



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113549522 A

(43) 申请公布日 2021.10.26

(21) 申请号 202110543467.0

(51) Int.CI.

(22) 申请日 2016.09.30

C12M 1/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

62/235,863 2015.10.01 US

(62) 分案原申请数据

201680070706.2 2016.09.30

(71) 申请人 伯克利之光生命科技公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 罗素·纽斯壮 安德鲁·麦克法兰

达西·凯莉-葛林尼

J·坦纳·内维尔 王钢锋

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司

72003

代理人 聂慧荃 郑特强

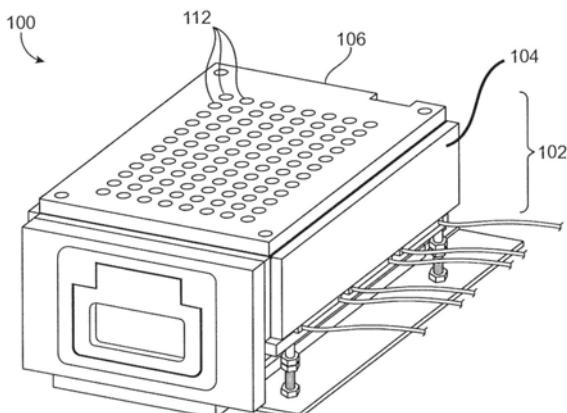
权利要求书4页 说明书46页 附图32页

(54) 发明名称

井孔板培养器

(57) 摘要

公开了一种培养器，其包括具有内部腔室的壳体，该内部腔室被构造为支撑包括多个井孔的细胞培养板。壳体包括被构造为允许进入井孔的多个开口。培养器包括被构造为密封壳体中的多个开口的密封元件。密封元件包括与壳体中的多个开口的至少一个子集对应的多个开口。通过将密封元件中的多个开口与壳体中的多个开口对齐，可以提供进入内部腔室。还提供了使用培养器的方法。



1.一种培养器,包括:

壳体,具有内部腔室,所述内部腔室被构造成支撑包括多个井孔的细胞培养板,其中所述壳体包括用于细胞培养板的支撑件和多个开口,所述多个开口被构造成允许进入所述细胞培养板的多个井孔;

控制器,被构造成将所述内部腔室的温度维持在所需范围内;

第一加热/冷却装置,直接或间接地与所述壳体接合,所述第一加热/冷却装置由所述控制器控制;以及

密封元件,包括对应于所述壳体中的多个开口的至少一子集的多个开口,

其中,所述密封元件在闭合位置与第一打开位置之间能够移动,在所述闭合位置处,所述密封元件封闭且由此密封所述壳体中的多个开口中的每个,在所述第一打开位置处,所述密封元件的多个第一开口与所述壳体中的多个开口的至少一子集对齐,由此提供通向所述壳体的所述内部腔室及其中所容纳的任何细胞培养板的入口,

其中,所述支撑件被构造成相对于所述壳体从所述壳体内的位置滑动地移动至所述壳体的内部腔室外面的位置。

2.根据权利要求1所述的培养器,还包括:

位于所述壳体中的至少一个通路,被构造成用于气体进入;以及

连接器,适于将加压气体源连接至所述至少一个通路,

其中所述密封元件被构造为对所述壳体中的多个开口形成密封,该密封允许所述壳体在来自所述加压气体源的气体流入所述内部腔室中时,将所述内部腔室中的压力维持在高于环境压力约0.0005psi至约0.01000psi之间。

3.根据权利要求1所述的培养器,其中,所述壳体的多个开口中的每个开口均具有约1mm至约10mm的直径。

4.根据权利要求1所述的培养器,其中,所述内部腔室具有约200cm<sup>3</sup>至约750cm<sup>3</sup>的体积。

5.根据权利要求1所述的培养器,其中,所述内部腔室具有约750cm<sup>3</sup>至约2000cm<sup>3</sup>的体积。

6.根据权利要求1所述的培养器,其中,所述壳体中的多个开口被构造成与所述细胞培养板中的多个井孔对齐。

7.根据权利要求1所述的培养器,其中,所述内部腔室包括被构造成保持流体的储槽。

8.根据权利要求1所述的培养器,其中,所述壳体包括底座及盖,所述底座及所述盖限定所述内部腔室。

9.根据权利要求1所述的培养器,其中,所述壳体包括底座、盖及前板,所述底座、所述盖及所述前板限定所述内部腔室。

10.根据权利要求8或9所述的培养器,其中,所述底座由高热导率且低热容的刚性材料形成。

11.根据权利要求8或9所述的培养器,其中,所述底座构造有形成所述壳体的内部腔室的一部分或全部的中空区域。

12.根据权利要求9所述的培养器,其中,所述底座包括底部及四个壁,所述四个壁中的一个壁的高度低于其他三个壁的高度。

13.根据权利要求8或9所述的培养器,其中,所述盖包括一个或多个连接器,所述一个

或多个连接器被构造成将所述盖能够密封地连接至所述底座。

14. 根据权利要求13所述的培养器,其中,所述一个或多个连接器中的每个选自包括磁体、柔性凸片和/或夹片的群组。

15. 根据权利要求13所述的培养器,其中,所述一个或多个连接器为柔性凸片,且其中每个柔性凸片被构造成与引脚接合,由此将所述盖紧固至所述底座。

16. 根据权利要求1所述的培养器,其中,与所述壳体中的多个开口的第一子集对齐的所述密封元件的开口的数量和/或与所述壳体中的多个开口的第二子集对齐的所述密封元件的开口的数量是所述壳体中的开口的数量的一半。

17. 根据权利要求1所述的培养器,其中,所述密封元件在所述闭合位置、所述第一打开位置与第二打开位置之间能够移动,其中:

当所述密封元件处于所述闭合位置时,所述壳体中的多个开口中的每一个都被封闭;

当所述密封元件处于所述第一打开位置时,所述密封元件中的多个第一开口与所述壳体中的多个开口的第一子集对准,并且所述壳体中的多个开口的所有其他开口被封闭;和

当所述密封元件处于所述第二打开位置时,所述密封元件中的多个第一开口与所述壳体中的多个开口的第二子集对齐,并且所述壳体中的多个开口的所有其他开口被封闭。

18. 根据权利要求17所述的培养器,其中,所述壳体中的多个开口的第一子集及所述壳体中的多个开口的第二子集为非重叠子集。

19. 根据权利要求17所述的培养器,还包括密封元件致动器,所述密封元件致动器被构造成使所述密封元件在所述第一打开位置与所述闭合位置之间移动。

20. 根据权利要求19所述的培养器,其中,所述密封元件致动器被构造成使所述密封元件在所述第二打开位置与所述闭合位置之间移动。

21. 根据权利要求20所述的培养器,其中所述壳体中的多个开口的第二子集少于所述壳体中的多个开口。

22. 根据权利要求19所述的培养器,其中,所述密封元件致动器包括马达或旋转螺线管。

23. 根据权利要求1所述的培养器,还包括印刷电路板。

24. 根据权利要求23所述的培养器,还包括:位于所述印刷电路板上的一个或多个传感器。

25. 根据权利要求24所述的培养器,其中,所述一个或多个传感器中的每个传感器选自由以下组成的群组:温度传感器、湿度传感器、氧气传感器及二氧化碳传感器。

26. 根据权利要求1所述的培养器,其中,所述第一加热/冷却装置选自由以下组成的群组:电阻式加热器、被构造成使热交换流体循环的流体线圈、一个或多个帕耳帖装置及其组合。

27. 根据权利要求1所述的培养器,其中,所述第一加热/冷却装置直接接触所述壳体的底部的外表面或间接地提供向所述壳体的底部的外表面的热传递。

28. 根据权利要求1所述的培养器,还包括:第二加热/冷却装置,其中所述第二加热/冷却装置邻近于所述壳体的顶部且由所述控制器控制。

29. 根据权利要求28所述的培养器,其中,所述第二加热/冷却装置包括与所述壳体中的多个开口对齐的多个开口。

30. 根据权利要求28所述的培养器,其中,所述培养器还包括印刷电路板,所述第二加热/冷却装置包括作为所述印刷电路板的一部分的电阻式加热元件。

31. 根据权利要求30所述的培养器,其中,所述印刷电路板包括与穿过所述壳体的多个开口对齐的多个开口。

32. 根据权利要求30所述的培养器,其中,所述电阻式加热元件被内部地定位至所述印刷电路板,以作为所述印刷电路板的多层构造的一部分。

33. 根据权利要求1所述的培养器,还包括用于所述细胞培养板的支撑件,其中,所述支撑件被构造成相对于所述壳体从所述壳体内的位置能滑动地移动至所述壳体的内部腔室以外的位置。

34. 根据权利要求33所述的培养器,还包括:入口门,所述入口门与用于所述细胞培养板的所述支撑件接合,其中,所述支撑件和所述入口门形成入口组件,所述入口组件包括与所述壳体的一部分能够密封地界面相接的前板。

35. 根据权利要求34所述的培养器,还包括:位于所述前板与所述入口门之间的偏置连接件,被构造成向所述前板提供压缩力。

36. 根据权利要求34所述的培养器,其中,所述入口组件能移动地安装在支撑所述壳体的壳体支撑件上。

37. 根据权利要求36所述的培养器,其中,所述壳体支撑件包括轨道,其中所述入口组件包括被构造成相对于所述壳体支撑件上的轨道进行滑动的导轨,所述导轨具有接合表面,所述接合表面被构造成与所述壳体支撑件的互补结构接合,以紧固所述入口组件相对于所述壳体支撑件的位置,其中,所述入口组件的紧固位置对应于所述入口组件的打开或闭合位置。

38. 根据权利要求1所述的培养器,其中,所述培养器被构造成维持所述壳体的内部腔室内的所选择的内部温度、湿度及气体含量。

39. 根据权利要求38所述的培养器,还包括:控制器,被构造成维持所述壳体的内部腔室内的所选择的内部温度、湿度及气体含量。

40. 根据权利要求1所述的培养器,其中,所述壳体的多个开口中的每个开口均具有约1mm至约5mm的直径。

41. 根据权利要求1所述的培养器,其中,所述密封元件的多个开口中的每个开口均具有约1mm至约10mm的直径。

42. 根据权利要求1所述的培养器,其中,所述密封元件的多个开口中的每个开口均具有约1mm至约5mm的直径。

43. 一种培养系统,包括:

根据权利要求1所述的培养器;

机器人取样部件,被构造成进入所述培养器,以在所述培养器的壳体的内部腔室内收集或沉积样品;以及

至少一个控制器,被构造成:

打开从所述培养器的外部至所述壳体的内部腔室的多个通路;以及

控制所述机器人取样部件经由所述多个通路进入容纳于所述壳体的内部腔室内的井孔板的多个井孔。

44. 根据权利要求43所述的系统,其中,所述至少一个控制器被构造成控制所述机器人取样部件,以从所述井孔板的多个井孔中的一个井孔抽出物质。

45. 根据权利要求44所述的系统,其中,所述至少一个控制器被构造成控制所述机器人取样部件,以将被抽出的物质递送至微流体装置或分析仪器。

46. 根据权利要求43所述的系统,其中,所述至少一个控制器被构造成控制所述机器人取样部件,以将一种或多种物质递送至容纳于所述井孔板培养器内的井孔板的一个或多个井孔,其中,所述一种或多种物质从微流体装置或分析仪器获得。

## 井孔板培养器

[0001] 本申请是伯克利之光生命科技公司的发明专利申请(申请日为2016年9月30日、申请号为201680070706.2、发明名称为“井孔板培养器”)的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 根据美国专利法第119条(35U.S.C. §119)的规定,本申请要求于2015年10月1日提交的题为“井孔板培养器”(“Well-Plate Incubator”)的美国专利申请No.62/235,863的权益,其公开内容以引用方式并入本文。

[0004] 参考引用

[0005] 本说明书中提及的所有公开文献和专利申请均以引用方式整体地并入本文,其程度如同每个单独的公开文献或专利申请被具体地和单独地指示为以引用方式并入本文。

### 背景技术

[0006] 培养器可以用来保持含有物质(material,材料)(包括微生物和其他来自生物细胞的成分)的样品,并为维持生物相关物质的活性(viability,生存力)提供条件。例如,培养器的内部环境可以具有选定的一定温度范围、湿度和二氧化碳含量,以维持物质的活性。

[0007] 维持在培养器内的物质可以通过打开培养器而存取。然而,如果打开培养器(例如通过打开培养器的盖子),可能引入污染物并破坏培养器的内部环境。反复打开可能对培养器内物质的生物活性产生不利影响。

[0008] 由于为了打开和进入培养器内部,机器人臂所需的运动非常复杂,因此使用机器人臂进入培养器的内部也难以自动化。即使机器人臂被构造为在打开盖子后进入培养器,额外的步骤也会显著降低加工能力(process throughput)。重复打开盖子并结合机器人臂的使用会对物质产生不利影响。为解决此问题已经发现的一种解决方案是,将机器人臂和培养器放置在具有一内部环境的较大的培养器内,且该培养器中的条件被选定为维持物质的活性。然而,这种解决方案因设备在培养器环境内操作而产生额外的问题。例如,维持在该环境中的工具和设备经受额外的冷凝,这可能会损坏或抑制机器人臂。扩大培养器环境也大大增加了系统的复杂性和成本。

[0009] 因此,需要一种培养器,该培养器能够解决这些问题中的许多个并且能够通过机器人臂或其他输入/输出尖端容易地存取,同时维持内部培养器环境以支持生物和其他物质的活性。

### 发明内容

[0010] 本发明涉及具有多个开口的培养器,多个开口可提供支撑在培养器内的细胞培养板中的井孔(well)的入口(access)。这些培养器可改进入口同时防止污染培养器内的环境。

[0011] 在本发明的一个方案中,提供一种培养器,其中该培养器包括:具有被构造为支撑包括多个井孔的细胞培养板的内部腔室的壳体,该壳体包括被构造为允许进入该细胞培养板的这些井孔的多个开口;及密封元件,其被构造为密封壳体中的多个开口,该密封元件包

括对应于壳体中的多个开口的至少一子集的多个第一开口。

[0012] 在培养器的一些实施例中,壳体中的多个开口的每个开口可具有约 1mm至约10mm 的直径。在一些其他实施例中,壳体中的多个开口的每个开口可具有以下直径:约1mm至约 5mm,或约1.0mm、约1.5mm、约2.0mm、约2.5mm、约3.0mm、约3.5mm、约4.0mm、约4.5mm或约 5.0mm或由前述尺寸中的一个所限定的任何范围。

[0013] 在培养器的各个实施例中,壳体的内部腔室可具有约50cm<sup>3</sup>至约300cm<sup>3</sup>的体积。在其他实施例中,内部腔室可具有约100cm<sup>3</sup>至约500cm<sup>3</sup>的体积。在其他实施例中,内部腔室可具有约200cm<sup>3</sup>至约750cm<sup>3</sup>的体积。替代性地,内部腔室可具有约400cm<sup>3</sup>至约1,000cm<sup>3</sup>的体积。在另外的实施例中,内部腔室可具有约500cm<sup>3</sup>至约1500cm<sup>3</sup>的体积。在其他实施例中,内部腔室可具有约750cm<sup>3</sup>至约2000cm<sup>3</sup>的体积。

[0014] 在培养器的各个实施例中,细胞培养板可为96井孔板。在其他实施例,细胞培养板可为384井孔板。在一些其他实施例中,细胞培养板可具有24 个或更少的井孔(例如,12个井孔、6个井孔等)。

[0015] 在培养器的各个实施例中,壳体可包括底座及盖,该底座及该盖限定内部腔室。在其他实施例中,壳体可包括底座、盖及前板,该底座、该盖及该前板限定内部腔室。底座可由具有高热导率及低热容的刚性材料形成。在一些实施例中,底座可被构造成具有壳体的内部腔室的一部分或全部的中空区域。在一些实施例中,底座可包括底部及四个壁,其中四个壁中的一个的高度比其他三个壁的高度低。在各个实施例中,盖由隔离塑料形成。在一些实施例中,盖可包括外表面(例如,与位于培养器的外部的空气界面相接的表面)及壳体内的内表面(例如,与位于壳体的内腔室内的空气界面相接的表面)。盖的内表面可包括一个或多个凹部。在一些实施例中,盖可包括一个或多个连接器,上述连接器被构造成密封地将盖连接至底座。在一些实施例中,该一个或多个连接器可包括磁体、凸片(例如,柔性凸片)和/或夹片。

[0016] 在培养器的各个实施例中,壳体中的多个开口可被构造成与细胞培养板中的多个井孔对齐。在一些实施例中,可通过定位密封元件以使得壳体中的多个开口中的一个或多个与密封元件中的一个或多个开口对齐来提供对壳体的内部腔室及容纳于其中的任何细胞培养板的入口。在各个实施例中,密封元件可在闭合位置(其中,该密封元件封闭壳体的多个开口中的每个)与第一打开位置(其中,密封元件的多个第一开口与壳体中的多个开口的至少一子集对齐)之间移动。在一些实施例中,密封元件的多个第一开口的开口的数量可与壳体中的开口的数量相同。在其他实施例中,密封元件的多个第一开口中的开口数量可小于壳体中的开口数量。

[0017] 在一些实施例中,密封元件可进一步包括多个第二开口,该多个第二开口与多个第一开口不同。在一些实施例中,该密封元件中的多个第一开口和 /或多个第二开口中的开口的数量小于该壳体中的开口数量。在各个实施例中,密封元件可进一步包括多个第三开口,该多个第三开口与多个第一开口及多个第二开口不同。在一些实施例中,密封元件中的多个第一开口、多个第二开口和/或多个第三开口中的开口的数量可小于壳体中的开口的数量。例如,密封元件中的多个第一开口、多个第二开口及多个第三开口中的每一者的开口的数量可小于壳体中的开口的数量,同时密封元件中的多个第一、多个第二及多个第三开口的总和可等于壳体中的开口的数量。在一些实施例中,密封元件中的多个第二开口中

的开口数量可为壳体中的开口的数量的二分之一、三分之一或四分之一。在一些实施例中，密封元件中的多个第三开口中的开口的数量可为壳体中的开口的数量的三分之一或四分之一。

[0018] 在一些实施例中，密封元件的多个开口中的每个可具有约1mm至约10mm的直径。在其他实施例中，密封元件的多个开口中的每个具有以下直径：约1mm至约5mm、或约1.0mm、约1.5mm、约2.0mm、约2.5mm、约3.0mm、约3.5mm、约4.0mm、约4.5mm、或约5.0mm或由前述尺寸中的一个所限定的任何范围。

[0019] 在培养器的各个实施例中，密封元件可位于壳体的内部腔室之内。在各个实施例中，密封元件可在闭合位置与第一打开位置之间移动，其中当密封元件处于闭合位置时，壳体的多个开口中的每个可为封闭的，且当密封元件处于第一打开位置时，密封元件中的多个第一开口可与壳体中的多个开口的第一子集对齐且壳体中的多个开口的所有其他开口（若存在）可为封闭的。在相关实施例中，密封元件可进一步移动至第二打开位置，其中当密封元件处于第二打开位置时，密封元件中的多个第二开口（其可等同于或不同于密封元件中的多个第一开口）可与壳体中的开口的第二子集对齐且壳体中的多个开口中的所有其他开口可为封闭的。在一些实施例中，壳体中的开口的第一子集及壳体中的开口的第二子集可为非重叠子集。在其他相关实施例中，密封元件可进一步移动至第三打开位置，其中当密封元件处于第三打开位置时，密封元件中的多个第三开口（其可等同于或不同于密封元件中的多个第一和/或多个第二开口）可与壳体中的开口的第三子集对齐且壳体中的多个开口中的所有其他开口可为封闭的。在一些实施例中，壳体中的开口的第一、第二及第三子集可为非重叠子集。在一些实施例中，壳体中的开口的第一、第二及第三子集可为重叠子集（例如，部分重叠）。

[0020] 在培养器的各个实施例中，培养器可进一步包括密封元件致动器，其被构造成使密封元件在第一打开位置与闭合位置之间移动。在一些实施例中，密封元件致动器可被构造成使密封元件在第二打开位置与闭合位置之间移动。在一些实施例中，密封元件致动器可被构造成使密封元件在第三打开位置与闭合位置之间移动。在一些实施例中，将密封元件移动至第一打开位置可包括将密封元件的开口（例如，多个第一开口）与壳体中的多个开口的第一子集对准。在一些实施例中，将密封元件移动至第二打开位置可包括将密封元件的开口（例如，多个第一开口或多个第二开口）与壳体中的多个开口的第二子集对准。在一些实施例中，将密封元件移动至第三打开位置可包括将密封元件的开口（例如，多个第一开口、多个第二开口或多个第三开口）与壳体中的多个开口的第三子集对准。在一些实施例中，密封元件致动器可包括马达或旋转螺线管。

[0021] 在培养器的各个实施例中，培养器可进一步包括壳体中被构造用于气体进入的至少一个通路。在一些实施例中，被构造用于气体进入的至少一个通路可位于底座的壁上，且距底座的底部的高度与距由壳体的内部腔室内的支撑件保持的细胞培养板的侧面的高度相同。在培养器的各个实施例中，培养器可进一步包括连接器，其适于将加压气体源连接至壳体中的被构造用于气体进入的通路。在相关实施例中，密封元件可被构造成与壳体中的多个开口形成密封，其允许壳体在来自加压气体源的气体流入内部腔室中时将内部腔室中的压力维持在高于环境压力约0.0005psi至约0.01000psi之间。在培养器的各个实施例中，培养器可包括壳体中的至少一个流体排放通路，其被构造成排放储存在壳体内的流体。在

一些实施例中，流体排放通路可为可密封的。

[0022] 在培养器的各个实施例中，培养器可进一步包括印刷电路板 (PCB)。在一些实施例中，PCB被定位成接近壳体的顶部(例如，盖)的内表面。在各个实施例中，PCB包括与穿过壳体的多个开口对齐的多个开口。例如，PCB开口可与穿过壳体的盖的多个开口对齐。在一些实施例中，PCB被定位成紧邻培养器的密封元件。例如，PCB可具有直接与密封元件的大体上平坦表面接触的大体上平坦表面。在某些实施例中，密封元件被安置在PCB 与壳体的盖的内表面之间。在各个实施例中，培养器可进一步包括PCB上的一个或多个传感器。在一些实施例中，一个或多个传感器中的每个选自由以下组成的群组：温度传感器、湿度传感器、氧气传感器及二氧化碳传感器。

[0023] 在培养器的各个实施例中，培养器可进一步包括温度控制器，其被构造成将内部腔室的温度维持在所需范围内。

[0024] 在培养器的各个实施例中，培养器可进一步包括与壳体接合或以其他方式与壳体联接的第一加热/冷却装置，该第一加热/冷却装置由温度控制器控制。在一些实施例中，第一加热/冷却装置可选自由以下组成的群组：电阻式加热器、被构造成使热交换流体循环的流体线圈及一个或多个帕耳帖装置 (Peltier device)。在一些实施例中，第一加热/冷却装置可直接或间接接触壳体的底部的外表面。在一些实施例中，第一加热/冷却装置可与壳体的底部的外表面的至少约75% (直接地或间接地) 接触。在一些实施例中，第一加热/冷却装置可包括流体线圈。

[0025] 在培养器的各个实施例中，培养器可进一步包括与壳体接合或以其他方式与壳体联接的第二加热/冷却装置，该第二加热/冷却装置由温度控制器控制。在一些实施例中，第二加热/冷却装置可与壳体的顶部(例如，盖)接合。在一些实施例中，第二加热/冷却装置可位于壳体内。在一些实施例中，第二加热/冷却装置可包括与壳体中的多个开口对齐的多个开口。在一些实施例中，第二加热/冷却装置可包括为PCB(例如，上文及本文中其他处所描述的PCB)的一部分的电阻式加热元件。

[0026] 在一些实施例中，电阻式加热元件可位于PCB的面向壳体的内部腔室的侧面上。在其他实施例中，电阻式加热元件可位于PCB内。例如，PCB 可包括多层(例如，四层)构造且这些电阻式加热元件可位于PCB的内层中。

[0027] 在培养器的各个实施例中，培养器可进一步包括具有多个开口的间隔件。在一些实施例中，间隔件上的多个开口可与壳体的多个开口对齐。在一些实施例中，间隔件可位于PCB与密封元件之间。在其他实施例中，间隔件可位于密封元件与壳体的盖的内表面之间。在一些实施例中，间隔件可被构造成在密封元件在打开与闭合位置之间移动时减少密封元件与PCB或壳体的盖的内表面之间的摩擦。在一些实施例中，间隔件可被构造成当密封元件在打开与闭合位置之间移动时改进形成于密封元件与PCB或壳体的盖的内表面之间的密封。

[0028] 在培养器的各个实施例中，培养器可进一步包括用于细胞培养板的支撑件。在一些实施例中，支撑件可被构造成相对于壳体从壳体内的位置可滑动地移动至壳体的内部腔室的外部的位置。在一些实施例中，支撑件可由壳体的一个或多个内表面形成。

[0029] 在培养器的各个实施例中，培养器可进一步包括附接至用于细胞培养板的支撑件的入口门。在一些实施例中，支撑件及入口门可形成入口组件 (access assembly)，其包括

密封地与壳体的一部分界面相接的前板。在一些实施例中，入口组件可以可移动地安装于支撑壳体的壳体支撑件上。

[0030] 在培养器的各个实施例中，培养器可进一步包括在壳体支撑件上的轨道，其中入口组件被构造成相对于壳体支撑件上的轨道滑动。

[0031] 在培养器的各个实施例中，培养器可进一步包括被构造成支撑壳体的壳体支撑件。在培养器的各个实施例中，培养器可进一步包括被构造成将壳体支撑件连接至壳体的一个或多个可调节连接器。

[0032] 在培养器的各个实施例中，培养器可进一步包括联接到壳体的隔离(insulation, 隔离)材料。在一些实施例中，隔离材料壳附接至壳体的一个或多个外表面。在各个实施例中，培养器可被构造成维持壳体的内部腔室内的所选择的内部温度、湿度及气体含量。在培养器的各个实施例中，培养器可进一步包括控制器，其被构造成维持壳体的内部腔室内的所选择的内部温度、湿度及气体含量。

[0033] 在另一方案中，本发明提供一种用于进入培养器的内部腔室的方法。培养器可以是上文或本文中其他处所描述的任何培养器。例如，培养器可包括具有多个开口的壳体及具有对应于壳体中的多个开口的至少一子集的多个开口的密封元件。在各个实施例中，该方法包括以下步骤：将密封元件移动至打开位置，以使密封元件中的多个开口与壳体中的多个开口中的开口的第一子集对齐，密封元件中的多个开口和壳体中的多个开口的第一子集由此提供从培养器的外部至壳体的内部腔室的多个通路；使输入/输出尖端前进穿过培养器的外部与壳体的内部腔室之间的多个通路中的一个或多个；以及使用输入/输出尖端在培养器的内部腔室内收集或沉积物质。在该方法的各个实施例中，物质可包括生物微型物体。在该方法的一些实施例中，收集或沉积物质可包括在细胞培养板的井孔内收集或沉积物质，该细胞培养板被定位于培养器的内部腔室内。

[0034] 在该方法的各个实施例中，该方法可进一步包括以下步骤：在收集或沉积物质之后通过在培养器的外部与壳体的内部腔室之间的一个或多个通路抽出输入/输出尖端；以及将密封元件移动至闭合位置以使得密封元件覆盖壳体中的多个开口。

[0035] 在该方法的一些实施例中，密封元件可处于打开位置持续一定时间，该时间足够短，以防止存在于壳体的内部腔室中的空气的二氧化碳含量和/或湿度与该培养器周围的空气的二氧化碳含量和/或湿度相平衡。

[0036] 在该方法的各个实施例中，该方法可进一步包括致动密封元件致动器以将密封元件移动至打开位置或闭合位置的步骤。在一些实施例中，使密封元件在打开位置与闭合位置之间移动可包括相对于壳体滑动密封元件。在该方法的各个实施例中，当密封元件中的多个开口处于打开位置时，密封元件中的多个开口可被构造成与细胞培养板中的多个井孔对齐。

[0037] 在该方法的各个实施例中，培养器可包括在培养器的内部腔室内的支撑件，该支撑件被构造成支撑细胞培养板。在该方法的各个实施例中，该方法可进一步包括将支撑件及搁置于该支撑件上的细胞培养板从壳体的内部腔室滑动至壳体的内部腔室外的位置，由此从壳体的内部腔室抽出细胞培养板的步骤。在一些实施例中，滑动支撑件可包括滑动入口组件，该入口组件包括用于细胞培养板的支撑件及附接至该支撑件的入口门。在一些实施例中，滑动支撑件(或入口组件)可包括沿支撑壳体的壳体支撑件的一个或多个轨道滑动

支撑件(或入口组件)。在一些实施例中,滑动支撑件(或入口组件)可由操作人员执行。在其他实施例中,滑动支撑件(或入口组件)以机器人方式执行。

[0038] 在该方法的各个实施例中,该方法可进一步包括以下步骤:将支撑件从培养器的内部腔室滑动至壳体的内部腔室外面的位置,由此从壳体抽出该支撑件。在该方法的各个实施例中,该方法可进一步包括在支撑件处于壳体的内部腔室的外部的位置时将细胞培养板放置在支撑件上的步骤。在一些实施例中,放置细胞培养板可由操作人员执行。在其他实施例中,放置细胞培养板可以机器人方式执行。在该方法的各个实施例中,该方法可进一步包括将支撑件及放置在支撑件上的细胞培养板滑动至壳体的内部腔室之内的位置的步骤。在一些实施例中,滑动支撑件可包括滑动入口组件,其中该入口组件包括用于细胞培养板的支撑件及附接至支撑件的入口门。在该方法的各个实施例中,滑动支撑件的步骤包括沿培养器的壳体支撑件的一个或多个轨道滑动支撑件或入口组件。在一些实施例中,滑动支撑件(或入口组件)可由操作人员执行。在其他实施例中,滑动支撑件(或入口组件)可以机器人方式执行。

[0039] 在各个实施例中,该方法可进一步包括在壳体的内部腔室内建立适用于支撑生物微型物体的环境的步骤,该生物微型物体在定位于壳体的内部腔室内的细胞培养板中培养。在各个实施例中,该方法可进一步包括测量培养器的内部腔室的温度、湿度及二氧化碳含量中的一个或多个的步骤。在各个实施例中,该方法可进一步包括控制培养器的内部腔室的温度、湿度及二氧化碳含量中的一个或多个的步骤。在一些实施例中,控制温度可包括加热或冷却培养器的内部腔室。在一些实施例中,控制湿度可包括向培养器的内部腔室提供湿度源。在一些实施例中,控制二氧化碳含量可包括向培养器的内部腔室提供包括二氧化碳(例如,已知百分比的二氧化碳)的气体源。在一些实施例中,包括二氧化碳的气体源可进一步包括氧气及氮气。在一些实施例中,提供包括二氧化碳的气体源可包括向内部腔室提供吹送气体(purge gas,净化气体)。

[0040] 在各个实施例中,用输入/输出尖端执行收集或沉积物质。在一些实施例中,输入/输出尖端包括多个尖端,允许大体上同时从细胞培养板的多个井孔收集物质或大体上同时将物质沉积至细胞培养板的多个井孔中。因此,在各个实施例中,该方法可进一步包括同时从细胞培养板中的多个井孔收集物质或同时将物质沉积至细胞培养板中的多个井孔中的步骤。在一些实施例中,收集或沉积可以机器人方式执行。

[0041] 在一些实施例中,密封元件在处于闭合位置时能够维持内部腔室内的压力,使其大于环境气压。例如,壳体的内部腔室内的压力可在高于环境压力约0.0005psi至约0.0100psi之间。因此,在各个实施例中,该方法可进一步包括以下步骤:当密封元件处于闭合位置时,将壳体的内部腔室内的压力维持在大于培养器的外部的压力的压力下。在其他实施例中,该方法可进一步包括以下步骤:当密封元件处于打开位置时,将壳体的内部腔室内的压力维持在大于培养器的外部的压力的压力下。在一些实施例中,当密封元件处于打开位置时维持内部腔室内的压力可包括向内部腔室提供吹送气体。

[0042] 在一些实施例中,壳体中的多个开口中的每个可具有约1mm至约10mm的直径。在其他实施例中,壳体中的多个开口中的每个具有以下直径:约1mm至约5mm、或约1.0mm、约1.5mm、约2.0mm、约2.5mm、约3.0mm、约3.5mm、约4.0mm、约4.5mm、约5.0mm或由前述值所限定的任何范围。在一些实施例中,密封元件中的多个开口中的每个可具有约1mm至约10mm的

直径。在一些实施例中，密封元件中的多个开口中的每个可具有以下直径：约1mm至约5mm、或约1.0mm、约1.5mm、约2.0mm、约2.5mm、约3.0mm、约3.5mm、约4.0mm、约4.5mm、约5.0mm或由前述值所限定的任何范围。

[0043] 在本发明的又一方案中，提供一种用于进入培养器的内部腔室的方法，其中培养器包括具有多个开口的壳体及具有多于一个的（一组）多个开口的密封元件，其中密封元件中的每个多个开口对应于壳体中的多个开口的至少一子集。

[0044] 在各个实施例中，该方法包括以下步骤：将密封元件移动至第一打开位置，由此使密封元件中的多个第一开口与壳体中的多个开口的第一子集对齐，其中密封元件中的多个第一开口及壳体中的多个开口的第一子集提供从培养器的外部至壳体的内部腔室的多个第一通路；使输入/输出尖端前进穿过培养器的外部与壳体的内部腔室之间的多个第一通路中的一个或多个；及使用输入/输出尖端在培养器的内部腔室内收集或沉积物质。当密封元件处于第一打开位置时，壳体中的多个开口中的不在开口的第一子集中的任何开口可通过密封元件封闭。在各个实施例中，多个第一通路可被构造成与定位在壳体的内部腔室内的细胞培养板中的井孔的第一子集对齐。

[0045] 在该方法的各个实施例中，该方法可进一步包括以下步骤：将密封元件移动至第二打开位置，由此使密封元件中的多个第二开口与壳体中的多个开口的第二子集对齐，密封元件中的多个第二开口及壳体中的多个开口的第二子集提供从培养器的外部至内部腔室的多个第二通路。在一些实施例中，密封元件中的多个第一开口可与密封元件中的多个第二开口相同。在其他实施例中，密封元件中的多个第一开口可与密封元件中的多个第二开口不同（例如，密封元件中的第一及多个第二开口可完全不重叠或部分重叠）。当密封元件处于第二打开位置时，壳体中的多个开口中的不在开口的第二子集中的任何开口可通过密封元件封闭。在各个实施例中，多个第二通路可被构造成与定位在壳体的内部腔室内的细胞培养板中的井孔的第二子集对齐。

