035] 上文所述方面还可作为用于培养细胞的装置独立于本发明的主要理念之外进行实施和保护,该装置包含底壁、至少一个侧壁以及上壁,用于形成可与外界隔开的内部体积,在使用时包含细胞的液体培养物存在于所述底壁,由所述至少一个侧壁围绕,流体可经由设置在所述上壁的至少一个供应管路向该体积供应以及流体可经由设置在所述上壁的至少一个排放管路从其排放,其中除了分别用于向内部供应和/或从内部排放培养材料的供应管路和排放管路外,所述上壁具有至少一个入口孔和/或出口孔或者,换言之,通道开口,以将供应管路和排放管路分开。同样,在这种情况下,它适用于通过供应管路供应的流体的分布将在供应管路分散定位的情况下在子体积内并因此在通路内次优地发生,但是以这种方式可获得所述供应和排放孔不需一直连接和分离的优势。

[0036] 优选地,所述至少一个通道开口相对于上壁分散配置,同时所述分散配置的通道开口优选与装置的中心轴的距离大于中心轴与所述至少一个侧壁之间的最小距离的一半。当所述至少一个通道开口位于靠近装置的侧壁,而且优选地与(中间)侧壁具有共同的切线

时,培养液体可均匀地分布在子体积或者经由通道通道和至少一个通道开口以简单的方式从子体积移走。可为了那个目的倾斜整个装置,优选地倾斜90度。因此,所述至少一个通道开口位于靠近装置的侧壁是优选的。

[0037] 使用将中间底部连接在一起以及连接到底部和盖子并进一步提供用于保存装置内容物的不漏流体的连接的连接机构,还提供了中心配置的流体通道,借助于其上面布置的培养区彼此均匀地具有流体。优选地,所述入口、供应管路以及排放管路的中心轴位于一个虚拟的平面,该虚拟平面横向延伸至上壁。

[0038] 在本发明的优选实施方案中,通道开口在所述一个或多个中间底部,该通道开口与上壁的入口和/或开口基本上对齐,以便形成用于培养液体的通道通道。

[0039] 在这方面,优选地,通道开口周围是垂直延伸至中间底壁的中隔壁,这样所述通道通道与各个内部空间相通。当所述通道通道不用于供应或排放培养液体时,它可被用于使正通过供应管路供应的流体从所述子体积流向存在于具有排放管路的的上壁下方的最高子体积。随后,所述流体可从装置经由排放管路排放。

[0040] 在这方面,优选地,所述通道管路的横截面和所述通路的横截面之间的比例大于2:1,优选大于5:1。所述流体在压力下经由供应管路引入装置。如果所述通道管路的直径大于所述通路的直径,所述通道通道中的压力将较低,至少在流体通过排放管路充分排放的情况下,以便流体可流出通路进入子体积以及以相对简单的方式从子体积流入通道管路。

[0041] 上述方面可作为用于培养细胞的装置独立于本发明的主要理念之外进行实施和保护,该装置包含底壁、至少一个侧壁以及上壁,用于形成可与外界隔开的内部体积,在使用时包含细胞的液体培养物存在于所述底壁,由所述至少一个侧壁封闭,流体可经由设置在所述上壁的至少一个供应管路向该体积供应以及流体可经由设置在所述上壁的至少一个排放管路从其排放,其中提供两个或更多具有通道开口的中间底部,该通道开口与上壁中的入口孔和/或出口孔基本上对齐,以便以简单的方式形成用于培养液体的通道通道,其中所述通道通道的横截面与通路的横截面之间的比例大于2:1,优选大于5:1。所述流体在压力下经由供应管路引入装置。如果所述通道通道的直径大于通路的直径,通路中的压力可高于通道管路中的压力,这样在使用时流体将相对容易地从通路经由子体积流入通道通道。理想地,所述通道管路具有相对大的直径,因为通道管路不仅优选地用于气态流体还用于液体形式的培养材料的供应和排放。

[0042] 在本发明的优选实施方案中,所述底壁具有至少一个用于传感器的传感器腔。因此,有可能借助于可被安装在装置下的传感器检测最低子体积中的状况,而没有任何损坏风险,或者至少具有减小的损坏风险。

[0043] 具有圆柱形结构的根据本发明的装置有助于流体在子体积的均匀分布,因为在通路和装置的侧壁之间的最大间距基本上不变,特别是如果入口和通路在所述圆柱状物的中心轴上或附近。

[0044] 在包含堆叠子体积的装置中,优选所述通道是空的以便在连接的情况下提供通路,其中所述底部连接部件的上侧在连接的情况下形成通路的终点。用这种方法,通过堆叠以简单的方式形成通路。

[0045] 中间侧壁的高度范围优选在4-10mm之间。中间侧壁的高度进一步优选为至少6mm。进一步优选地,中间侧壁的高度为至多8mm。中间侧壁的高度与两个邻近的(中间)底部之间

的间距相同。在介绍中描述的已知装置具有高度大于10mm的中间侧壁。水平元件 (level element) 的较低中间侧壁使得装置更紧凑,特别是如果所述装置包括25个,50个乃至超过100个水平,而这不是不寻常的。上述方面可作为用于培养细胞的装置独立于本发明的主要理念之外进行实施和保护,该装置包含底壁、至少一个侧壁以及上壁,用于形成可与外界隔开的内部体积,在使用时包含细胞的液体培养物存在于所述底壁,由所述至少一个侧壁封闭,流体可经由设置在所述上壁的至少一个供应管路向该体积供应以及流体可经由设置在所述上壁的至少一个排放管路从其排放,其中提供两个或更多的中间底部每个具有中间侧壁,其中中间侧壁的高度范围在4-10mm之间。换句话说,其中两个邻近的(中间)底部之间的间距范围在4-10mm之间。在这种情况下,也优选考虑所述间距为至少6mm和/或至多8mm。

[0046] 本发明还涉及包含如前文所述装置的灌注系统,其额外地具有内部供应管线用于供应液体至装置的内部以及具有与所述供应管线隔开的内部排放管线用于从所述装置的内部排放液体,其中供应管线以及底壁的排放管线可借助于胶管分别连接至所述灌注系统的供应池和出口。

[0047] 现在将参考附图中显示的实施方案更具体地描述本发明。

[0048] 图1为根据本发明的装置的剖视图;

[0049] 图2a为图1装置的盖子的透视图;

[0050] 图2b为图1的盖子的剖视图;

[0051] 图3a为图1装置的水平元件的透视图;

[0052] 图3b为图1和图3a装置的水平元件的剖视图;

[0053] 图4a为图1装置的底部部件的透视图;

[0054] 图4b为图1和图4a装置的底部部件的剖视图;

[0055] 图5为根据本发明的装置的可选实施方案的剖视图;

[0056] 图6为图5中所示根据本发明的装置的可选实施方案的底部连接部件的视图;

[0057] 图7a为根据本发明的装置的另一个可选实施方案的俯视图,其适合用于灌注系统;

[0058] 图7b为图7a中所示本发明的装置的另一个可选实施方案的剖视图;

[0059] 图8a为根据本发明的装置的可选水平元件的透视图;

[0060] 图8b为图8a的水平元件的剖视图;

[0061] 图8c为图8a的水平元件的通道的透视图;

[0062] 图9a为根据本发明的装置的可选底部部件的透视图;

[0063] 图9b为图9a的底部部件的剖视图;

[0064] 图9c为图9a的底部部件的通道的透视图;

[0065] 图10为底部部件和本发明的三个水平元件和关联的盖子装配的纵向剖视图。

[0066] 同样的部件在各个附图中以相同的数字指示。

[0067] 图1显示用于培养细胞的根据本发明的装置1,所述装置在图示说明的实施方案中由依照盖子3设置的上壁,第一水平元件5,第二水平元件7以及底部部件9组合,其借助于包含数个部件(还要在下文中说明的)的连接机构互相连接。

[0068] 图2a,2b分别以透视图和剖视图显示图1的装置1的盖子3。圆形盖子3具有上盖表面11,以及下盖表面13。盖子3具有中心配置的供应管路15用于供应流体至装置的内部20

(见图1)。在装置1中,中心配置在盖子3的供应管路15与装置1的中心轴30的距离小于所述中心轴30和所述至少一个侧壁73之间的最小距离A(见图1)的一半;在所述图中显示的优选实施方案中,装置1的中心轴30与供应管路15的中心轴30一致。

[0069] 盖子3还具有分散配置的入口孔和出口孔(inlet and outlet opening)21用于将培养材料(未显示)供应至内部20以及从内部20排放,具有分散配置的入口孔和出口孔21,其与装置1的中心轴的距离大于所述中心轴30和所述至少一个侧壁73之间的最小距离的一半。在图示说明的实施方案中,所述入口孔和出口孔21位于靠近盖子边缘25。此外,在供应管路15和盖子边缘25之间提供排放管路27。如图2a中所示,所述入口孔和出口孔21,供应管路15以及排放管路27的中心轴可被平行延伸至盖子的虚拟单线40横穿,该线位于垂直于盖子3的平面。

[0070] 在图2b中显示的实施方案中,所述连接机构包含盖子3中的三个部件:盖子3的阶梯式的(见31指示的圆)盖子边缘25用于提供侧壁和盖子之间的不漏流体的连接,凸起35形式的卡扣机构部件,以及供应管路15的特定设置和尺寸的供应管路开口33。

