



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112143629 B

(45) 授权公告日 2024. 08. 02

(21) 申请号 202010608985.1

(22) 申请日 2020.06.29

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 112143629 A

(43) 申请公布日 2020.12.29

(30) 优先权数据  
102019117446.5 2019.06.27 DE

(73) 专利权人 肖特股份有限公司  
地址 德国美因茨

(72) 发明人 C·奥特 C·科尔伯格

(74) 专利代理机构 北京思益华伦专利代理事务  
所(普通合伙) 11418  
专利代理师 赵飞

(51) Int.Cl.

C12M 1/24 (2006.01)

C12M 1/34 (2006.01)

C12M 1/36 (2006.01)

C12M 1/00 (2006.01)

C12M 3/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 104812888 A, 2015.07.29

CN 201658978 U, 2010.12.01

DE 202016000554 U1, 2017.05.08

WO 2018097510 A1, 2018.05.31

审查员 梁波

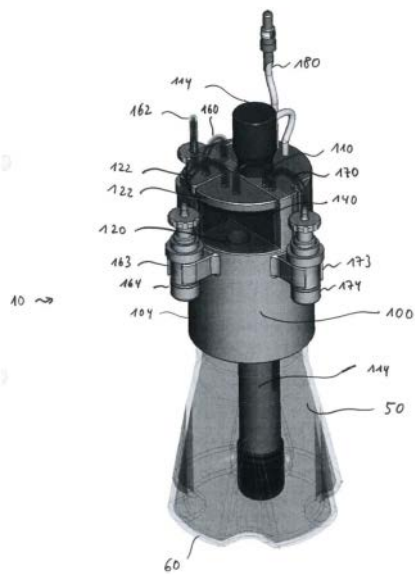
权利要求书5页 说明书9页 附图8页

(54) 发明名称

培养系统及用于培养容器的容器附件

(57) 摘要

本发明涉及一种培养系统,包括:用于容纳培养基的培养容器,其中,该培养容器具有颈部和延伸穿过颈部的开口;以及容器附件,该容器附件能放置到培养容器的颈部上,以便封闭培养容器的开口,其中,容器附件具有内侧和外侧,当容器附件放置在培养容器的颈部上时,内侧面向培养容器的内部,而外侧面向培养容器的外部,容器附件包括至少一个传感器单元或用于安装传感器单元的端口和/或包括至少一个配液单元或用于安装配液单元的端口,其中,传感器单元至少局部地布置或能布置在容器附件的内侧上,以便能够在培养容器的内部中进行参数测量,且配液单元至少局部地布置或能布置在容器附件的内侧上,以便能够向培养容器的内部中进行液体分配。



1. 一种培养系统(10),其包括:

用于容纳培养基的培养容器(50),其中,所述培养容器具有颈部(52)和延伸穿过所述颈部的开口(54);以及

容器附件(100),所述容器附件能放置到所述培养容器(50)的颈部(52)上,以便封闭所述培养容器的开口(54),其中,所述容器附件(100)具有内侧(102)和外侧(104),其中,当所述容器附件(100)放置在所述培养容器的颈部(52)上时,所述内侧(102)面向所述培养容器的内部,而所述外侧(104)面向所述培养容器的外部,

其中,所述容器附件(100)包括至少一个传感器单元(112)或用于安装传感器单元的端口(110),其中,所述传感器单元(112)至少局部地布置或能布置在所述容器附件的内侧(102)上,以便能够在所述培养容器(50)的内部中进行参数测量,和

其中,所述容器附件(100)包括至少一个配液单元(122)或用于安装配液单元的端口(120),其中,所述配液单元(122)至少局部地布置或能布置在所述容器附件的内侧(102)上,以便能够向所述培养容器(50)的内部中进行液体分配,并且其中,所述配液单元(122)包括用于液体存储的储液器(140),其中,所述储液器包括具有用于液体分配的出流口(144)的储液器下段(142)和储液器上段(146),所述储液器上段(146)比所述储液器下段(142)更宽。

2. 根据权利要求1所述的培养系统(10),

其中,所述培养容器(50)是手持式培养容器。

3. 根据权利要求1所述的培养系统(10),

其中,所述容器附件能放置到所述培养容器(50)的颈部(52)上,以便以无菌方式封闭所述培养容器的开口(54)。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的培养系统(10),