[0046] 在该方法的各个实施例中，该方法可进一步包括以下步骤：将密封元件移动至第三打开位置，由此使密封元件中的多个第三开口与壳体中的多个开口的第三子集对齐，密封元件中的多个第三开口及壳体中的多个开口的第三子集提供从培养器的外部至内部腔室的多个第三通路。在一些实施例中，密封元件中的多个第三开口可与密封元件中的多个第一和/或多个第二开口相同。在其他实施例中，密封元件中的多个第三开口可与密封元件中的多个第一和/或多个第二开口不同（例如，密封元件中的多个第一、多个第二及多个第三开口可完全不重叠或部分重叠）。当密封元件处于第三打开位置时，壳体中的多个开口中的不在开口的第三子集中的任何开口可通过密封元件封闭。在各个实施例中，多个第三通路可被构造成与定位在壳体的内部腔室内的细胞培养板中的井孔的第三子集对齐。

[0047] 在一些实施例中，多个第一通路中的通路的数量可与细胞培养板中的井孔的数量相同。在一些实施例中，多个第一、多个第二和/或多个第三通路中的每个的通路的数量可等于或小于细胞培养板中的井孔的数量的二分之一、三分之一、四分之一、六分之一或十二分之一。

[0048] 在该方法的各个实施例中，该方法可进一步包括以下步骤：将密封元件移动至闭合位置，由此使壳体中的多个开口中的每个到达封闭位置。

[0049] 在本发明的另一方案中，提供一种培养系统。该培养系统包括：诸如上文或本文中

其他处所描述的井孔板培养器；机器人取样部件，其被构造成进入井孔板培养器以移除/递送样品；以及至少一个控制器，其被构造成打开培养器中的多个通路且控制机器人取样部件经由多个通路进入容纳于井孔板培养器内的井孔板的多个井孔。在各个实施例中，井孔板的井孔可容纳生物物质，包括生物微型物体(例如，细胞)。

[0050] 在一些实施例中，该至少一个控制器可进一步被构造成关闭多个通路。在一些实施例中，该系统可被构造成将井孔板培养器维持在正压力下。在一些实施例中，该至少一个控制器可被构造成控制机器人取样部件从井孔板的多个井孔中的一个中抽出物质。在一些实施例中，该至少一个控制器可被构造成控制机器人取样部件将抽出的物质递送至微流体装置。在一些实施例中，该至少一个控制器可被构造成控制机器人取样部件，以将抽出的物质递送至分析仪器。在一些实施例中，该至少一个控制器可被构造成控制机器人取样部件将一种或多种物质递送至容纳于井孔板培养器内的井孔板的一个或多个井孔。在一些实施例中，该一种或多种物质可从微流体装置获得。在其他实施例中，该一种或多种物质可从分析仪器获得。

## 附图说明

[0051] 本发明的新颖特征详细地阐述于随后的权利要求中。通过参考以下详细描述来获得对本发明的特征和优势的更好理解，所述详细描述阐述了利用本发明原理的说明性实施例以及附图，在附图中：

[0052] 图1A至图1B分别示出根据一些实施例的培养器的等轴侧视图及分解等轴侧视图。

[0053] 图2A至图2C分别示出根据一些实施例的培养器的盖、印刷电路板及其相关联的连接器、和可选的间隔件的俯视图。

[0054] 图3A至图3C分别示出展示了可在本文所描述的培养器的实施例中使用的盖、印刷电路板及其相关联的连接器及间隔件的顶表面的分解等轴侧视图。

[0055] 图3D至图3F分别示出展示了可在本文所描述的培养器的实施例中使用的盖、密封元件、和印刷电路板及其相关联的连接器的顶表面的分解等轴侧视图。

[0056] 图4A至图4B分别示出可在本文所描述的培养器的一些实施例中使用的盖、和印刷电路板及其相关联的连接器的底表面的分解等轴侧视图。

[0057] 图5A至图5B示出具有可作为本文所描述的壳体(enclosures)的一部分的柔性凸片的盖。图5A示出盖的顶表面，而图5B示出盖的底表面的视图。

[0058] 图5C至图5E分别示出根据一些实施例的、使密封元件处于闭合位置、第一打开位置及第二打开位置的培养器的俯视图。

[0059] 图5F至图5G分别示出根据一些实施例的使盖移除同时密封元件处于闭合位置及打开位置的培养器的一部分的俯视图。

[0060] 图5H示出根据一些实施例的使盖及密封元件移除且包括印刷电路板的培养器的一部分的俯视图。

[0061] 图6A至图6B分别示出根据一些实施例的使密封元件处于打开位置及闭合位置的培养器的一部分的俯视图。

[0062] 图7示出根据一些实施例的培养器的一部分的分解等轴侧视图。

[0063] 图8示出根据一些实施例的培养器的一部分的分解等轴侧视图。

- [0064] 图9示出根据一些实施例的培养器的一部分的俯视图。
- [0065] 图10A至图10B分别示出根据一些实施例的具有用于细胞培养板的支撑件处于打开及闭合位置的培养器的一部分的俯视图。图10C示出根据一些实施例的壳体支撑件的俯视图。
- [0066] 图11A至图11B示出根据一些实施例的用于培养器的细胞培养板的支撑件的一部分的视图。图11C示出根据一些实施例的培养器的局部侧视图。
- [0067] 图12A至图12B示出磁体的视图及可在本文所公开的培养器的实施例中使用的滑轨的视图。
- [0068] 图13示出根据一些实施例的位于培养器的入口组件上的导轨的实施例。
- [0069] 图14示出根据一些实施例的培养器的壳体支撑件的分解视图。
- [0070] 图15示出根据一些实施例的培养器的外部部分。
- [0071] 图16示出根据一些实施例的培养器的侧视图。
- [0072] 图17A至图17B分别示出根据一些实施例的具有用于细胞培养板的支撑件处于打开及闭合位置的培养器的等轴侧视图。
- [0073] 图18示出具有用于输出/输入的连续性入口的培养系统的示意性图示。
- [0074] 图19为在接种后的最初24小时期间从在本发明的培养器中培养的细胞获得的细胞活性数据(实线)及从完全在现有培养器中培养的细胞获得的细胞活性数据(虚线)的曲线图。

## 具体实施方式

[0075] 当特征或元件在本文中被称为位于另一特征或元件“之上”时，其可直接位于另一特征或元件上或亦可存在中间特征和/或元件。相比之下，当特征或元件被称为“直接”位于另一特征或元件“之上”时，不存在中间特征或元件。亦将理解，当特征或元件被称为“连接”、“附接”或“联接”至另一特征或元件时，其可直接地连接、附接或联接到另一特征或元件或可存在中间特征或元件。相比之下，当特征或元件被称为“直接连接”、“直接附接”或“直接联接”至另一特征或元件时，不存在中间特征或元件。尽管关于一个实施例来描述或示出，但如此描述或示出的特征及元件可适用于其他实施例。本领域技术人员亦应理解，提及“邻近”另一特征安置的结构或特征可具有与该邻近特征重叠或以邻近特征为基础的部分。

[0076] 本文中所使用的术语仅出于描述特定实施例的目的，且并不旨在限制本发明。例如，如本文中所使用的，除非上下文中另有明确说明，否则单数形式“一(a/an)”及“该(the)”也旨在包括复数形式。应进一步理解，术语“包括(comprises)”和/或“包括(comprising)”在用于本说明书中时指定所陈述的特征、步骤、操作、元件和/或部件的存在，但并不排除一个或多个其他特征、步骤、操作、元件、部件和/或其群组的存在或添加。如本文所使用的，术语“和/或”包括相关联的所列项目中的一个或多个的任一个以及所有组合，且可缩写为“/”。

[0077] 尽管术语“第一”和“第二”在本文中可用于描述各种特征/元件，但这些特征/元件不应受限于这些术语，除非上下文另有说明。这些术语可用以区分一个特征/元件与另一特征/元件。因此，下文所讨论的第一特征/元件可被称为第二特征/元件，且类似地，下文所讨

论的第二特征/元件可在不脱离本发明的启示的情况下被称为第一特征/元件。

[0078] 如在本文的说明书及权利要求中所使用的,包括如在示例中所使用且除非另外明确地指出,所有数值可当作有前置词“约”或“近似地”,即使该术语未明确出现。词语“约”或“近似地”可在描述量值和/或位置时使用,以指示所描述的值和/或位置在值和/或位置的合理预期范围内。例如,数值可具有一值,其为所陈述的值(或值范围)的+/-0.1%、所陈述的值(或值范围)的+/-1%、所陈述的值(或值范围)的+/-2%、所陈述的值(或值范围)的+/-5%、所陈述的值(或值范围)的+/-10%等。本文中所述的任何数值范围旨在包括被涵盖在其中的所有子范围。

[0079] 如本文所使用的,术语“微型物体(micro-object, 显微样品)”可涵盖以下中的一个或多个:无生命微型物体,诸如微粒;微珠(例如,聚苯乙烯珠、Luminex<sup>TM</sup>珠等);磁性珠;微棒;微丝;量子点等;诸如细胞的生物微型物体(例如,胚胎、卵母细胞、精子细胞、从组织分离的细胞、真核细胞、原生生物细胞、动物细胞、哺乳动物细胞、人类细胞、免疫细胞、杂交瘤、培养后细胞、来自细胞株的细胞、癌细胞、感染细胞、转染和/或转化细胞、报告细胞、原核细胞等);生物细胞器;囊泡或复合物(complexes);合成囊泡;脂质体(例如,合成的或从膜制备衍生的);脂质纳米筏(nanorraft)(如Ritchie等人(2009)的“磷脂双层纳米圆盘中重建膜蛋白(Reconstitution of Membrane Proteins in Phospholipid Bilayer Nanodiscs)”,《酶学方法》(Methods Enzymol),464:211-231中所描述)等;或无生命微型物体与生物微型物体(例如,附着于细胞的微珠、脂质体涂布的微珠、脂质体涂布的磁性珠等)的组合。珠可进一步具有共价或非共价附接的其他部分/分子,诸如荧光标记、蛋白质、小分子信号传导部分、抗原,或能够用于分析的化学/生物质。

[0080] 如本文所使用的,术语“细胞”是指生物细胞,其可为植物细胞、动物细胞(例如,哺乳动物细胞)、细菌细胞、真菌细胞等。哺乳动物细胞可例如来自人类、小鼠、大鼠、马、山羊、绵羊、牛、灵长类动物等。

[0081] 如本文所使用的,术语“维持一个或多个细胞”是指提供包括流体组分及气态组分两者的环境,这些组分提供保持细胞活性和/或扩增所必要的条件。

[0082] 如本文所使用的,当提及细胞时,术语“扩增”是指细胞数量增加。

[0083] 如本文所使用的,“输入/输出尖端”是指机械递送装置,其尺寸被设定为装配在细胞培养板的一个或多个井孔内并沉积/抽出物质和/或培养基。输入/输出尖端可以包括例如针、引脚或具有能够粘附至位于细胞培养板内或旨在用于细胞培养板的材料和/或培养基的表面的类似结构。输入/输出尖端可进一步包括例如中空递送管,该中空递送管的内径足够大以允许位于细胞培养板内或旨在用于细胞培养板的材料和/或培养基通过。在一些实施例中,输入/输出尖端可由金属或陶瓷材料制成。在一些实施例中,输入/输出尖端可由聚合物(例如,塑料)制成。例如,输入/输出尖端可包括塑料导管,其可用或可不用外部套管来加强。在其他实施例中,输入/输出尖端可为插管或针。输入/输出尖端可为与正在转移的材料兼容的任何类型的材料。输入/输出尖端可适用于高压蒸气灭菌或其可为用完即可丢弃的。

[0084] 如本文所使用的,“微流体装置”为一种装置,其包括:被构造成保持流体的一个或多个离散微流体电路,每个电路包括互连的电路元件,这些电路元件包括但不限于一个或多个区域、一个或多个腔室、一个或多个通道和/或一个或多个围栏(pen);以及至少两个端

口,上述端口被构造成允许流体(及可选地悬浮于流体中的微型物体)流动到微流体装置中和/或流动到微流体装置外。通常,微流体装置的微流体电路将保持以下体积的流体:小于约1mL,例如,小于约750μL、500μL、250μL、200μL、150μL、100μL、75μL、50μL、25μL、20μL、15μL、10μL、9μL、8μL、7μL、6μL或5μL(或约2μL至5μL、2μL至10μL、2μL至15μL、2μL至20μL、5μL至20μL、5μL至30μL、5μL至40μL、5μL至50μL、10μL至50μL、10μL至75μL、10μL至100μL、20μL至100μL、20μL至150μL、20μL至200μL、50μL至200μL、50μL至250μL或50μL至300μL)。

[0085] 如本文所使用的,“纳米流体装置”为具有微流体电路的一种类型的微流体装置,该微流体电路容纳被构造成保持以下体积的流体的至少一个电路元件:小于约1μL,例如,小于约750nL、500nL、250nL、200nL、150nL、100nL、75nL、50nL、25nL、20nL、15nL、10nL、9nL、8nL、7nL、6nL、5nL、4nL、3nL、2nL、1nL或更少(或约100pL至1nL、100pL至2nL、100pL至5nL、250pL至2nL、250pL至5nL、250pL至10nL、500pL至5nL、500pL至10nL、500pL至15nL、750pL至10nL、750pL至15nL、750pL至20nL、1nL至10nL、1nL至15nL、1nL至20nL、1nL至25nL或1nL至50nL)。

[0086] 如这里所使用的,本发明的详细说明中的附图标记不仅是指具体实施例,而且为清楚及易于审查本发明主题的整个范围而使用。每个元件的具体实施例在多个附图中示出且使用相同附图标记,但此类用途绝非旨在将本发明主题的广度限制于单个实施例。

[0087] 本文公开了培养器及使用培养器的方法,这些培养器及使用培养器的方法改进对在培养器的壳体内的内部腔室中的细胞培养板的可进入性,同时也最小化污染培养器的内部腔室的机会。相比于需要打开摆动盖或门以便进入培养器的内部腔室的现有培养器,本文所描述的培养器可通过机器人臂或其他工具(诸如,输入/输出尖端或其他取样装置)而更容易地进入。没有将培养器的内部腔室暴露至外部环境的摆动盖或门可极大地减少污染培养器的机会。

[0088] 培养器可包括一壳体,该壳体具有被构造成支撑具有多个井孔的细胞培养板的内部腔室。壳体可包括被构造成允许进入井孔的多个开口。培养器可包括被构造成密封壳体中的多个开口的密封元件。密封元件可包括对应于壳体中的多个开口的至少一子集的多个第一开口。

[0089] 壳体。培养器100包括壳体102。壳体102包括底座104及盖106、206(参见图1A至图1B中的一个示例及图16和图5C至图5E中的其他示例)。底座104及盖106、206限定培养器100的内部腔室110。在一些实施例中,底座104、盖106、206及前板156可以限定培养器100的内部腔室110。在一些实施例中,底座104可以由具有高热导率和低热容的刚性材料形成。一些合适的材料可以包括铝、黄铜、陶瓷或其他含铜合金。由于铜含量所赋予的抗菌特性,含铜合金特别适用。

[0090] 培养器100可进一步包括联接到壳体的隔离材料(参见例如图7至图8中的隔离面板170)。隔离材料可附接至壳体的一个或多个外表面。各种塑料可用以形成隔离面板,这些隔离面板可以采取可拆卸方式或永久地联接到底座104的外壁或可被用作盖而进行制造。例如,一类合适的隔离塑料可为无定形热塑性聚醚酰亚胺,其可从广泛的配方中获得,且可以商品名为ULTEM<sup>TM</sup>(SABIC)购得。可形成隔离面板以并入一个或多个凹部,其中凹部包括进一步使壳体隔离的空气。在一些实施例中,隔离面板可为约1mm、2mm、3mm、4mm、5mm、6mm、7mm、8mm、9mm或约10mm厚。隔离面板可被制造成在面板的外表面与其所附接至的壳体的外

表面之间产生凹部。例如，附接至壳体102的底座104的隔离面板可被制造成使其内表面中空，从而远离底座102的外表面约1mm、2mm、3mm、4mm、5mm、6mm、7mm、8mm、9mm、10mm或约11mm来安置隔离面板的内表面，除了面板170附接至底座104的情况以外。这可在底座104的侧面处产生约1mm、2mm、3mm、4mm、5mm、6mm、7mm、8mm、9mm、10mm或约11mm厚的空气凹穴(pocket)。隔离面板可适于高压蒸气灭菌或可在高压蒸气灭菌之前从壳体移除。

[0091] 盖。盖106、206可包括在壳体102外部的外表面及在壳体102内的内表面(参见图1A至图1B中的一个示例及图16中的另一示例)。盖106、206可为盖组件108的一部分(参见图3A至图3C中的一个示例)。盖106、206的内表面可包括一个或多个凹部124。盖106、206中的凹部124可被构造成容纳盖组件108的(多个)部分，诸如印刷电路板(PCB)132、232和/或间隔件134，其中的每个在下文另外加以详细描述。在一些情况下，凹部124可被构造成引导气体流动和/或提供隔离。在一些实施例中，内表面可包括一个或多个凹部，其可大体上包围开口212的群组213(参见图5B中的一个示例)。每个群组213可包括多个开口212中的两个或更多个(例如，3个、4个、6个等)开口212。开口212的群组213可在密封元件116、216处于闭合位置时改进形成于盖206与密封元件116、216之间的密封。例如，密封元件116、216中的开口118、218可通过群组213的开口212之间的空间封闭。群组213左侧的开口212可形成开口的第一子集，而群组213右侧的开口212可形成开口的第二子集。在一些实施例中，盖106、206的凹部可用密封材料和/或隔离材料密封。密封材料可被构造成防止壳体内的空气填充一个或多个凹部。因此，盖106、206可包括充有气体或大体上缺乏气体的多个凹穴(例如，凹穴可包括真空或亚大气压(sub-atmospheric pressure))。在一些实施例中，密封材料可包括粘附至盖106、206的内表面的粘着层。粘着层可包括隔离材料。在一些实施例中，盖106、206由诸如聚合物或塑料的刚性隔离材料制成。在其他实施例中，盖106、206由具有高热导率及低热容的刚性材料(例如，铝、铜、黄铜、其他含铜合金或陶瓷)制成。如上所述，可制成盖的一种合适类别的塑料为聚醚酰亚胺(例如，ULTEM<sup>TM</sup>)。盖可由在使用之后能够被高压蒸气灭菌的材料制成。

[0092] 盖106、206可包括被构造成将盖106密封地连接至底座104的一个或多个连接器。该一个或多个连接器的示例包括磁体、柔性凸片、柔性夹片或类似结构。在一个示例中，盖包括柔性凸片215，该柔性凸片215可被构造成与引脚215b接合，以将盖206紧固至底座(参见图5C至图5E中的一个示例)。底座104与盖106之间的密封不一定为气密式。

[0093] 在一些实施例中，盖可包括外表面207(参见图5A中的一个示例)，该外表面207包括诸如“上拉以移除”的指令的标记207a。盖206亦可包括对压缩凸片215的指令215c，诸如“推动以安装”。标记207a及指令215c可被着色、被蚀刻或被调试为通过电脑成像程序成为机器可读的。

[0094] 盖106及相关联的盖组件108可包括壳体102中的多个开口112，其提供通向细胞培养板114的井孔120的入口。

[0095] 盖组件。培养器100的盖组件108可包括印刷电路板(PCB)132、232(参见图3B、图3F、图4B及图5H中的各种示例)。PCB132可为培养器100的盖106的部分或可被联接到培养器100的盖106。在另一示例中，PCB132可被定位在壳体与密封元件216之间。例如，PCB132可位于密封元件116与壳体102的顶部(诸如，盖106)的内表面之间。可替代地，PCB232可接近(例如，邻近)壳体102的顶部(例如，盖206)定位，其中密封元件穿插在PCB232与壳体102

的顶部之间(参见图3E至图3F中的示例)。PCB132、232可具有直接接触密封元件116、216和/或间隔件134的大体上平坦表面的大体上平坦表面。PCB132、232可包括多个开口138、238,其与盖106、206的多个开口112、212对齐以提供壳体102的开口。在一些实施例中,PCB132、232包括在PCB132、232上的一个或多个传感器。该一个或多个传感器可选自由以下组成的群组:温度传感器、湿度传感器、氧气传感器及二氧化碳传感器。在其他实施例中,PCB132、232可包括电阻式加热元件,如下文更详细地描述的。电阻式加热元件可位于PCB132、232的面向壳体102和/或细胞培养板114的内部腔室110的侧面上。可替代地,电阻式加热元件可内部定位于PCB132、232中。PCB132、232可包括多层构造。多层构造可在内部包括电阻式加热元件,以使得电阻式加热元件不会暴露至PCB132、232外部的培养器环境。PCB132、232的多层构造可提高PCB132、232的硬度且随后改进密封元件116、2116与PCB132、232之间的密封。当一个或多个传感器和/或电阻式加热元件包括于PCB132、232中时,这些元件中的每个被定位成使得每个元件不会干扰PCB132、232中的开口138、238。在一些实施例中,盖组件108可从培养器移除。在一些实施例中,PCB可被设计为在每次使用之后为用完即可丢弃的。PCB132、232可经由连接器136连接至控制器174(参见图17中的一个示例)和/或其他部件。

[0096] 在一些实施例中,培养器100可包括作为盖组件108的部分的间隔件134(一些示例性实施例在图2C及图3C中示出)。间隔件134可被构造成在密封元件116、216在打开与闭合位置之间移动时减少密封元件116、216与PCB132、232之间的摩擦。间隔件134可具有多个开口142。间隔件134上的多个开口142可与盖106、206的多个开口112、212对齐,从而提供壳体102的开口。间隔件134上的多个开口142可与PCB132、232上的多个开口138、238对齐。在各个实施例中,间隔件134上的多个开口142与盖106、206的多个开口112、212对齐且与PCB132、232上的多个开口138、238对齐。间隔件134可位于PCB132、232与密封元件116、216之间。间隔件134可被构造成在密封元件116、216在闭合位置与任何可能的打开位置之间移动时与密封元件116、216接合。间隔件134可由诸如橡胶、硅树脂或可减少密封元件116、216与PCB132、232之间的摩擦的其他聚合材料的可压缩材料制成。在一些实施例中,间隔件134可以可拆卸地组装,以使得其可在两次使用之间被高压蒸气灭菌。在其他实施例中,间隔件134在每次使用之后为用完即可丢弃的。

[0097] 在一些实施例中,从盖组件108省略间隔件134。在一些实施例中,PCB132、232的外表面可通过气相沉积用Parylene<sup>TM</sup>涂布,其可保护PCB免于因密封元件的移动引起的磨损。可在PCB上使用其他类型的涂层,诸如减少密封元件116、216与PCB132、232之间的摩擦的胺基甲酸乙酯基涂层及其他化学品、材料及聚合物。

[0098] 壳体中的开口。壳体102中由盖106、206中的开口112、212(一些示例性实施例在图1A至图1B及图5A至图5E中示出)及相关联的盖组件108(其可包括PCB132、232及可选的间隔件134)的开口(138及可选的142)提供的开口的数量可与细胞培养板114中的井孔120的数量相同。盖106、206、PCB132、232及可选的间隔件134的开口(112、212、138、238、142)可与壳体102内的细胞培养板114中的井孔120对齐。在一些其他实施例中,壳体102中的开口的数量可与细胞培养板114中的井孔120的数量不同。当一种以上类型的细胞培养板114用在培养器100中时,这是可采用的,而且改变壳体102的元件以具有较少开口不是操作者所希望的。

[0099] 在一些实施例中，壳体102可具有96个开口。在其他实施例中，壳体102可具有384个开口。在一些实施例中，开口的数量可小于96或可多于或小于384。在一些实施例中，壳体102可具有24个或更少(例如，12个或6个)开口。在其他实施例中，壳体102可具有6个或更少个开口。

[0100] 底座。底座104可被构造为具有形成壳体102的内部腔室110的部分或全部的中空区域(图1B中所示的一个示例及图10A及图17A中所示的其他示例)。底座104可包括底部及四个壁。四个壁可限定形成壳体102的内部腔室110的部分或全部的中空区域。在一些实施例中，四个壁中的一个具有比其他三个壁高度低的高度。在一些实施例中，四个壁中的三个壁的高度是相同的。底座104可由具有高热导率及低热容的刚性材料制成，且可为上述合适的材料中的任一者。在一个实施例中，底座104由黄铜或其他含铜合金制成。底座104可如上所述附接有隔离面板，且可在组装时或在部分或完全拆卸后被高压蒸气灭菌。

[0101] 在一些实施例中，底座104及盖106由相同材料形成。在其他实施例中，底座104及盖106由不同材料形成。

[0102] 密封元件。本文所描述的培养器100包括密封元件116(一个示例示出于图1B中)及密封元件216(一个示例示出于图5F至图5G中)。密封元件116、216可位于壳体102的内部腔室110之内。例如，密封元件116、216可被构造成位于细胞培养板114与培养器100的盖106、206之间。密封元件116、216可被构造成阻塞培养器100的盖106、206中的开口112、212，这些开口提供通向壳体102内部的细胞培养板114的井孔120的入口。例如，密封元件116、216可被构造成阻塞、封闭或阻碍在细胞培养板114中的井孔120与盖106、206中的开口112、212之间的多条路径。密封元件116、216可包括一个或更多个开口118、218，这些开口可各自对应于壳体102中的多个开口的部分或所有。可通过定位密封元件116、216以使得壳体102中的多个开口(112、212、138、238及可选的142)中的一个或多个与密封元件116、216中的一个或多个开口118、218对齐来提供通向壳体102的内部腔室110及其内的细胞培养板114(若存在)的入口。

[0103] 密封元件116、216可由包括金属或塑料的多种材料制成。合适的金属及塑料的示例包括铝、黄铜及诸如ULTEM、PEEK、铁氟龙(Teflon)等的聚合物。使用金属密封元件可提高热传递且减少在密封元件上形成或聚集冷凝物的可能性。在一些实施例中，密封元件116、216由铝或黄铜所制成，廉价替代方案使得密封元件116、216能够为用完即可丢弃的或能够适用于高压蒸气灭菌。在其他实施例中，可使用塑料材料，其亦可以允许用完即可丢弃或耐受高压蒸气灭菌。

[0104] 密封元件116、216可在闭合位置与打开位置之间移动，在闭合位置中，密封元件116、216覆盖壳体102中的多个开口(112、212、138、238及可选的142)；在打开位置中，密封元件116、216的多个开口118、218与壳体102中的多个开口(112、212、138、238及可选的142)的至少一部分对齐。密封元件116、216中的多个开口118、218可被构造成与壳体102内的细胞培养板114中的多个井孔120对齐。

[0105] 在一些实施例中，密封元件116、216中的多个第一开口118、218可与壳体102中的多个开口(112、212、138、238及可选的142)的数量相同。在其他实施例中，密封元件116、216中的多个第一开口118、218的数量可小于壳体102中的多个开口(112、212、138、238及可选的142)。在一些实施例中，密封元件116、216的多个第一开口中的开口的数量为壳体102中

的开口(112、212、138、238及可选的142)的数量的二分之一、三分之一、四分之一、六分之一、十二分之一或更少。

[0106] 图5C至图5E示出壳体102中的开口212a、212b(包括238和可选的142)的第一子集和第二子集,当密封元件116、216处于第一打开位置和第二打开位置时,上述开口可以分别提供通向位于壳体102内的细胞培养板114的入口。图5C示出密封元件216处于闭合位置,使得盖206的开口212为封闭的。图5D示出密封元件216处于第一打开位置,使得密封元件216中的多个第一开口218(未示出)与盖206的数排开口212a对齐,导致数排开口212a打开,同时数排开口212b封闭。图5E示出密封元件216处于第二打开位置,使得密封元件218中的多个第一开口218(未示出)与盖206的数排开口212b对齐,导致数排开口212b打开,同时盖206的数排开口212a封闭。

[0107] 在一些实施例中,密封元件116、216可进一步具有与多个第一开口118、218不同的多个第二开口118、218。例如,多个第二开口118、218可处于与多个第一开口118、218在物理上不同的位置。例如,多个第一开口及多个第二开口118、218可为壳体102中的多个开口(112、212、138、238及可选的142)的子集,例如,多个第一开口和/或多个第二开口中的开口的数量可少于壳体102中的开口的数量。在一些实施例中,密封元件116、216中的多个第一开口和/或多个第二开口118、218中的开口的数量为壳体102中的开口(112、212、138、238及可选的142)的数量的二分之一、三分之一、四分之一、六分之一、十二分之一或更少。

[0108] 在一些实施例中,密封元件116、216可进一步具有与多个第一开口和/或多个第二不同的多个第三开口118、218。例如,多个第三开口118、218可处于与多个第一开口和/或多个第二开口118、218在物理上不同的位置。在一些实施例中,密封元件116、216中的多个第三开口118、218的开口的数量为壳体102中的开口(112、212、138、238及可选的142)的数量的二分之一、三分之一、四分之一、六分之一、十二分之一或更少。在一些实施例中,密封元件116、216中的多个第一开口、多个第二开口和/或多个第三开口118、218的开口的数量为壳体102中的开口(112、212、138、238及可选的142)的数量的二分之一、三分之一、四分之一、六分之一、十二分之一或更少。

[0109] 当密封元件116、216在其中密封元件116、216覆盖壳体102中的多个开口(112、212、138、238及可选的142)的闭合位置至第一打开位置之间移动时,则密封元件116、216的多个第一开口118、218与壳体102中的多个开口(112、212、138、238及可选的142)的第一子集对齐,且壳体102中的并不在第一子集中的所有其他开口为封闭的。当密封元件116、216具有多个第二开口118、218时,密封元件116、216可从闭合位置或第一打开位置进一步移动至第二打开位置,其中密封元件116、216的多个第二开口118、218与壳体102中的多个开口(112、212、138、238及可选的142)的第二子集对齐,且壳体102中的并不在第二子集中的所有其他开口为封闭的。当密封元件116、216具有多个第三(或另外的)开口118、218时,密封元件116、216可从闭合位置、第一打开位置或第二打开位置移动至第三(或另外的)打开位置,其中密封元件116、216的多个第三(或另外的)开口118、218与壳体102中的多个开口(112、212、138、238及可选的142)的第三(或另外的)子集对齐,且壳体102中的并不在第三(或另外的)子集中的所有其他开口为封闭的。壳体102中通过将密封元件116、216移动至第一、第二、第三或另外的打开位置而打开的开口(112、212、138、238及可选的142)的子集可与壳体102中通过将密封元件116、216移动至其他打开位置中的一者或全部而打开的开口

(112、212、138、238及可选的 142)的子集为非重叠的。

[0110] 壳体及密封元件中的开口的一个或多个尺寸。壳体102(其包括盖106、206中的开口及构成盖组件108的元件中的开口)中的多个开口(112、212、138、238及可选的142)及密封元件116、216中的一个或更多个开口118、218的尺寸可被设定为允许输入/输出尖端进入细胞培养板114中的各个井孔120。在一些情况下,开口的尺寸可被设定为对应于细胞培养板114中的井孔120的尺寸及形状。在其他实施例中,壳体102中的一个或更多个开口(112、212、138、238及可选的142)及密封元件116、216的开口118、218的尺寸可被设定为恰好足够大,以准许输入/输出尖端进入细胞培养板 114中的各个井孔120,而不必与井孔120的尺寸或形状相同。例如,开口可为八边形而井孔120可为圆形,或开口可稍微小于井孔120,同时仍准许输入/输出尖端进入井孔120。在一些实施例中,开口(112、212、118、218、138、238及可选的142)的尺寸可被设定为限制培养器100的内部腔室110 中的气相穿过开口到达培养器100的外部。

[0111] 在各个实施例中,壳体102和/或密封元件116中的一个或更多个开口 (112、212、118、218、138、238及可选的142)可独立地具有以下直径:约1.0mm、1.1mm、1.2mm、1.3mm、1.4mm、1.5mm、1.6mm、1.7mm、1.8mm、1.9mm、2.0mm、2.2mm、2.4mm、2.6mm、2.8mm、3.0mm、3.2mm、3.4mm、3.6mm、3.8mm、4.0mm、4.2mm、4.4mm、4.6mm、4.8mm、5.0mm、5.2mm、5.4mm、5.6mm、5.8mm、6.0mm、6.2mm、6.4mm、6.6mm、6.8mm、7.0mm、7.2mm、7.4mm、7.6mm、7.8mm、8.0mm、8.2mm、8.4mm、8.6mm、8.8mm、9.0mm、9.2mm、9.4mm、9.6mm、9.8mm、或约10.0mm。在一些实施例中,壳体102和/或密封元件116、216中的一个或更多个开口可独立地具有约 1mm 至约10mm的直径。在一些实施例中,壳体102和/或密封元件116、216中的一个或更多个开口可独立地具有约1mm至约5mm的直径。在一些实施例中,壳体102和/或密封元件116、216中的一个或更多个开口可独立地具有约1.5mm至约4.5mm的直径。在一些实施例中,壳体102 和/或密封元件116、216中的一个或更多个开口可独立地具有约1.7mm至约4.0mm 的直径。在一些实施例中,壳体102和/或密封元件116、216中的一个或更多个开口可独立地具有约1.7mm至约1.8mm的直径。在一些实施例中,壳体102和/或密封元件116、216中的一个或更多个开口可独立地具有小于约 10mm且大于约1mm的直径。在一些实施例中,壳体102和/或密封元件116、216中的一个或更多个开口可独立地具有小于约5mm且大于约1mm的直径。在一些实施例中,壳体102和/或密封元件116、216中的一个或更多个开口可独立地具有小于约4mm且大于约1mm的直径。在一些实施例中,壳体102和/或密封元件116、216中的一个或更多个开口可独立地具有小于约3mm且大于约1mm的直径。在一些实施例中,壳体102和/或密封元件 116、216中的一个或更多个开口可独立地具有小于约2mm且大于约1mm 的直径。

[0112] 壳体102和/或密封元件116中的一个或更多个开口 (112、212、118、218、138、238及可选的142) 中的每个的直径可基于培养器100及用于培养器100的细胞培养板114的工艺条件及特性来选择。培养器100的工艺条件及特性的示例包括:开口(112、212、118、218、138、238及可选的142) 的尺寸及数量、穿过开口的所需蒸气流动速率、包括井孔120的数量的细胞培养板114构造、用于培养器100的内部腔室110的所需正压力操作范围、吹送气体组成等。例如,当具有96个井孔120的细胞培养板114用于培养器100时,壳体102和/或密封元件116、216中的开口(112、212、118、218、138、238及可选的142)的尺寸可各自被设定为具有约1.5mm至约 4mm、约1.7mm至约4mm或约1.726mm至约4mm的直径。例如,当具有 384个井

孔120的细胞培养板114用于培养器100时,壳体102和/或密封元件116、216中的开口(112、212、118、218、138、238及可选的142)的尺寸可各自被设定为具有约1.5mm至约2.5mm、约1.7mm至约2.0mm或约1.726mm至约1.8mm的直径。