[0071] 图3a,3b分别以透视图和剖视图显示根据本发明的装置的水平元件5,7。水平元件5,7实际上彼此相同;所述装置可包含多达250个水平元件5,7。每个水平元件5,7包含中间底部41以及相对于中间底部41呈圆柱形延伸的中间侧壁43,所述侧壁提供整个内部20的中间空间20'。在使用时,具有细胞的液体培养物存在于中间底部,由所述至少一个中间侧壁封闭。中间底部41具有连接到供应管路15的通道45,所述通道45形成朝装置1的底部部件9方向的流体通路。通道45具有直通孔47,用于供应流体至中间空间20',也称为(内部)子体积。所述直通孔47位于通道45中。连接机构包含水平元件5,7中的六个部件(I-VI):

[0072] - (I) 中间侧壁43的远离中间底部41的阶梯式的(见图3b中的圆61)中间上边缘53,

[0073] - (II) 在中间底部41和中间侧壁43之间的阶梯式的(见图3b中的圆62)过渡边缘55,

[0074] - (III) 至少一个凸起57,和

[0075] - (IV) 至少一个壁凹59,所述凸起57和所述壁凹59与两个不同的卡扣机构相关联,

[0076] - (V) 包含特定设置和尺寸的尾部67的通道45,以及

[0077] - (VI) 特定设置和尺寸的通道连接开口65。

[0078] 图4a,4b分别以透视图和剖视图显示根据本发明的装置1的底部部件9。所述底部部件9包含圆形底壁71,其在圆周具有横向延伸至其的侧壁73。所述侧壁73相对于底壁71呈圆柱形延伸。所述底壁71具有底部连接部件75,其可连接在盖子3的供应管路15的供应管路开口33或者连接在(V)通道45的特定设置和尺寸的直通连接开口65(所述连接在图1中有显示)。

[0079] 在图示说明的实施方案中,将底部连接部件75设置为与通道45相同,区别为通道45是空的用于形成一堆水平元件5,7中的由盖子3封闭的通路100,而底部连接部件75具有形成通路100的封闭的底端的上侧面。底部连接部件75和通道45均具有连接在供应管路开口33或连接在直通连接开口65(见图3b和4b)的尾部67,77以及定位于尾部67,77下方的圆锥形部分66,76,所述圆锥形部分66,76还具有放射状延伸的法兰盘68,78,其在连接的情况下支撑装置1的较高的部件。

[0080] 每个尾部67,77具有六个缺口形(gap-shaped)直通孔72,82用于供应流体至内部

20,该直通孔主要位于尾部67,77并且在图示说明的实施方案中其分别最低限度地延伸至底部连接部件75和通道45的圆锥形部分66,76。

[0081] 所述连接机构包含底部部件9中的三个部件:侧壁73的远离底壁71的阶梯式的(见图4b中的圆81)上边缘83,卡扣机构的至少一个部件,即壁凹85,以及底部连接部件75的特定设置和尺寸的尾部77。

[0082] 使用根据本发明的装置的连接机构,终端用户可通过用连接机构的部件连接所述水平来装配具有自己所期望数目或所需数目的水平的装置1,而此外借助于所述连接机构的部件确保装置的内部20和外界之间的不漏流体的密封。由水平元件5,7的侧壁43形成的装置1的外圆周长可通过将侧壁43连接在一起而形成完整的侧壁。

[0083] 在使用时,供应管线和排放管线(未显示)连接至培养材料的分散的入口孔和出口孔21。将期望量的培养材料经由入口孔和出口孔21引入装置1。然后,倾斜装置,以便入口孔和出口孔21和通道开口51位于装置1的底部侧面。液体培养材料因此均匀地分布在子体积。然后将装置对其轴线旋转四分之一转,以便各个子体积中的培养材料可不再经由通路相通。然后再次将装置倾斜至直立位置(upright position),同时供应管线和排放管线仍然与入口21连接。

[0084] 因此,具有细胞的数个液体培养物存在于底壁71和中间底部41上,由侧壁73和中间壁封闭,所述培养物在如图1所示装置1的水平操作状态下彼此分离。所述培养物,尽管彼此分离,然而其组成是彼此相同的。当要培养细胞时,独立于培养材料之外所准备的专用流体可供应至培养物。在使用时,流体经由供应管路15向箭头P1指示的方向供应,可能在压力下,至由通道45和底部连接部件75提供的通路100(见图1)。分别经由通道45和底部连接部件75中的开口72,82,所述流体向由箭头P2,P2',P3,P3'以及P4,P4'指示的方向在培养区分布,以便培养物中的细胞可从所述流体吸取所需物质。由于流体供应管路15和通道45相对于以圆形形式布置的培养表面的中心位置,经由供应管路15供应的流体,通常为气体,可借助于通路100更好和更均匀地分布在整個培养区域。例如,包含气态氧或营养素的所述流体在多个培养表面的这种分布将刺激培养物中的细胞生长。

[0085] 底壁71具有两个传感器安装孔91,93(见图4a和4b)。优选地,测量存在于底壁71上的培养物中的氧含量的传感器(未显示)附着于第一安装孔91,同时优选地测量存在于底壁71上的培养物的酸度的传感器(未显示)附着于第二安装孔93。由于所有水平的所有培养物其组成彼此相同,以及所述流体在每个水平以相同的方式和在相同的条件下供应,可以借助所述传感器仅测量存在于底壁71上的培养物。所述培养物代表存在于装置1的更高水平的所有其它培养物。

[0086] 代替使用这两个隔开的安装孔91,93的,还可以提供两个前述传感器乃至更多传感器位于其中的单个孔(未显示)。

[0087] 在使用时,所述气体和未使用的流体在各水平之间经由通道开口51运送至最高水平元件,从那儿它们可通过排放管路27从装置1排放。

[0088] 在培养周期结束时,再次倾斜装置1,以便使通路位于底部侧面。然后将培养材料经由仍然连接的供应管线和排放管线通过入口从装置运送。

[0089] 现在将分别讨论根据本发明的装置101及其细节的可选实施方案的图5和图6中所示视图的差别。相似的部件将由与讨论图1-4b时对于相应部件所使用的相同的数字符号所

指示,并因此将不在该实施方案的描述中更具体地讨论它们。

[0090] 装置101包括底部部件109,其具有与底壁171和侧壁173一起配备的垂直的边缘102。所述圆柱形边缘102在装置101中提供中空空间104,其在底部侧面开口。在远离底部连接部件175的侧面,底壁171具有接收边缘106,通过其装置101可连接到可驱动旋转平台。

[0091] 在装置101的另一个可选实施方案中,可能提供附加的卡扣机构,该卡扣机构具有指向底壁171方向的两个指状物18,182,该指状物经由其第一末端各自连接到面向底壁的盖子103的侧面并且,对于水平元件5,指向底壁171方向的两个指状物190,192,其经由其第一末端各自连接到面向底壁171的中间底部141的侧面。指状物180,182,190,192为L形的。底部连接部件175或通道145可定位在两个指状物180,182,190,192之间。

[0092] 如图5中所示,底部连接部件175并非具有与通道145相同的尺寸,但是结构性地,底部连接部件175具有与通道145相同的性能,这是可辨别的,因为这两个的设置几乎相同。图6显示同样显示于图5中的底部连接部件175的较大比例的视图。尽管底部连接部件175在图6中显示,然而通道145和底部连接部件175均包含尾部177(尾部177将在下文参照图6更详细地进行解释),差别在于通道145为了形成通路100是中空的(见图5),而底部连接部件175的尾部177具有形成通路100末端的上侧面160。

[0093] 尾部177包含圆柱形部分176以及与其连接的向外展开的部分178。六个直通孔172从尾部177的上侧面160向向外展开的部分178的内部延伸。底部连接部件175和通道145的尾部177通过将尾部177插入直通连接开口或供应管路开口而在水平元件5,7,底部部件109和盖子103之间提供作用力锁定的(force-locked)机械连接。作用力锁定的连接主要借助于尾部177的向外展开的部分178来实现。

[0094] 各个尾部177的直通孔172确保每个水平的每个培养物具有正通过供应管路15和通路100供应的流体。

[0095] 如同通道145,图6所示底部连接部件175还包含位于尾部177下方的椎体部分184,其从图6中所示的边缘186向下延伸。在椎体部分184的下部194存在两个壁凹188,图6中仅显示了其中的一个。从底部连接部件175的周向可见,壁凹188通过坡面196融入底部连接部件175的下部194。从轴向可见,在壁凹的上方提供中间挖空的(hollowed-out)表面198。

[0096] 如下为包含指状物180,182,190,192以及壁凹188的卡扣机构的操作。例如,为了将水平元件7连接至底部部件109,使水平元件7的指状物190,192通过由底部连接部件175的椎体部分184,优选但不是必须地由中间挖空的表面198向外按压而对抗弹簧力有弹性地变形。一旦将具有指状物190,192的水平元件7向底壁171方向进一步移动,指状物190,192将在壁凹188的适当位置进行卡扣,因为已通过边缘199的指状物190,192想要回到它们原来的位置。从轴向可见,指状物190,192通过指状物190,192的L形的短部分固定于壁凹188。通过旋转水平元件7,指状物190,192借助于坡面196从原来的位置对抗弹簧力再次向外移动,指状物190,192到达底部连接部件175的下部194,如果所述旋转足够大。通过使水平元件7在指状物190,192的这个位置从底壁171向上移动,指状物190,192将回到它们原来的位置,同时底部连接部件175从指状物190,192分离。