其中,所述培养容器的颈部(52)呈环形构造,和/或

其中,所述容器附件(100)具有外颈圈(105),所述外颈圈属于所述容器附件的外侧(104),并且当所述容器附件(100)放置到所述培养容器的颈部(52)上时,所述外颈圈径向围绕所述培养容器(50)的颈部(52),和/或

其中,所述容器附件(100)具有内突部(103),所述内突部属于所述容器附件(100)的内侧(102),并且当所述容器附件放置到所述培养容器(50)的颈部(52)上时,所述内突部伸入到延伸穿过所述培养容器的颈部(52)的开口(54)中,且

其中,所述容器附件的外颈圈(105)与内突部(103)整体成型。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的培养系统(10),

其中,所述容器附件(100)具有环形的间隙(106),用于容纳所述培养容器的颈部(52)。

6. 根据权利要求1-3中任一项所述的培养系统(10),

其中,所述培养容器(50)具有呈平面构造的底部(60),用于搁置在基底上,和/或

其中,当所述培养容器搁置在基底上时,所述培养容器(50)的颈部(52)垂直向上,和/或

其中,所述容器附件(100)能自上而下地垂直放置到所述培养容器(50)的颈部(52)上并构造成在重力作用下保持在所述培养容器(50)的颈部(52)上。

7. 根据权利要求5所述的培养系统(10),

其中,所述培养容器(50)的容积小于2801毫升,和/或

其中,所述培养容器(50)的直径小于22厘米,和/或

其中,所述培养容器(50)的高度小于31厘米,和/或

其中,所述容器附件(100)具有位于所述间隙(106)的上端处的止挡面,当所述容器附件(100)放置在所述培养容器(50)上时,所述止挡面抵接至培养容器(50)上,且其中,所述容器附件(100)自所述止挡面起测得的高度小于10厘米。

8.根据权利要求1-3中任一项所述的培养系统(10),

其中,所述储液器上段(146)具有用于返流气体的返流口(148),且

其中,所述储液器下段(142)布置或能布置在所述容器附件(100)的内侧(102)上,以便能够通过所述出流口(144)向所述培养容器(50)的内部中进行液体分配,且

其中,所述储液器上段(146)布置或能布置在所述容器附件(100)的外侧(104)上并构成更宽,以当所述配液单元(122)和/或所述储液器(140)安装在所述容器附件的端口处时,形成止挡部(147);

其中,所述容器附件(100)和/或所述配液单元(122)在所述储液器上段(146)的返流口(148)与所述容器附件的内侧之间具有包含软管的连接部,以当所述容器附件放置在所述培养容器的颈部上时,能够从所述培养容器的内部中以无菌方式返流气体。

9.根据权利要求1-3中任一项所述的培养系统(10),

其中,所述储液器具有用于补填液体的补液口(149),且

其中,所述容器附件(100)和/或所述配液单元(122)在所述储液器的补液口(149)与布置或能布置在所述容器附件的外侧上的阀之间具有连接部,以便能够向所述储液器中以无菌方式补填液体,且

其中,所述容器附件(100)和/或所述配液单元(122)具有用于以能脱离的方式固定所述阀的保持部。

10.根据权利要求9所述的培养系统(10),

其中,储液器上段(146)具有用于补填液体的补液口(149),

其中,所述连接部包含软管。

11.根据权利要求1-3中任一项所述的培养系统(10),

其中,所述容器附件(100)在所述容器附件的内侧(102)与布置或能布置在所述容器附件的外侧(104)上的阀之间具有连接部,以当所述容器附件放置在所述培养容器的颈部上时,能够从所述培养容器的内部中以无菌方式进行加料或取料,且