[0113] 壳体102中的多个开口(112、212、138、238及可选的142)可具有与密封元件116、216中的一个或更多个开口118、218的直径尺寸相同的直径尺寸。壳体102中的多个开口(112、212、138、238及可选的142)及密封元件116、216中的一个或更多个开口118、218可包括多种不同尺寸的开口。壳体102和/或密封元件116、216的一个或更多个开口的第一子集可具有第一尺寸。壳体102和/或密封元件116、216的一个或更多个开口的第二子集可具有第二尺寸。在一些情况下,壳体102和/或密封元件116、216的一个或更多个开口的第三子集可具有第三尺寸。第一尺寸、第二尺寸及第三尺寸可以不同。在一些实施例中,壳体102的开口(112、212、138、238及可选的142)的尺寸为第一尺寸,且密封元件116、216的开口118、218的尺寸为第二尺寸,其中只要输入/输出尖端可进入,第二尺寸与第一尺寸不同。

[0114] 在密封元件116、216与培养器100中的其他结构之间的密封不必为气密式。密封可被构造成允许一些气流从内部腔室110穿过开口(112、212、138、238及可选的142)至培养器100的外部。例如,可提供加压气体源以向内部腔室110提供吹送气体。吹送气体的小气流可穿过壳体102的内部腔室110且穿过盖106、206中的开口112、212离开,而密封元件116、216处于闭合位置以密封盖106、206中的开口112、212。在一些实施例中,可在内部腔室110内维持小正压力以防止或最小化污染内部腔室110中的环境的几率。在一些实施例中,密封元件116、216被构造成与壳体102中的多个开口(112、212、138、238及可选的142)形成密封,该密封允许壳体102在气体从加压气体源流入内部腔室110中时将内部腔室110中的压力维持在高于环境压力约0.0005psi至约0.01000psi之间。

[0115] 壳体的内部腔室。可改变内部腔室110的体积以容纳具有所需尺寸的细胞培养板114。在一些实施例中,内部腔室110具有约50cm<sup>3</sup>至约300cm<sup>3</sup>的体积。在一些实施例中,内部腔室110具有约100cm<sup>3</sup>至约500cm<sup>3</sup>的体积。在一些实施例中,内部腔室110具有约200cm<sup>3</sup>至约750cm<sup>3</sup>的体积。在一些实施例中,内部腔室110具有约400cm<sup>3</sup>至约1,000cm<sup>3</sup>的体积。在一些实施例中,内部腔室110具有约500cm<sup>3</sup>至约1500cm<sup>3</sup>的体积。在一些实施例中,内部腔室110具有约750cm<sup>3</sup>至约2000cm<sup>3</sup>的体积。

[0116] 如本文所描述的培养器100可将尺寸变化的细胞培养板容纳在壳体102内。在一些实施例中,细胞培养板114为96井孔板。96井孔板可具有8井孔×12井孔构造。在一些实施例中,细胞培养板114为384井孔板。在一些实施例中,细胞培养板114可具有少于96个的井孔。例如,可使用具有12个或更少井孔的细胞培养板114。在一些实施例中,细胞培养板114具有6个或更少井孔。对于培养板中的井孔中的每个井孔而言,细胞培养板可具有包括U形底部、V形底部的圆形底部或扁平形底部。

[0117] 密封元件致动器。培养器100可包括密封元件致动器144(一示例示出于图6A至图6B中且另一示例示出于图14及图16中)。密封元件致动器144可被构造成使密封元件在打开位置与闭合位置之间移动。密封元件致动器144可包括马达或旋转螺线管或类似致动器。例如,在一些情况下可使用步进马达。步进马达可(例如)以0.5Hz的频率操作。可替代地,可使用以60hz频率操作的旋转螺线管。

[0118] 在一些实施例中,致动器144可被构造成使密封元件116/216在闭合位置与打开位

置之间移动。在一些实施例中，致动器144可被构造成使密封元件116、216在闭合位置与多个打开位置之间移动。例如，致动器144可被构造成使密封元件116、216在闭合位置与第一打开位置及第二打开位置之间移动。在一些实施例中，致动器144可进一步被构造成将密封元件116、216移动至第三(或另外的)打开位置。致动器144可被构造成使密封元件116、216在第一打开位置与闭合位置之间移动。致动器144可接着被构造成使密封元件116、216在第二打开位置与闭合位置之间移动。致动器144可进一步被构造成使密封元件116、216在第三打开位置与闭合位置之间移动。

[0119] 培养器100可被构造成维持在壳体102的内部腔室110内的所选择的内部温度、湿度及气体含量。培养器100可包括控制器174(一示例示出于图18中)，其被构造成维持壳体102的内部腔室110内的所选择的内部温度、湿度及气体含量。可选择壳体102的内部腔室110内的内部温度、湿度及气体含量以维持培养器100内的物质。在一些实施例中，可将温度维持在约4℃至约40℃的范围内。在一些实施例中，可将温度维持在约4℃至约39℃之间、约15℃至约39℃之间、约20℃至约38℃之间、约25℃至约38℃之间或约30℃至约38℃之间。在一些实施例中，将相对湿度维持在高于约60%、70%、80%或高于约90%。在一些实施例中，将相对湿度维持在约70%、75%、80%、85%、90%或约95%。在一些实施例中，将二氧化碳含量维持在约1%、2%、3%、4%或约5%。

[0120] 在一些实施例中，培养器100可包括温度控制器174(一示例示出于图18中)，其被构造成将内部腔室110内的温度维持在所需范围内(图2B、图3B、图4B)。培养器100可包括与壳体102的底部(诸如，底座104)接合的第一加热/冷却装置。可替代地，第一加热/冷却装置可与导热层接合，所述导热层与培养器100的壳体102直接或间接接触。第一加热/冷却装置可向导热层提供加热或冷却。导热层可向壳体102的一部分提供加热或冷却。导热层可由如上文所讨论的导热材料(例如，铝、铜、黄铜、其他含铜合金或陶瓷)制成。使用导热层可改进向壳体102的热传递的均一性。第一加热/冷却装置可通过温度控制器174控制。加热/冷却装置的示例包括：电阻式加热器、被构造成循环热交换流体的流体线圈、一个或多个帕耳帖装置等。在一些实施例中，流体线圈包括在其外部上的入口端口以准许流体进入，以便通过帕耳帖装置冷却/加热。在具有流体线圈的一些实施例中，加热/冷却装置为与底座104分离的组件。在加热/冷却装置可与底座分离的实施例中，可以拆卸以准许高压蒸气灭菌。在其他实施例中，第一加热/冷却装置可与壳体102一体成型。例如，流体线圈可与壳体102的底座104一体成型。温度控制器174可包括或接收来自一个或多个温度传感器的输入。温度传感器可附接至PCB132、232、壳体102的一部分(例如，底座104)和/或第一加热/冷却装置。温度传感器的示例包括热敏电阻和/或集成电路。集成电路可具有较低电子噪声及在不需要校准的情况下精确度为+/-0.25℃。

[0121] 第一加热/冷却装置可直接接触(或间接提供热传递至)壳体102的底部(诸如底座104)的外表面。在一些实施例中，第一加热/冷却装置与壳体102的底部的外表面的至少约75%接触。在一些实施例中，第一加热/冷却装置与壳体102的底部的外表面的至少约80%接触。在一些实施例中，第一加热/冷却装置与壳体102的底部的外表面的至少约85%接触。在一些实施例中，第一加热/冷却装置与壳体102的底部的外表面的至少约90%接触。在一些实施例中，第一加热/冷却装置与壳体102的底部的外表面的至少约95%接触。在一些实施例中，第一加热/冷却装置可将壳体102的内部腔室110中的温度维持在约4℃至约40℃、

约4°C至约39°C、约4°C至约38°C或约4°C至约37°C的范围内。在一些实施例中，可将温度维持在约10°C至约37°C之间、约15°C至约39°C之间、约20°C至约38°C之间、约25°C至约38°C之间、约30°C至约38°C之间。在其他实施例中，第一加热/冷却装置可将壳体102的内部腔室110中的温度维持在约4°C、5°C、6°C、7°C、8°C、9°C、10°C、11°C、12°C、13°C、14°C、15°C、16°C、17°C、18°C、19°C、20°C、21°C、22°C、23°C、24°C、25°C、26°C、27°C、28°C、29°C、30°C、31°C、32°C、33°C、34°C、35°C、36°C、37°C、38°C、39°C或40°C。在一些实施例中，将壳体的内部腔室110维持在约37°C。

[0122] 本文所描述的培养器100可包括与壳体102的顶部(诸如盖106、206或盖组件108或PCB132、232的一部分)接合的第二加热/冷却装置。第二加热/冷却装置可在壳体102内。加热/冷却装置的示例包括：电阻式加热器、被构造成使热交换流体循环的流体线圈、及一个或多个帕耳帖装置等。在一些实施例中，第二加热/冷却装置可为电阻式加热器。在一些实施例中，第二加热/冷却装置为PCB132、232的部分，其与壳体102的顶部(诸如盖106、206)接合。第二加热/冷却装置可由温度控制器174控制(图18)。第二加热/冷却装置包括与壳体102中的多个开口(112、212、138、238及可选的142)对齐的多个开口138、238。第二加热/冷却装置可包括为PCB132、232的一部分的电阻式加热元件。电阻式加热元件140可位于PCB132、232的面向壳体102的内部腔室110和/或细胞培养板114的侧面上(图4B)或位于PCB132、232的内部。在一些实施例中，第二加热/冷却装置可将温度维持在约4°C至约40°C、约4°C至约39°C、约4°C至约38°C或约4°C至约37°C的范围内。在一些实施例中，可将温度维持在约10°C至约37°C之间、约15°C至约39°C之间、约20°C至约38°C之间、约25°C至约38°C之间或约30°C至约38°C之间。在各个实施例中，第二加热/冷却装置可将温度维持在高于第一加热/冷却装置0.1°C、0.2°C、0.3°C、0.4°C、0.5°C、0.6°C、0.7°C、0.8°C、0.9°C、1.0°C、1.1°C、1.2°C、1.3°C、1.4°C、1.5°C、1.7°C、1.9°C、2.0°C、2.3°C、2.5°C、2.7°C、2.9°C、3.0°C、3.3°C、3.5°C、3.7°C、3.9°C、4.0°C、4.3°C、4.5°C、4.7°C、4.9°C或5.0°C的温度。当第二加热/冷却装置维持高于通过第一加热/冷却装置维持的温度的温度时，可防止靠近内部腔室110的顶部的冷凝，且从而防止在细胞培养板114上的冷凝。

[0123] 细胞培养板支撑件。本文中公开的培养器100可包括用于细胞培养板114、224的支撑件122、222(示例示出于图1B、图7至图8中及图10A至图10B中)。细胞培养板支撑件122、222可被构造成相对于壳体102从壳体102内的位置可滑动地移动至壳体102的内部腔室110的外部的位置。所示出的支撑件122、222具有T形，但也可使用其他形状来支撑细胞培养板114。用于细胞培养板114的支撑件122、222可直接附接至培养器100上的入口门154，或者经由一个或多个中间结构或部分(诸如，偏置连接件255)接合(图11A至图11C)。培养板支撑件122、222可由塑料制成。在一些实施例中，培养板支撑件122、222可由金属制成，在一个非限制性示例中该金属可为黄铜。支撑件可进一步包括位于用于细胞培养板114的支撑件222上的远端唇部223(参见图17A至图17B中的一个示例)。

[0124] 在一些实施例中，用于细胞培养板114的支撑件122、222及入口门154、254可形成入口组件168、268(示例示出于图8中及图11A至图11B中)。入口组件168、268可包括与壳体102的一部分可密封地界面相接的前板156、256，如图7至图9及图10A中示出。入口组件168、268可包括在前板与入口门之间的浮动连接件。例如，在前板与入口门之间的偏置连接件255可被构造成向前板提供压缩力以相对于壳体102的一部分密封前板(参见图11A至图

11B中的一个示例)。入口组件可被构造使得细胞培养支撑件122、222将细胞培养板114维持在壳体102内的一高度处,使得引入一种或多种环境气体或吹送气体的通路150A相对于壳体的底部及顶部与细胞培养板114处于相同的高度。(参见以下描述。)保持气体入口的高度与细胞培养板的高度相同提供了最佳化湿度控制、最佳化气体循环并防止细胞培养板上发生冷凝。因此,支撑凹口146可被构成在用于气体150A的通路处将细胞培养支撑件的侧面支撑在相同高度。在一些实施例中,细胞培养板 114的顶部距壳体102的内部腔室110的顶部至少约2mm、3mm、4mm、5mm、6mm、7mm、8mm、9mm、10mm、11mm、12mm、13mm、14mm、15mm、16mm、17mm、18mm、19mm或约20mm。在一些实施例中,细胞培养板支撑件的下表面距壳体102的内部腔室110的底部内表面至少约 0mm、1mm、2mm、3mm、4mm、5mm、6mm、7mm、8mm、9mm或约10mm。

[0125] 入口组件168、268可包括轨道引导件166或导轨266,以准许入口组件168、268滑动打开或关闭,从而准许进入细胞培养板114。轨道引导件 166或导轨266可被构成相对于壳体支撑件160、260上的轨道162、262 滑动。入口组件168、268的移动可通过控制器174(参见图18)引导,该控制器174可被包括为培养器100的一部分。

[0126] 入口组件168、268能够可移动地安装于壳体支撑件160、260上,该壳体支撑件160、260还支撑壳体102。壳体支撑件160可包括轨道162,使得入口组件168可在轨道引导件166上相对于壳体支撑件160上的轨道162 滑动。轨道引导件166可具有各种横截面形状。在一个示例中,轨道引导件可具有平坦表面,该平坦表面具长方形或方形横截面形状,如图8中示出。在一些实施例中,轨道引导件166可具有环形或圆形横截面形状,诸如,图 10B、图11A 及图11B中示出的导轨266。入口门154、254的前板156、256可由类似于上述适于壳体102的材料的金属或塑料制成。在一些实施例中,前板156、256由具有高热导率的材料(例如,铝、铜、黄铜、含铜合金或陶瓷)制成。入口门154、254可由金属或塑料制成,且可具有把手172、272。培养板支撑件可从入口门154、254拆卸,以用于例如通过高压蒸气灭菌进行清洁。前板156、256及入口门154、254还可在组装时或在拆卸时通过高压蒸气灭菌来清洁。

[0127] 入口组件168、268的轨道引导件/导轨可包括一个或多个止挡或接合表面以帮助将入口组件168、268保持在一个或多个离散位置(诸如,打开位置及闭合位置)中。轨道引导件166或导轨266可包括被构成与壳体支撑件160、260的互补结构接合的接合表面以紧固入口组件168、268相对于壳体支撑件160、260的位置。入口组件168、268的位置可对应于入口组件 168、268的打开或闭合位置。在一些实施例中,培养器可包括被构成与入口组件168、268的互补结构机械地、电子地或磁性地接合的门开关。

[0128] 在一些实施例中,用于细胞培养板114的支撑件122可为安装于壳体 102的内表面上或被制造作为壳体102的内表面的一部分的一个或多个内表面或特征。例如,一个或多个突起可从壳体102的侧面朝向内部腔室110 延伸,以将细胞培养板114支撑在内部腔室110 内。在另一示例中,壳体 102的内表面可被切出凹口,以提供用于培养板支撑件122、222的附接至前板156、256(示例示出于图7中)相反的一部分的支承架146、246、247 (示出于图7、图17A及图17B中的示例)。当细胞培养板114放置于壳体102内的支撑件122、222上时,壳体102中的开口(112、212、138、238 及可选的142)可与细胞培养板114中的井孔120对齐。

[0129] 培养器100可包括壳体102中的被构造用于气体进入的至少一个通路 150A(示例示出于图7至图8中)。通路可用以供应吹送气体或其他所选择气体,以维持培养器100内的所需内部环境。在一些实施例中,一个或多个气体进入通路150A可穿过底座104的壁形成。

在一些实施例中，一个或多个气体进入通路150A距壳体102的内部腔室110的顶部至少约2mm、3mm、4mm、5mm、6mm、7mm、8mm、9mm、10mm、11mm、12mm、13mm、14mm、15mm、16mm、17mm、18mm、19mm或20mm。在一些实施例中，一个或多个气体进入通路150A定位于底座的侧面上的一高度处，该高度等于细胞培养板114的被支撑在壳体102内时的侧面的高度。可提供气体，以维持内部腔室110内的正压力。例如，可将内部腔室110的压力维持在高于环境压力约0.0005psi至约0.01000psi之间。清洁室通常使用约0.0072psi或更低的正压力。在一些实施例中，可将内部腔室110的压力维持在高于环境压力约0.0072psi以上。在一些实施例中，可将内部腔室110的压力维持在高于环境压力约0.0072psi以上。在一些情况下，气体的流动速率可小于或约为10公升/小时、9公升/小时、8公升/小时、7公升/小时、6公升/小时、5公升/小时、4公升/小时、3公升/小时、2公升/小时或1公升/小时。流动速率可大于约0.5公升/小时。在一些实施例中，流动速率可为约1公升/小时至约10公升/小时。

[0130] 可调节吹送气体或环境气体，以提供所需湿度以及所需气体混合物。在一些实施例中，调节环境气体以提供高于约50%、60%、70%、75%、80%、85%或高于约90%的相对湿度。在一些实施例中，调节气体以提供约70%、75%、80%、85%、90%或约95%的相对湿度。在一些实施例中，调节环境气体以提供约1%、2%、3%、4%或约5%的二氧化碳含量。

[0131] 在一些实施例中，壳体102的内部腔室110可包括被构造成保持流体的储槽(reservoir, 储存部)，诸如流体储槽。培养器100可包括壳体102中的至少一个流体排放通路150B，其被构造成排干壳体102内的流体储槽或排干壳体102自身(示例示出于图7至图8)。在一些情况下，流体可用以向内部腔室110提供湿度。在一些情况下，流体可用以控制内部腔室110的温度。在一些实施例中，流体排放通路150B可通过底座104的侧壁形成。流体排放通路150B为可密封的。

[0132] 培养器100可包括电连接件152、252，以向密封致动器144供电，加热并冷却壳体102，打开和关闭培养板支撑件122、222，和/或操作PCB132、232的传感器以及其他操作(示例示出于图8中且另一示例示出于图14中)。电连接件152、252可连接至接触底座104的底侧的第一加热/冷却装置、壳体支撑件160、260、壳体102、PCB132、232、密封元件116、216或盖组件108的其他组件。

[0133] 培养器100可包括被构造成支撑壳体102的壳体支撑件160、260(参见图7至图8中的一个示例及图14中的另一示例)。支撑脚164上的一个或多个可调节连接器可被构造成将壳体支撑件160连接至壳体102。

[0134] 本文所描述的培养器可被构造成减少或最小化在壳体内或在培养器的其他部分上形成的冷凝。盖106、206可被设计为最小化在盖的部分上形成的冷凝，同时亦使得盖容易使用高压蒸气灭菌或其他清洁方法来清洁。在一个示例中，盖的下侧可具有填充有泡沫细胞聚合物的一些凹部，这些凹部与盖106、206的开口112、212对齐。在另一示例中，可用诸如类似于Parylene<sup>TM</sup>的疏水性材料的材料和/或用Kapton<sup>TM</sup>片材或胶带来填充凹部的部分。在另一示例中，一些凹部可使用薄金属片密封。在另一示例中，可倒转盖的结构，使得有纹理的侧面面向培养器的外部。在另一示例中，盖106、206的内部表面可被成形为包括额外扁平部分，以改进密封。在一些情况下，PCB132、232可用于将盖加热至略高温度，例如，高达约40°C，以减少盖106、206上的冷凝。在其他情况下，壳体内的正压力可用以增添横跨盖106、206的受控渗漏。盖106、206的内部的轮廓还可以成形为引导和控制形成于盖106、206上的

冷凝物的排放。PCB132、232可进一步包括共形涂层,以减少或最小化冷凝物对PCB132、232的腐蚀。

[0135] 可通过检查图1至图17中的细节来进一步理解如本文所描述的培养器 100。虽然图1至图17示出示例性培养器的各种特征,但应理解,多个附图是仅出于说明的目的且绝非将本发明限制于明确示出的实施例。可如本文整个说明书中所描述的,对培养器100的每个元件进行变型。

[0136] 图1A至图1B分别示出根据一些实施例的培养器100的等轴侧视图及分解等轴侧视图。培养器100包括壳体102,其中壳体102包括底座104及盖106。底座104及盖106可限定具有内部腔室110的壳体102。盖106包括多个开口112。内部腔室110的尺寸被设定为接收细胞培养板114。培养器100包括具有多个开口118的密封元件116,其与密封元件致动器144一起示出。所示出的细胞培养板114包括多个井孔120。所示出的细胞培养板 114具有8×12布置的96个井孔120。盖106的开口112、密封元件116的开口118及细胞培养板114的井孔120可被构造成对齐的。培养器100包括用于细胞培养板114的支撑件122。

[0137] 图2A至图2C分别示出根据一些实施例的培养器100的盖106及盖组件108的俯视图、该盖组件108包括印刷电路板(PCB) 132及可选的间隔件134。图3A至图3C分别示出可在本文所描述的培养器100的实施例中使用的盖106、PCB132及间隔件134的顶侧的分解等轴侧视图。图2A示出盖106的顶侧106A。盖106的开口112延伸穿过盖106的厚度。盖106 还包括切口126,以容纳培养器100的另一部分,诸如印刷电路板132的连接器136。盖106包括连接器开口128,其可用以将盖106可移除地附接至底座104。图2B示出印刷电路板 (PCB) 132及连接器136的俯视图。PCB132 包括开口138。开口138可被构造成与盖106上的开口112对齐。切口130A 可用以将PCB132放置成与盖106对齐,从而允许连接器与连接器开口128 对准以将盖106及PCB132附接至底座104。图2C示出间隔件134的俯视图。开口142可被构造成与盖上的开口112对齐且还与PCB132上的开口 138对齐。间隔件134的切口130B可用以将PCB132放置成与盖106及 PCB132对齐,从而允许连接器与连接器开口128对准,以将盖106、PCB132 及间隔件134附接至底座104。

[0138] 图3D至图3F分别示出可在本文所描述的培养器的实施例中使用的盖 106、密封元件116及印刷电路板132及其相关联的连接器的顶表面的分解等轴侧视图。与图3A至图3C相比,图3D至图3F中示出的构造省略间隔件134且将密封元件116定位在盖106与PCB132之间。将密封元件116定位在盖与PCB132之间可改进整体密封,因为密封元件可在PCB132与盖106 中的每一个之间形成密封。

[0139] 图4A至图4B示出盖106及PCB132的底侧的分解等轴侧视图。在图 4A中,盖106的底侧106B包括环绕盖106的外周的一部分的凹部124。PCB132的上侧132A(图3A) 可被构造成与盖106的底侧106B接合。例如,盖106的凹部124的尺寸和形状可被设定为接收PCB132。当盖106与 PCB132接合时,可对准开口112及138。凹口126的尺寸可被设定为准许当盖106与PCB132接合时装配连接器136。连接器开口128可用于将盖106 对准至底座102。盖106中的开口112具有环绕盖106的底侧106B上的开口的凸环。

[0140] 如图4B中所示,示出了PCB132的底侧132B。当盖106附接至底座 104时,切口130B 可用以对准与盖106接合时的PCB132。控制器174(参见图18) 可控制在PCB132的底表面132B 上制造的加热器140。加热器140 可与PCB132接合或与PCB132一体形成,使得其不会阻碍开

口138。PCB132 可包括如上文所讨论的多个传感器,且可以采取温度传感器、湿度传感器和/或气相传感器的任何组合方式而存在。

[0141] 图2A至图2C、图3A至图3F及图4A至图4B针对对准及安装次序且针对盖中的开口与盖组件108的组件的对准一起示出盖、PCB132及可选的间隔件134之间的各种关系。

[0142] 图5A示出可在本文所描述的培养器的实施例中使用的盖206。盖206 包括盖罩207。盖206的外表面207包括盖罩207上的诸如“上拉以移除”的指令的标记207a。盖206还包括压缩凸片215上的指令215c,诸如“推动以安装”。标记207a及指令215c可被着色、被蚀刻或被调适以通过电脑成像程序成为机器可读的。

[0143] 盖可包括各种突起及盖的底侧上的轮廓。图4A及图5B示出不同的盖构造。图5B示出根据一些实施例的培养器的盖206的底表面的视图。盖206 包括多个开口212。盖206包括图案化表面,其包括大体上包围开口212的群组213的多个凹部。密封元件116、216可在闭合与不同打开位置之间移动,以允许工具进入细胞培养板114的井孔120。开口212的群组213可在密封元件116、216处于闭合位置时改善形成于盖206与密封元件116、216 之间的密封。例如,密封元件116、216中的开口118、218可通过群组213 的开口212之间的空间封闭。通向群组213左侧的开口212可形成开口的第一子集,而通向群组213右侧的开口212可形成开口212的第二子集。

[0144] 图5C至图5E示出根据一些实施例的其密封元件处于各种位置的培养器的俯视图。图5C示出密封元件216处于闭合位置,使得盖206的开口212 为封闭的。图5D示出密封元件216处于第一打开位置,使得盖206的开口 212每隔一行开口212打开而其他行的开口212封闭。图5E示出密封元件 216处于第二打开位置,使得盖206的开口212a每隔一行开口212打开而其他行的开口212b封闭。打开的开口212及封闭的开口212在第一打开位置(图5D)与第二打开位置(图5E)之间为颠倒的。在图5E中,开口212b 为打开的而212a为封闭的。盖206还包括四个压缩凸片215,其中每个凸片具有适于接合引脚215b以将盖紧固至培养器的表面215a。压缩凸片215 的表面215a可向下挠曲以接合引脚215b,从而提供压力来将盖206保持在适当位置。

[0145] 图5F至5G示出根据一些实施例的培养器的密封元件216处于各种位置的俯视图。图5F示出密封元件216处于闭合位置,使得开口218不与盖 206的开口212a/212b对齐(未示出)。图5G示出密封元件216处于第一打开位置,使得开口218与盖206的开口212的第一子集对齐(未示出)。所示出的密封元件216具有六行开口218。密封元件216可与图5C至图5E 中示出的具有12行开口212的盖206一起使用。密封元件216可在闭合位置、第一打开位置与第二打开位置之间移动,这取决于进入细胞培养板120 所需的井孔120。所示出的密封元件216可定位在盖206与PCB232之间。将密封元件216定位在盖206与PCB232之间可改进整体密封,因为一密封可形成于密封元件216与盖206之间且第二密封形成于密封元件216与PCB232之间。

[0146] 图5H示出根据一些实施例的包括具有开口238的印刷电路板(PCB) 232的培养器的俯视图。示出移除了盖206及密封元件216以露出PCB232 的培养器。PCB232可包括多层构造。例如,在一个实施例中,PCB232可包括四层板。诸如铜层的加热元件或装置可为PCB232 的内层,以保护加热元件免于暴露于壳体内的空气中的水分。将多层构造用于PCB232可产生较厚且柔性较小的PCB232。柔性较小的PCB232可改善形成于PCB232与密封元件216之间

的密封。

[0147] 图6A及图6B示出根据一些实施例的培养器100的一部分的俯视图。培养器100的俯视图示出底座104及密封元件116。密封元件116包括密封元件开口118。密封元件116可随密封元件致动器144移动。在内部腔室110内，在搁置于支撑凹口146上的底座104的前侧的远端的细胞培养板支撑件122的端部为可见的。培养板114出现在此视图中。底座104的上内边缘中的凹口148准许密封元件116在其在闭合位置与一个或多个打开位置之间被致动时移动。凹口148的其他布置是可能的，以支持到达多于一个打开位置的致动。

[0148] 密封元件116处于图6A中的第一位置及图6B中的第二缩回位置。密封元件致动器144在图6B中被示出为旋转以使密封元件116缩回。通过底座104的内上边缘上的凹口148来促进密封元件116的移动。第一位置及第二缩回位置可对应于用于密封元件116的打开及闭合位置。在打开位置中，密封元件116的开口118与细胞培养板114(图6B中未标记)的井孔120(未示出)及盖开口112(此视图中未示出)对齐，使得输入/输出尖端(未示出)可以用以穿过开口(112、118)，以从培养器100的外部进入井孔120。在闭合位置中，密封元件116阻塞或部分掩盖盖106的开口112(此视图中未示出)。不需要密封元件116形成用于盖106的开口112的气密式密封。例如，在一些情况下，密封元件116可允许吹送气体流出培养器100的内部腔室110。

[0149] 图7至图8分别示出培养器100的一部分的分解等轴侧视图，其示出：密封元件116，具有连接至致动器144的开口118；细胞培养板114，具有井孔120；及底座104，具有处于闭合及打开位置的入口门154。在培养器100处于闭合位置时，内部腔室110、其上搁置细胞培养板支撑件122的支撑凹口146在图7及图8的底座104的视图中为可见的。支撑凹口146可形成于壳体102内的底座104的内表面中。通路150A及150B分别通过用于气体输入及流体排放的底座104的侧面连接。通路150A及150B可以是可密封的。凹口148形成于底座104的上内表面上以用于移动密封元件116。示出连接至底座104的侧面的电连接件152。细胞培养板支撑件122及入口门154可形成入口组件168(图8)。入口门154可具有把手172。入口组件168还包括与培养器100的壳体102的前部158密封地界面相接的前板156。入口组件168可进一步包括入口轨道引导件166，以支撑细胞培养板114的移动及支撑进出壳体102。所示出的入口组件168具有安装于入口门154的前板156上的细胞培养板支撑件122。隔离面板170可附接至底座104。

[0150] 装配164可安装于支撑壳体102的壳体支撑件160上。壳体支撑件160可包括轨道162，其可允许入口组件168在轨道引导件166上相对于壳体102在闭合位置(图7)与打开位置(图8及图9)之间滑动。壳体支撑件160可进一步包括支脚164，以进一步支撑底座104，这些支脚可为可调节的。

[0151] 图9示出培养器100及处于打开位置的入口门154的俯视图。在此说明中，由于轨道162延伸超过底座104的后侧，所以轨道162的范围是可见的，从而准许轨道引导件166完全滑动且关闭细胞培养板支撑件122以搁置于支撑凹口146内。轨道162安装在壳体支撑件160上。细胞培养板支撑件122附接到入口门154的前板156，从而形成入口组件168，且可进一步包括轨道引导件166。入口门154可具有把手172。附接至致动器144的密封元件116位于底座104上，装配在凹口148内，这准许密封元件116在被致动时移动。在内部腔室110内，示出在细胞培养板支撑件122未接合(即，入口组件打开)时底座104中的支撑凹口146。示出凹

口148在底座104的上内表面中,这准许密封元件116在被致动时移动。隔离面板170可被附接至底座104。

[0152] 图10A至图10B分别示出根据一些实施例的具有用于处于打开及闭合位置的细胞培养板的支撑件222的培养器的俯视图。图10A示出具有与支撑件122不同的形状的支撑件222。支撑件222可通过抓握把手272移动以将导轨266滑动至图10B中所示的打开位置。支撑件222可靠近壳体的底部定位以允许空气空间高于细胞培养板114。对于维持高于细胞培养板114 的井孔120的适当湿度水平以及避免细胞培养板114的井孔120内所容纳的培养基蒸发而言,允许空气空间在细胞培养板114以上是重要的。支撑件 222附接至入口门254,使得水平地滑动入口门也能够移动支撑件222,如图10B中所示。支撑件222可直接或间接附接至入口门254。图10B示出具有圆柱形形状的导轨266。导轨266可沿壳体支撑件260中的互补成形开口滑动。

[0153] 图11A至图11B示出根据一些实施例的用于培养器的细胞培养板的支撑件122的一部分的视图。支撑件122为入口组件268的一部分。入口组件 268包括入口门254中的被构造成保持小瓶或试管的四个开口269。入口组件268包括前板256。入口门254具有把手272。所示出的前板256与入口门254经由偏置连接件255而浮动接合。前板256直接附接至支撑件222。偏置连接件255被示出,其具有附接至前板256的螺钉及围绕螺钉中的每个的弹簧,以相对于入口门254偏置或按压前板256。当入口组件268处于打开位置时,螺钉的头部保留在入口门254的C井孔上。当入口组件268处于闭合位置时,偏置连接件255可向前板256提供力以相对于壳体紧固前板256。

[0154] 图11C示出根据一些实施例的培养器的侧视图。图11C示出处于几乎闭合的位置的入口组件268。图11C示出相对于壳体紧固前板256的偏置连接件255。导轨266可相对于壳体支撑件260内的处于闭合位置的互补连接件267(诸如,柔性锁定引脚)紧固。图11C示出恰好在接合扣合至闭合位置之前的互补连接件267之前抵靠壳体及导轨266的前板256。偏置连接件 255还可减少支撑件222经历的急剧运动的量,且因此在入口门268打开或闭合和锁定至适当位置时减少由支撑件222支撑的任何井孔板。当入口门 254闭合时,减少急剧运动可最小化并防止细胞培养板114的井孔120中的任何流体的喷溅及晃动。为关闭所示的培养器,引导入口组件268前进直到前板256与壳体接合为止。接下来,可施加额外力以进一步移动入口组件 268及导轨266,使得这些导轨相对于壳体支撑件260内的互补连接件267 紧固,以进入闭合位置。偏置连接件255减少或消除由力引起的细胞培养板 120的移动,以在前板256与壳体接合之后使入口组件268前进以进入闭合位置。

[0155] 入口组件168、268的导轨包括一个或多个止挡或接合表面以帮助将入口组件168、268保持在一个或多个离散位置(诸如打开及闭合位置)中。图12A至图12B示出可在本文所公开的培养器的实施例中使用的磁体的视图及导轨的视图。磁体组件295被示出为具有磁体297及磁体外壳299。磁体组件295可被包括在导轨266内。磁体组件295内的磁体297可与壳体支撑件260内的互补磁体接合,以形成连接,从而将导轨266适当地保持在所设计的位置处,诸如用于入口组件268的打开或闭合位置。在一些实施例中,磁体297可与门开关273接合(图16)。图13示出可用于本文所描述的培养器的实施例的导轨266的实施例。图13示出具有扁平表面266a的导轨 266,其被设计成与壳体支撑件260内的互补连接件267(诸如,柔性锁定引脚)界面相接。锁定引脚帮助将入口组件268保持在打开或闭合位置。

[0156] 图14示出根据一些实施例的包括壳体支撑件260的培养器的一部分的分解后视图。所示出的壳体支撑件260包括热传递元件261。热传递元件261 可向壳体的底部提供热量。热传递元件可与循环式加热/冷却流体、电阻式加热器或其他加热/冷却装置接触。所示出的壳体支撑件260包括垫圈材料263。垫圈材料263可防止冷凝物或液体下落至壳体支撑件中且防止接触具有壳体支撑件260的电子组件的任一者。壳体支撑件可视情况包括滴盘(drip tray)或其他排放器,以沿所需路径引导冷凝物及其他液体,从而避免或最小化冷凝物接触电子组件。壳体支撑件具有电连接件252,这些电连接件可连接至热传递元件261及培养器中的其他电子装置。