[0097] 借助于包含指状物和壁凹的所述卡扣机构,装置101的各个部件可以可靠地相互连接并以相对简单的方式分开,例如用于清洁装置101。

[0098] 图7a和7b分别以俯视图和剖视图显示根据本发明的装置的可选实施方案201。装

置201与装置1相同,以便同样的部件由同样的数字符号指示,无需任何进一步的解释。装置201适合用于灌注系统(未显示)。所述灌注系统尤其包含装置201,供应池(未显示),排水管(未显示)以及胶管。在底部侧面,装置201具有垂直的边缘202,其限定一个在底部侧面开口的空间204。在底部侧面,在空间204中,装置201具有可使装置容易地定位于并连接到旋转平台(未显示)的部件(未显示)。装置201还包含用于将液体供应至装置201的内部的供应管线206,以及用于从装置201的内部排放液体的与供应管线206隔开的排放管线208,并且底壁271包含延伸进空间204的供应管线末端212以及延伸进空间204的排放管线末端214,这些末端可借助于胶管分别连接至供应池和排水管。供应管线206和排放管线208在各个水平均具有开口用于向各个水平供应液体和从各个水平排放液体。

[0099] 圆周边缘202的中心部分具有腔室216,供应胶管以及排放胶管可定位于至少部分腔室中,这些胶管可经由边缘202中的洞进入空间204,在该空间中所述胶管连接至供应管线末端212和排放管线末端214。具有双重功能的电动辊(未显示)遍布定位于腔室216中的胶管部分。一方面,位于旋转平台的装置201可借助于所述辊旋转,而另一方面经由辊施加于胶管的压力提供泵功能用于将液体移进其中。用这种方法提供蠕动的泵系统。

[0100] 使用前文描述的灌注系统,借助于旋转装置101的旋转动力性细胞收获变得可能。

[0101] 还可以将具有孔的中空管(未显示)放置于供应管线206或排放管线208中。所述管邻接(基本上不需要对抗)供应管线206或排放管线208的内壁。所述管可旋转以及从外部向上和向下移动。液体的供应或排放通过所述中空管进行。通过在垂直方向移动所述管或旋转所述管,所述管中的孔可与供应管线206或排放管线208中的孔对准,使得借助于所述管控制液体的供应和排放至特定的水平成为可能。

[0102] 为了实现由借助于连接机构连接的各部件组合的装置1,101,201的可靠的密封,可能需要另外在连接在一起的装置的部件外侧黏上胶带。图8a和8b分别以透视图和纵向剖视图显示根据本发明的水平元件205的可选实施方案。所述水平元件205包含中间底部241和相对于中间底部241呈圆柱形延伸的中间侧壁243,其限定了组合的装置内部(在图8a中未显示)的中间空间220'。所述中间底部241具有U形的中间壁249,其界定通道开口251,以及可与盖子的供应管路(未显示)或相应地设置的通道连接以便形成流体的通路的通道245。所述通道245仅具有一个直通孔247,其存在于通道245的壁的远离通道开口251的末端,也就是在穿过通道通道和通路的中心轴的线的延伸部分。所述通道245更详细地显示于图8c中。

[0103] 通道245的横截面是圆形的并且在底部侧面具有带法兰的边缘261,第一圆柱形壁262以稍微会聚的方式从其延伸。从那儿,通道245的壁以稍微向内定向的步伐进一步向上延伸。在上部侧面配置的是环形边缘263,其在面向通道管路的侧面(见图8a)比在远离通道管路的侧面厚。对于后者,在环形边缘263提供较薄的侧面壁凹264,该壁凹在直通孔245的壁中进一步向下延伸直到圆柱形壁262。壁凹264和其向圆柱形壁262方向的延伸形成流体的直通通道247。在使用时,在配置在环形边缘263的正下方的凹进的壁部分265的周围提供起垫圈作用的橡胶圈。当两个水平元件205的一个在另一个之上堆叠时,较下通道的垫圈密封地邻接堆叠于其上的水平元件205的圆柱形壁262。因此,由堆叠在一起的中空通道245形成通路,其中在压力下流过通路的流体可经由环形边缘263的狭窄部分和直通孔247流进中间空间220'。

[0104] 图9a和9b分别以透视图和纵向剖视图显示适合根据图8a的可选的水平元件的底部部件209。所述底部部件209包括圆形的底壁271,横向延伸到那儿的侧壁定位于其圆周。侧壁273相对于底壁271呈圆柱形延伸。底壁271包含底部连接部件275,其可连接到配置在其上方的水平元件205的通道245。底部部件209在很大程度上与水平元件205相符,但是它包括封闭的抬高的部分252而不是通道开口251以及底部连接部件275而不是通道245。所述底部连接部件275相当于通道245,差别在于提供具有相对厚的一半和相对薄的一半的圆形板元件276而不是具有较厚部分和较薄部分的环形边缘263。相对薄的一半反而具有壁凹278,其向下融合进直通孔272。在使用时,圆形板元件276在底部侧面封闭通路,而直通孔272允许流体流进底部部件209的中间空间。

[0105] 图10显示底部部件209与三个水平元件205和根据本发明的盖子装配的纵向剖视图。类似于盖子3,盖子203具有用于将流体供应至所述装配的内部的供应管路215,用于从装置201的内部排放流体的排放管路227以及用于供应和排放培养物材料的入口孔和出口孔221。在使用时,流体管线(未显示)连接到各个入口215和出口227,而用于液体培养物材料的管线连接到入口孔和出口孔221。在装置201以培养材料填充后,以与参考本发明的第一个实施方案所描述的类似的方式,将流体在压力下经由供应管路215引入通路245'。由于相对于由子体积20'组成的内体积的相对超压力,所述流体分别经由环形壁263降低的部分和环形板元件276降低的部分从通路245'流至子体积20',进入各自的直通孔247,272。因为直通孔247,272背朝通道开口251,所以流体在流至正在谈论的通道开口251前将首先分别朝着远离通道开口251的侧壁部件243,273的方向流动。因为U形壁249向上的延伸分别比水平元件和底部部件的各自的侧壁243,273小多了,所以流体可从子体积20'流进通道管路251'。因为使用时入口孔和出口孔221借助于盖或借助于胶管封闭,所以流体将流过通道251'进入上部侧面的上部子体积20',随后通过排放管路227离开所述装配201。因此,实现流体在各子体积20'的非常好的分布,以便产生对于存在于水平元件和底部部件的底部上的培养物的最佳条件。

[0106] 在根据本发明的第二个实施方案中,可分别向每个水平元件或底部部件提供两个直通孔而不是一个直通孔247,272。在那种情况下,将分别在通道245和连接部件275中,交错5°到至多30°,在如图8a-9c所示的所述一个直通孔247,272的位置两侧提供所述直通孔。这样的定位一方面提供流体在子体积的良好分布,另一方面防止流体在所谈论的亚空间内的不合需要的漩涡。

[0107] 尽管在附图中没有显示,然而还可能将底部部件,水平元件和上壁形式的盖子制作成一个部件。在一个部件装置的情况下,底部连接部件是不必要的并且与供应管路连接以供应流体至底壁上的培养物的喷嘴(未显示)将足够。还可能提供不包含水平件,而只是由上壁界定的,可能被设置为盖子、侧壁和底壁的单一的内部体积的装置。

[0108] 还可能在包含转角的装置中而不是使用附图中所示圆柱形装置来实施本发明构思。

[0109] 附图中所示以及在这里描述的示例性实施方案对于由所附权利要求限定的本发明的范围没有任何限制作用。可能对本领域技术人员显而易见或非显而易见的许多变体在所述保护范围内是可能的。流体的供应管路和排放管路显示为在盖子上投射的管道长度,但是它们还可设置为盖子中的通孔。所述供应管路和通路可稍微偏离正中地提供,即相对