其中,所述容器附件(100)具有用于以能脱离的方式固定所述阀的保持部。

12.根据权利要求1-3中任一项所述的培养系统(10),

其中,所述容器附件的至少一个传感器单元(112)构造为生物传感器单元,用于分析物特异性的参数测量,和/或

其中,所述容器附件的未构造为生物传感器单元的至少一个或另外一个传感器单元(112)构造为发光体单元,用于基于发光的参数测量,和/或

其中,所述容器附件的至少一个或另外一个传感器单元(112)构造为交变场单元,用于基于介电性的参数测量,和/或

其中,所述容器附件的至少一个或另外一个传感器单元(112)构造为晶体管单元,用于

基于场效应的参数测量,和/或

其中,所述至少一个传感器单元(112)布置或能布置在传感器组件(114)的壳体前段处,使得所述至少一个传感器单元(112)能布置在所述容器附件(100)的内侧(102)上,其中通过将所述传感器组件(114)安装在所述容器附件(100)的端口(110)处,以当所述容器附件放置在所述培养容器的颈部上时,能够在所述培养容器的内部进行参数测量。

13.根据权利要求1-3中任一项所述的培养系统(10),

其中,所述容器附件(100)包括多个传感器单元(112)/配液单元(122)或相应的端口(110、120)。

14.根据权利要求1-3中任一项所述的培养系统(10),

其中,所述容器附件(100)包括至少一个传感器单元或相应的端口以及至少一个配液单元或相应的端口。

15.一种用于放置在培养容器的容器附件(100),其包括:

内侧,当所述容器附件放置在所述培养容器上时,所述内侧面向所述培养容器的内部;以及外侧,当所述容器附件放置在所述培养容器上时,所述外侧面向所述培养容器的外部,

至少一个传感器单元或用于安装传感器单元的端口,其中,所述传感器单元至少局部地布置或能布置在所述容器附件的内侧上,以便能够在所述培养容器的内部中进行参数测量,和

至少一个配液单元或用于安装配液单元的端口,其中,所述配液单元至少局部地布置或能布置在所述容器附件的内侧上,以便能够向所述培养容器的内部中进行液体分配,并且其中,所述配液单元(122)包括用于液体存储的储液器(140),其中,所述储液器包括具有用于液体分配的流出口(144)的储液器下段(142)和储液器上段(146),所述储液器上段(146)比所述储液器下段(142)更宽。

16.根据权利要求15所述的容器附件(100),

其中,所述容器附件具有环形间隙,用于容纳所述培养容器的颈部。

17.根据权利要求15所述的容器附件(100),

其中,所述容器附件具有外颈圈,当所述容器附件放置在所述培养容器上时,所述外颈圈径向围绕所述培养容器的颈部,和/或

其中,所述容器附件具有内突部,当所述容器附件放置在所述培养容器上时,所述内突部伸入到所述培养容器的颈部中,且

其中,所述外颈圈与所述内突部整体成型。

18.根据权利要求15-17中任一项所述的容器附件(100),

其中,所述容器附件能自上而下地垂直放置到所述培养容器上并构造成在重力作用下保持在所述培养容器上。

19.根据权利要求16所述的容器附件(100),

其中,所述容器附件(100)具有位于所述间隙(106)的上端处的止挡面,当所述容器附件(100)放置在所述培养容器(50)上时,所述止挡面抵接至培养容器(50)上,且其中,所述容器附件(100)自所述止挡面起测得的高度小于10厘米。

20.根据权利要求15-17中任一项所述的容器附件(100),

其中,所述至少一个配液单元包括用于液体存储的储液器,其中,所述储液器包括具有

用于液体分配的出流口的储液器下段以及包括具有用于返流气体的返流口的储液器上段，且

其中，所述储液器下段布置或能布置在所述容器附件的内侧上，以便能够通过所述出流口向所述培养容器的内部中进行液体分配，且

其中，所述储液器上段布置或能布置在所述容器附件的外侧上并构造成更宽，以当所述配液单元和/或所述储液器安装在所述容器附件的端口处时，形成止挡部；

其中，所述容器附件和/或所述配液单元在所述储液器上段的返流口与所述容器附件的内侧之间具有连接部，以当所述容器附件放置在所述培养容器上时，能够从所述培养容器的内部中返流气体。