[0157] 图15示出根据一些实施例的培养器的外部部分。壳体支撑件260可包括轨道262,这些轨道可允许入口组件268在导轨266上相对于壳体在闭合位置与打开位置之间滑动。壳体支撑件260包括热交换流体进口265a及出口265b。壳体支撑件260包括不同的电连接端口271a、271b及271c。例如,电连接端口271a被示出为以太网端。电连接端口271a、271b及271c可用以控制、监测及更新培养器的软件/固件。

[0158] 图16示出根据一些实施例的培养器的侧视图。示出壳体支撑件260及入口组件268处于闭合位置。壳体支撑件260包括门开关273,该门开关可在入口组件268处于闭合位置时与导轨268的一部分机械地、电气地或磁性地接合。门开关273可识别入口组件268在何时处于闭合位置且将该信息传输至培养器机载的处理器。

[0159] 图17A至图17B分别示出根据一些实施例的具有用于细胞培养板的支撑件222处于打开及闭合位置的培养器的等轴侧视图。所示出的支撑件222 包括被构造成接合细胞培养板114的边缘的远端唇部223。当支撑件222处于闭合位置时,可通过支承架246来支撑远端唇部223。当处于打开位置时,支撑件222的远端唇部223也可如图17A中所示抵靠壳体的部分247搁置,以防止支撑件的振动及运动。

[0160] 在图1、图3及图6至图9中,附图示出具有96个开口118、218的密封元件116、216,这些开口可被移动成与细胞培养板114的96个井孔120 对齐,但也可设想其他构造。在一些实施例中,可存在第一组开口118、218 加上第二组开口118、218,第一组开口118、218具有96个开口,该第二组开口118、218可移动成与细胞培养板114上的少于96个的井孔120对齐。作为非限制性示例,第二组可被移动以与96个井孔120的一半对齐,或可被移动以与96个井孔120中的24个对齐。在一些实施例中,在密封元件 116、216上可进一步存在第三组开口118、218,其可被移动成与细胞培养板114的少于全部96个的井孔120对齐。作为非限制性示例,第三组开口 118、218可为可移动成与井孔120的一半对齐的48个开口,或可为可移动成与井孔120的四分之一对齐的24个开口。第三组开口118、218可移动成与井孔120对齐,这些井孔120与可通过使用第二组开口118、218进入的井孔120不同。当第二组开口118、218和第三组提供通向不同井孔120的入口时,井孔120可被定位于细胞培养板114的不同半部或侧面上,可物理地交替位置,或可根据另一预选模式定位。

[0161] 在其他实施例中,第一组开口118、218可移动成与细胞培养板114的少于全部96个的井孔120对齐。非限制性示例包括第一组开口118、218 可移动成与细胞培养板114的井孔120的一半或四分之一对齐。密封元件 116、216可进一步具有第二组开口118、218,其可移动成与细胞培养板114 上的少于96个的井孔120对齐。作为非限制性示例,第二组可被移动成与 96个井孔120的一半对齐或可被移动成与96个井孔120中的24个对齐。在一些实施例

中,在密封元件116、216上可进一步存在第三组开口118、218,其可移动成与细胞培养板114的少于全部96个的井孔120对齐。作为非限制性示例,第三组开口118、218可为可移动成与井孔120的一半对齐的48个开口,或可为可移动成与井孔120的四分之一对齐的24个开口。开口118、218的第一、第二或第三组可移动成与井孔120对齐,这些井孔120与可通过使用开口118、218的其他两个组中的任一者进入的井孔120不同,或开口118、218的第一、第二或第三组可进入井孔120的重叠位置。井孔120可定位于细胞培养板114的不同半部或侧面上,可物理地交替位置,或可根据另一预选模式定位。

[0162] 尽管图1及图7至图9示出具有96个井孔120的细胞培养板114,但还设想盖106、206、密封元件116、216、PCB132、232、间隔件134及其各个开口(112、212、138、238及可选的142)可容纳不同比例的细胞培养板114和/或在其内具有不同数量的井孔120的细胞培养板114。在一些实施例中,细胞培养板114中可存在384个井孔。当存在384个井孔120时,盖106、206及包括PCB132、232及可选的间隔件134的盖组件108部件具有384个开口或其一些子集。当细胞培养板114具有384个开口时,密封元件116、216可具有可移动成与井孔120对齐的384个开口118、218,或可具有可移动成与井孔120的一子集对齐的更少开口118、218。密封元件116、216可具有额外组的开口118、218,其可如上所述被构造成如上所述的用于96细胞培养板114构造,且可以任何类似组合构造。细胞培养板114还可被构造成具有12个或6个或更少个井孔120,且盖106、206、密封元件116、216、PCB132、232,可选的间隔件134及其相应的开口(112、212、138、138及可选的142)可被构造成提供通向该较少数量的井孔120和/或其子集的入口。

[0163] 上述培养器100的任一者可具有开口112、212、138、238和/或142和/或额外组件(诸如,采取任意组合的隔离件、传感器、一个或多个控制器174(参见图18)、电连接件152、252、加热及冷却装置、用于气体及用于流体排放的入口)中的任一者的任何合适尺寸组合。一个或多个控制器174可控制内部腔室110的密封元件116、216、温度、相对湿度、和/或气体环境和/或入口组件168、268。

[0164] 在一些实施例中,培养器100包括具有内部腔室110的壳体102,该内部腔室110被构造成支撑包括多个井孔120的细胞培养板114,其中壳体102具有由盖106、206中的开口112及相关联盖组件108的开口(138、238及可选的142)提供的多个开口。壳体中的开口(112、212、138、238及可选的142)被构造成允许进入细胞培养板114的井孔120;且密封元件116、216被构造成密封壳体102中的多个开口,其中密封元件116、216包括对应于壳体中的多个开口的至少一子集的多个第一开口118、218。壳体102可包括底座104及盖106,其中底座104及盖106限定内部腔室。在一些实施例中,内部腔室110具有约200cm<sup>3</sup>至约750cm<sup>3</sup>的体积。在其他实施例中,内部腔室110具有约400cm<sup>3</sup>至约1,000cm<sup>3</sup>的体积。底座104可由具有高热导率及低热容的刚性材料形成。盖106可由隔离塑料形成。培养器100可包括印刷电路板(PCB)132、232。PCB132、232可位于密封元件116、216与壳体的顶部的内表面之间。PCB132、232可包括与穿过壳体的多个开口对齐的多个开口138、238。PCB132、232可包括一个或多个传感器,其可选自由以下组成的群组:温度传感器、湿度传感器、氧气传感器及二氧化碳传感器。培养器100可包括间隔件134,其中间隔件134位于PCB132、232与密封元件116之间。间隔件134可包括与穿过壳体的多个开口及与PCB的多个开口138、238对齐的多个开口142。间隔件134可被构造成与密封元件116接合。在一些实施例中,培养器100不具有间隔件

134。培养器100 的密封元件116、216可在密封元件116、216封闭壳体中的多个开口中的每个的闭合位置与密封元件116、216的多个第一开口142与壳体102中的多个开口的至少一子集对齐的第一打开位置之间移动。密封元件116、216的多个第一开口138、238的数量可与壳体102中的开口的数量相同。在一些实施例中，密封元件116仅具有多个第一开口138。在一些实施例中，壳体 102及密封元件116、216具有96个开口138。在其他实施例中，壳体102 及密封元件116、216具有384个开口。密封元件116、216可进一步包括多个第二开口138、238，该多个第二开口138、238与多个第一开口138、238 不同。密封元件116、216中的多个第二开口138、238的开口138、238的数量可为壳体102中的开口的数量的二分之一、三分之一或四分之一。壳体中的多个开口的每个开口可具有约1mm至约10mm或约1mm至约5mm的直径。密封元件116、216中的多个开口138、238的每个开口可具有约1mm 至约10mm或约1mm至约5mm的直径。培养器100可包括与壳体接合的第一加热/冷却装置，该第一加热/冷却装置由附接至培养器的温度控制器进行控制。第一加热/冷却装置可选自由以下组成的群组：电阻式加热器、被构造成使热交换流体循环的流体线圈及一个或多个帕耳帖装置。第一加热/ 冷却装置可直接接触壳体的底部的外表面。第一加热/冷却装置可包括流体线圈。培养器可包括第二加热/冷却装置，其可位于壳体内。第二加热/冷却装置可与壳体的顶部接合，且可通过附接至培养器的温度控制器控制。第二加热/冷却装置可以是PCB132的部分的电阻式加热元件140，且位于 PCB132的面向壳体的内部腔室的侧面上。第二加热/冷却装置可包括与壳体中的多个开口对齐的多个开口。培养器100可包括控制器174，其可为温度控制器，该温度控制器被构造成通过控制第一和/或第二加热/冷却装置来将内部腔室的温度维持在所需范围内。控制器174亦可控制密封元件116、216、内部腔室的相对湿度、气体环境和/或入口组件168。培养器100可包括用于细胞培养板114的支撑件122、222。支撑件122、222可被构造成相对于壳体102从壳体102内的位置可滑动地移动至壳体102的内部腔室110的外部的位置。培养器100可进一步包括附接至用于细胞培养板114的支撑件122、222的入口门154、254。支撑件122、222及入口门154、254可形成入口组件168、268，其包括密封地与壳体的一部分界面相接的前板156、256。入口组件168、268可移动地安装于支撑壳体102的壳体支撑件160、260上。培养器102可进一步包括位于壳体中的被构造为用于气体的至少一个通路 150A，其中该至少一个通路150A可位于底座104的壁上，且距离底座的底部的高度与距离细胞培养板114的侧面的高度相同。

[0165] 方法。还提供了使用本文所公开的培养器100的方法。这些方法可包括将具有多个开口118、218的密封元件116、216移动至打开位置，在该打开位置密封元件116、216的多个开口118、218与壳体102中的多个开口 (112、212、138、238及可选的142) 的开口的第一子集对齐，如由盖106、206 与相关联盖组件108所提供的。密封元件116、216的多个开口118、218 及壳体102中的多个开口 (112、212、138、238及可选的142) 的开口的第一子集提供从培养器100的外部至壳体102的内部腔室110的多个第一通路。可以使输入/输出尖端前进穿过在培养器100的外部与壳体102的内部腔室110之间的多个第一通路中的一个或多个。这些方法可包括经由输入/ 输出尖端在壳体102的内部腔室110内收集或沉积物质。开口的第一子集可包括壳体中的多个开口的所有开口或少于所有开口(例如,1/2、1/3、1/4 或更少)。

[0166] 可从壳体102的内部腔室110内的细胞培养板114的井孔120收集、抽出的物质或沉积至该井孔120的物质可包括：微型物体(其可进一步包括一种或多种生物微型物体)；蛋白

质；核酸；脂质或在生物微型物体内发现或分泌的其他细胞组分；流体，诸如但不限于培养基；溶剂，诸如但不限于二甲亚砜或乙醇；表面活性剂；分析试剂；或试剂，诸如渗透试剂、标记试剂、融合试剂等；及源于试剂的培养或试剂与正抽出或沉积的物质的组分反应的废产物。在各个实施例中，物质可含有至少一种生物细胞，该生物细胞可在培养板114的井孔120中维持或扩增。在其他实施例中，物质可不存在细胞但可含有衍生蛋白质、核酸、脂质或上述可适用于保持在规定温度和/或湿度条件下的其他细胞组分。在其他实施例中，沉积至井孔的物质可为一种或多种试剂以分析、修复、转染或稳定化生物微型物体或在生物微型物体内发现或分泌的组分。在其他实施例中，沉积至井孔120或从井孔120抽出的物质可包括诸如珠的微型物体等。珠可包括蛋白质、糖和/或标记(其中可以比色法、以荧光方式或发光方式检测该标记)。在一些实施例中，物质可包括多于一种类型的上述物质。

[0167] 收集或沉积物质包括在壳体102的内部腔室110内的细胞培养板114 的井孔120内收集或沉积物质。在一些实施例中，收集或沉积物质可用输入 /输出尖端来完成。在一些实施例中，输入/输出尖端可包括多个尖端。在一些实施例中，输入/输出尖端的多个尖端可同时从培养器100内的细胞培养板114的多个井孔120收集或沉积物质。可在收集或沉积物质之后经由在培养器100的外部与壳体102的内部腔室110之间的一个或多个通路中抽出一个或多个输入/输出尖端。收集或沉积物质可以机器人方式执行。在各个实施例中，输入/输出尖端可以以下速率抽出/沉积物质：约0.01 $\mu$ l/sec、0.02 $\mu$ l/sec、0.05 $\mu$ l/sec、0.1 $\mu$ l/sec、0.2 $\mu$ l/sec、0.5 $\mu$ l/sec、1 $\mu$ l/sec、2 $\mu$ l/sec、3 $\mu$ l/sec、4 $\mu$ l/sec、5 $\mu$ l/sec、6 $\mu$ l/sec、7 $\mu$ l/sec、8 $\mu$ l/sec、9 $\mu$ l/sec、10 $\mu$ l/sec、11 $\mu$ l/sec、12 $\mu$ l/sec、15 $\mu$ l/sec、17 $\mu$ l/sec、20 $\mu$ l/sec、22 $\mu$ l/sec、24 $\mu$ l/sec、25 $\mu$ l/sec、27 $\mu$ l/sec、29 $\mu$ l/sec、30 $\mu$ l/sec或由前述值中的两者限定的任何范围。

[0168] 还提供了结合在井孔120中收集或沉积物质、搅拌细胞培养板114中的井孔120的内容物的方法。在一些实施例中，经由在培养器100的外部与壳体102的内部腔室110之间的一个或多个通路插入混合尖端。这些通路通过使密封元件116、216的开口118、218与培养器100的壳体102中的开口(112、212、138、238及可选的142)对齐而产生。混合尖端可通过旋转、振动或以其他方式来回移动、注入流体(诸如培养基)、注入气体等来提供对井孔 120中存在的流体内的搅拌。在向其添加物质之前，或在添加含有相同或不同类型的物质(例如，不同类型的生物微型物体或诸如具有标记的珠的微型物体或与其结合的试剂)的另一组合物或可为所需的其他化学组分之前，搅拌可提供井孔中所存在的物质的更均匀的样本，或可提供井孔内的液体培养基的更均匀的组成。在一些实施例中，混合尖端可从井孔120抽出等分量的流体，且再注入该流体以将井孔120的内容物混合，在通过输入/输出尖端(未示出)将物质添加至井孔120或从井孔120抽出物质之前。在一些实施例中，混合尖端可从井孔抽出约10 $\mu$ l至约50 $\mu$ l的流体且将其采取以下速率再注入至井孔：约1 $\mu$ l/sec、2 $\mu$ l/sec、3 $\mu$ l/sec、4 $\mu$ l/sec、5 $\mu$ l/sec、6 $\mu$ l/sec、7 $\mu$ l/sec、8 $\mu$ l/sec、9 $\mu$ l/sec、10 $\mu$ l/sec、11 $\mu$ l/sec、12 $\mu$ l/sec、15 $\mu$ l/sec、17 $\mu$ l/sec、20 $\mu$ l/sec、22 $\mu$ l/sec、24 $\mu$ l/sec、25 $\mu$ l/sec、27 $\mu$ l/sec、29 $\mu$ l/sec或约30 $\mu$ l/sec。在一些实施例中，在从井孔120抽出或沉积至井孔120之前，混合尖端抽出约10 $\mu$ l、11 $\mu$ l、12 $\mu$ l、13 $\mu$ l、14 $\mu$ l、15 $\mu$ l、16 $\mu$ l、17 $\mu$ l、18 $\mu$ l、19 $\mu$ l、20 $\mu$ l、21 $\mu$ l、22 $\mu$ l、23 $\mu$ l、24 $\mu$ l、25 $\mu$ l、26 $\mu$ l、27 $\mu$ l、28 $\mu$ l、29 $\mu$ l、30 $\mu$ l、35 $\mu$ l、40 $\mu$ l、45 $\mu$ l或约 50 $\mu$ l的流体，以混合井孔的内容物。

[0169] 这些方法还提供用于在每次使用输入/输出尖端和/或混合尖端之前和/或之后的清洁步骤。该清洁步骤可包括：用纸巾或布人工擦拭；水/漂白剂洗液冲洗尖端；水/漂白剂浸渍；超音波清洁或浸至臭氧水中。

[0170] 可将密封元件116、216移动至闭合位置，使得密封元件116、216封闭壳体102中的多个开口(112、212、138、238及可选的142)。使密封元件116、216在打开位置与闭合位置之间移动可包括相对于壳体102滑动密封元件116、216。可通过致动密封元件致动器144在打开位置与闭合位置之间移动密封元件116、216。例如，马达或旋转螺线管可用以致动密封元件致动器144。密封元件116、216可处于打开位置持续一定时间，该时间足够短，以防止内部腔室110中存在的空气的二氧化碳含量和/或湿度与围绕培养器100的空气的二氧化碳含量和/或湿度平衡。

[0171] 还提供用于使密封元件116、216在闭合位置与多个打开位置之间移动的方法。这些方法可包括将密封元件116、216移动至第一打开位置，在该第一打开位置中密封元件116、216中的多个第一开口118、218与壳体102中的多个开口(112、212、138、238及可选的142)的第一子集对齐。在一些实施例中，密封元件116、216中的多个开口118、218的数量可与细胞培养板114中的多个井孔120的数量相同。在一些实施例中，密封元件116、216中的多个第一开口118、218中的开口118、216的数量等于或小于细胞培养板114中的多个井孔120的数量的二分之一、三分之一、四分之一、六分之一或十二分之一。

[0172] 这些方法可包括将密封元件116、216移动至第二打开位置，其中密封元件116、216中的多个第二开口118、218与壳体102中的多个开口(112、212、138、238及可选的142)的第二子集对齐，且壳体102中的多个开口(112、212、138、238及可选的142)的所有其他开口为封闭的。密封元件116、216的多个第二开口118、218及壳体102中的多个开口(112、212、138、238及可选的142)的第二子集可提供从培养器100的外部至内部腔室110的多个第二通路。在各个实施例中，密封元件116、216中的多个第二开口118、218中的开口118、218的数量等于或小于细胞培养板114中的多个井孔120的数量的二分之一、三分之一、四分之一、六分之一或十二分之一。

[0173] 这些方法可进一步包括将密封元件116、216移动至第三打开位置，在该第三打开位置中密封元件116、216中的多个第三开口118、218与壳体102中的多个第三开口(112、212、138、238及可选的142)对齐，且壳体102中的多个开口(112、212、138、238及可选的142)的所有其他开口为封闭的。密封元件116、216的多个第三开口118、218及壳体102中的多个开口(112、212、138、238及可选的142)的第三子集可提供从培养器100的外部至内部腔室110的多个第三通路。在一些实施例中，密封元件116、216中的多个第三开口118、218中的开口的数量等于或小于细胞培养板114中的多个井孔120的数量的二分之一、三分之一、四分之一、六分之一或十二分之一。在该方法的各个实施例中，密封元件116、216中的多个第一开口118、218、密封元件116、216中的多个第二开口118、218及密封元件116、216中的多个第三开口118、218(若存在)为非重叠的。在一些实施例中，密封元件116、216中的多个第一开口118、218、密封元件116、216中的多个第二开口118、218及密封元件116、216中的多个第三开口118、218(若存在)在与壳体102中的开口(112、212、138、238及可选的142)对齐时提供通向细胞培养板114的不同部分中的井孔120的入口。在一些实施例中，致动器144可将密封元件116、216从闭合位置移动至第一打开位置且可从闭合位置移动至第二打

开位置。在一些实施例中，致动器144可进一步将密封元件116、216从闭合位置移动至打开位置。在其他实施例中，致动器144可将密封元件116、216从闭合位置移动至第一打开位置、第二打开位置和/或第三打开位置(若存在)的任一者。

[0174] 这些方法可进一步包括测量壳体102的内部腔室110的温度、湿度及二氧化碳含量中的一个或多个，及控制壳体102的内部腔室110的温度、湿度及二氧化碳含量中的一个或多个。控制温度可包括加热或冷却壳体102的内部腔室110。控制湿度可包括向壳体102的内部腔室110提供湿度源。控制二氧化碳含量可包括向壳体102的内部腔室110提供二氧化碳源。

[0175] 在一些实施例中，当密封元件116处于闭合位置时，可将培养器100 的内部腔室110的压力维持在所需范围。当处于闭合位置时，密封元件116 可能够将壳体102的内部腔室110内的压力维持在高于环境压力约 0.0005psi 至约0.0100psi之间或本文所公开的压力范围的任一者。例如，可将内部腔室110的压力维持在高于环境压力约0.0005psi 至约 0.01000psi 之间。在一些实施例中，可将内部腔室110的压力维持在约0.0005psi、0.0010psi、0.0015psi、0.0020psi、0.0025psi、0.0030psi、0.0035psi、0.0040psi、0.0045psi、0.0050psi、0.0055psi、0.0060psi、0.0065psi、0.0070psi、0.0075psi、0.0080psi、0.0085psi、0.0090psi、0.0095psi 或约0.0010psi。清洁室通常使用约0.0072psi或更低的正压力。在一些实施例中，可将内部腔室110的压力维持在高于环境压力约0.0072psi以下。在一些实施例中，可将内部腔室 110的压力维持在高于环境压力约0.0072psi以上。

[0176] 在一些实施例中，可提供吹送气体以维持压力。这些方法可包括向壳体 102的内部腔室110提供吹送气体，借此，当密封元件116、216处于闭合位置且用于细胞培养板114的支撑件122、222定位在壳体102的内部腔室 110之内时，将壳体102的内部腔室110内的压力维持在高于环境压力约 0.0005psi 至约0.0100psi 之间。吹送气体可包括二氧化碳、氧气、氮气及稀有气体中的一种或多种。在一些实施例中，吹送气体可包括按体积计约5%的二氧化碳。

[0177] 在一些实施例中，可用吹送气体来维持压力使得经由开口实现吹送气体的所需流动速率。在一些情况下，流动速率可低于或约为10公升/小时、9 公升/小时、8公升/小时、7 公升/小时、6公升/小时、5公升/小时、4公升/ 小时、3公升/小时、2公升/小时、1公升/小时或由前述值中的两者所定义的任何范围。流动速率可大于约0.5公升/小时。在一些实施例中，流动速率可为约1公升/小时至约10公升/小时。

[0178] 在一些实施例中，当密封元件116、216处于打开位置时，可维持内部腔室110内的正压力。例如，当密封元件116、216处于打开位置时，可提供吹送气体以降低污染可能性。

[0179] 通过滑动支撑件以将支撑件从壳体102的内部腔室110抽出至壳体102 的内部腔室110的外部的位置，随后当支撑件处于壳体102的内部腔室110 的外部的位置时，将细胞培养板114放置在支撑件上，细胞培养板114可被设置到培养器100。放置细胞培养板114可通过操作人员或机器人工具来完成。在将细胞培养板114放置在支撑件122、222上之后，支撑件122、222 可滑动至壳体102的内部腔室110之内的位置，且由此将细胞培养板移动至壳体102的内部腔室110中。滑动支撑件122、222可包括滑动附接至用于细胞培养板114的支撑件的入口门154、254。滑动支撑件122、222可包括在培养器100的壳体支撑件160、260上沿一

个或多个轨道162、262来滑动支撑件。滑动支撑件122、222可通过操作人员或机器人工具来完成。在将细胞培养板114装载到壳体102内之后,可建立壳体102的内部腔室110 内的环境以支撑由细胞培养板114支撑的物质。

[0180] 细胞培养板114可从用于细胞培养板114的支撑件以类似于上述的装载步骤而被移除。可通过将支撑件122、222从壳体102的内部腔室110滑动至壳体102的内部腔室110的外部的位置来进入用于细胞培养板114的支撑件122、222,且由此从壳体102的内部腔室110抽出细胞培养板114。滑动支撑件122、222可通过滑动附接至支撑件122、222的入口门154、254来完成。在一些实施例中,滑动支撑件122、222可由操作人员完成。在一些实施例中,滑动支撑件122、222可以机器人方式(诸如通过机器人工具)完成。在细胞培养板114处于培养器100的内部腔室110的外部的位置之后,可从支撑件移除细胞培养板114。移除可通过操作人员或机器人工具完成。

[0181] 在各个实施例中,提供将含有物质的一种或多种样本递送至井孔板培养器100内所容纳的细胞培养板114的一个或多个井孔120的方法,其中这些样本可从大规模细胞培养设备、微流体装置和/或分析仪器获得。在一些实施例中,物质可包括能够维持和/或扩增的生物微型物体。可提供含有生物微型物体的样本,使得该生物微型物体与可与该生物微型物体不同的其他生物微型物体隔离,或可简单地选择为大规模细胞培养设备、微流体装置和/ 或分析仪器中存在的生物微型物体的所需组的单一表示。在一些实施例中,在物质内递送的单一生物微型物体可被扩增,以在连续性入口的细胞培养的培养器内形成无性系种群。在一些实施例中,从大规模细胞培养设备获得的样本可提供具有可能已经被分选或可能尚未分选的生物微型物体的样本。举一些非限制性示例,样本从微流体装置和/或分析仪器获得,上述微流体装置和/或分析仪器可对生物微型物体进行分类,可提供分离后的生物微型物体,或可能已向递送至细胞培养板的一种或多种生物微型物体提供了化学或其他处理。

[0182] 可将物质递送至已容纳培养基或其他试剂的细胞培养板114的井孔 120。在一些实施例中,连续性入口培养器100的细胞培养板114可含有试剂以为递送至其中的井孔的细胞提供处理。例如,可存在裂解试剂或可存在流体培养基,这些裂解试剂或流体培养基将制备细胞以用于诸如冷冻、裂解或渗透的进一步处理。

[0183] 在其他实施例中,提供将含有从连续性入口培养器内的细胞培养板中的井孔抽出的生物微型物体的样本递送至大规模细胞培养设备、微流体装置(其可为纳米流体装置)、分析仪器或储存装置的方法。生物微型物体可已经被培养(例如,在合适的条件下生长)预选的时间段,而后将其抽出用于递送至大规模细胞培养设备、微流体装置或分析仪器。在其他实施例中,举两个非限制性示例,生物微型物体可在存在于连续性入口培养器中的同时被处理,以渗透生物微型物体中存在的细胞,或可被裂解以用于在微流体装置或分析仪器中进一步分析。在一些实施例中,生物微型物体可被处理为稳定的,以用于分析或用于储存。一个非限制性示例包括用合适的培养基处理生物微型物体以使其稳定以用于冷冻及长期储存。

[0184] 在一些实施例中,提供进入培养器100的内部腔室110的方法。培养器 100可包括具有多个开口的壳体102及具有一个以上的多个开口118、218 的密封元件116、216。密封元件116、216中的每一个开口118、218可对应于壳体102中的多个开口的至少一子集。这些

方法可包括将密封元件 116、216 移动至第一打开位置,且由此使密封元件 116、216 中的多个第一开口 118、218 与壳体 102 中的多个开口的第一子集对齐。密封元件 116、216 的多个第一开口 118、218 及壳体中的多个开口的开口的第一子集,在对齐时提供从培养器 100 的外部至壳体 102 的内部腔室 110 的多个第一通路。这些方法可包括使输入/输出尖端前进穿过培养器 100 的外部与壳体 102 的内部腔室 110 之间的多个第一通路中的一个或多个。这些方法可包括用输入/输出尖端在壳体 102 的内部腔室 110 内收集或沉积物质。这些方法可进一步包括将密封元件 116、216 移动至闭合位置,且由此封闭壳体 102 中的多个开口中的每个开口。

[0185] 当密封元件 116、216 处于打开位置时,密封元件 116、216 中的多个第一开口 118、218 可被构造成与细胞培养板 114 中的多个井孔 120 的第一子集对齐。在一些实施例中,密封元件 116、216 中的多个开口 118、218 的数量与细胞培养板 114 中的多个井孔 120 的数量相同。在一些实施例中,密封元件 116、216 中的多个开口 118、218 的数量等于或小于细胞培养板 114 中的多个井孔 120 的数量的二分之一、三分之一、四分之一、六分之一或十二分之一。

[0186] 这些方法可进一步包括将密封元件 116、216 移动至第二打开位置,由此使密封元件 116、216 中的多个第二开口 118、218 与壳体 102 中的多个开口的第二子集对齐。密封元件 116、216 中的多个第二开口 118、218 及壳体 102 中的多个开口的第二子集在对齐时可提供从培养器 100 的外部至壳体 102 的内部腔室 110 的多个第二通路。在一些实施例中,当密封元件 116、216 处于第二打开位置时,壳体 102 中的多个开口中除开口的第二子集以外的所有开口由密封元件 116、216 封闭。

[0187] 这些方法可进一步包括将密封元件 116、216 移动至第三打开位置,从而使密封元件 116、216 中的多个第三开口 118、218 与壳体 102 中的多个开口的第三子集对齐。密封元件 116、216 的多个第三开口 118、218 及壳体 102 中的多个开口的第三子集在对齐时可提供从培养器 100 的外部至壳体 102 的内部腔室 110 的多个第三通路。在一些实施例中,当密封元件 116、216 处于第三打开位置时,壳体 102 中的多个开口中除开口的第三子集以外的所有开口由密封元件 116、216 封闭。

[0188] 系统。还提供包括本文所描述的井孔板培养器 100 的系统。在一些实施例中,提供系统 200,该系统在提供用于输入/输出的连续入口的同时用于培养。图 18 中示出一个示例性系统的示意图。系统 200 可包括:井孔板培养器 100;机器人取样部件(包括取样驱动控制器 178 及取样马达 182),被构造成进入井孔板培养器 100 以在井孔板培养器的内部腔室内收集或沉积样本;以及至少一个控制器。在一些实施例中,培养器 100 包括控制器 174,而在其他实施例中,培养器控制器 174 可为系统 200 的一部分。在一些实施例中,取样驱动控制器 178 及泵控制器 180 可为不同控制器或可为同一控制器的一部分。在任何情况下,控制器的任一者(包括 174、178 和/或 180)可由控制软件 176 指示。控制器 174 可由控制软件 176 指示以打开从培养器 100 的外部至壳体的内部腔室的多个通路。控制器 174 可由控制软件 176 指示以控制机器人取样部件经由多个通路进入壳体 102 的内部腔室 102 内所容纳的井孔板 114 的多个井孔 120。控制器 174 可由控制软件 176 指示以关闭多个通路。系统 200 可被构造成通过指示控制器 174 来将壳体 102 的内部腔室 110 维持在正压力下。此外,取样驱动控制器 178 及泵控制器 180 可被构造成分别控制系统 200 的机器人取样部件的马达 182 及液压组件(包括泵控制器 180 及泵 184)的泵 184,从而启动输入/输出尖端 186 以从井孔板的多个井孔 120

中的一个抽出物质。控制器178及180可被构造成控制系统200 的机器人取样部件/液压组件,以将所抽出的物质递送至可位于系统200外部的另一设备。在一些实施例中,所抽出的物质被递送至的设备可被包括为系统200的额外组件,且控制软件176也可指示额外设备。在一些实施例中,通过输入/输出尖端186从培养器100抽出的物质可被递送至的设备可以是微流体装置190。在一些实施例中,微流体装置190可为纳米流体装置。在其他实施例中,经由输入/输出尖端186从培养器100抽出的物质可经由系统200的机器人取样部件/液压组件递送至分析仪器192。在系统中培养或递送至系统200的培养器的物质可为如本文所描述的任何合适的物质,且可包括微型物体和/或生物微型物体。在一些实施例中,在系统200中培养、输入和/或输出生物微型物体。物质可被递送至的合适分析仪器的一些非限制性示例包括:测序仪器及其样本制备、分析仪器、质谱及其样本制备、及储存装置及其稳定化制备。在其他实施例中,经由输入/输出尖端186从培养器100抽出的物质可经由机器人取样部件递送至大规模细胞培养设备194。

[0189] 控制软件176可指示取样驱动控制器178和/或泵控制器180,以控制机器人样本组件和/或液压组件将物质的一个或多个样本递送至井孔板培养器 100内所容纳的井孔板的一个或多个井孔120。物质的一个或多个样本可从大规模细胞培养设备194、微流体装置(其可为纳米流体装置)190或分析仪器192获得。大规模细胞培养设备194可包括细胞培养板、烧瓶或反应器。微流体装置190(其包括纳米流体装置)包括(但不限于):液滴生成装置、微流体细胞分选和/或细胞培养装置。作为非限制性示例,物质的一个或多个样本可从分析仪器192获得,该分析仪器可包括细胞分选仪器,诸如流式细胞仪、细胞分解设备及细胞储存设备。

[0190] 系统200可进一步包括混合尖端188,该混合尖端188可为液压组件的一部分。混合尖端188还可进入打开的通路到达具有存在于细胞培养板114 中的内容物的井孔120,以在输入至井孔120和/或从井孔120输出之前混合井孔120的内容物。混合尖端188的动作可由控制器180控制。混合尖端可旋转、振动或以其他方式来回移动、注入气体或液体以实现混合等。在一些实施例中,系统200的控制软件176可控制混合尖端188从井孔120抽出等分量的流体,且将其再注入以混合井孔120的内容物,而后将物质添加至井孔120或通过输入/输出尖端186从井孔120抽出物质。在一些实施例中,系统可控制混合尖端以从井孔抽出约 $10\mu l$ 至约 $50\mu l$ 的流体且将该流体以约  $1\mu l/sec$ 、 $2\mu l/sec$ 、 $3\mu l/sec$ 、 $4\mu l/sec$ 、 $5\mu l/sec$ 、 $6\mu l/sec$ 、 $7\mu l/sec$ 、 $8\mu l/sec$ 、 $9\mu l/sec$ 、 $10\mu l/sec$ 、 $11\mu l/sec$ 、 $12\mu l/sec$ 、 $15\mu l/sec$ 、 $17\mu l/sec$ 或约 $20\mu l/sec$ 的速率再注入至井孔。在一些实施例中,在从井孔120抽出或沉积至井孔120之前,混合尖端抽出约 $10\mu l$ 、 $11\mu l$ 、 $12\mu l$ 、 $13\mu l$ 、 $14\mu l$ 、 $15\mu l$ 、 $16\mu l$ 、 $17\mu l$ 、 $18\mu l$ 、 $19\mu l$ 、 $20\mu l$ 、 $25\mu l$ 、 $30\mu l$ 、 $35\mu l$ 、 $40\mu l$ 、 $45\mu l$ 、或约 $50\mu l$ 的流体以混合井孔的内容物。

[0191] 系统200的输入/输出尖端186可连接至导管(未示出),该导管可将培养器100连接至微流体装置190、大规模细胞培养设备194或分析仪器 192。若连接至用于输入和/或输出生物物质的导管,则导管可由适用于高压蒸气灭菌或为用完即可丢弃的材料制成。导管通常由疏水性材料制成。在一些实施例中,导管可由Teflon<sup>TM</sup>(聚四氟乙烯)或PEEK(聚醚醚酮)制成。Teflon<sup>TM</sup>导管可具有 $1/16"$ 外径及 $1/32"$ 内径。PEEK导管具有 $1/32"$ 外径及 0.015"内径。后面的尺寸可用于从384井孔板输入/输出物质。在各个实施例中,系统可控制输入/输出尖端以下速率抽出/沉积物质:约 $0.01\mu l/sec$ 、 $0.02\mu l/sec$ 、 $0.05\mu l/sec$ 、 $0.1\mu l/sec$ 、