于装置的中心轴交错。尽管在通路和单独的亚空间之间的壁中提供仅一个直通,然而使用两个直通也将是可能的。

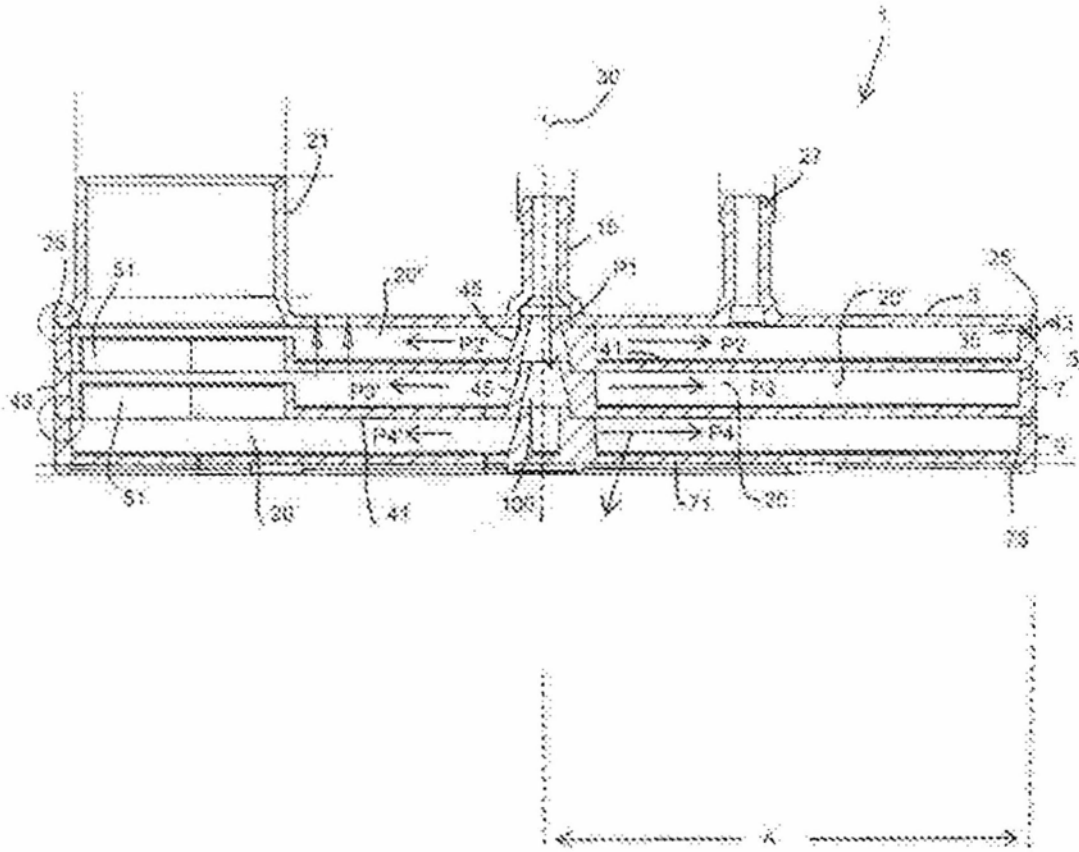


图1

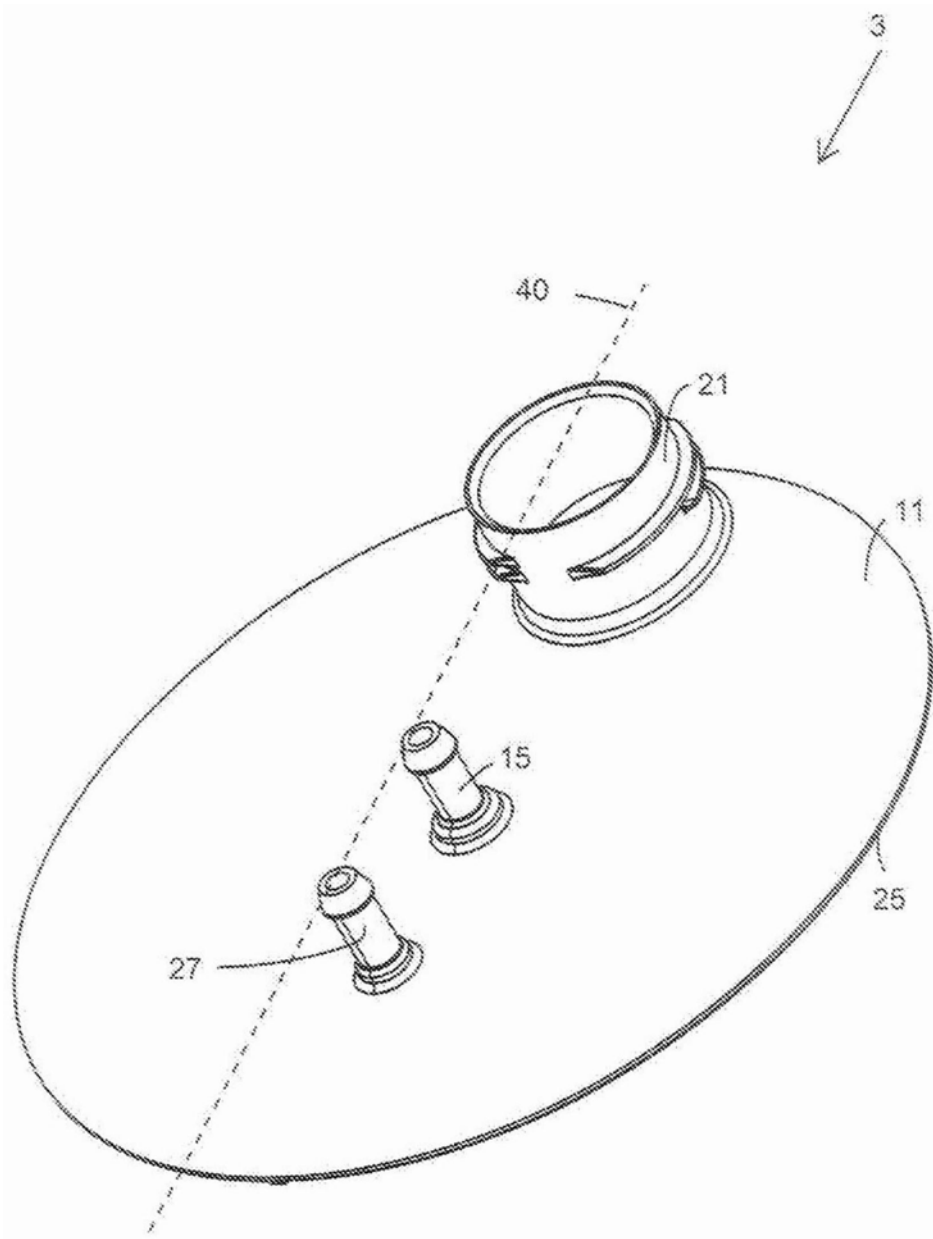


图2a

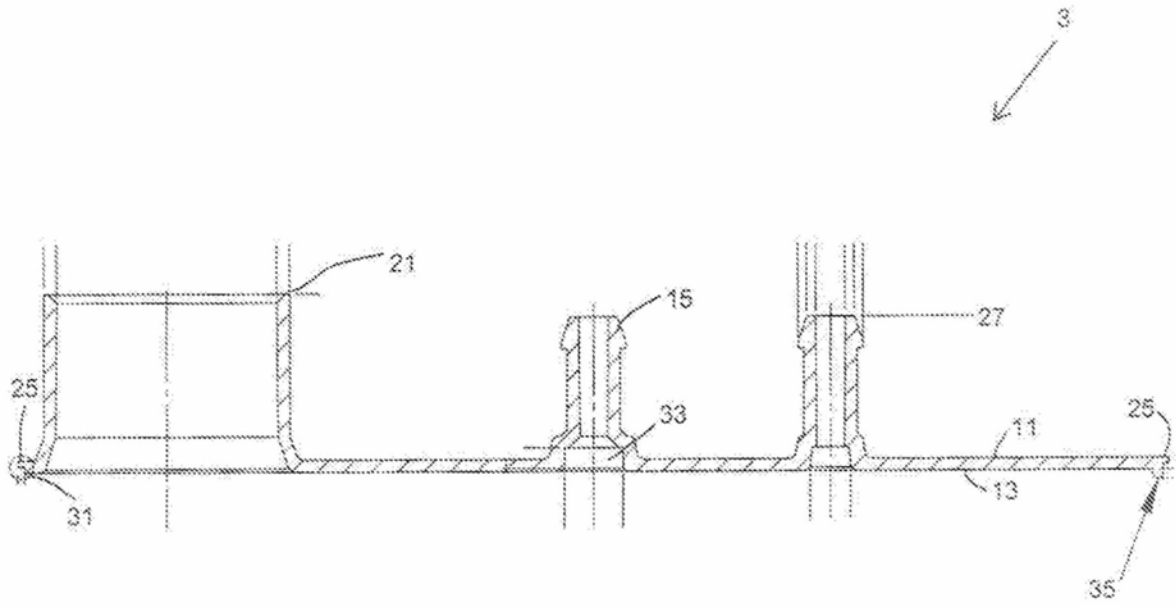