21. 根据权利要求15-17中任一项所述的容器附件(100)，

其中，所述储液器具有用于补填液体的补液口，且

其中，所述容器附件和/或所述配液单元在所述储液器的补液口与布置或能布置在所述容器附件的外侧上的阀之间具有连接部，以便能够向所述储液器中补填液体，且

其中，所述容器附件和/或所述配液单元具有用于以能脱离的方式固定所述阀的保持部。

22. 根据权利要求15-17中任一项所述的容器附件(100)，

其中，所述容器附件在所述容器附件的内侧与布置或能布置在所述容器附件的外侧上的阀之间具有连接部，以当所述容器附件放置在所述培养容器上时，能够从所述培养容器的内部中进行加料或取料，且

其中，所述容器附件具有用于以能脱离的方式固定所述阀的保持部。

23. 根据权利要求15-17中任一项所述的容器附件(100)，

其中，所述至少一个传感器单元构造为生物传感器单元，用于分析物特异性的参数测量，和/或

其中，所述容器附件的未构造为生物传感器单元的至少一个或另外一个传感器单元构造为发光体单元，用于基于发光的参数测量，和/或

其中，所述容器附件的至少一个或另外一个传感器单元(112)构造为交变场单元，用于基于介电性的参数测量，和/或

其中，所述容器附件的至少一个或另外一个传感器单元(112)构造为晶体管单元，用于基于场效应的参数测量，和/或

其中，所述至少一个传感器单元布置或能布置在传感器组件的壳体前段处，使得所述至少一个传感器单元能布置在所述容器附件的内侧上，其中通过将所述传感器组件安装在所述容器附件的端口处。

24. 根据权利要求15-17中任一项所述的容器附件(100)，

其中，所述容器附件包括多个传感器单元/配液单元或相应的端口。

25. 根据权利要求15-17中任一项所述的容器附件(100)，

其中，所述容器附件包括至少一个传感器单元或相应的端口以及至少一个配液单元或相应的端口。

26. 一种用于安装在根据权利要求15-25中任一项所述的容器附件的端口处的配液单元(122)，其包括：

用于液体存储的储液器,其中,所述储液器包括具有用于液体分配的出流口的储液器下段(142)以及储液器上段(146),其中,所述储液器上段(146)比所述储液器下段(142)更宽。

27.根据权利要求26所述的配液单元(122),其中,所述储液器上段(146)具有用于返流气体的返流口(148)。

28.根据权利要求26或27所述的配液单元(122),

其中,所述储液器具有用于补填液体的补液口,且

其中,所述配液单元在所述储液器的补液口与阀之间具有连接部,以便能够向储液器中以无菌方式补填液体。

29.一种用于增殖或培养生物材料的方法,其包括:

提供根据权利要求1-14中任一项所述的培养系统(10),所述培养系统包括培养容器和至少一个储液器,所述储液器均具有用于向所述培养容器的内部中进行液体分配的出流口;

提供原料液;

提供pH校正液。

30.一种用于增殖或培养生物材料的方法,其包括:

提供多个根据权利要求1-14中任一项所述的培养系统(10),

将所述多个培养系统均经由加料/取料软管连接至泵模块以及所述多个培养系统进行自动化接入。

## 培养系统及用于培养容器的容器附件

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种具有用于特别是手持式培养容器、例如用于摇瓶的容器附件的培养系统。

### 背景技术

[0002] 生物反应器和摇瓶用于培养微生物和动植物细胞,因此为生物技术生产工艺开辟了广泛的应用领域。通常需要进一步优化这类工艺。特别是针对生物制药而言,需要推动提高产品产率,从而增加利润。可以采用多种多样的方法来操控和监控生产工艺、提高产品产率并降低成本。

[0003] 一般而言,可以通过确定底物和产物的浓度来操控和监控工艺。但这样十分耗时,一般需要资源密集的离线分析。由于采样的缘故,还伴随着不可忽视的污染风险。

[0004] 如果采用常规生物反应器,则可以通过对关键参数进行实时工艺控制来优化工艺控制,从而优化产率。为了提高产品产率,特别有利的是原位监测诸如温度、代谢或成品形成的相关物质等参数以及实时调节培养条件。

[0005] 相比之下,如果采用摇瓶或其他手持式培养容器,则目前仍需进行采样,而这可能因打开培养单元时的操纵而存在污染的风险。采样还十分耗时,基于离线分析来确定底物和产物的浓度也很耗时。