0.2 $\mu$ l/sec、0.5 $\mu$ l/sec、1 $\mu$ l/sec、2 $\mu$ l/sec、3 $\mu$ l/sec、4 $\mu$ l/sec、5 $\mu$ l/sec、6 $\mu$ l/sec、7 $\mu$ l/sec、8 $\mu$ l/sec、9 $\mu$ l/sec、10 $\mu$ l/sec、11 $\mu$ l/sec、12 $\mu$ l/sec、15 $\mu$ l/sec、17 $\mu$ l/sec、20 $\mu$ l/sec、22 $\mu$ l/sec、24 $\mu$ l/sec、25 $\mu$ l/sec、27 $\mu$ l/sec、29 $\mu$ l/sec、30 $\mu$ l/sec或由前述值中的两者限定的任何范围。

[0192] 机器人取样部件可选自(但不限于):线性平台机器人、xyz机器人或选择柔性组合/铰接式机器人臂(SCARA)机器人取样器。机器人取样部件可引导输入/输出尖端,以将物质沉积至培养器100内的细胞培养板114的井孔120/从培养器100内的细胞培养板114的井孔120抽出。

[0193] 示例

[0194] 示例1:井孔板培养器中的CHO细胞活性

[0195] 物质:从Fisher Scientific获得CHO-S细胞(Invitrogen™Freestyle™ CHO-S细胞,目录号#R80007)。通过以 $2 \times 10^5$ 活细胞/毫升接种且在37°C下使用含5%二氧化碳的空气作为气体环境培育来维持培养物。每2至3天分裂细胞。

[0196] 培养基:使用Freestyle™表现培养基(Thermo Fisher Scientific,目录号#12651014),该培养基为无动物来源的、化学限定的、无蛋白培养基。该培养基补充有来自Gibco的HT补料(目录号#11067-030)及来自Gibco的200mM的L-麸酰胺酸(目录号#25030-081)。

[0197] 培养器:由Berkeley Lights, Inc.制造,包括盖、挡板及如上文所描述的温度及环境输入。在整个实验中,将盖加热至38°C,围绕井孔板的壳体在37°C下加热,且挡板为闭合的。气氛为补充有5%CO<sub>2</sub>的空气,且对于每个培养器,进入培养器中的流动速率为10L/hr。在进入培养器之前,将气体混合物加湿至90%相对湿度。

[0198] 控制培养器:控制培养器为可商购的(Heracel™, VIOS 160i CO<sub>2</sub>培养器)。根据制造商操作说明书来操作控制培养器。气氛为补充有5%CO<sub>2</sub>的空气,且将温度维持在37°C下。

[0199] 井孔板:使用非组织培养物处理的具有低蒸发盖的96井孔平底井孔板(Falcon,目录号#351172)。

[0200] 活性分析:细胞滴度Glo分析从Promega(目录号#G7572)获得,且使用来自PerkinElmer的En Vision Xcite多标记板读取器(目录号#: 2104-002A)来测量荧光。

[0201] 对于每个井孔板,除维持为空的H12以外,细胞的目标接种为20细胞/井孔。将装载后的井孔板放置于测试及控制培养器内。对于整个实验周期,在测试培养器中培育总共4个井孔板且在控制培养器中培育总共10个井孔板。在测试培养器中培养24小时之后,将测试培养器井孔板转移至市售培养器。将所有培养板培育另外7天。

[0202] 在接种后第八天结束时,从每个培养器板的每个井孔取出样本,且单独地经受细胞滴度Glo分析,该细胞滴度Glo分析根据制造商说明书执行。分析生成与存在的ATP成比例的可计量荧光信号,其中ATP用作细胞代谢活性的标记。将每个井孔的原始荧光振幅(数据未示出)针对根据制造商的说明书的标准曲线标准化,且据此计算细胞的数量。根据所计算细胞数量,计算每井孔的细胞分裂。

[0203] 井孔板的每个井孔中的细胞分裂的数量用图表示出(图19中示出),每个井孔板对应一条曲线。测试培养器中培育的四个井孔板中的每个的数据由曲线(粗实线)表示,且来自完全在控制培养器中培育的井孔板的数据由仅具有单个实心圆(•)的曲线表示。如图19

中呈现,沿x轴表示生长速率,其中曲线图的左侧上为更慢生长(更少细胞分裂)且曲线图的右侧上为更快生长(更多细胞分裂)。y轴上的值表示用于每个井孔板的单个井孔。

[0204] 相对于针对完全在控制培养器内培育的井孔板的曲线,针对在测试培养器中培育的井孔板的曲线(实线)示出无生长延迟。结果证明,在接种后的关键的初始24小时周期内,在测试培养器内无培养的不利影响。此外,针对在测试培养器中培育的井孔板的曲线展现了沿x轴较少的扩散,这表明:相比于表示完全在控制培养器中培育的细胞的生长的曲线,整个井孔板中呈更均匀的生长(例如,整个井孔板中的所有井孔有更相似数量的细胞分裂)。

[0205] 示例2:井孔板培养器中的OKT3细胞活性

[0206] 物质:OKT3细胞(鼠骨髓瘤杂交瘤细胞株)从ATCC获得(ATCC®目录号#CRL-8001™)。细胞以悬浮细胞株提供。通过以约 $1 \times 10^5$ 至约 $2 \times 10^5$ 活细胞/毫升接种且在37°C下使用5%二氧化碳气体环境培育来维持培养物。细胞每2至3天分裂。对OKT3细胞数量及活性计数,且将细胞密度调整至 $5 \times 10^5$ /ml,以装载至井孔板中,从而在连续性入口的井孔板培养器中培养。

[0207] 培养基:结合500ml Iscove氏改质的Dulbecco氏培养基(IMDM, ATCC®目录号#30-2005)、200ml胎牛血清(ATCC®目录号#30-2020)及1ml青霉素-链霉素(Life Technologies®目录号#15140-122)以制成培养基。经由 0.22μm过滤器来过滤完成的培养基,且在4°C下避光储存直至使用为止。用含5%二氧化碳的空气调节培养基,而后将其引入至培养器中。

[0208] 培养器:由Berkeley Lights, Inc.制造,包括盖、挡板及如上文所描述的温度及环境输入。将培养器的温度维持在37°C下,且通过以约10公升/小时的流动速率使含5%二氧化碳的空气流过培养器来将培养器保持在正气压下。在进入培养器之前,将气体混合物加湿至90%相对湿度。

[0209] 细胞培养板:使用Falcon®96井孔U形底盘(Corning, 目录号#351177)。

[0210] 活性分析:接种两个96井孔细胞培养板,其中每个井孔接收OKT3细胞中的10个细胞,将100微升的IMDM培养基(如上所述所制备)添加至两个井孔板的每个井孔。两个井孔板中的每个在井孔板内的相同位置中具有相同细胞分布类型。两个盘的第一井孔板直接放置至标准组织培养器中,诸如Heracell™ 150i(Fisher Scientific, 目录号#51026283)。第二实验井孔板放置于具有连续性入口的井孔板培养器中。将两个培养器维持在相同温度下(37°C)及维持在相同环境条件下,这些环境条件包括具有5%二氧化碳的调节后气体。两个系统中的湿度均维持在90%。

[0211] 在24小时之后,从具有连续性入口的井孔板培养器移除实验井孔板,且将该实验井孔板放入至相同模型的如上所述市售的组织培养器中,该组织培养器维持在如上所述相同条件下。将对照及实验井孔板两者均培养另外6 天。在总共7天的培养时间结束时,评定细胞活性且获得近似细胞计数。CellTiterGlo®(Promega Corp.) 荧光素酶分析用于均相裂解细胞且生成发光信号(氧化荧光素),其与所存在的ATP的量成比例,进而与所存在的细胞的数量成正比。将一当量的CellTiterGlo®试剂直接添加至每个井孔,且所产生的荧光记录在Wallac 1420Victor<sup>2TM</sup>(PerkinElmer, 目录号#1420-832) 上。所产生的荧光与活细胞

的数量成正比,且接近每个井孔内的活性细胞的数量。比较活性/生长是基于实验板对比对照板中的每井孔细胞的数量。

[0212] 结果表明,实验井孔板中的细胞活性至少为用于评定后的每个细胞株的对照的95%。

[0213] 示例3:连续性入口的井孔板培养器中的OKT3细胞的培养及至微流体装置的转移

[0214] 微流体装置材料:微流体装置及系统由Berkeley Lights, Inc.制造。该系统包括至少一流量控制器、温度控制器、流体培养基调节及泵组件、光源及用于光敏DEP构造的投影仪、安装平台及摄影机。微流体装置包括流动通道及用于细胞分离、分析和/或生长的围栏,其中单个围栏体积近似地为  $1.5 \times 10^6 \mu\text{m}^3$ 。

[0215] 系统的转移组件:线性平台机器人、微流体装置的具有1.067mm的外径的输入/输出尖端。

[0216] 用于微流体装置的引发溶液:培养基(如示例2中所述)含有0.1% Pluronic®F127 (Life Technologies®目录号#P6866)。

[0217] 在转移之前的微流体装置的准备:将微流体装置装载至系统上,且用 100% 二氧化碳在15psi下吹送5分钟。紧接着二氧化碳吹送,经由微流体装置以8 $\mu\text{l/sec}$ 灌注引发溶液,直至经由微流体装置灌注的总体积为2.5ml为止。接着使培养基以8 $\mu\text{l/sec}$ 流经微流体装置,直至经由微流体装置灌注总共1ml培养基为止。将微流体装置的温度维持在37°C。在整个实验中使用可变灌注方法来灌注培养基,该可变灌注方法包括以0.01 $\mu\text{l/sec}$ 灌注的一个4小时周期,随后以8 $\mu\text{l/sec}$ 短暂高速灌注持续约3秒,穿插小于1分钟的短暂灌注停止周期。

[0218] 实验:将OKT3细胞接种至96井孔细胞培养板的每个井孔中。在连续性入口的井孔板培养器内培养细胞1天。在培养周期结束时,在96井孔板的一个井孔上执行测定细胞活性及细胞的数量的分析。在判定已满足活性及生长需求之后,准备好微流体装置以供转移。井孔板培养器的壳体中的开口通过井孔板培养器的控制器打开,且持续正气体流动。对于转移的每个井孔,首先经由将井孔连接至外部环境的壳体中的开口引入混合尖端。通过抽出提供搅拌且接着在井孔内再注入50 $\mu\text{l}$ 培养基以混合细胞,此外将粘附至井孔壁的任何细胞取出。在插入输入/输出尖端之前或同时执行搅拌。将井孔的内容物的样本抽取至输入/输出尖端中且将其递送至微流体装置的输入端。经由流动、重力或通过介电电泳力经由微流体装置的通道移动细胞,且接着将这些细胞放置于微流体装置的相应围栏中以用于进一步评定。

[0219] 本发明的多个实施例

[0220] 1.一种培养器,其包括:壳体,其具有被构造成支撑包括多个井孔的细胞培养板的内部腔室,其中所述壳体包括被构造成允许进入所述细胞培养板的井孔的多个开口;温度控制器,其被构造成将所述内部腔室的温度维持在所需范围内;第一加热/冷却装置,其直接或间接地与所述壳体接合,所述第一加热/冷却装置由所述温度控制器控制;以及密封元件,包括对应于所述壳体中的所述多个开口的至少一子集的多个第一开口,其中,所述密封元件能在闭合位置与第一打开位置之间移动,在所述闭合位置处,所述密封元件封闭且由此密封所述壳体中的多个开口中的每个,在所述第一打开位置处,所述密封元件的多个第一开口与所述壳体中的多个开口的至少一子集对齐,由此提供通向所述壳体的所述内部腔

室及其中所容纳的任何细胞培养板的入口。

[0221] 2. 根据实施例1所述的培养器,还包括:所述壳体中的至少一个通路,其被构造成用于气体进入;以及连接器,其适于将加压气体源连接至所述至少一个通路,其中所述密封元件被构造为对所述壳体中的所述多个开口形成密封,其允许所述壳体在来自所述加压气体源的气体流入所述内部腔室中时,将所述内部腔室中的压力维持在高于环境压力约0.0005psi至约0.01000psi之间。

[0222] 3. 根据实施例1-2中任一个所述的培养器,其中,所述壳体中的所述多个开口的每个开口具有约1mm至约10mm、或约1.0mm、约1.5mm、约2.0mm、约2.5mm、约3.0mm、约3.5mm、约4.0mm、约4.5mm、约5.0mm、约5.5mm、约6.0mm、约6.5mm、约7.0mm、约7.5mm、约8.0mm、约8.5mm、约9.0mm、约9.5mm或约10.0mm的直径或者由前述尺寸之一限定的任何范围的直径。

[0223] 4. 根据任一前述实施例所述的培养器,其中,所述内部腔室具有约200cm<sup>3</sup>至约750cm<sup>3</sup>的体积。

[0224] 5. 根据任一前述实施例所述的培养器,其中,所述内部腔室具有约750cm<sup>3</sup>至约2000cm<sup>3</sup>的体积。

[0225] 6. 根据任一前述实施例所述的培养器,其中,所述细胞培养板为96孔板或384孔板。

[0226] 7. 根据任一前述实施例所述的培养器,其中,所述壳体中的多个开口被构造成与所述细胞培养板中的所述多个井孔对齐。

[0227] 8. 根据任一前述实施例所述的培养器,其中,所述内部腔室包括被构造成保持流体的储槽。

[0228] 9. 根据任一前述实施例所述的培养器,其中,所述壳体包括底座及盖,所述底座及所述盖限定所述内部腔室。

[0229] 10. 根据任一前述实施例所述的培养器,其中,所述壳体包括底座、盖及前板,所述底座、所述盖及所述前板限定所述内部腔室。

[0230] 11. 根据实施例9-10中任一个所述的培养器,其中,所述底座由具有高热导率及低热容的刚性材料形成。

[0231] 12. 根据实施例9-11中任一个所述的培养器,其中,所述底座构造有形成所述壳体的内部腔室的一部分或全部的中空区域。

[0232] 13. 根据实施例10-12中任一个所述的培养器,其中,所述底座包括底部及四个壁,其中所述四个壁中的一个的高度比其他三个壁的高度低。

[0233] 14. 根据实施例9-13中任一个所述的培养器,其中,所述盖由隔离塑料形成。

[0234] 15. 根据实施例9-14中任一个所述的培养器,其中,所述盖包括位于所述壳体内的内表面和外表面,所述内表面包括一个或多个凹部。

[0235] 16. 根据实施例15所述的培养器,其中,所述盖还包括粘附至所述内表面的粘着层,且其中所述粘着层被构造成防止所述壳体内的空气填充所述一个或多个凹部。

[0236] 17. 根据实施例15或16中任一个所述的培养器,其中,所述一个或多个凹部大体上围绕所述壳体中的多个开口的多组开口,每组包括所述多个开口中的两个或更多个开口。

[0237] 18. 根据实施例9-17中任一个所述的培养器,其中,所述盖包括被构造成将所述盖可密封地连接至所述底座的一个或多个连接器。

[0238] 19. 根据实施例18所述的培养器, 其中, 所述一个或多个连接器包括磁体、柔性凸片和/或夹片。

[0239] 20. 根据实施例18所述的培养器, 其中, 所述一个或多个连接器为柔性凸片, 且其中每个柔性凸片被构造成与引脚接合且由此将所述盖紧固至所述底座。

[0240] 21. 根据任一前述实施例所述的培养器, 其中, 所述密封元件的多个第一开口的数量与所述壳体中的开口的数量相同。

[0241] 22. 根据任一前述实施例所述的培养器, 其中, 所述密封元件还包括多个第二开口, 所述多个第二开口与所述多个第一开口相同或不同。

[0242] 23. 根据实施例22所述的培养器, 其中, 所述密封元件的多个第一开口和/或多个第二开口中的开口的数量小于所述壳体中的开口的数量。

[0243] 24. 根据实施例22-23中任一个所述的培养器, 其中, 所述密封元件的多个第二开口中的开口的数量为所述壳体中的开口的数量的二分之一、三分之一或四分之一。

[0244] 25. 根据任一前述实施例所述的培养器, 其中, 所述密封元件能在闭合位置、第一打开位置与第二打开位置之间移动, 且其中: 当所述密封元件处于所述闭合位置时, 所述壳体中的多个开口中的每个为封闭的; 当所述密封元件处于所述第一打开位置时, 所述密封元件中的多个第一开口与所述壳体中的多个开口的第一子集对齐, 且所述壳体中的多个开口的所有其他开口为封闭的; 以及当所述密封元件处于所述第二打开位置时, 所述密封元件中的多个第一开口与所述壳体中的开口的第二子集对齐, 且所述壳体中的多个开口的所有其他开口为封闭的。

[0245] 26. 根据实施例25所述的培养器, 其中, 所述壳体中的开口的第一子集及所述壳体中的开口的第二子集为非重叠子集。

[0246] 27. 根据任一前述实施例所述的培养器, 其中, 所述密封元件位于所述壳体的内部腔室的内部。

[0247] 28. 根据任一前述实施例所述的培养器, 还包括: 密封元件致动器, 其被构造成使所述密封元件在第一打开位置与闭合位置之间移动。

[0248] 29. 根据实施例28所述的培养器, 其中, 所述密封元件致动器被构造成使所述密封元件在第二打开位置与所述闭合位置或所述第一打开位置之间移动。

[0249] 30. 根据实施例29所述的培养器, 其中, 使所述密封元件移动至所述第二打开位置包括: 将所述密封元件的多个第一开口与所述壳体中的多个开口的第二子集排列整齐, 其中所述壳体中的多个开口的第二子集小于所述壳体中的多个开口。

[0250] 31. 根据实施例28-30中任一个所述的培养器, 其中, 所述密封元件致动器包括马达或旋转螺线管。

[0251] 32. 根据任一前述实施例所述的培养器, 还包括印刷电路板(PCB)。

[0252] 33. 根据实施例32所述的培养器, 其中, 所述壳体包括底座及盖, 且所述密封元件位于所述PCB与所述盖之间。

[0253] 34. 根据实施例32-33中任一个所述的培养器, 还包括: 位于所述PCB上的一个或多个传感器。

[0254] 35. 根据实施例34所述的培养器, 其中, 所述一个或多个传感器中的每个选自由以下组成的群组: 温度传感器、湿度传感器、氧气传感器及二氧化碳传感器。

[0255] 36. 根据任一前述实施例所述的培养器, 其中, 所述第一加热/冷却装置选自由以下组成的群组: 电阻式加热器、被构造成循环热交换流体的流体线圈、一个或多个帕耳帖装置及其组合。

[0256] 37. 根据任一前述实施例所述的培养器, 其中, 所述第一加热/冷却装置直接接触所述壳体的底部的外表面或间接地提供向所述壳体的底部的外表面的热传递。

[0257] 38. 根据实施例37所述的培养器, 其中, 所述第一加热/冷却装置接触所述壳体的底部的外表面的至少约75%。

[0258] 39. 根据任一前述实施例所述的培养器, 其中, 所述第一加热/冷却装置包括流体线圈。

[0259] 40. 根据任一前述实施例所述的培养器, 还包括: 第二加热/冷却装置, 其中所述第二加热/冷却装置邻近于所述壳体的顶部且由所述温度控制器控制。

[0260] 41. 根据实施例40所述的培养器, 其中, 所述第二加热/冷却装置位于所述壳体内。

[0261] 42. 根据实施例40-41中任一个所述的培养器, 其中, 所述第二加热/冷却装置包括与所述壳体中的多个开口对齐的多个开口。

[0262] 43. 根据实施例40-42中任一个所述的培养器, 其中, 所述第二加热/冷却装置包括作为所述PCB的一部分的电阻式加热元件。

[0263] 44. 根据实施例43所述的培养器, 其中, 所述PCB包括与穿过所述壳体的多个开口对齐的多个开口。

[0264] 45. 根据实施例43-44中任一个所述的培养器, 其中, 所述电阻式加热元件被内部地定位至所述PCB, 以作为所述PCB的多层构造的一部分。

[0265] 46. 根据任一前述实施例所述的培养器, 还包括: 用于所述细胞培养板的支撑件。

[0266] 47. 根据实施例46所述的培养器, 其中, 所述支撑件被构造成相对于所述壳体从所述壳体内的位置滑动地移动至所述壳体的内部腔室外面的位置。

[0267] 48. 根据实施例46-47中任一个所述的培养器, 还包括位于所述支撑件上的远端唇部, 所述远端唇部被构造成接合所述细胞培养板的边缘。

[0268] 49. 根据实施例46-48中任一个所述的培养器, 还包括: 入口门, 其与用于所述细胞培养板的支撑件接合。

[0269] 50. 根据实施例49所述的培养器, 其中, 所述支撑件及入口门形成入口组件, 所述入口组件包括与所述壳体的一部分可密封地界面相接的前板。

[0270] 51. 根据实施例50所述的培养器, 还包括: 位于所述前板与所述入口门之间的偏置连接件, 其被构造成向所述前板提供压缩力。

[0271] 52. 根据实施例50-51中任一个所述的培养器, 其中, 所述入口组件能移动地安装在支撑所述壳体的壳体支撑件上。

[0272] 53. 根据实施例52所述的培养器, 还包括: 位于所述壳体支撑件上的轨道, 其中所述入口组件被构造成相对于所述壳体支撑件上的轨道滑动。

[0273] 54. 根据实施例53所述的培养器, 所述入口组件还包括被构造成相对于所述壳体支撑件上的轨道滑动的导轨。

[0274] 55. 根据实施例54所述的培养器, 还包括: 位于所述导轨上的接合表面, 所述接合表面被构造成与所述壳体支撑件的互补结构接合, 以紧固所述入口组件相对于所述壳体支

撑件的位置。

[0275] 56. 根据实施例55所述的培养器,其中,所述入口组件的位置对应于所述入口组件的打开或闭合位置。

[0276] 57. 根据实施例50-56中任一个所述的培养器,还包括:门开关,被构造成与所述入口组件的互补结构机械地、电子地或磁性地接合。

[0277] 58. 根据实施例46所述的培养器,其中,所述支撑件由所述壳体的一个或多个内表面形成。

[0278] 59. 根据实施例2所述的培养器,其中,被构造为用于气体进入的所述至少一个通路位于所述底座的壁上,且距所述底座的底部的高度与距所述细胞培养板的侧面的高度相同。

[0279] 60. 根据任一前述实施例所述的培养器,还包括:位于所述壳体中的至少一个流体排放通路,其被构造成排干所述壳体内的流体储槽,其中所述流体排放通路为可密封的。

[0280] 61. 根据任一前述实施例所述的培养器,还包括:联接到所述壳体的隔离材料。

[0281] 62. 根据实施例61所述的培养器,其中,所述隔离材料附接至所述壳体的一个或多个外表面。

[0282] 63. 根据任一前述实施例所述的培养器,其中,所述培养器被构造成维持所述壳体的内部腔室内的所选择的内部温度、湿度及气体含量。

[0283] 64. 根据实施例63所述的培养器,还包括:控制器,其被构造成维持所述壳体的内部腔室内的所选择的内部温度、湿度及气体含量。

[0284] 65. 根据任一前述实施例所述的培养器,还包括:被构造成支撑所述壳体的壳体支撑件。

[0285] 66. 根据实施例65所述的培养器,还包括:一个或多个可调节连接器,被构造成将所述壳体支撑件连接至所述壳体。

[0286] 67. 根据任一前述实施例所述的培养器,其中,所述壳体的多个开口中的每个开口具有约1mm至约5mm、或约1.0mm、约1.5mm、约2.0mm、约2.5mm、约3.0mm、约3.5mm、约4.0mm、约4.5mm、或约5.0mm的直径或者由前述尺寸之一限定的任何范围的直径。

[0287] 68. 根据任一前述实施例所述的培养器,其中,所述密封元件中的所述多个开口中的每个具有约1mm至约10mm、或约1.0mm、约1.5mm、约2.0mm、约2.5mm、约3.0mm、约3.5mm、约4.0mm、约4.5mm、约5.0mm、约5.5mm、约6.0mm、约6.5mm、约7.0mm、约7.5mm、约8.0mm、约8.5mm、约9.0mm、约9.5mm或约10.0mm的直径或者由前述尺寸之一限定的任何范围的直径。

[0288] 69. 根据任一前述实施例所述的培养器,其中,所述密封元件中的所述多个开口中的每个具有约1mm至约5mm、或约1.0mm、约1.5mm、约2.0mm、约2.5mm、约3.0mm、约3.5mm、约4.0mm、约4.5mm、或约5.0mm的直径或者由前述尺寸之一限定的任何范围的直径。

[0289] 70. 一种用于进入培养器的内部腔室的方法,其中,所述培养器包括具有多个开口的壳体及具有多个开口的密封元件,所述密封元件的多个开口对应于所述壳体中的多个开口的至少一子集,所述方法包括:将所述密封元件移动至打开位置,由此使所述密封元件中的多个开口与所述壳体的多个开口中的开口的第一子集对齐,所述密封元件中的多个开口及所述壳体的所述多个开口中的开口的第一子集由此提供从所述培养器的外部至所述壳体的内部腔室的多个第一通路;使输入/输出尖端前进穿过所述培养器的外部与所述壳体

的内部腔室之间的所述多个第一通路中的一个或多个;以及经由所述输入/输出尖端在所述壳体的内部腔室内收集或沉积物质。

[0290] 71.根据实施例70所述的方法,其中,收集或沉积物质包括在所述壳体的内部腔室内的细胞培养板的井孔内收集或沉积所述物质。

[0291] 72.根据实施例70-71中任一个所述的方法,还包括:在收集或沉积物质之后,通过所述培养器的外部与所述壳体的内部腔室之间的一个或多个所述通路抽出所述输入/输出尖端。

[0292] 73.根据实施例72所述的方法,还包括:将所述密封元件移动至闭合位置,使得所述密封元件封闭所述壳体中的多个开口。

[0293] 74.根据实施例70-73中任一个所述的方法,其中,所述密封元件处于所述打开位置持续一定时间,所述时间足够短,以防止存在于所述培养器的内部腔室中的空气的二氧化碳含量和/或湿度与所述培养器周围的空气的二氧化碳含量和/或湿度相平衡。

[0294] 75.根据实施例70-74中任一个所述的方法,还包括:致动密封元件致动器,以将所述密封元件移动至所述打开位置或闭合位置。

[0295] 76.根据实施例75所述的方法,其中,致动所述密封元件致动器包括启动马达或旋转螺线管。

[0296] 77.根据实施例70-76中任一个所述的方法,其中,使所述密封元件移动到所述打开位置与闭合位置之间包括相对于所述壳体滑动所述密封元件。

[0297] 78.根据实施例70-77中任一个所述的方法,其中,当所述密封元件中的多个开口处于所述打开位置时,所述多个开口被构造成与所述细胞培养板中的多个井孔对齐。

[0298] 79.根据实施例70-78中任一个所述的方法,其中,所述培养器包括位于所述壳体的内部腔室内的支撑件,所述支撑件被构造成支撑所述细胞培养板。

[0299] 80.根据实施例79所述的方法,还包括:将所述支撑件滑动至所述壳体的内部腔室外面的位置,由此从所述壳体的内部腔室抽出所述细胞培养板。

[0300] 81.根据实施例80所述的方法,其中,滑动所述支撑件包括滑动入口门,所述入口门附接至所述支撑件。

[0301] 82.根据实施例80-81中任一个所述的方法,其中,滑动所述支撑件包括沿所述培养器的壳体支撑件的一个或多个轨道滑动。

[0302] 83.根据实施例80-82中任一个所述的方法,其中,滑动所述支撑件由操作人员执行。

[0303] 84.根据实施例80-82中任一个所述的方法,其中,滑动所述支撑件以机器人方式执行。

[0304] 85.根据实施例79所述的方法,还包括:滑动所述支撑件,以从所述壳体的内部腔室抽出所述支撑件到所述壳体的内部腔室外面的位置。

[0305] 86.根据实施例85所述的方法,还包括:当所述支撑件处于壳体的内部腔室外面的位置时,将细胞培养板放置在所述支撑件上。

[0306] 87.根据实施例86所述的方法,其中,放置所述细胞培养板由操作人员执行。

[0307] 88.根据实施例86所述的方法,其中,放置所述细胞培养板以机器人方式执行。

[0308] 89.根据实施例85-88中任一个所述的方法,还包括:将所述支撑件滑动至所述壳

体的内部腔室内的位置且由此将所述细胞培养板移动至所述壳体的内部腔室中。

[0309] 90. 根据实施例89所述的方法,其中,滑动所述支撑件包括滑动附接至用于细胞培养板的所述支撑件的入口门。

[0310] 91. 根据实施例89或90所述的方法,其中,滑动所述支撑件包括沿所述培养器的壳体支撑件的一个或多个轨道滑动。

[0311] 92. 根据实施例89-91中任一个所述的方法,其中,滑动所述支撑件由操作人员执行。

[0312] 93. 根据实施例89-91中任一个所述的方法,其中,滑动所述支撑件以机器人方式执行。

[0313] 94. 根据实施例70-93中任一个所述的方法,还包括:测量所述壳体的内部腔室的温度、湿度及二氧化碳含量中的一个或多个。

[0314] 95. 根据实施例70-94中任一个所述的方法,还包括:控制所述壳体的内部腔室的温度、湿度及二氧化碳含量中的一个或多个。

[0315] 96. 根据实施例95所述的方法,其中,控制所述温度包括加热或冷却所述壳体的内部腔室。

[0316] 97. 根据实施例95或96所述的方法,其中,控制所述湿度包括向所述壳体的内部腔室提供湿度源。

[0317] 98. 根据实施例95-97中任一个所述的方法,其中,控制所述二氧化碳含量包括向所述培养器的内部腔室提供包括二氧化碳的气体源。

[0318] 99. 根据实施例98所述的方法,其中,包括二氧化碳的所述气体源进一步包括氧气和氮气。

[0319] 100. 根据实施例70-99中任一个所述的方法,其中,所述密封元件在处于所述闭合位置时能够将所述壳体的内部腔室内的压力维持在高于环境压力约0.0005psi至约0.0100psi之间。

[0320] 101. 根据任一前述实施例00所述的方法,还包括:向所述壳体的内部腔室提供吹送气体,借此当所述密封元件处于所述闭合位置且用于所述细胞培养板的所述支撑件定位子所述壳体的内部腔室之内时,将所述壳体的内部腔室内的压力维持在高于环境压力约0.0005psi至约0.0100psi之间。

[0321] 102. 根据实施例70-101中任一个所述的方法,其中,所述输入/输出尖端包括多个尖端。

[0322] 103. 根据实施例102所述的方法,还包括:使用所述输入/输出尖端的多个尖端同时从所述细胞培养板的多个井孔收集或沉积物质。

[0323] 104. 根据实施例103所述的方法,其中,收集或沉积所述物质是以机器人方式执行。

[0324] 105. 根据实施例70-104中任一个所述的方法,还包括:当所述密封元件处于打开位置时,维持所述培养器的内部腔室内的压力,使其大于所述培养器的外部的压力。

[0325] 106. 根据实施例70-105中任一个所述的方法,其中,所述壳体的多个开口中的每个开口具有约1mm至约10mm、或约1.0mm、约1.5mm、约2.0mm、约2.5mm、约3.0mm、约3.5mm、约4.0mm、约4.5mm、约5.0mm、约5.5mm、约6.0mm、约6.5mm、约7.0mm、约7.5mm、约8.0mm、约

8.5mm、约9.0mm、约9.5mm或约10.0mm的直径或者由前述尺寸之一限定的任何范围的直径。

[0326] 107.根据实施例70-105中任一个所述的方法,其中,所述壳体的多个开口中的每个开口具有约1mm至约5mm、或约1.0mm、约1.5mm、约2.0mm、约2.5mm、约3.0mm、约3.5mm、约4.0mm、约4.5mm、或约5.0mm的直径或者由前述尺寸之一限定的任何范围的直径。

[0327] 108.根据实施例70-107中任一个所述的方法,其中,所述密封元件的多个开口中的每个开口具有约1mm至约10mm、或约1.0mm、约1.5mm、约2.0mm、约2.5mm、约3.0mm、约3.5mm、约4.0mm、约4.5mm、约5.0mm、约5.5mm、约6.0mm、约6.5mm、约7.0mm、约7.5mm、约8.0mm、约8.5mm、约9.0mm、约9.5mm或约10.0mm的直径或者由前述尺寸之一限定的任何范围的直径。

[0328] 109.根据实施例70-107中任一个所述的方法,其中,所述密封元件的多个开口中的每个开口具有约1mm至约5mm、或约1.0mm、约1.5mm、约2.0mm、约2.5mm、约3.0mm、约3.5mm、约4.0mm、约4.5mm、或约5.0mm的直径或者由前述尺寸之一限定的任何范围的直径。

[0329] 110.根据实施例70-109中任一个所述的方法,其中,在所述壳体的内部腔室中所收集或沉积的物质包括生物微型物体。

[0330] 111.根据实施例70-110中任一个所述的方法,还包括:在所述壳体的内部腔室内形成一环境,以支持在所述细胞培养板中所培养的生物微型物体。

[0331] 112.一种用于进入培养器的内部腔室的方法,其中所述培养器包括具有多个开口的壳体及具有一个以上的多个开口的密封元件,其中所述密封元件的多个开口中的每一者对应于所述壳体中的所述多个开口的至少一子集,所述方法包括:将所述密封元件移动至第一打开位置,且由此使所述密封元件中的多个第一开口与所述壳体中的多个开口的第一子集对齐,当对齐时,所述密封元件中的多个第一开口及所述壳体的多个开口中的开口的第一子集提供从所述培养器的外部至所述壳体的内部腔室的多个第一通路;使输入/输出尖端前进穿过所述培养器的外部与所述壳体的内部腔室之间的所述多个第一通路中的一个或多个;以及在所述壳体的内部腔室内用所述输入/输出尖端收集或沉积物质。

[0332] 113.根据实施例112所述的方法,其中,当所述密封元件处于所述打开位置时,所述密封元件中的多个第一开口被构造成与所述细胞培养板中的多个井孔的第一子集对齐。

[0333] 114.根据实施例112或113所述的方法,其中,所述密封元件中的多个开口的数量与所述细胞培养板中的多个井孔的数量相同。

[0334] 115.根据实施例112或113所述的方法,其中,所述密封元件中的多个开口的数量等于或小于所述细胞培养板中的多个井孔的数量的二分之一、三分之一、四分之一、六分之一或十二分之一。