图2b

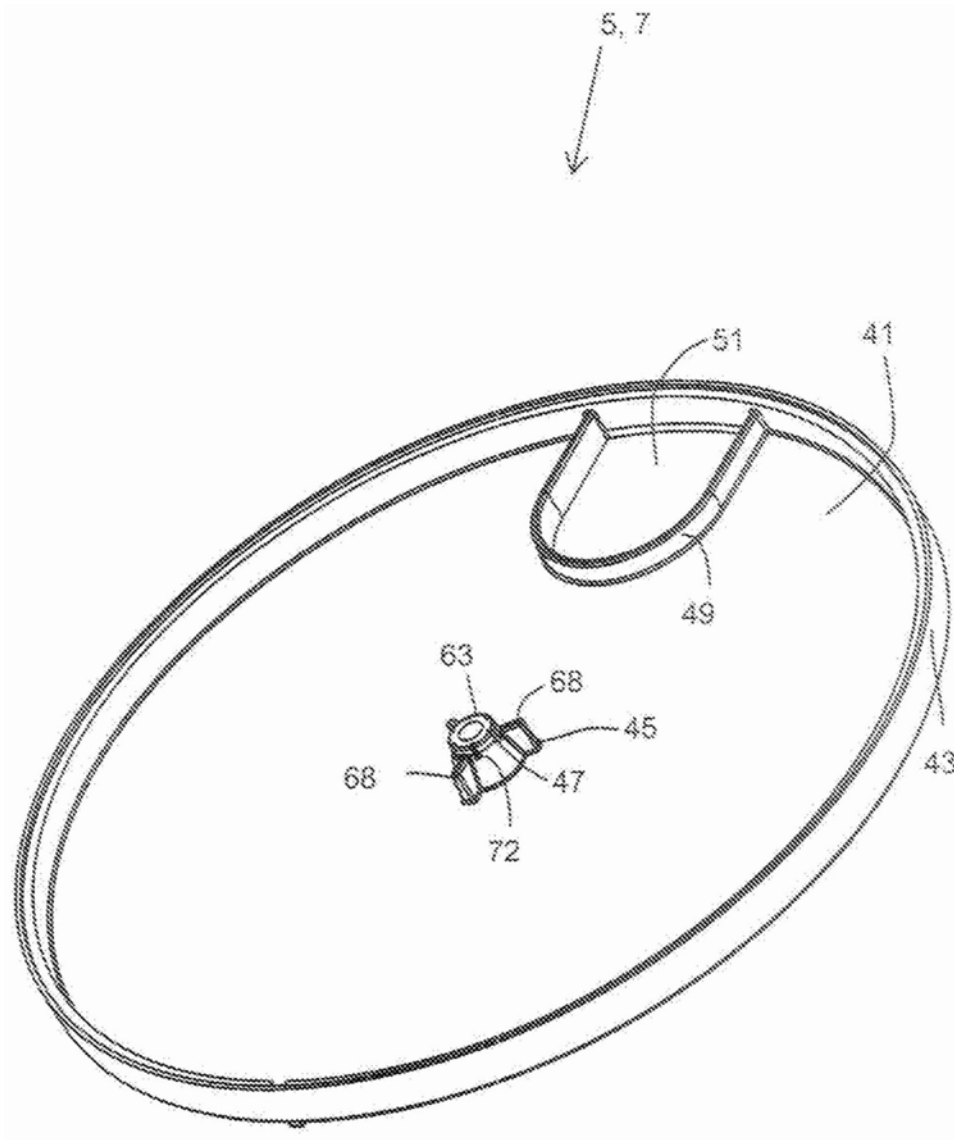


图3a

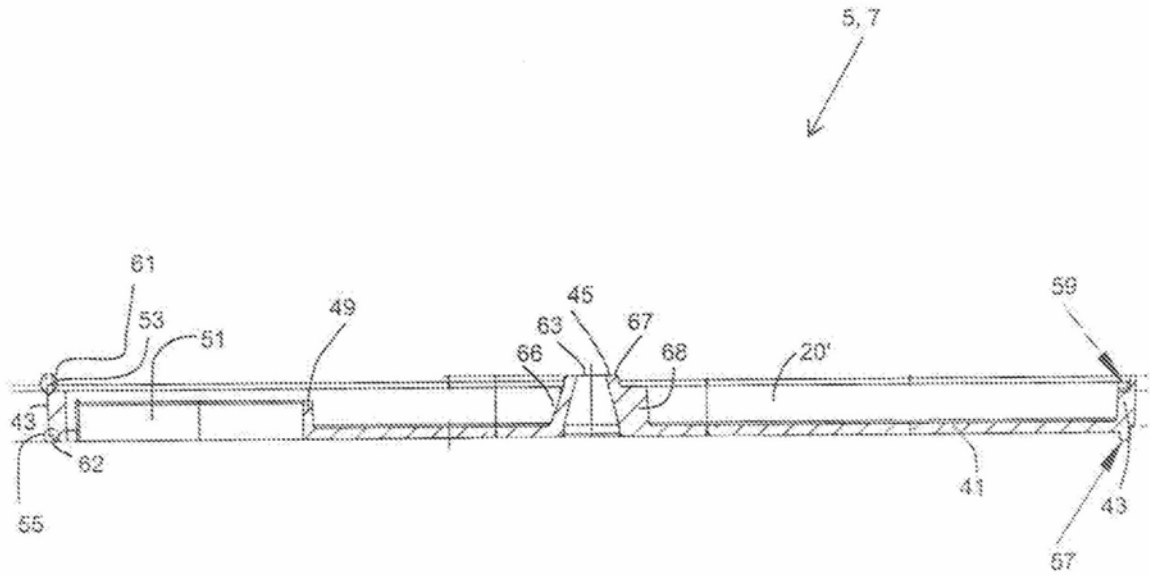


图3b

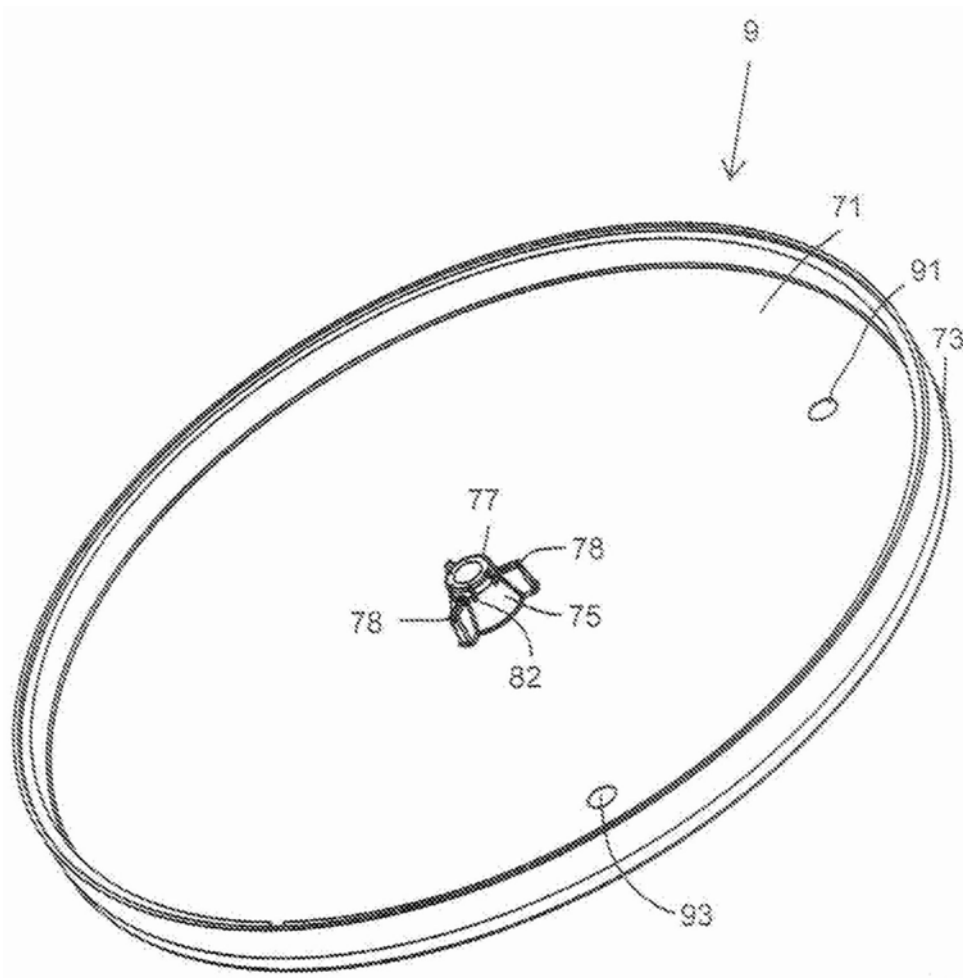


图4a

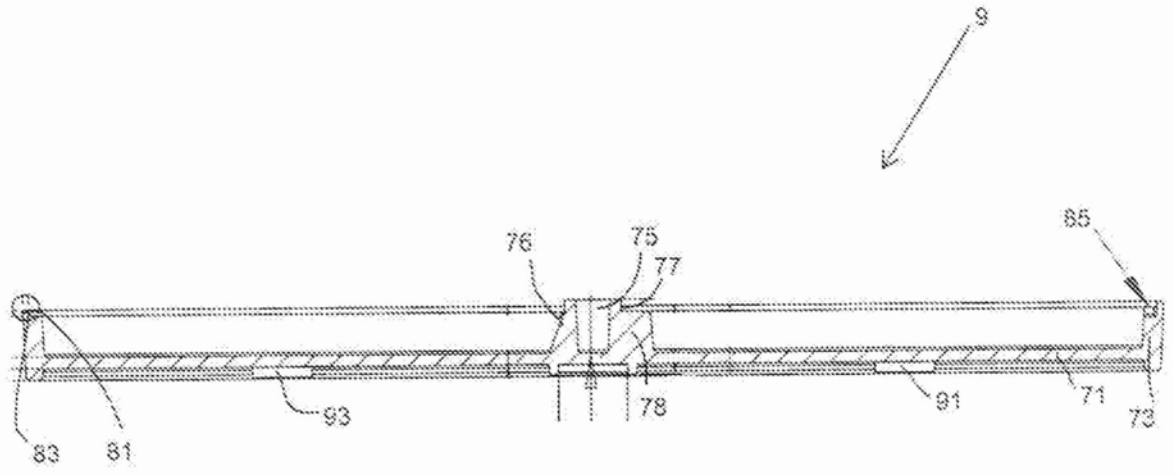