[0006] 采样还可能意味着因摇振培养箱中断混合而阻止传质,特别是溶解气体的传质,从而抑制培养。另外,受制于离线分析的持续时间,pH校正或底物添加(原料)在数小时的反应时间内可能受到干扰。此外,每次打开摇瓶时都会增加污染的风险。

[0007] 新陈代谢一般会产生pH值降低的代谢物。偶尔尝试通过缓冲介质来抵消这种情况。特别是在工艺开发过程中,在缓冲量耗尽时可能需要进行pH监控和加料来调节pH值。培养开始时不应任意浓缩培养基成分,因为这会导致不理想的底物抑制。

[0008] 采用摇瓶时,为了减少采样数,可能存在从胶斑例如关于pH和 $pO_2$ 测量透射光密度和亮度的方法。

[0009] 但摇瓶壁的光学性能(例如透射、散射)会限制这种原理。还应指出,通过光密度检测细胞生长要求恒定的消光系数。然而,这一系数在培养期间随培养基组合物的变化而变化。这样就会在生命细胞与裂解细胞之间产生差异。在胶斑的情况下,所谓的“浸析”和“漂变”也会增加限制作用。

### 发明内容

[0010] 有鉴于此,本发明的目的是使用摇瓶或其他手持式培养容器能够获得与生物反应器同样的培养性能,同时尽量减少对外设的要求,例如免需无菌工作台。本发明目的的总体方面在于,生物技术生产工艺更具成本效益,并且应用更为灵活。

[0011] 为此,本发明公开一种培养系统,该培养系统包括用于容纳培养基的培养容器、特别是手持式培养容器以及能放置到培养容器上的容器附件。

[0012] 培养容器优选构造为摇瓶,并具有颈部以及延伸穿过颈部的开口。开口优选形成进入培养容器内部的唯一通道,即,开口优选并非培养容器上的附加端口。

[0013] 容器附件可以放置到培养容器的颈部上,以便封闭培养容器的开口,特别是以无菌方式进行封闭。当容器附件放置到培养容器的颈部上时,容器附件的内侧面向培养容器的内部,即特别是无菌区域,而容器附件的外侧面向培养容器的外部,即特别是非无菌区域。

[0014] 所述容器附件的特征在于,其包括至少一个传感器单元或用于安装传感器单元的端口和/或包括配液单元或用于安装配液单元的端口。

[0015] 必要时包括的传感器单元至少局部地布置或能布置在容器附件的内侧上,以便能够在培养容器的内部中进行参数测量。传感器单元可以例如固定附接至容器附件的内侧。

[0016] 另一方面,传感器单元还能布置或安装在培养容器的内侧上,以便特别是可以例如通过在容器附件的相应端口中安装传感器组件或多传感器组件而进行模块化交换。就此而言,特别是参阅德国专利申请DE 10 2019 117 446.5,其通过引用并入本文。

[0017] 必要时包括的配液单元同样至少局部地布置或能布置在容器附件的内侧上,以便能够向培养容器的内部中进行液体分配。配液单元又可以例如固定附接至容器附件,特别是完全或至少部分地固定附接至其内侧,从而能够将液体分配到容器的内部中。

[0018] 另一方面,配液单元也能至少部分地、即至少以配液单元的部分区域布置或安装在培养容器的内侧上,以便特别是可以例如通过将配液单元安装在容器附件的相应端口中而进行模块化交换。

[0019] 可以通过传感器单元实时记录并必要时处理用于工艺控制的关键参数,而配液单元可以进行主动校正,例如pH校正或供料速率。如果参数与额定值的偏差超出干预极限,则可以例如触发主动执行器,例如pH校正或供料速率。容器附件包括传感器单元或相应的端口和/或配液单元或相应的端口,这样就能允许传感器和/或执行器的整合,从而特别是能够实现具有闭合控制回路的自主培养系统,以便优化培养条件。在既包括传感器单元又包括配液单元的情况下,则产生CAP系统(受控调整工艺),该系统特别是允许在系统中按需使用传感器和执行器。