[0335] 116.根据实施例112-115中任一个所述的方法,还包括:将所述密封元件移动至第二打开位置,由此使所述密封元件中的多个第二开口与所述壳体中的多个开口的第二子集对齐,当对齐时,所述密封元件中的多个第二开口及所述壳体中的多个开口的第二子集提供从所述培养器的外部至所述壳体的内部腔室的多个第二通路。

[0336] 117.根据实施例116所述的方法,其中,当所述密封元件处于所述第二打开位置时,所述壳体的多个开口中的除开口的第二子集以外的所有开口由所述密封元件封闭。

[0337] 118.根据实施例112-117中任一个所述的方法,还包括:将所述密封元件移动至第三打开位置,由此使所述密封元件中的多个第三开口与所述壳体中的多个开口的第三子集

对齐,当对齐时,所述密封元件中的多个第三开口及所述壳体中的多个开口的第三子集提供从所述培养器的外部至所述壳体的内部腔室的多个第三通路。

[0338] 119.根据实施例118所述的方法,其中,当所述密封元件处于所述第三打开位置时,所述壳体的多个开口中的除开口的第三子集以外的所有开口由所述密封元件封闭。

[0339] 120.根据实施例112-119中任一个所述的方法,还包括:将所述密封元件移动至闭合位置,且由此封闭所述壳体的多个开口中的每个。

[0340] 121.一种培养系统,其包括:根据实施例1-69中任一个所述的井孔板培养器;机器人取样部件,其被构造成进入所述井孔板培养器,以在所述井孔板培养器的壳体的内部腔室内收集或沉积样品,以及至少一个控制器,其被构造成:打开从所述培养器的外部至所述壳体的内部腔室的多个通路;以及经由所述多个通路控制所述机器人取样部件进入所述壳体的内部腔室内所容纳的井孔板的多个井孔。

[0341] 122.根据实施例121所述的系统,其中,所述至少一个控制器还被构造成关闭所述多个通路。

[0342] 123.根据实施例121-122中任一个所述的系统,其中,所述系统被构造成将所述壳体的内部腔室维持在正压力下。

[0343] 124.根据实施例121-123中任一个所述的系统,其中,所述至少一个控制器被构造成控制所述机器人取样部件,以从所述井孔板的多个井孔中的一个中抽出物质。

[0344] 125.根据实施例124所述的系统,其中,所述至少一个控制器被构造成控制所述机器人取样部件将被抽出的物质递送至微流体装置。

[0345] 126.根据实施例124所述的系统,其中,所述至少一个控制器被构造成控制所述机器人取样部件将被抽出的物质递送至分析仪器。

[0346] 127.根据实施例121-126中任一个所述的系统,其中,所述物质包括生物微型物体。

[0347] 128.根据实施例121-127中任一个所述的系统,其中,所述至少一个控制器被构造成控制所述机器人取样部件将一种或多种物质递送至所述井孔板培养器内容纳的井孔板的一个或多个井孔。

[0348] 129.根据实施例128所述的系统,其中,所述一种或多种物质从微流体装置获得。

[0349] 130.根据实施例128所述的系统,其中,所述一种或多种物质从分析仪器获得。

[0350] 尽管上文描述各种说明性实施例,但在不脱离如权利要求所描述的本发明的范围的情况下,可对各个实施例作出大量变化中的任一者。例如,各种所描述方法步骤执行的次序通常可在替代实施例中变化,且在其他替代实施例中可完全跳过一个或多个方法步骤。各种装置及系统实施例的可选特征可包括于一些实施例中而不包括于其他实施例中。因此,主要出于示例性目的提供前述描述,且不应解释为限制如其在权利要求中所阐述的本发明的范围。说明书中的任何标题或分部旨在易于阅读,且决不旨在限制本发明及本文所述的组合及子组合。

[0351] 包括于本文中的示例及说明以说明且不限制的方式示出可在其中实践的主题的具体实施例。如所提及,可利用和推断其他实施例,使得在不脱离本发明的范围的情况下可作出结构性及逻辑性的取代及变化。仅为方便起见,本发明的主题的这些实施例可在本文中单独地或共同地由术语“发明”所指代,且若实际上公开多于一个的发明或发明概念,则

不旨在自愿地将本公开的范围限制为任何单一发明或发明概念。因此，尽管本文已说明及描述具体实施例，但被推断为实现相同目的的任何布置可取代所示的具体实施例。本发明旨在涵盖各个实施例的任何及所有修改或变化。对于本领域技术人员而言，在审阅上述描述之后，上述实施例的组合及本文中未具体描述的其他实施例将是显而易见的。

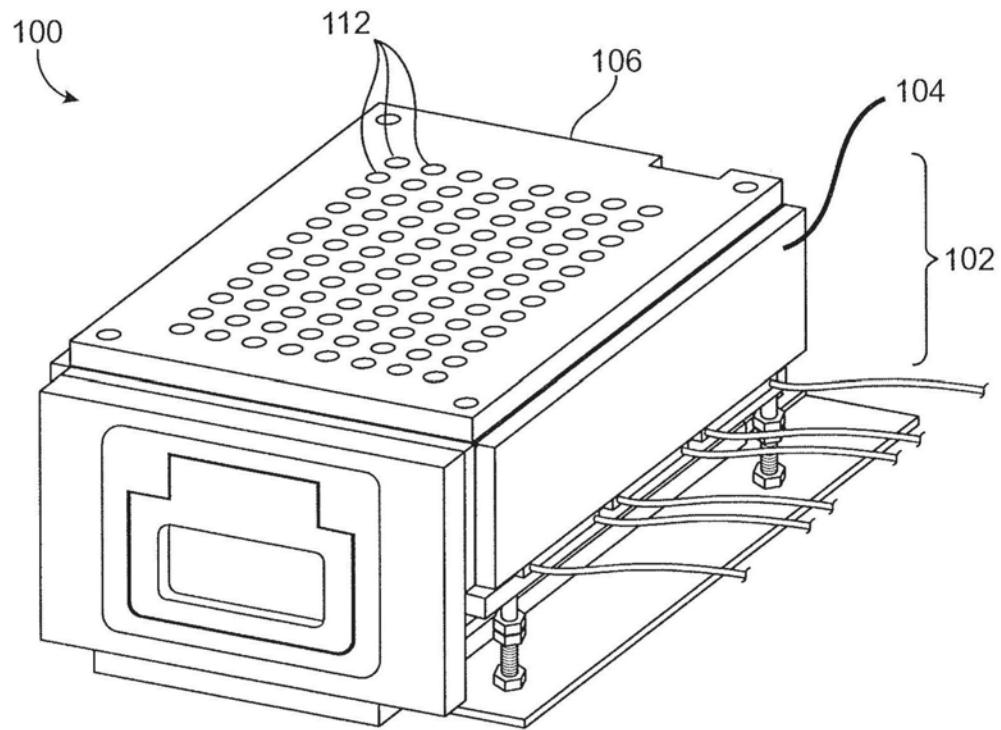


图1A

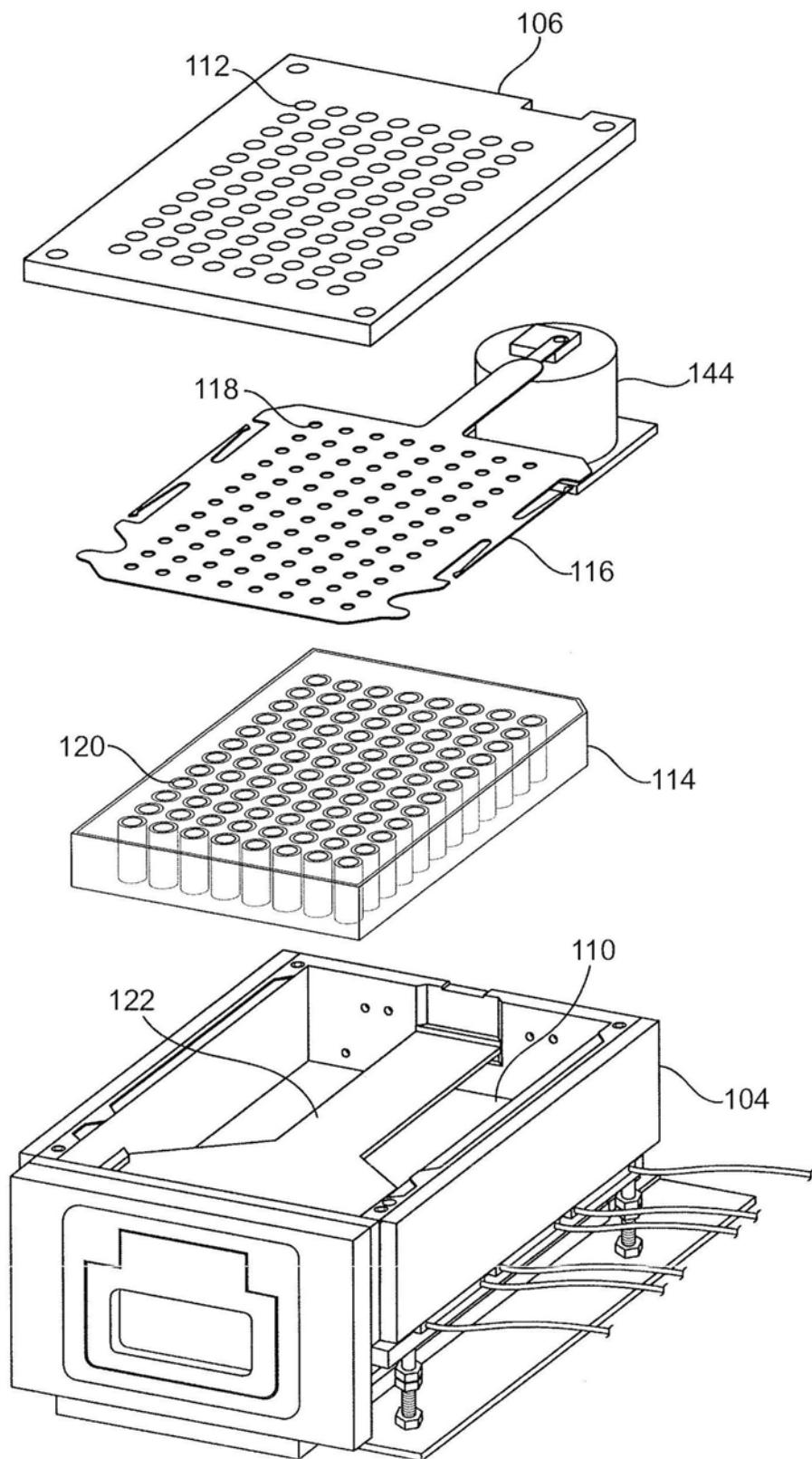
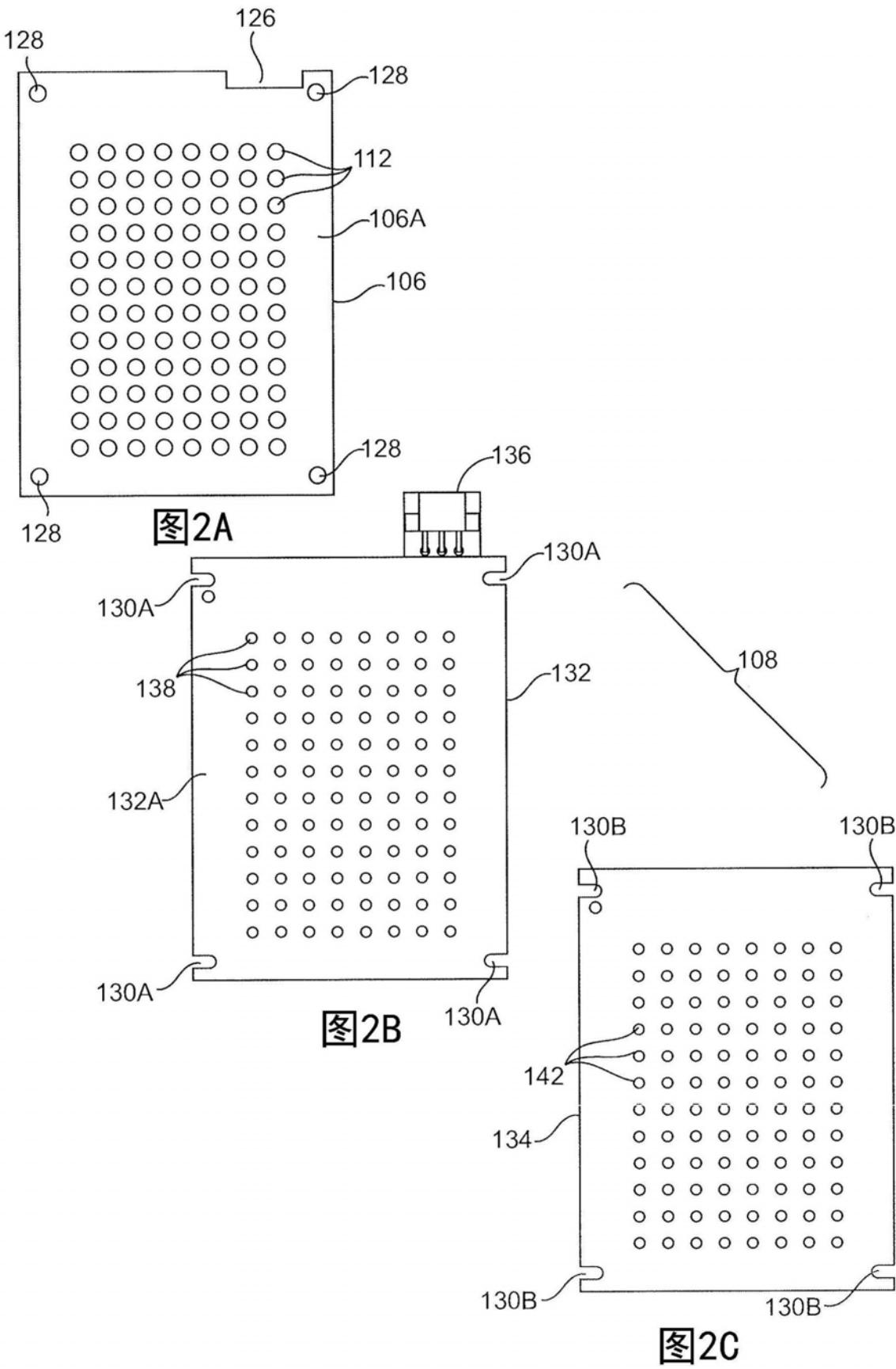


图1B



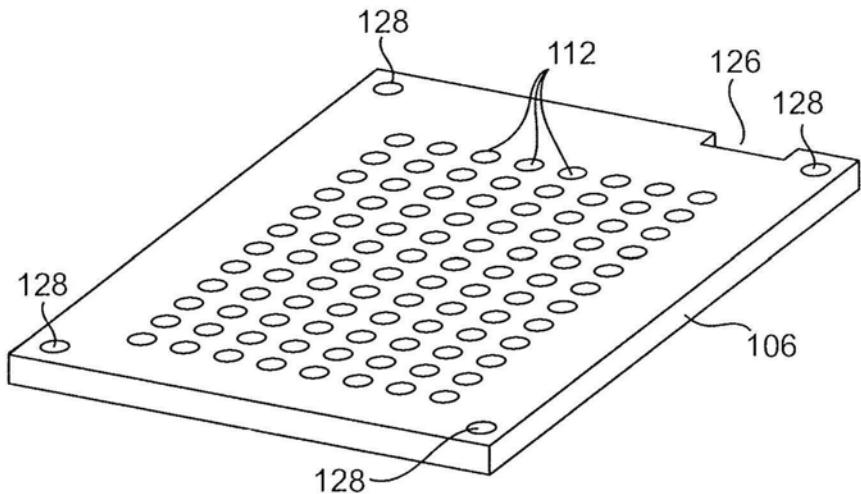


图3A

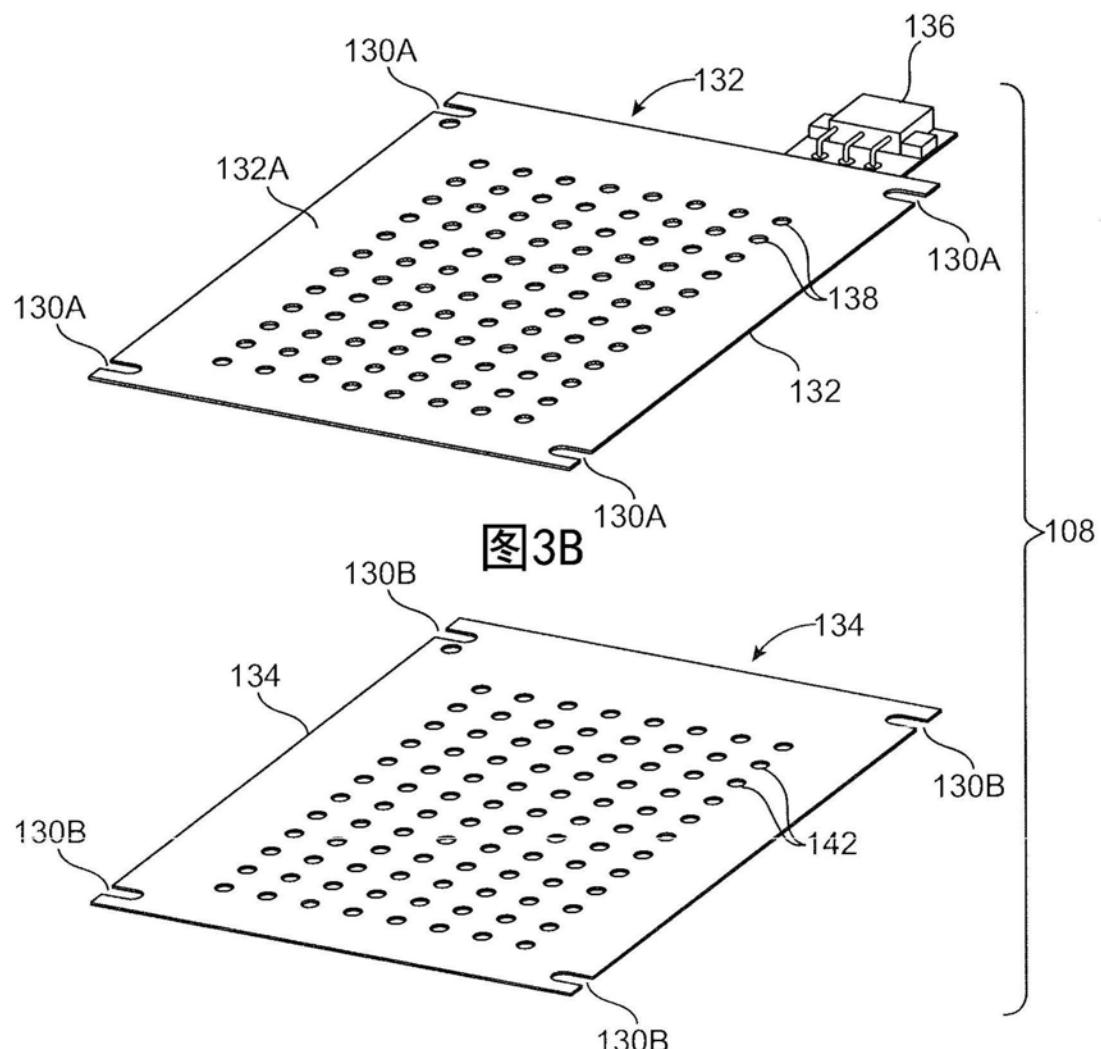


图3C

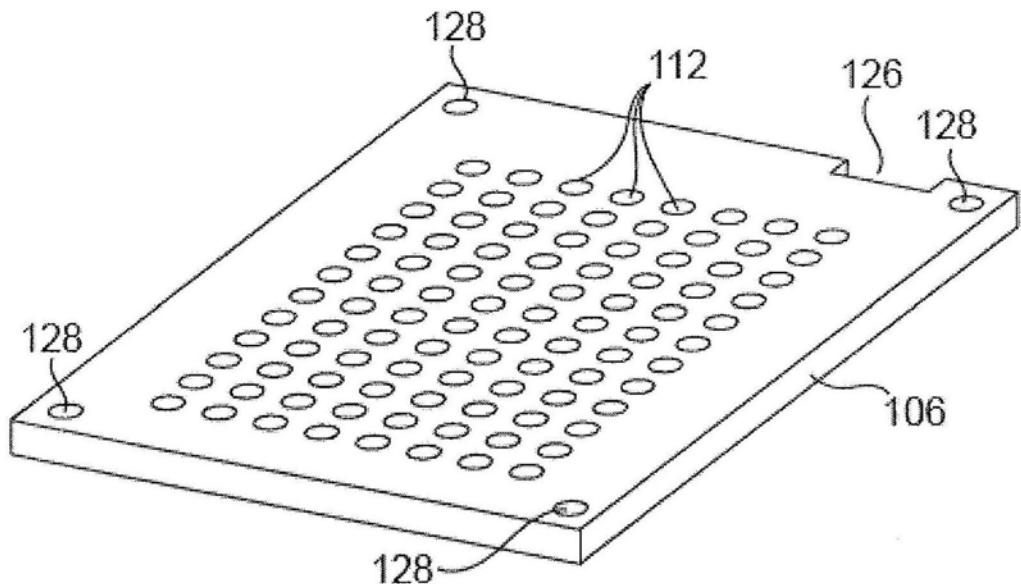


图3D

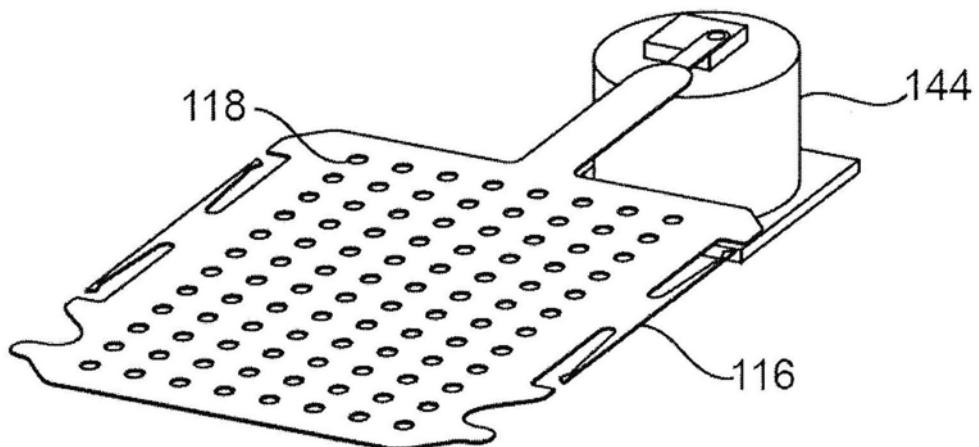


图3E

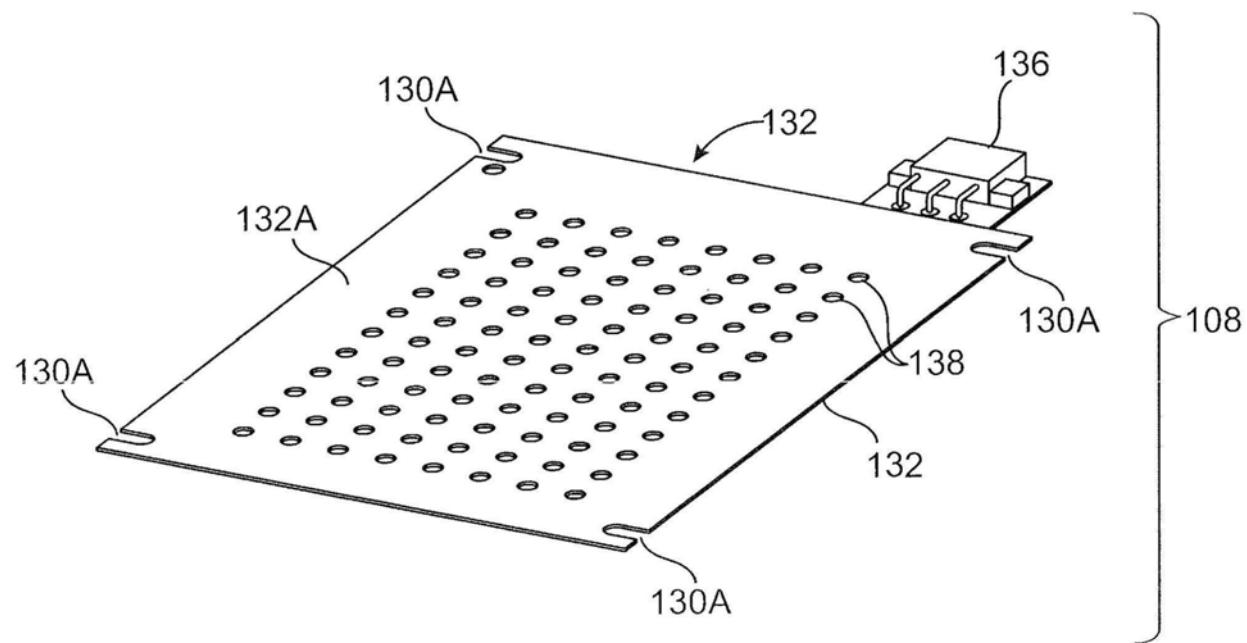


图3F

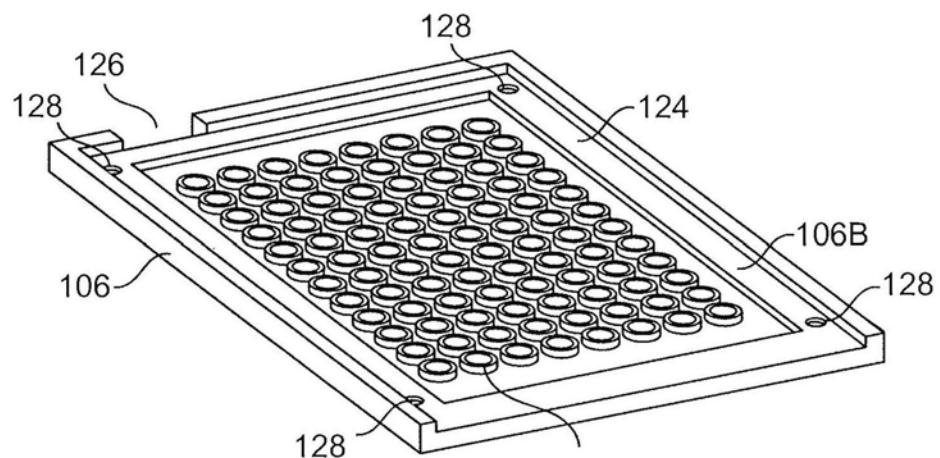


图4A

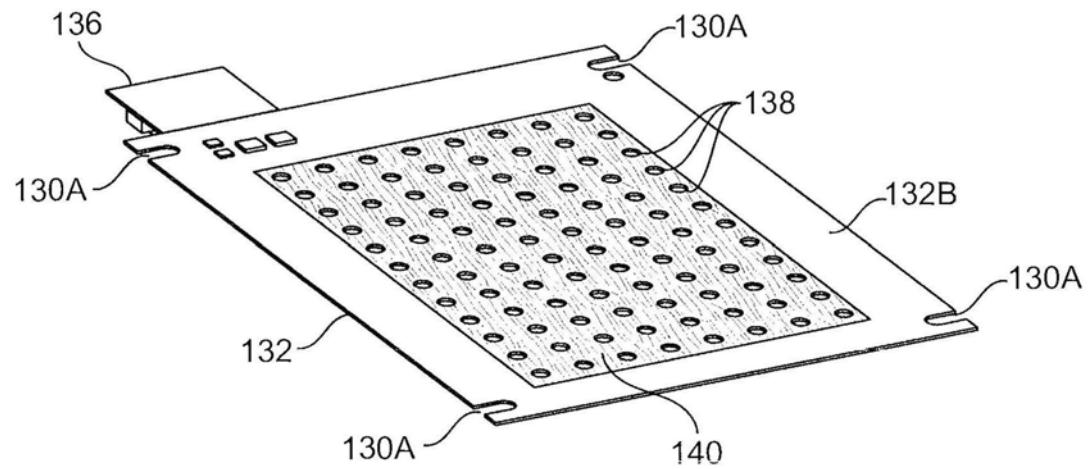


图4B

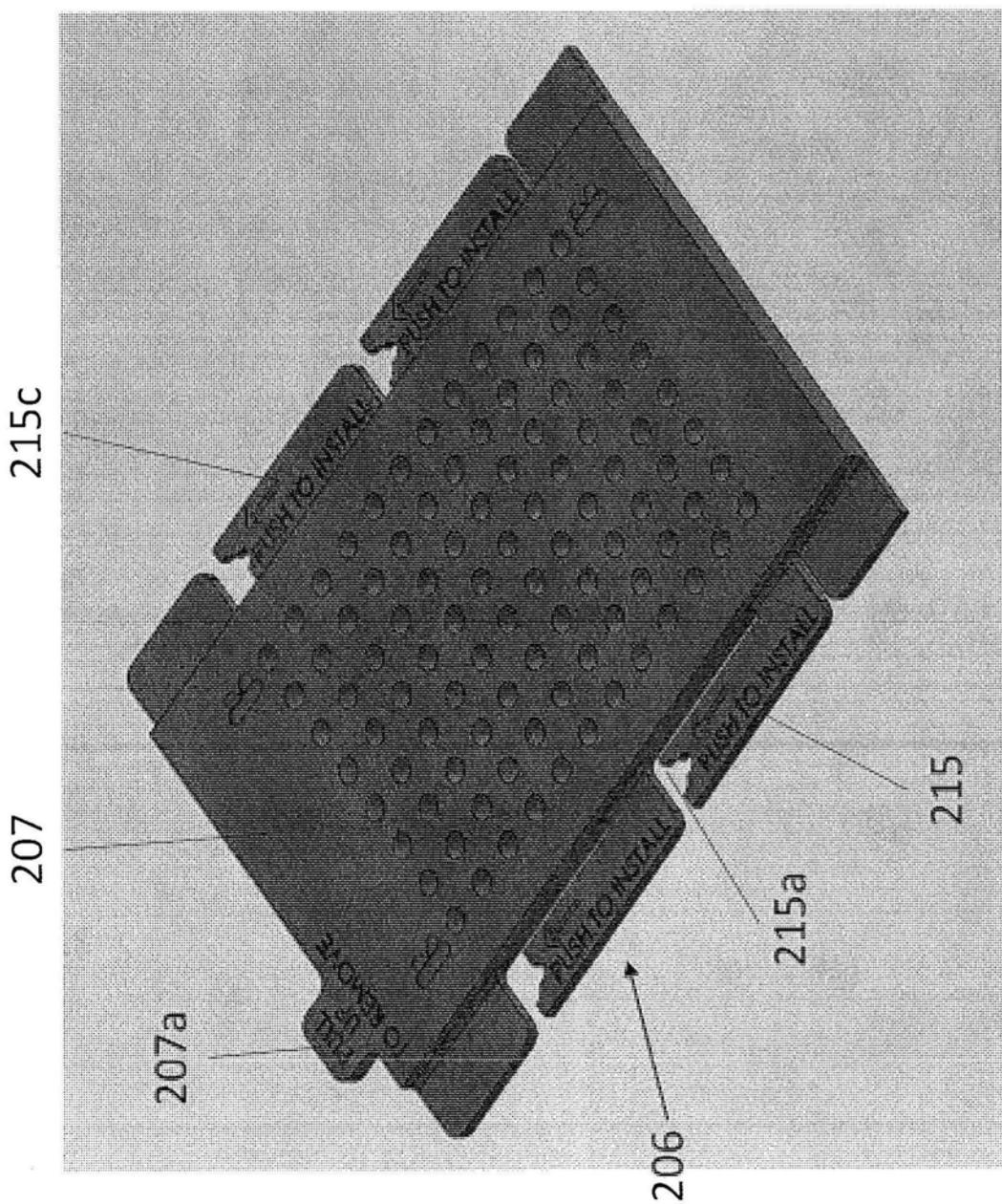


图5A

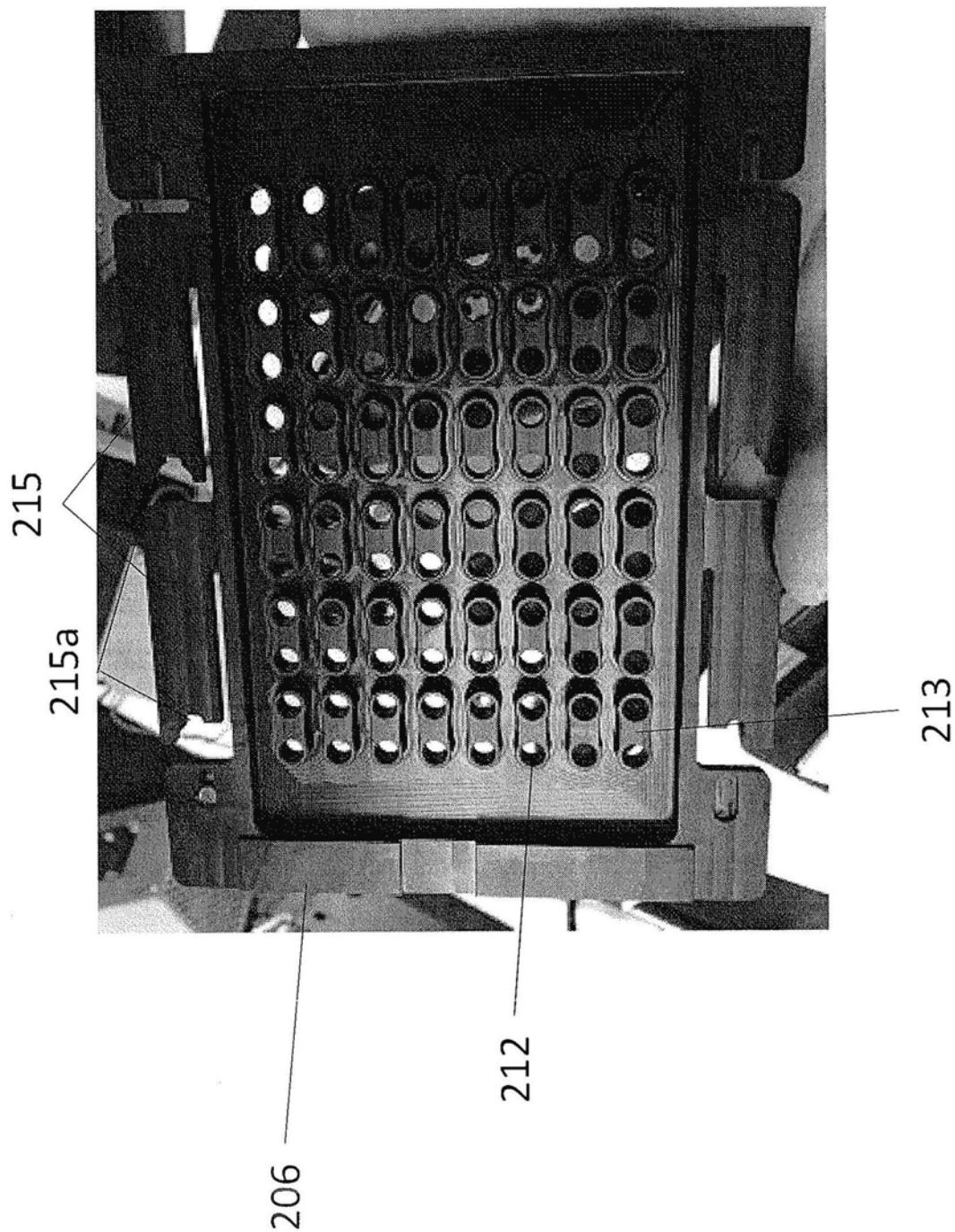


图5B

图5E

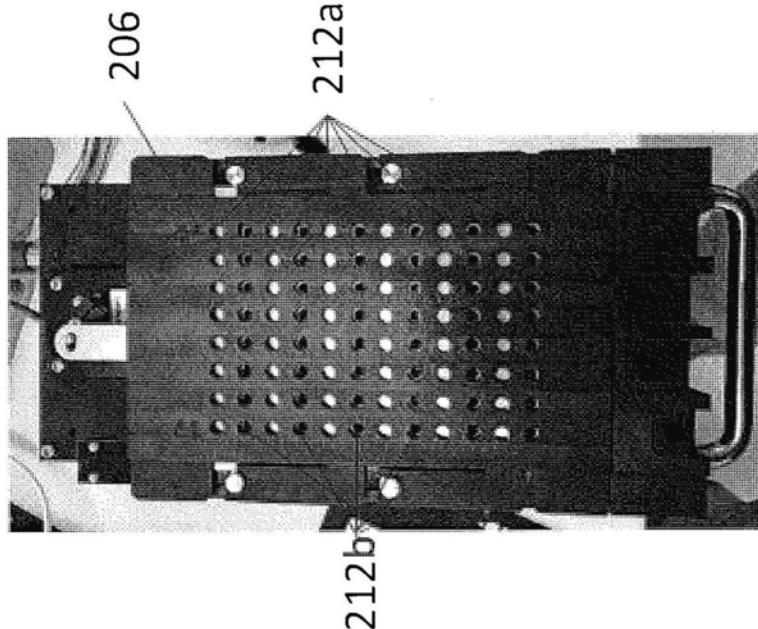


图5D

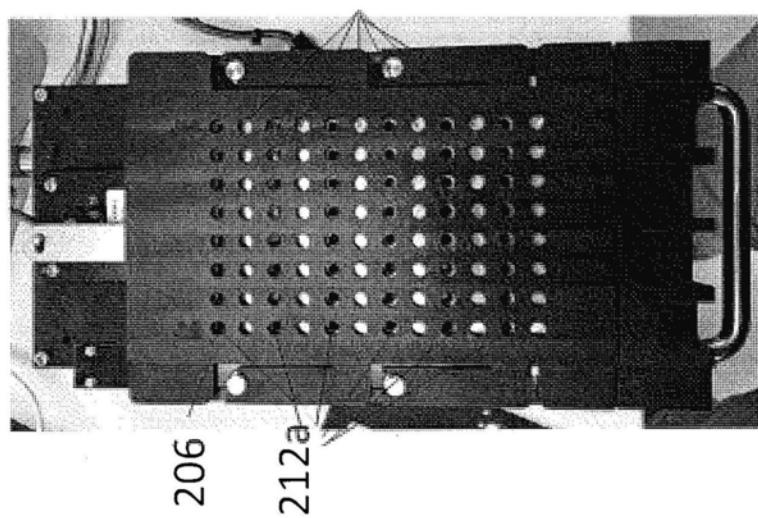
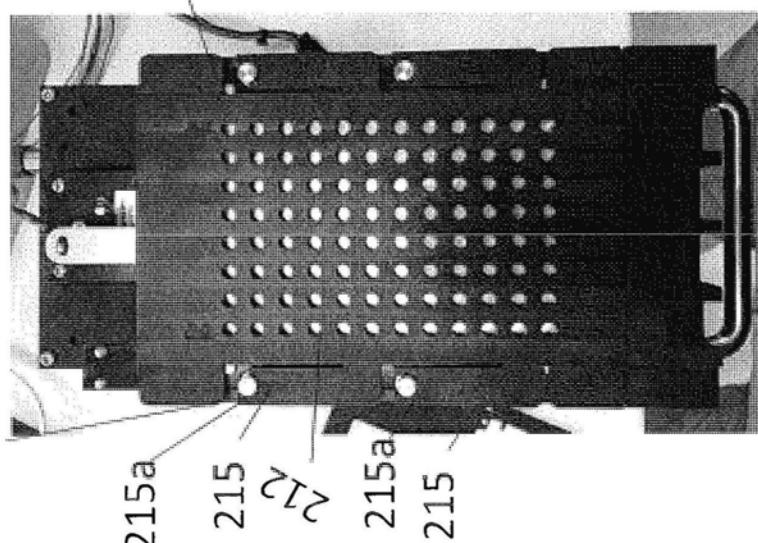