图4b

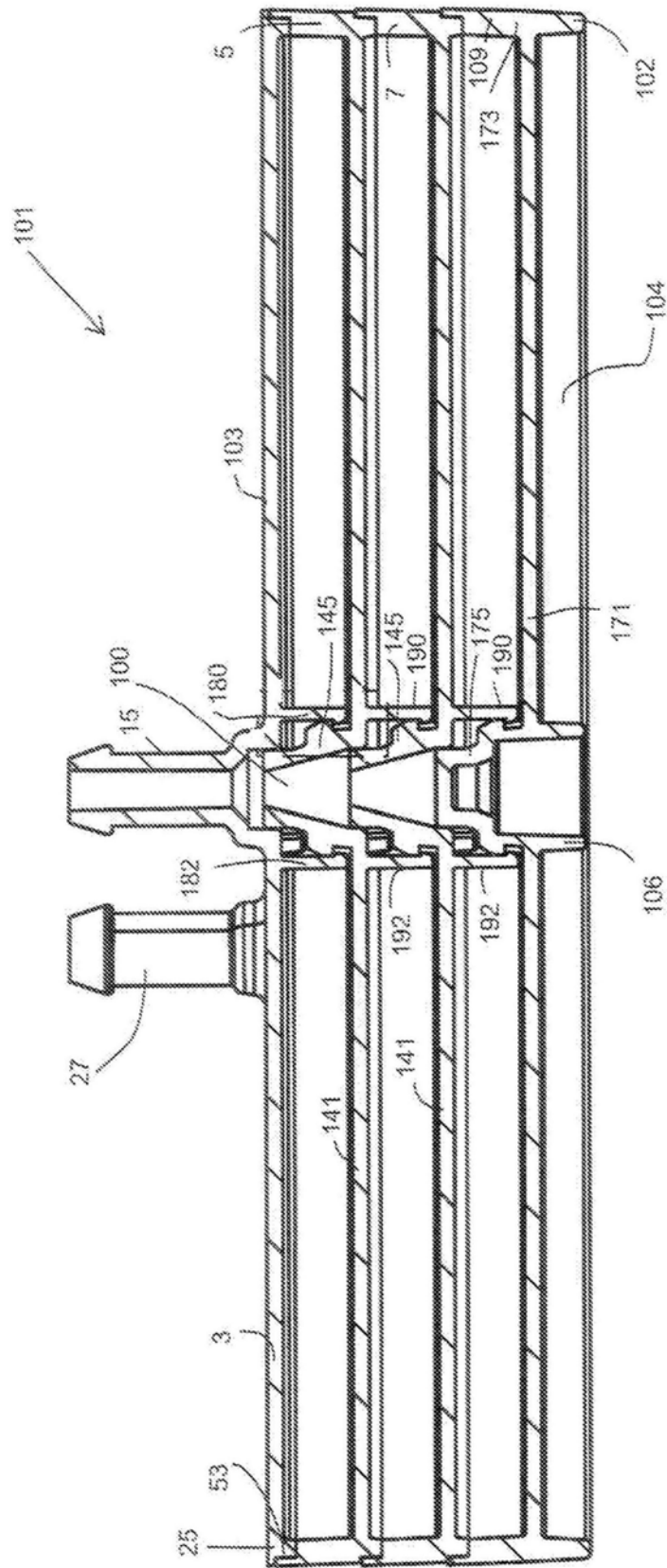


图5

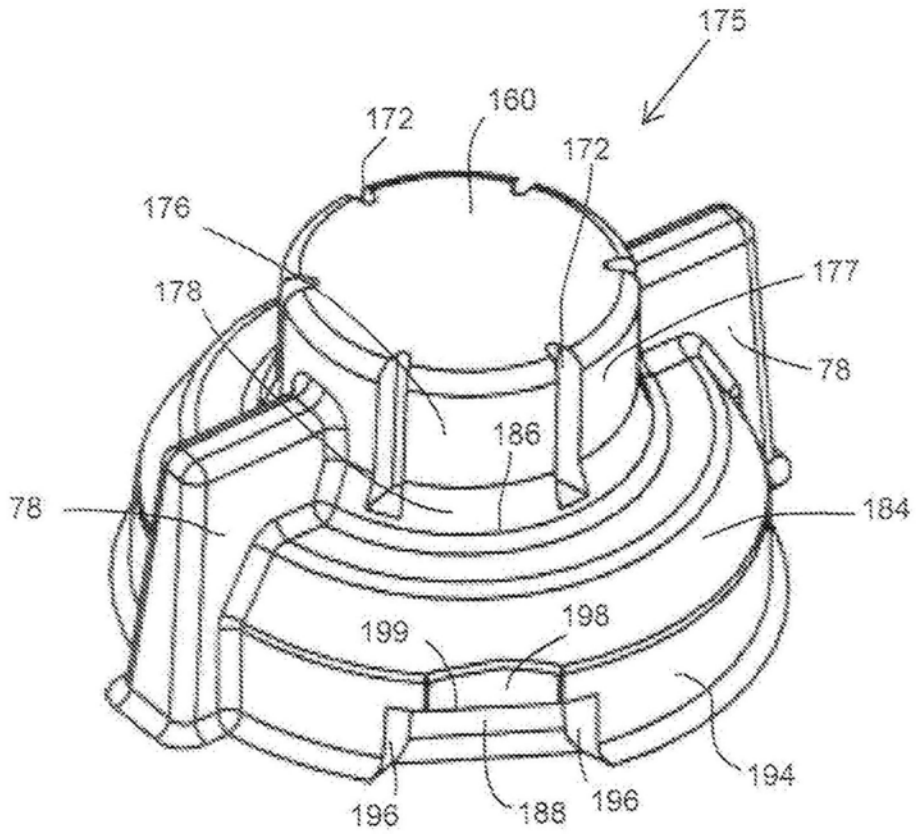


图6

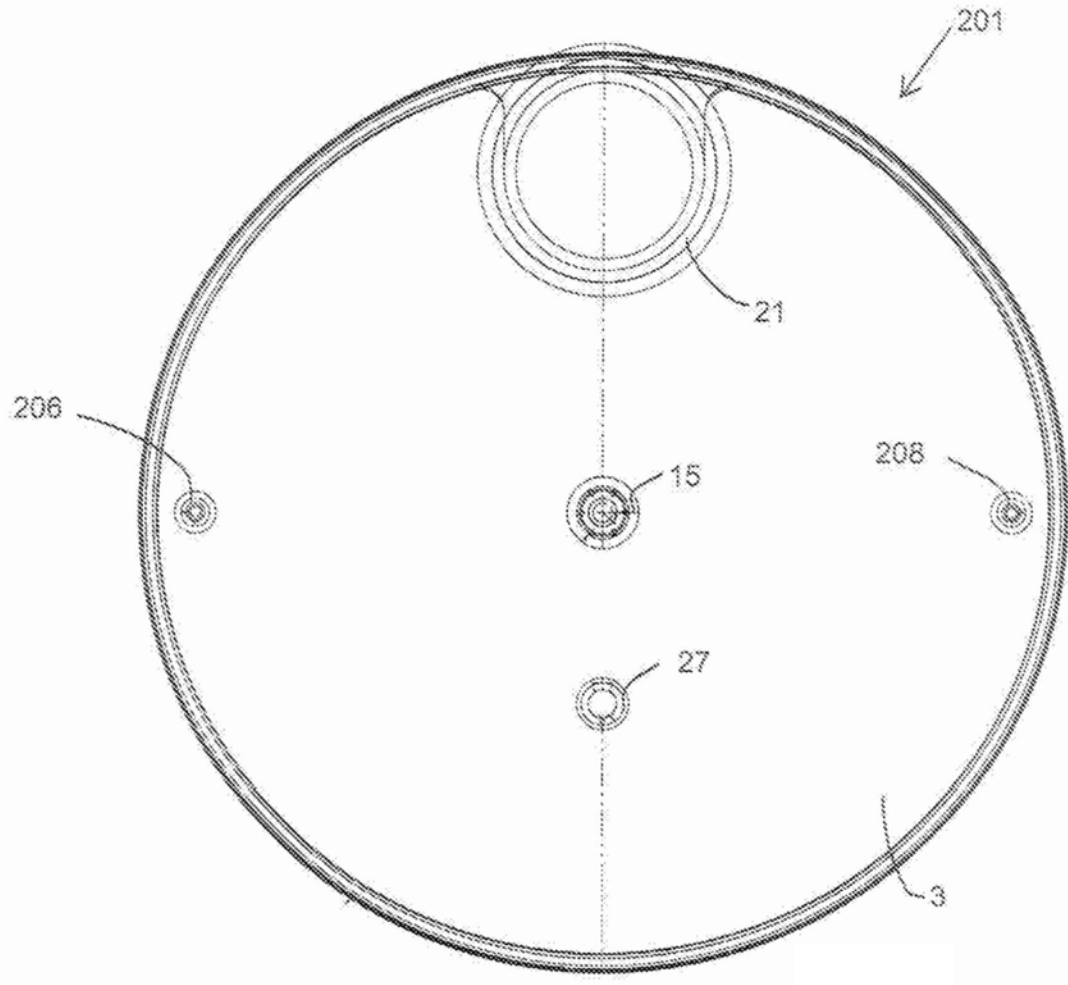


图7a