[0020] 根据本发明,即例如利用特别是包括手持式培养容器或摇瓶的CAP培养系统,尤其是与常规生物反应器相比,大幅降低对外设的要求。有时摇瓶培养箱和高压灭菌器便已足矣。甚至可能不再需要无菌工作台,特别是可以提供无菌连接器,参阅下文详述。上述方面可提高成本效益,并能实现更广泛又更灵活的应用。根据本发明,能够使得培养条件持续地保持在最佳范围内。可以即刻抵消参数偏差。本发明提供了一种性能与生物反应器相当的培养系统。

[0021] 原则上,所述培养容器可以采取任何形式,例如采取具有直侧壁的常规生物反应器的形式(必要时具有阻流件)。但优选手持式培养容器,特别是摇瓶。这样选择的原因例如是可用性和设计性,其中设计特征可以是传质和传热,这尤其会受到挡板数的影响。

[0022] 培养容器具有颈部,该颈部优选呈环形、特别是呈圆环形构造。相应地,容器附件可以具有环形、特别是圆环形的间隙,用于容纳培养容器的颈部。

[0023] 容器附件可以进一步具有外颈圈,该外颈圈属于容器附件的外侧,并且当容器附件放置到培养容器的颈部上时,该外颈圈径向围绕培养容器的颈部。容器附件也可以具有

内突部,该内突部属于容器附件的内侧,并且当容器附件放置到培养容器的颈部上时,该内突部伸入到延伸穿过培养容器的颈部的开口中。可以规定,容器附件的外颈圈与内突部整体成型。换言之,外颈圈特别是构造成不能相对于内突部转动。

[0024] 培养容器可以具有呈平面构造的底部,用于搁置在基底上。特别是当培养容器搁置在基底上时,培养容器的颈部可以例如垂直向上。相应地,容器附件能自上而下地垂直放置到培养容器的颈部上并优选进一步构造成在重力作用下保持在培养容器的颈部上。

[0025] 能放置在培养容器上的容器附件优选具有止挡面,当容器附件放置在培养容器上时,该止挡面抵接至培养容器上。止挡面特别是位于容器附件中设有的间隙、特别是环形间隙的内部中,该间隙用于容纳培养容器的颈部。换言之,当容器附件放置在培养容器上时,容器附件特别是以其止挡面支撑在颈部的前端上。

[0026] 培养容器的容积特别是小于2801毫升,优选小于1801毫升,更优选小于501毫升,再更优选小于251毫升,尤其优选小于126毫升。

[0027] 另外,培养容器的直径可以小于22厘米或小于21厘米,优选小于14厘米或小于12厘米,特别优选小于9厘米或小于8厘米。

[0028] 培养容器的高度可以小于31厘米,优选小于23厘米,更优选小于19厘米,特别优选小于17厘米,尤其优选小于14厘米。

[0029] 能放置在培养容器上的容器附件优选自止挡面起测得的高度小于10厘米,优选小于5厘米,更优选小于4厘米,再更优选小于3厘米,特别优选小于2厘米。换言之,放置状态下的容器附件促使培养容器至多增高指定值。

[0030] 如上所述,容器附件优选包括一个或多个用于控制工艺参数的配液单元。容器附件的至少一个配液单元优选包括用于液体存储的储液器,其中,该储液器包括具有用于液体分配的出流口的储液器下段以及优选包括具有用于返流气体的返流口的储液器上段。

[0031] 储液器下段优选布置或能设置在容器附件的内侧上,以便能够通过出流口向培养容器的内部中进行液体分配,并且储液器上段优选布置或能布置在容器附件的外侧上并特别优选构造成更宽,以当配液单元和/或储液器安装在容器附件的端口处时,形成止挡部。

[0032] 容器附件和/或配液单元可以在储液器上段的返流口与容器附件的内侧之间具有特别是包含软管的连接部,以当容器附件放置在培养容器的颈部上时,能够从培养容器的内部中特别是以无菌方式返流气体。

[0033] 储液器、特别是储液器上段可以进一步具有用于补填液体的补液口,其中,容器附件和/或配液单元优选在储液器的补液口与布置或能布置在容器附件的外侧上的阀之间具有特别是包含软管的连接部,以便能够向储液器中特别是以无菌方式补填液体。容器附件和/或配液单元可以进一步具有例如径向外接的保持部,用于以能脱离的方式固定阀。