图5C



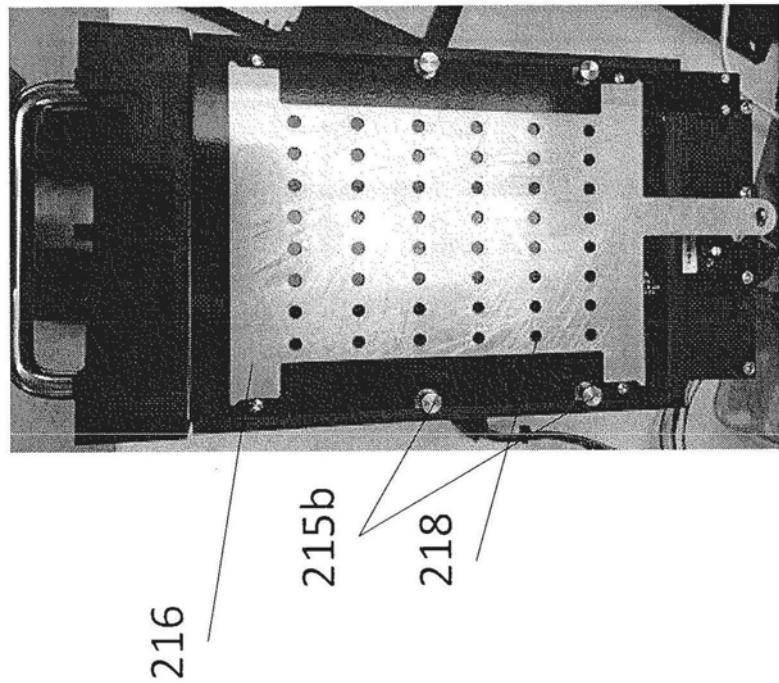


图5F

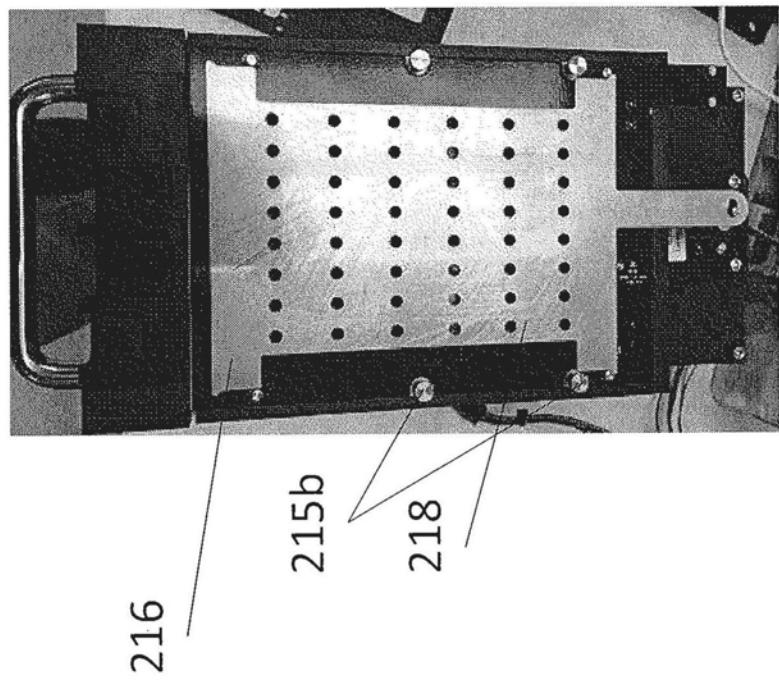


图5G

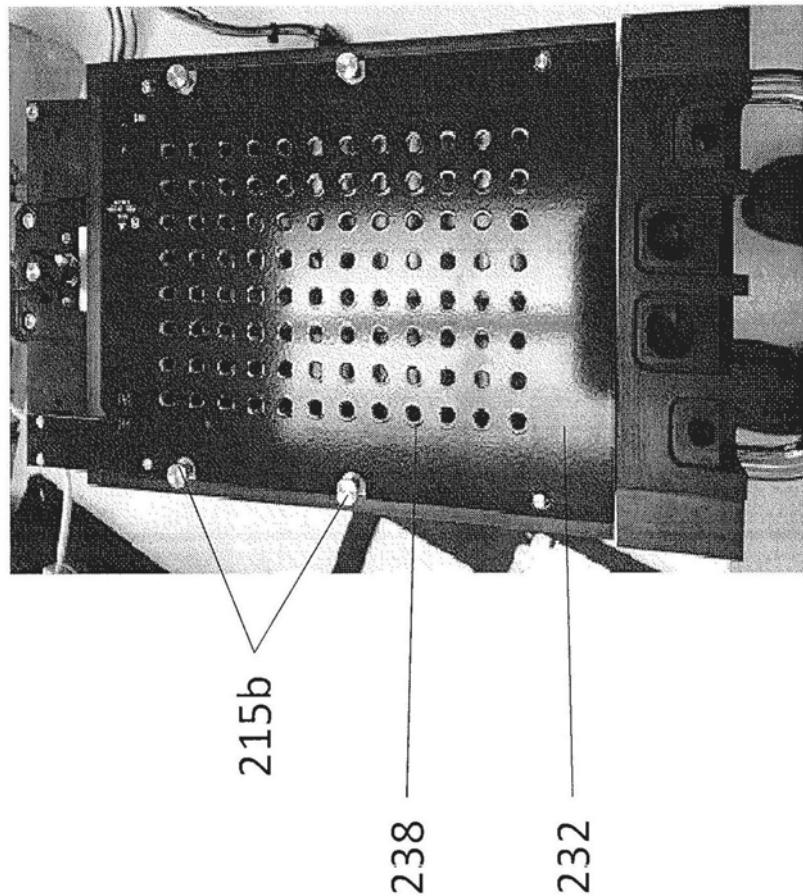


图5H

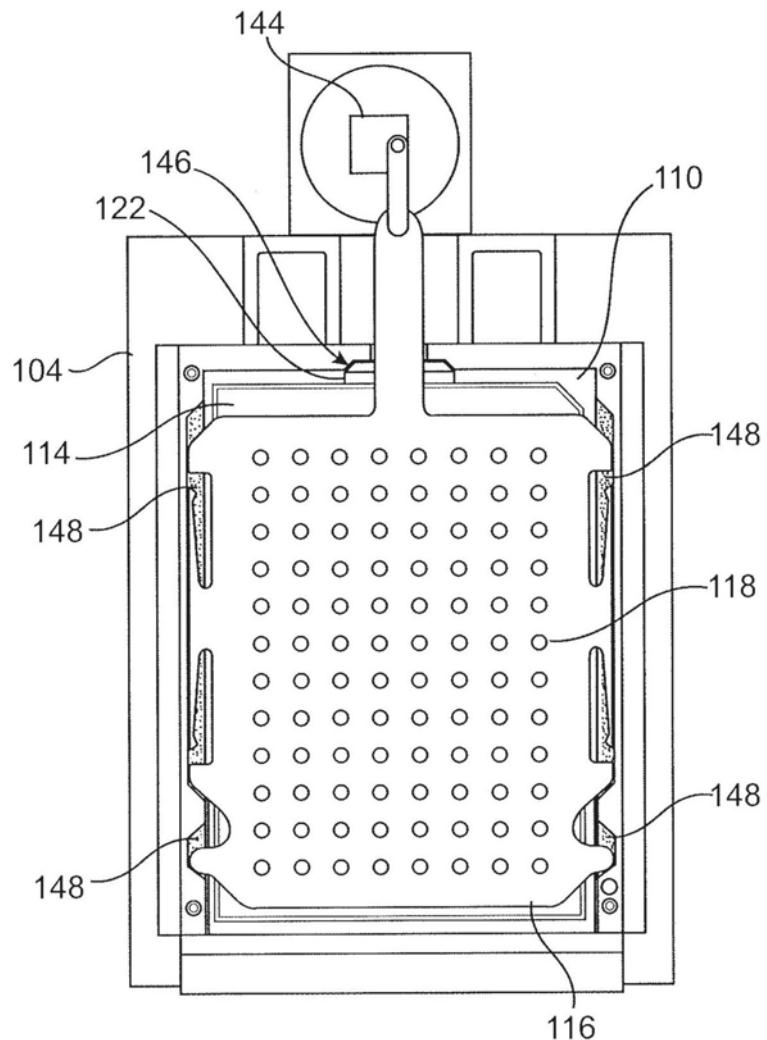


图6A

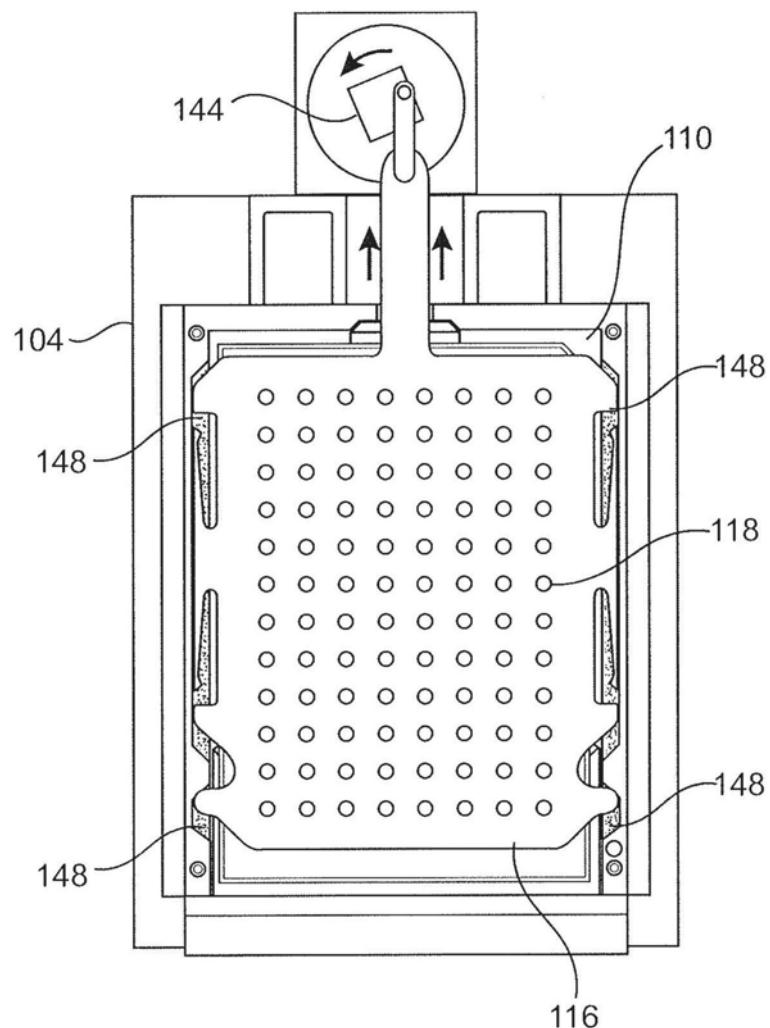


图6B

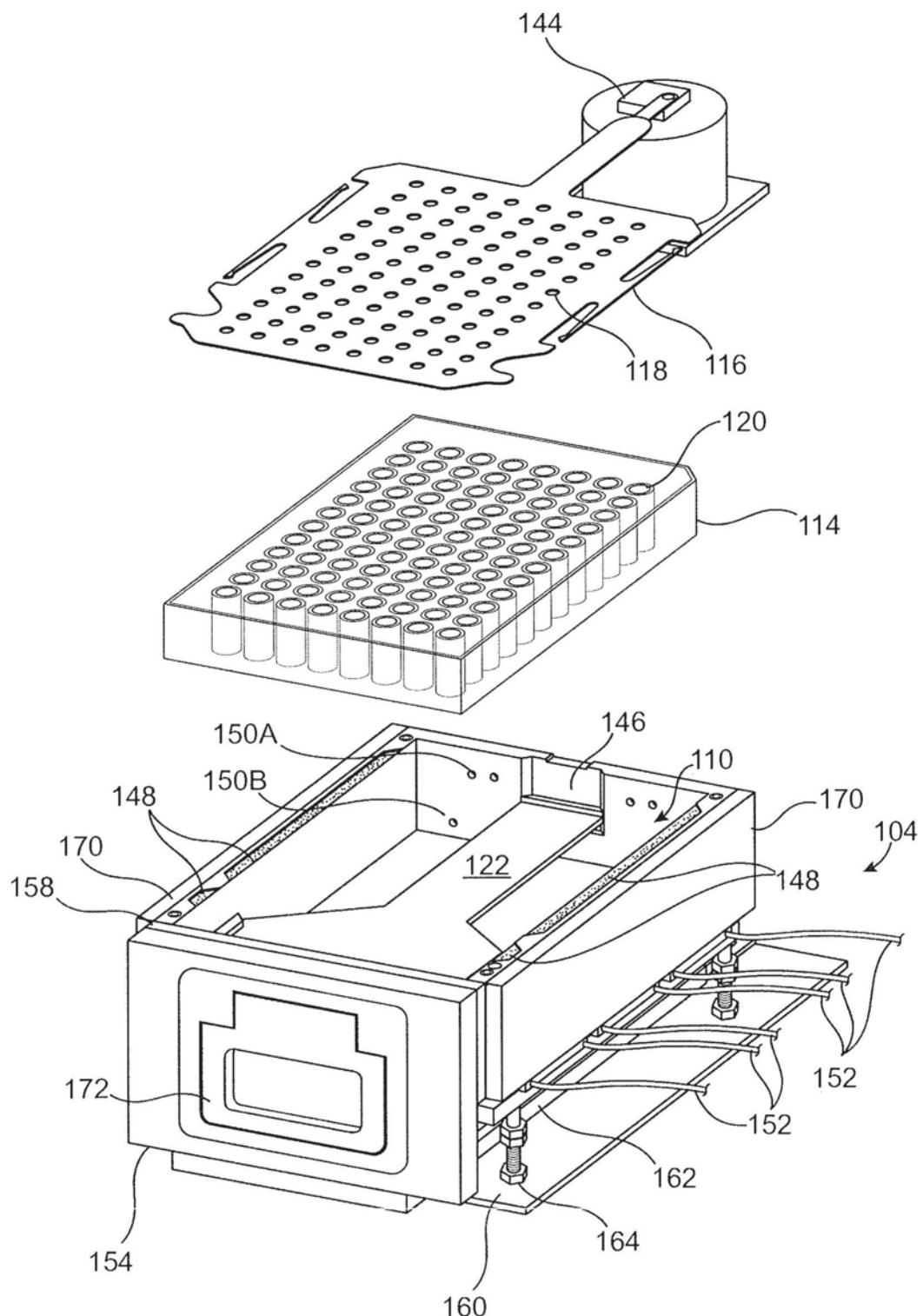


图7

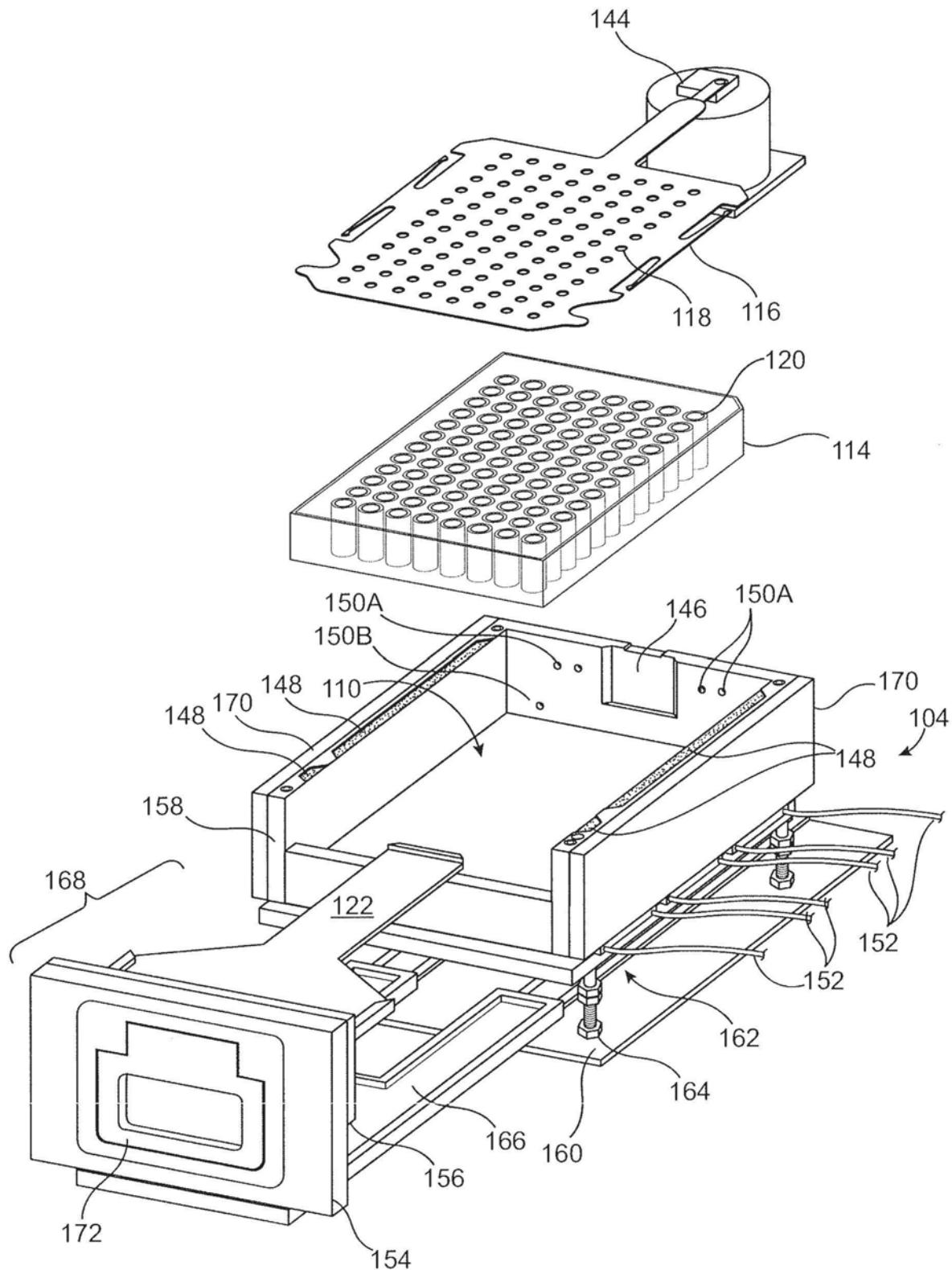


图8

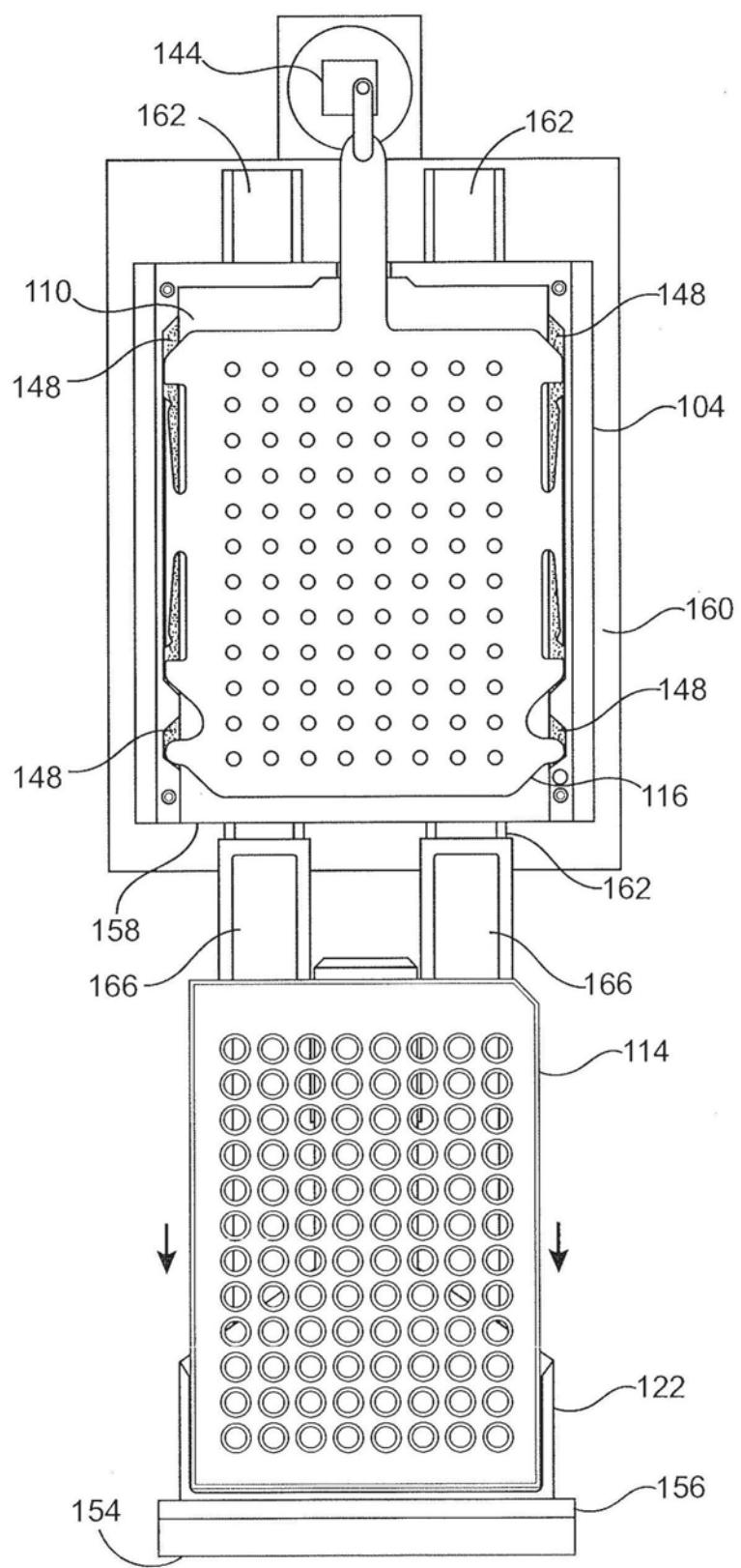


图9

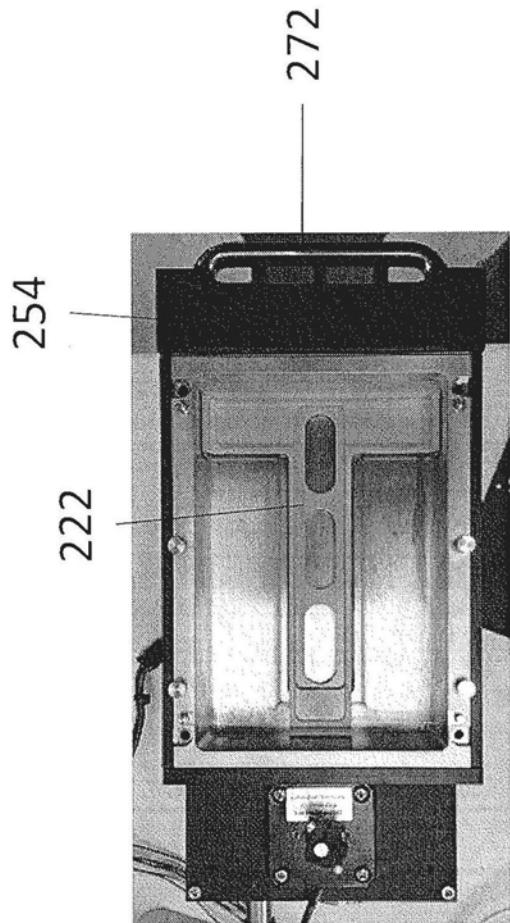


图10A

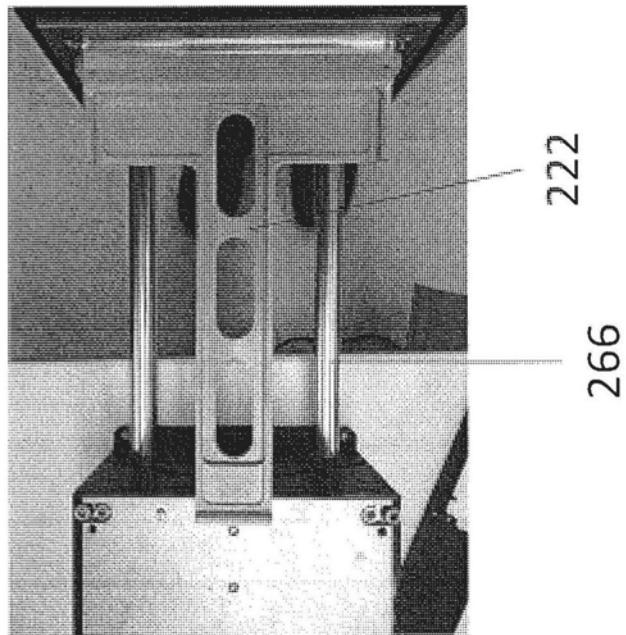


图10B

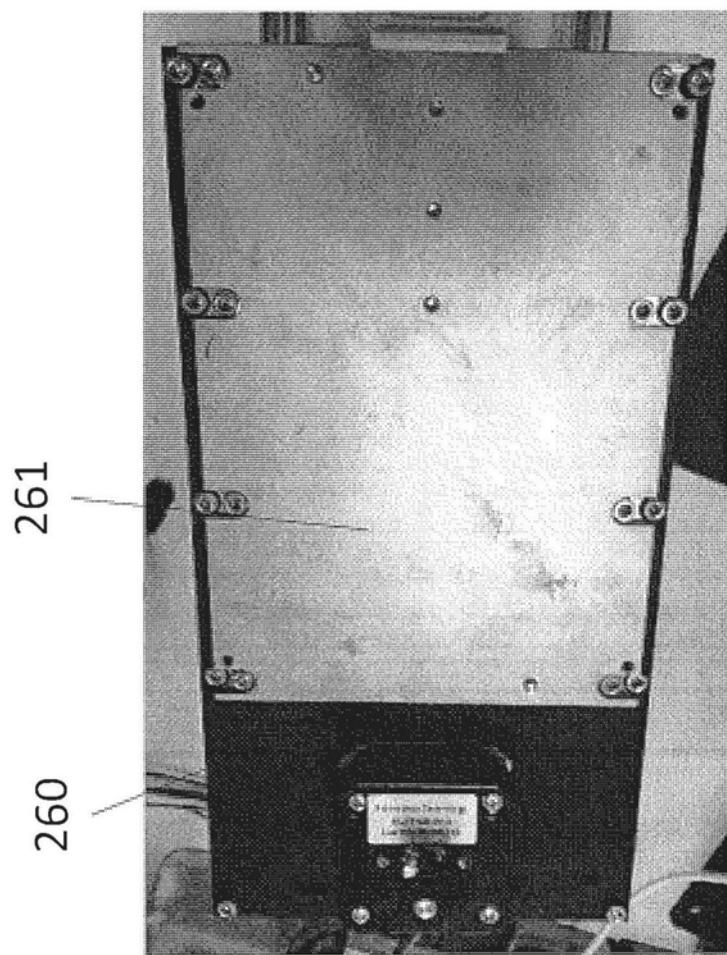


图10C

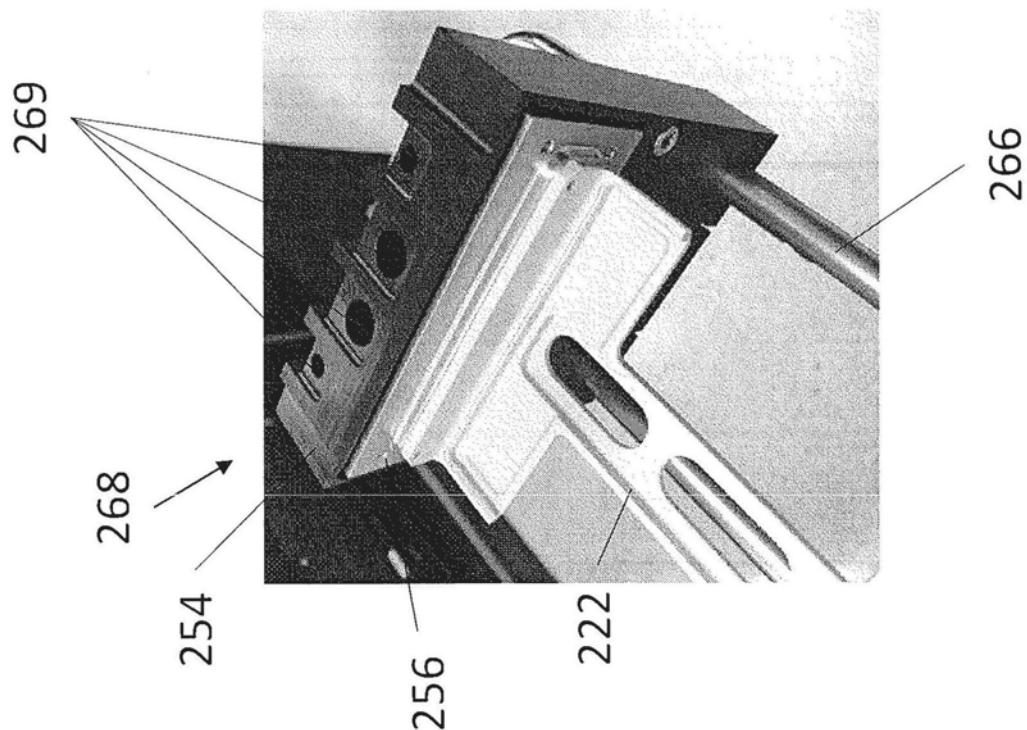


图11A