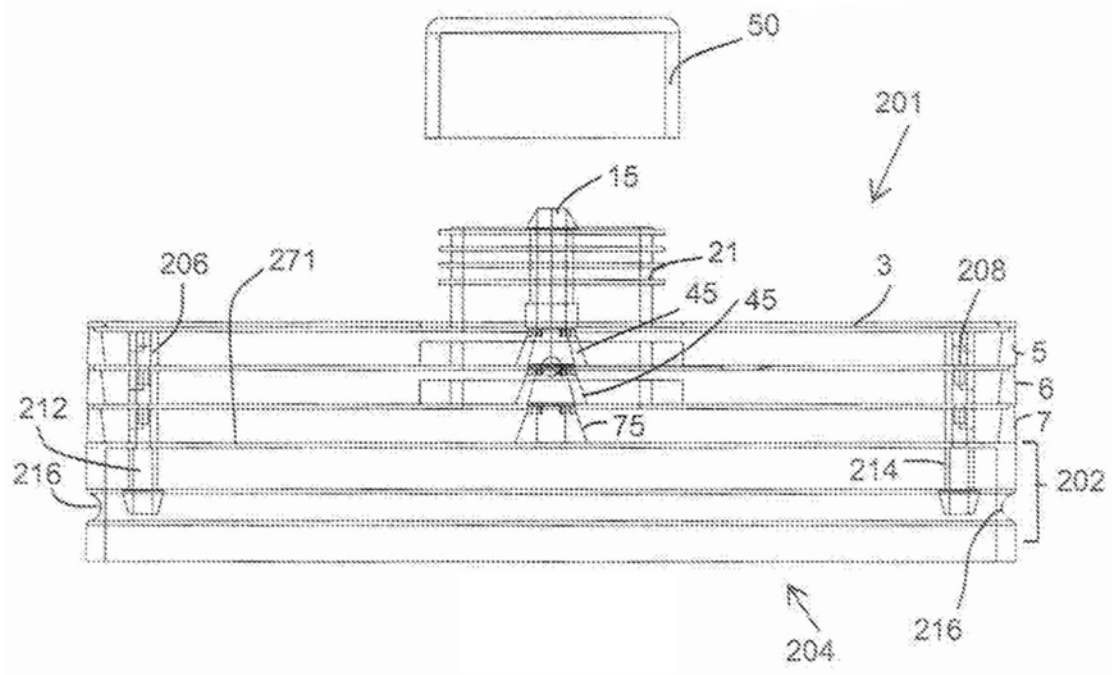


图7b

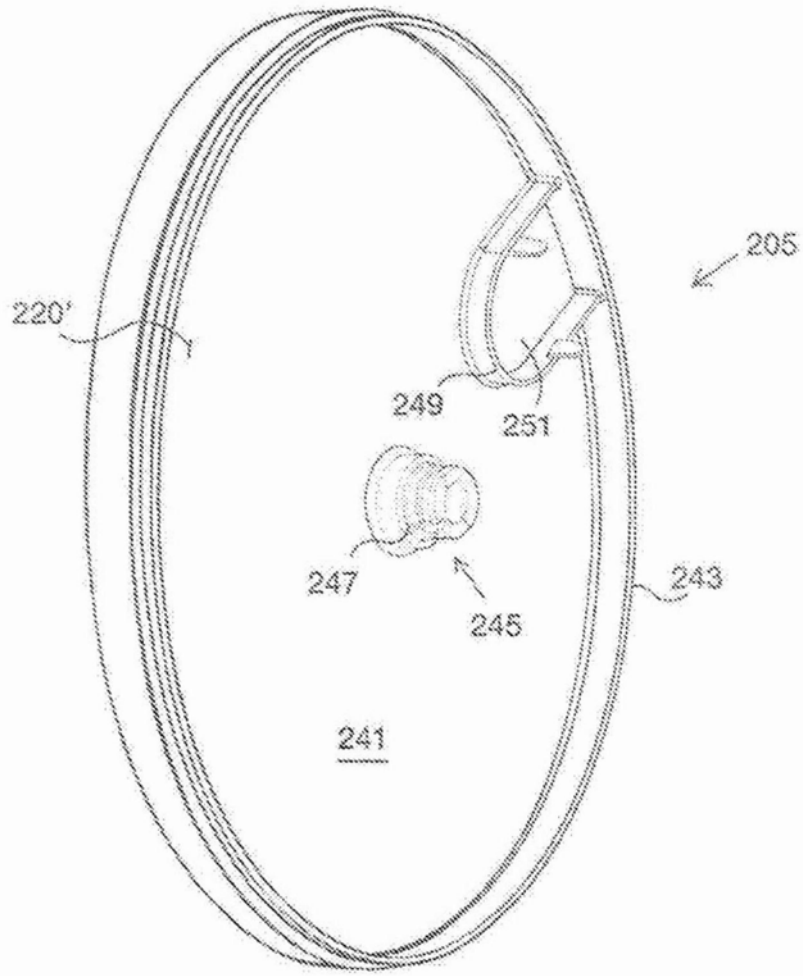


图8a

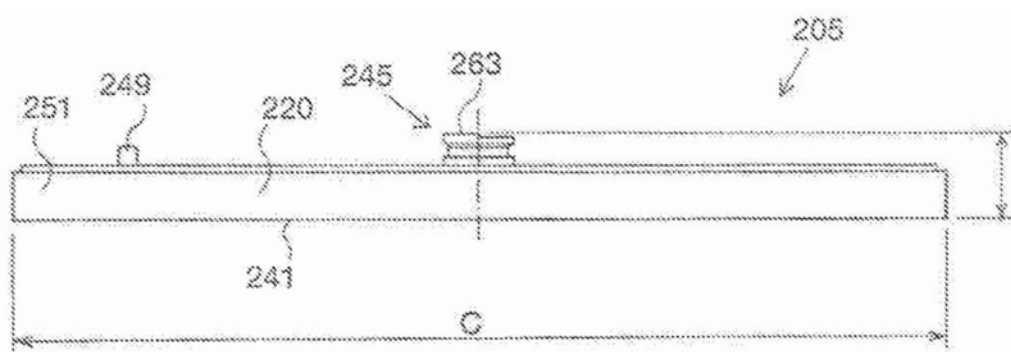


图8b

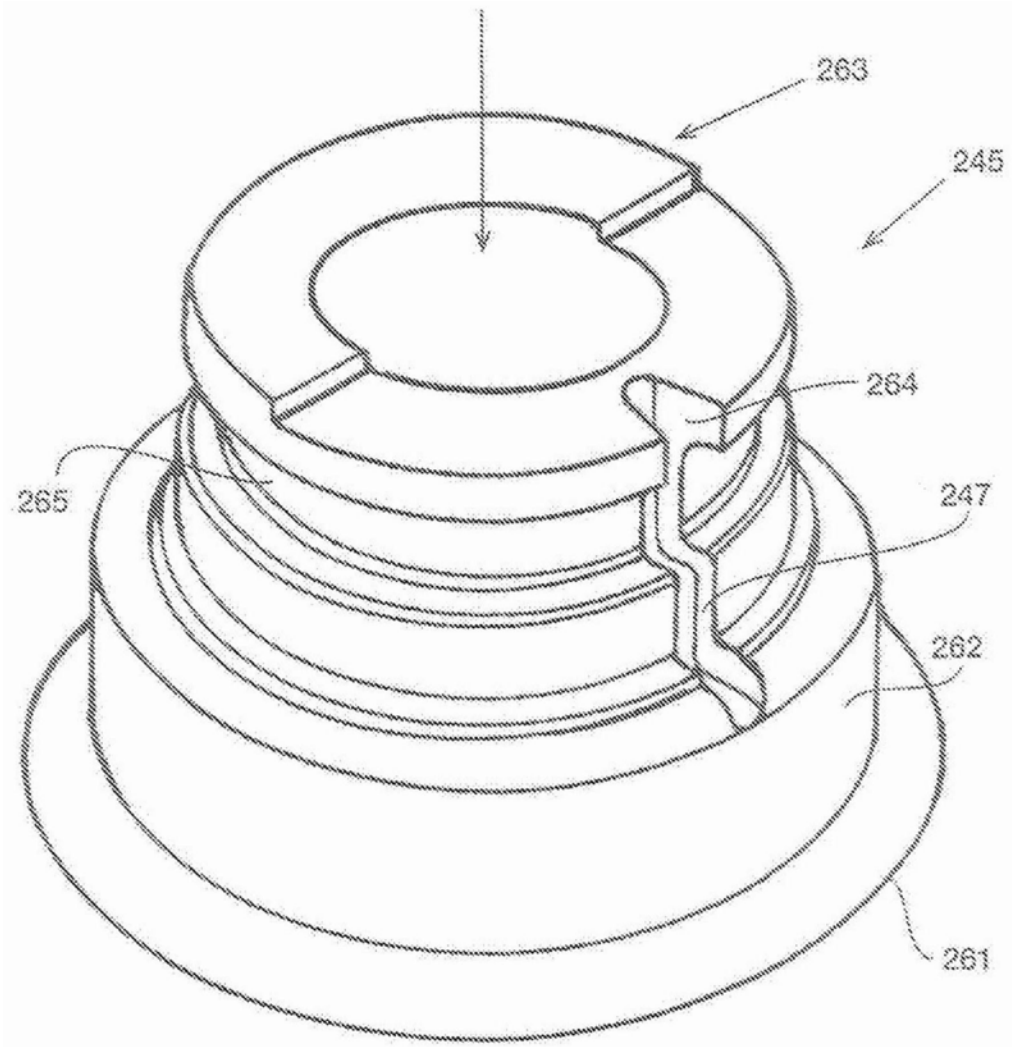


图8c