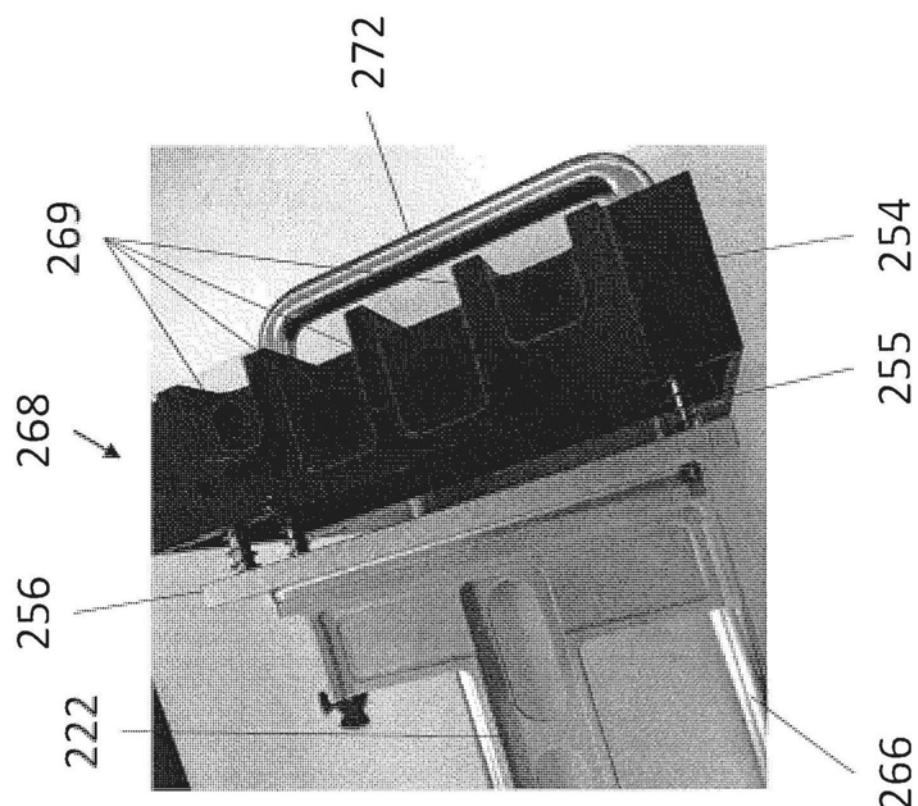


图11B

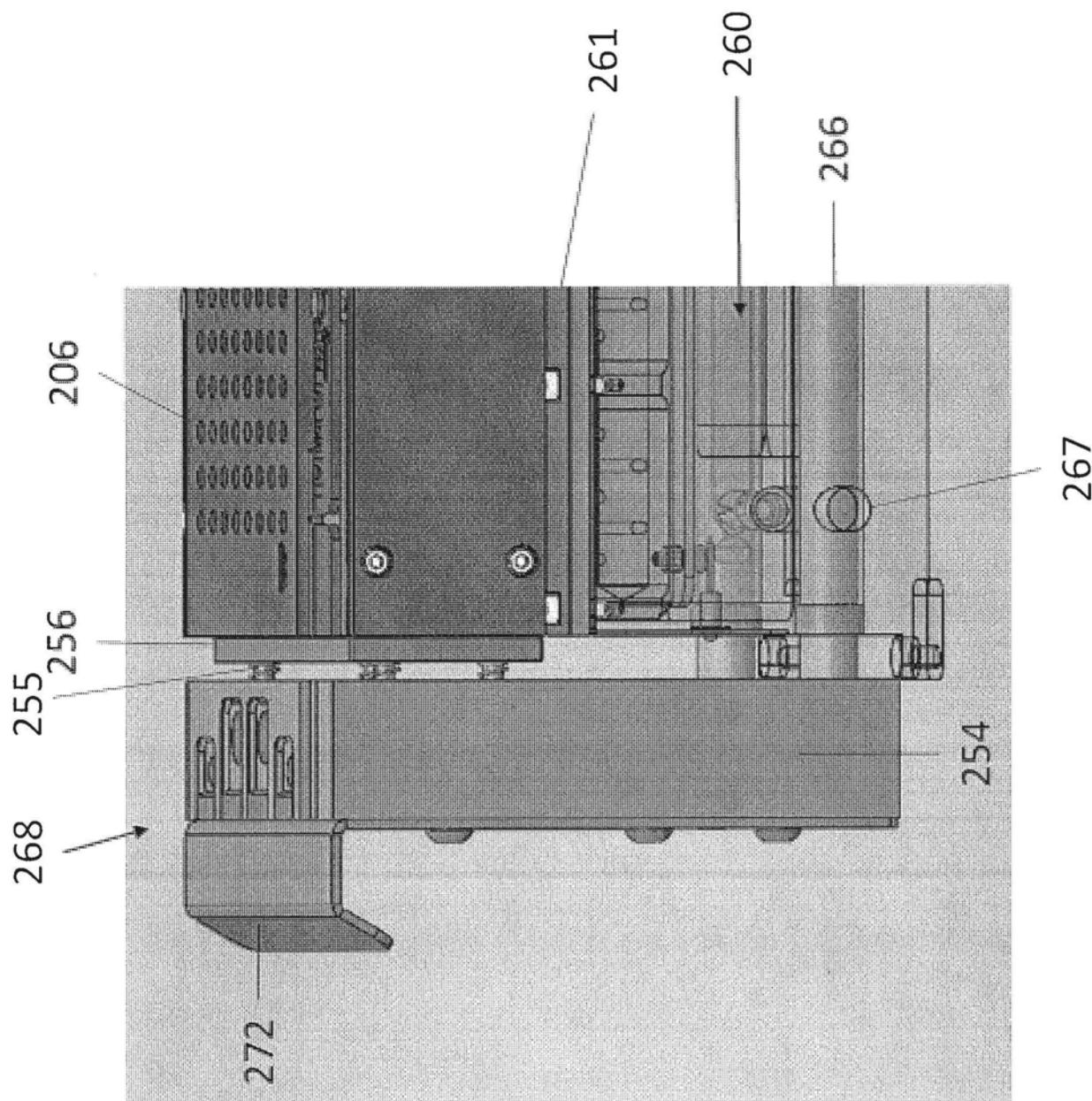


图11C

滑轨中的磁体

299 295 297

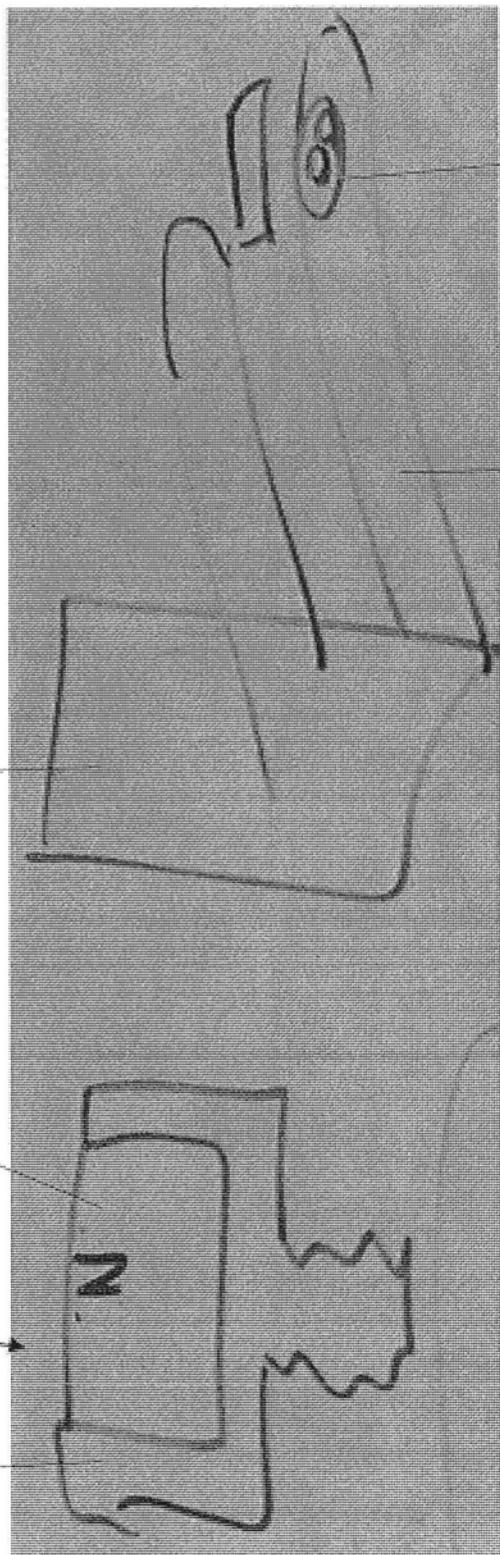
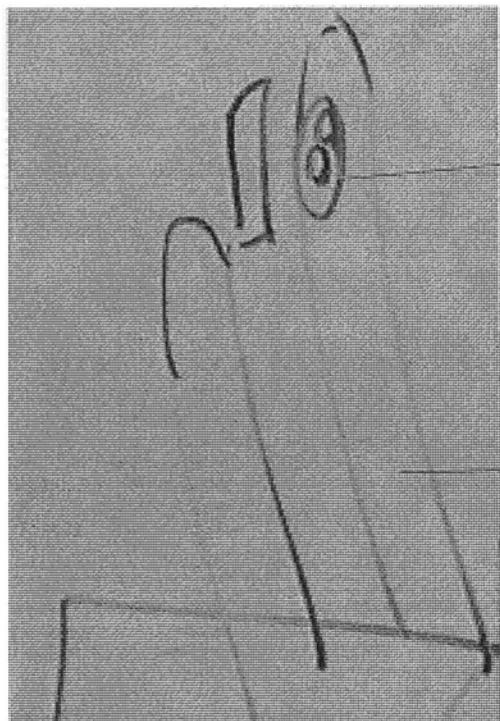


图12A

266 295

图12B



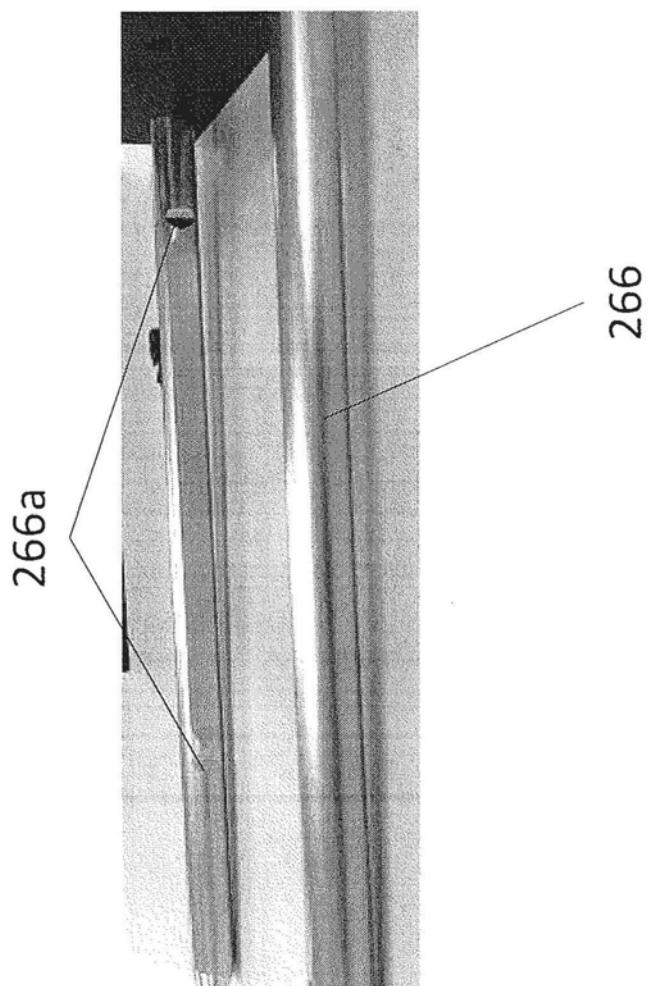


图13

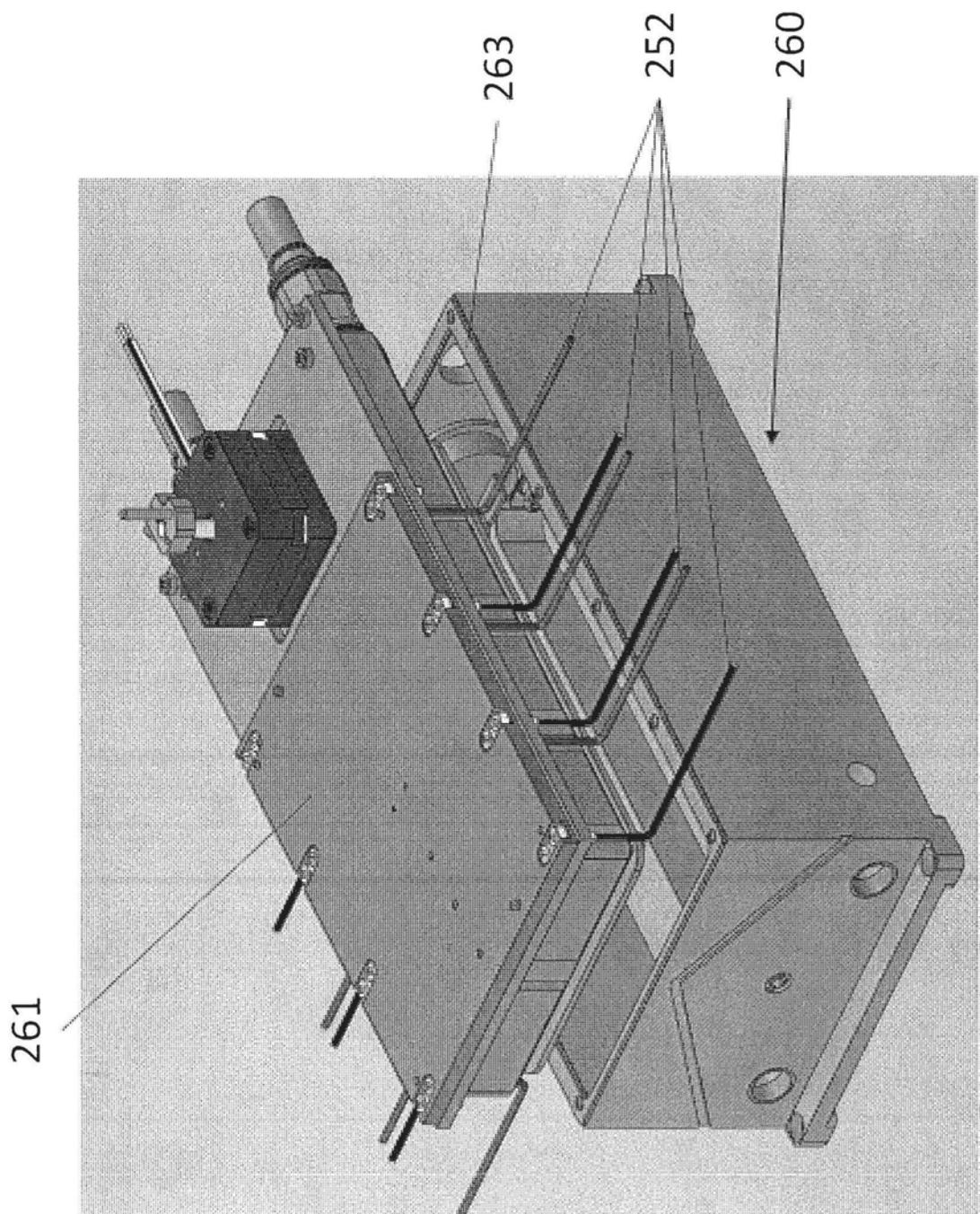


图14

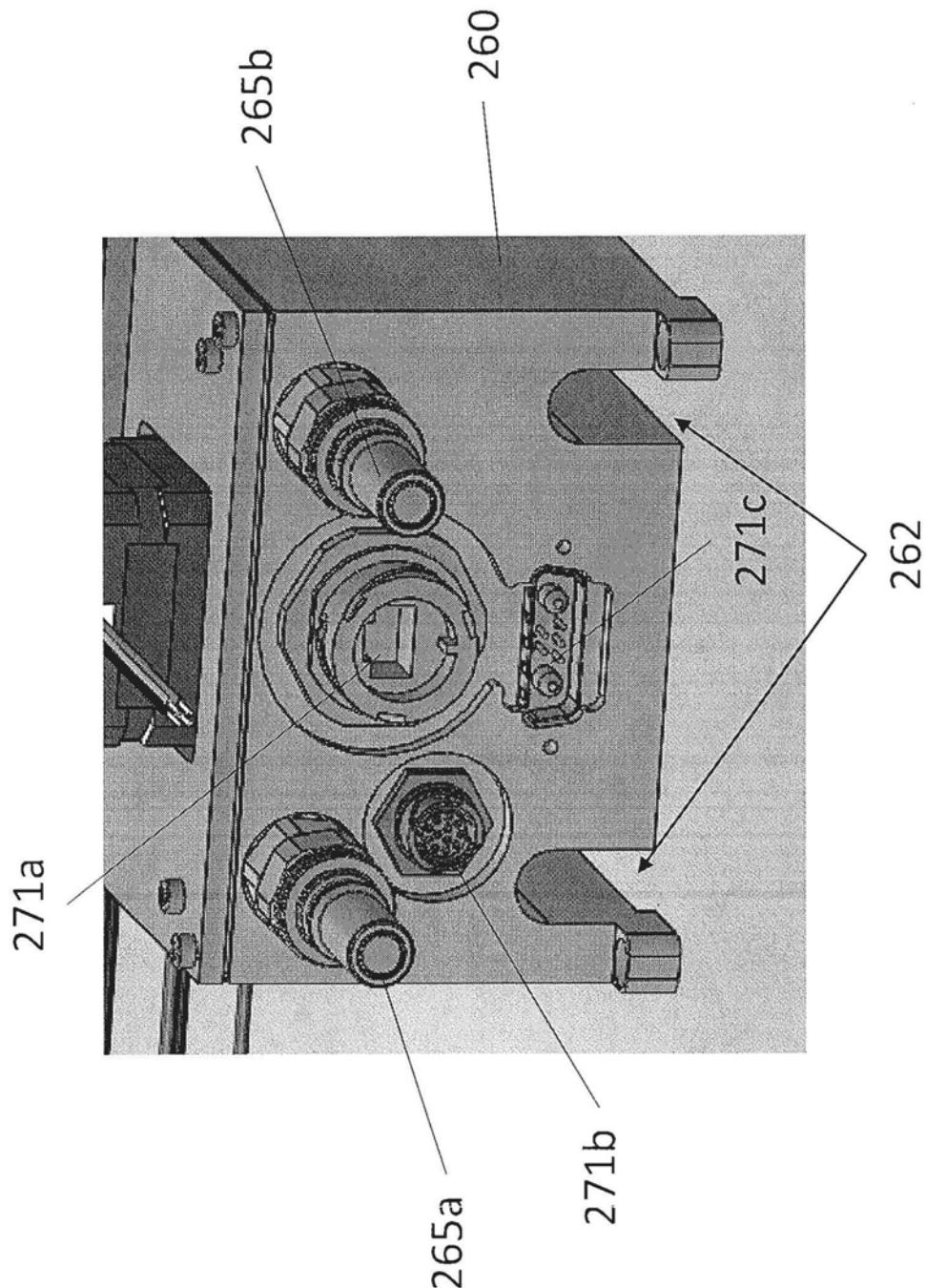


图15

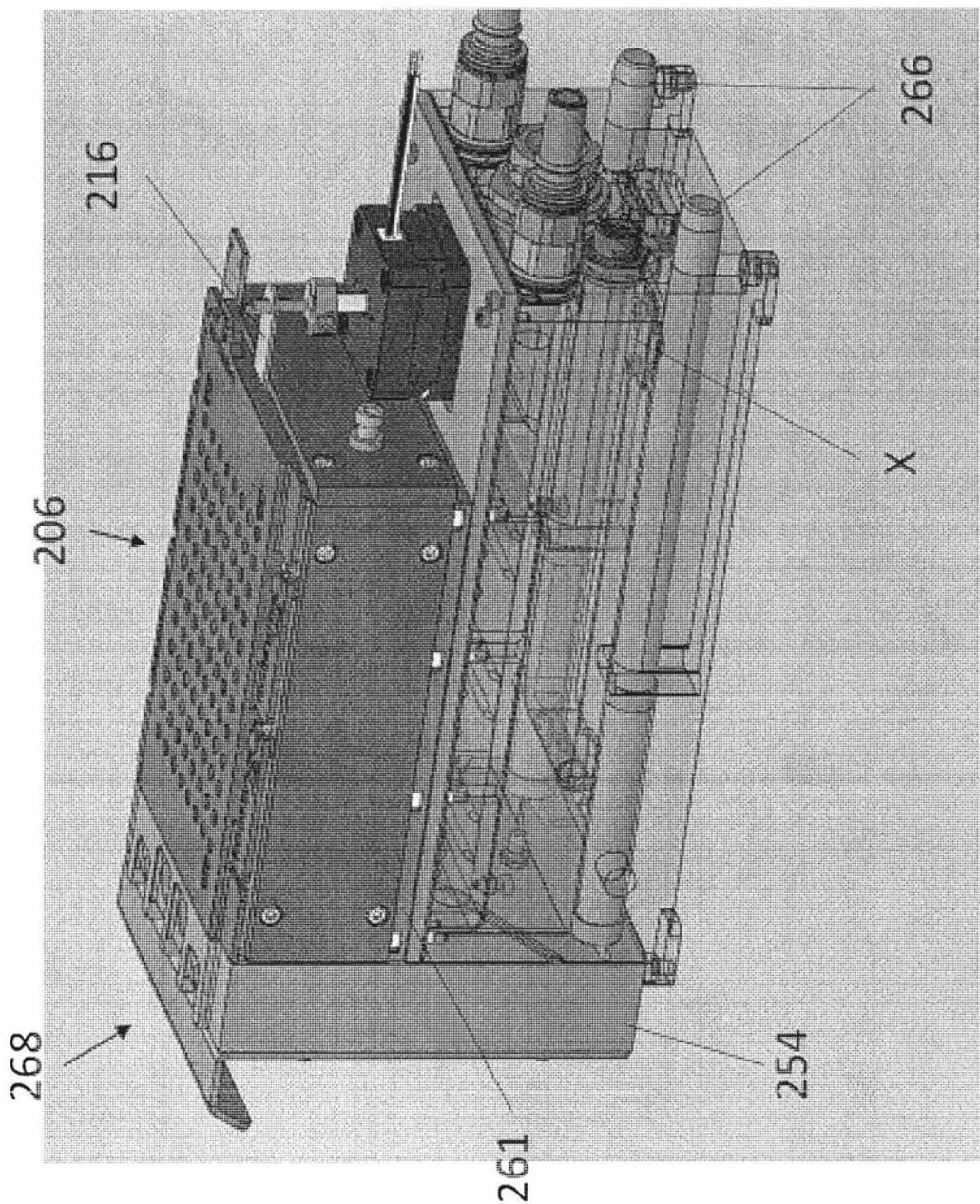


图16

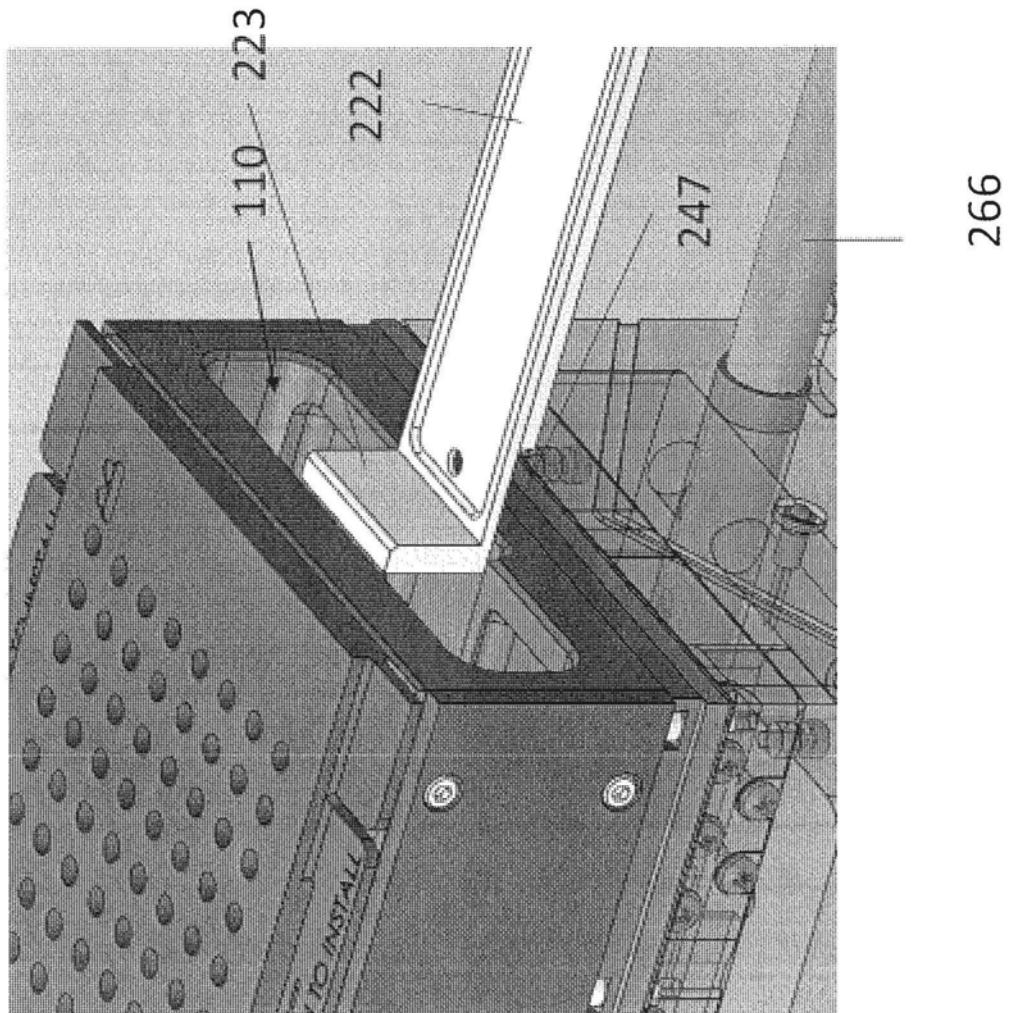


图17A

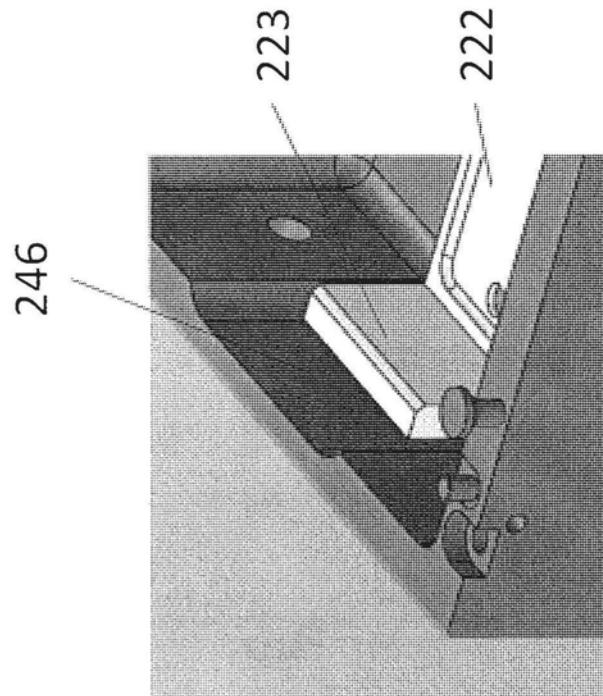


图17B

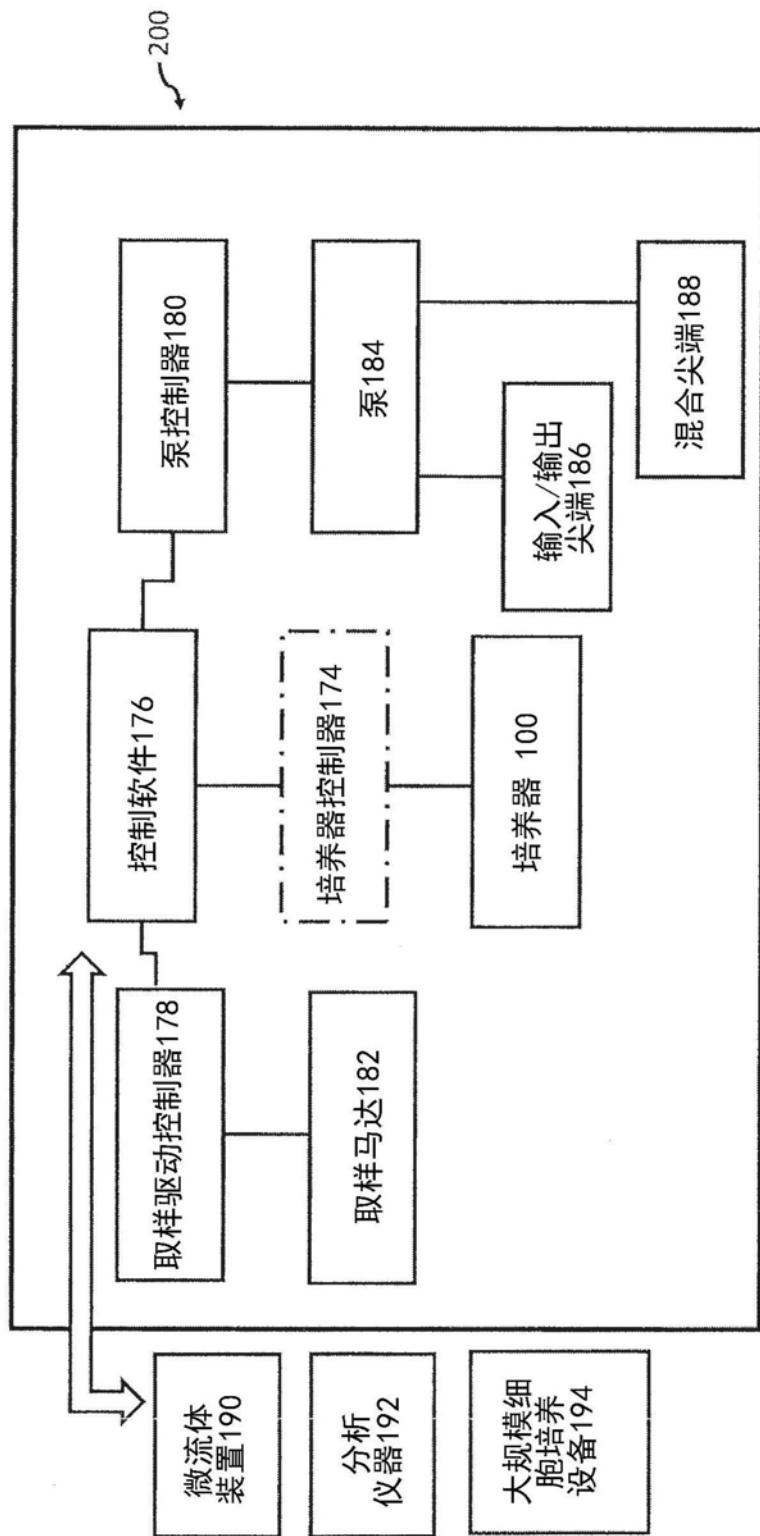


图18

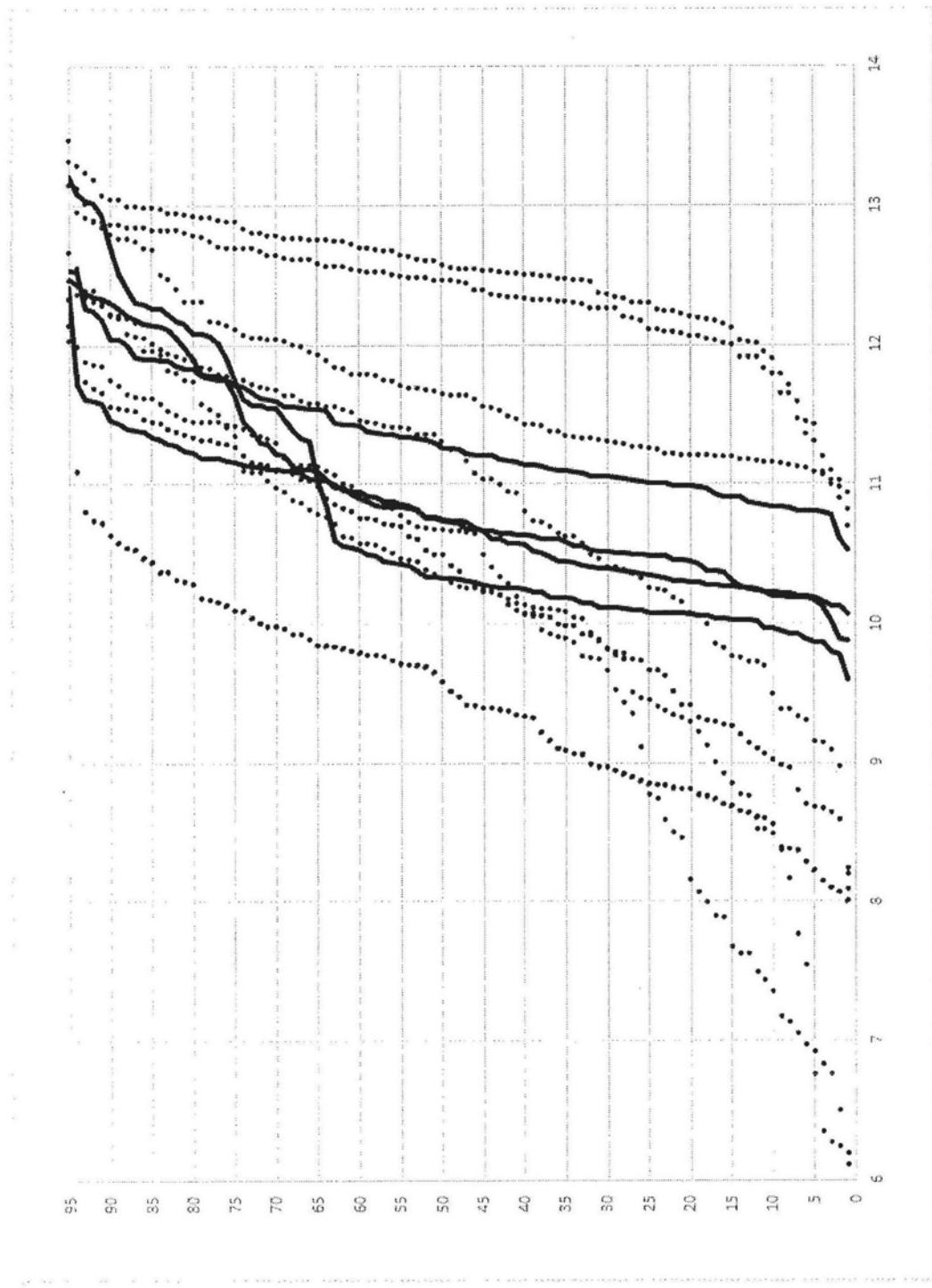


图19