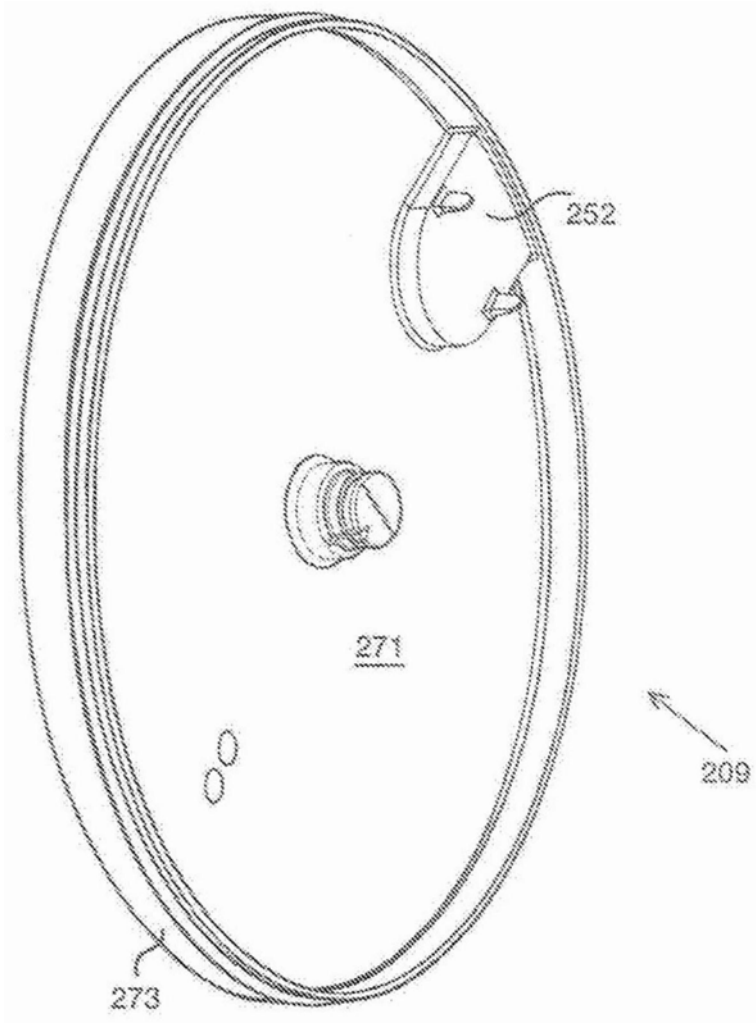


图9a

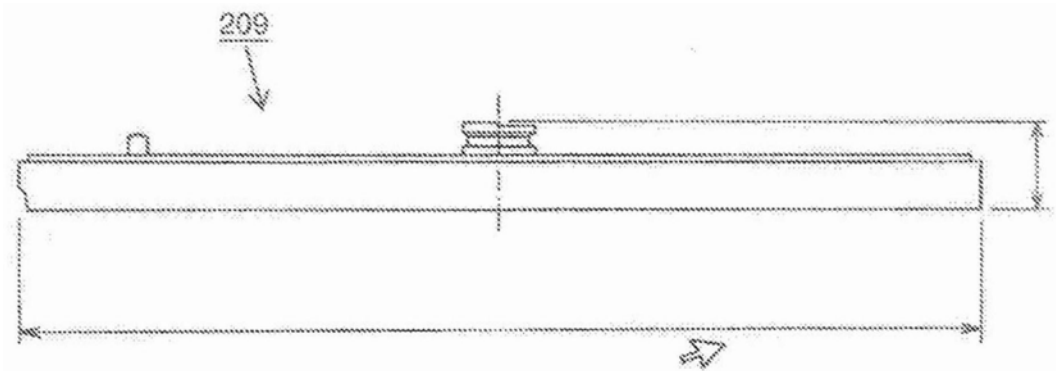


图9b

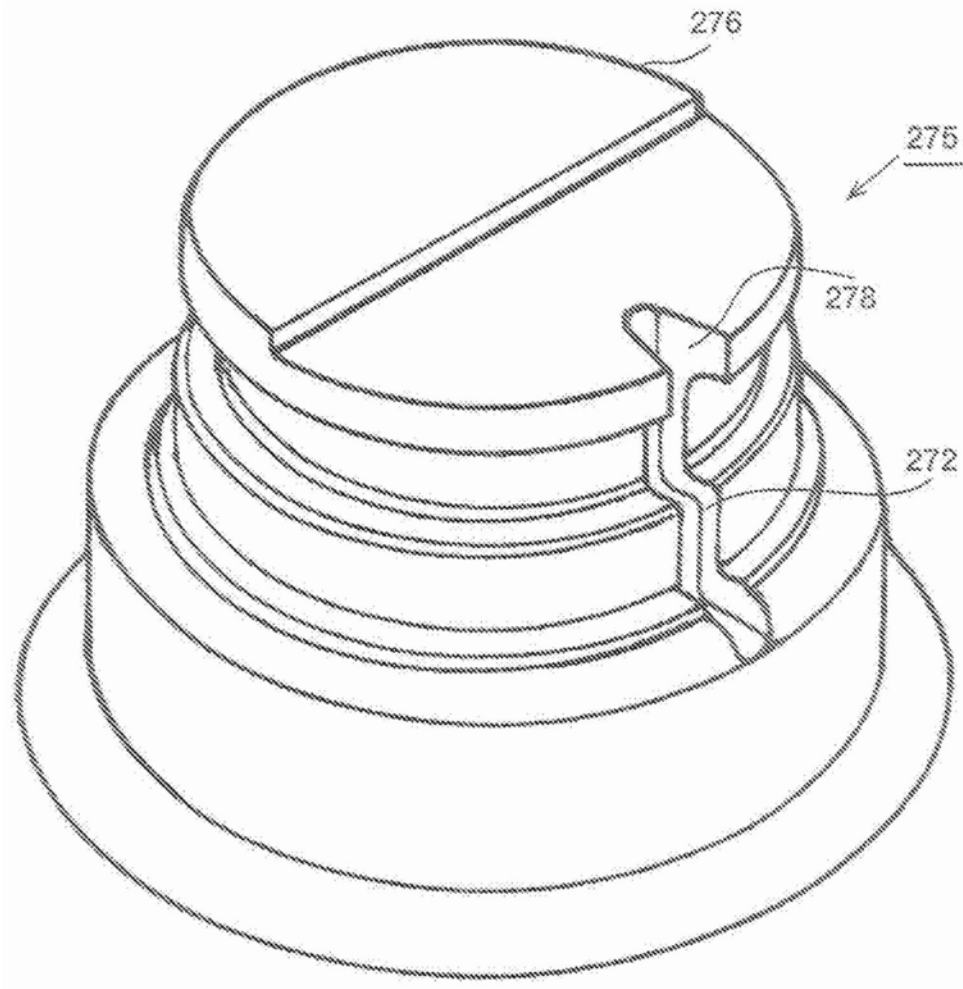


图9c

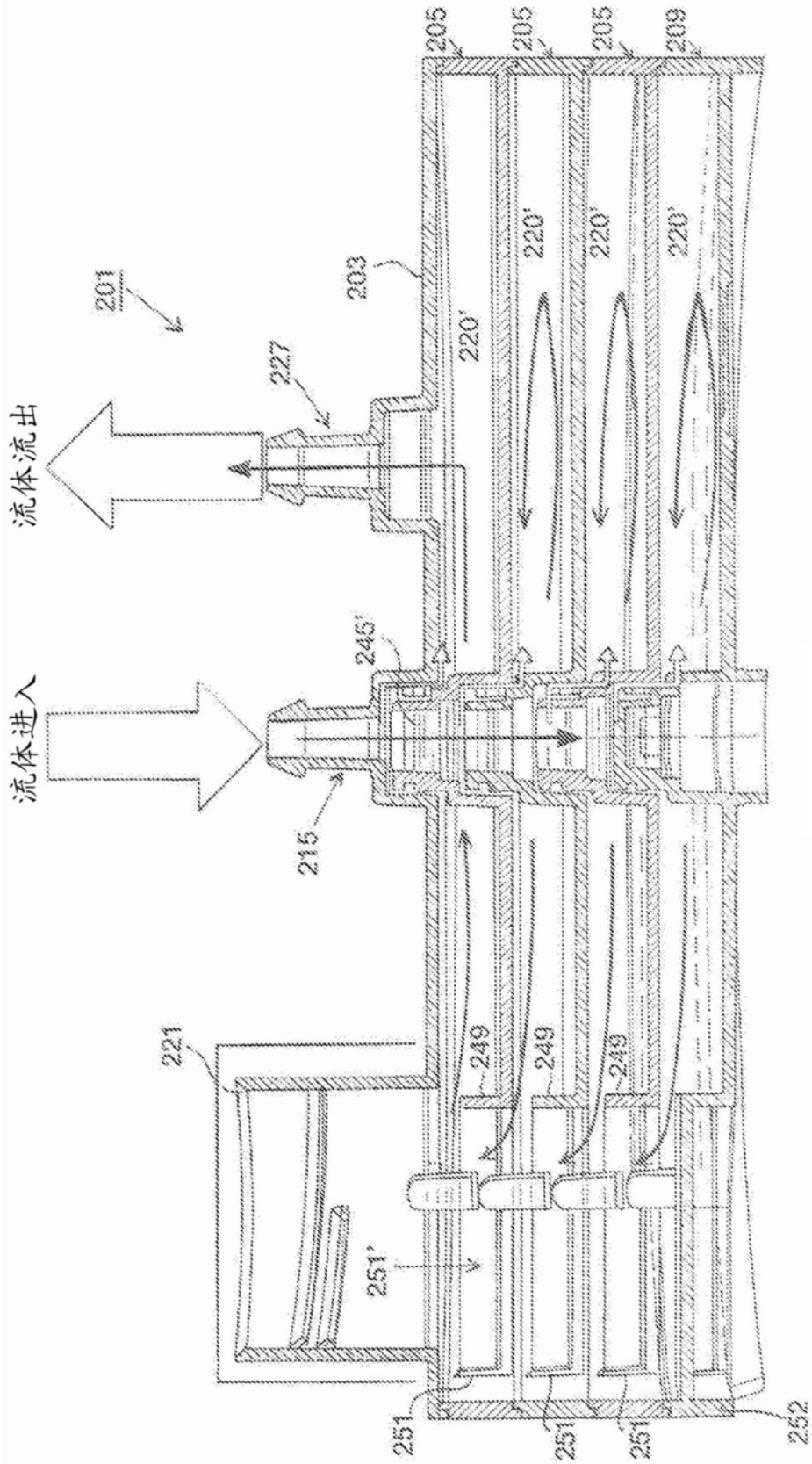


图10