[0034] 容器附件还可以在容器附件的内侧与布置或能布置在容器附件的外侧上的阀之间具有特别是包含软管的连接部,以当容器附件放置在培养容器的颈部上时,能够从培养容器的内部中特别是以无菌方式进行加料或取料。就此而言,容器附件也可以具有例如径向外接的保持部,用于以能脱离的方式固定阀。

[0035] 容器附件的至少一个传感器单元可以特别是构造为生物传感器单元,用于分析物特异性的参数测量。分析物特异性的参数测量可以隐含选择性记录特定的测量变量(分析物),即特别是不能同时记录多个参数,例如不同的分析物。

[0036] 另一方面,容器附件的特别是未构造为生物传感器单元的至少一个或另外一个传感器单元也可以构造为发光体单元,用于基于发光的参数测量。在基于发光的参数测量中,可以执行分析物相关的信号猝灭。激发波长可能因与测量变量的相互作用而发生波长偏移和/或相移。

[0037] 至少一个或另外一个传感器单元也可以构造为交变场单元,用于基于介电性的参数测量。如果分析物在电场中发生电荷转移,则产生诱导偶极。在基于介电性的测量中,传感器单元中可以利用这种频率相关的相互作用。

[0038] 至少一个或另外一个传感器单元还可以构造为晶体管单元,用于基于场效应的参数测量。在此情形下,在半导体元件中,离子分析物特别是通过以离子选择性可逆地附着到传感器芯片而引起镜像电荷,从而产生导电性。

[0039] 关于传感器单元,参阅德国专利申请DE 10 2019 117 446.5。特别是根据本发明,至少一个传感器单元可以布置或能布置在传感器组件、特别是多传感器组件的壳体前段处,使得至少一个传感器单元能布置在容器附件的内侧上,其中通过将传感器组件安装在容器附件的端口处,以当容器附件放置在培养容器的颈部上时,能够在培养容器的内部中进行参数测量。在多传感器组件的情况下,能够同时安装多个传感器单元。

[0040] 优选地,容器附件包括多个传感器单元/配液单元或相应的端口,特别是至少一个传感器单元或相应的端口以及至少一个配液单元或相应的端口,特别优选至少一个传感器单元或相应的端口以及至少两个配液单元或相应的端口。

[0041] 除上述具有培养容器和容器附件的培养系统之外,本发明还涉及用于放置在培养容器、特别是手持式培养容器、优选摇瓶上的容器附件。

[0042] 所述容器附件包括:内侧,当容器附件放置在培养容器上时,该内侧面向培养容器的内部;以及外侧,当容器附件放置在培养容器上时,该外侧面向培养容器的外部。

[0043] 容器附件进一步包括至少一个传感器单元或用于安装传感器单元的端口和/或至少一个配液单元或用于安装配液单元的端口。传感器单元至少局部地布置或能布置在容器附件的内侧上,以便能够在培养容器的内部中进行参数测量。配液单元也至少局部地布置或能布置在容器附件的内侧上,以便能够向培养容器的内部中进行液体分配。

[0044] 容器附件可以具有环形、特别是圆环形的间隙,用于容纳培养容器的颈部。容器附件可以进一步具有外颈圈,当容器附件放置在培养容器上时,该外颈圈径向围绕培养容器的颈部。容器附件还可以具有内突部,当容器附件放置在培养容器上时,该内突部伸入到培养容器的颈部中。外颈圈与内突部可以整体成型。

[0045] 容器附件特别是构造成自上而下地垂直放置到培养容器上并优选构造成在重力作用下保持在培养容器上。

[0046] 容器附件优选具有止挡面,当容器附件放置在培养容器上时,该止挡面抵接至培养容器上,其中,止挡面特别是位于容器附件中设有的间隙、特别是环形间隙的内部中,该间隙用于容纳培养容器的颈部。

[0047] 能放置在培养容器上的容器附件优选自止挡面起测得的高度小于10厘米,优选小于5厘米,更优选小于4厘米,再更优选小于3厘米,特别优选小于2厘米。

[0048] 容器附件的至少一个配液单元可以包括用于液体存储的储液器,其中,该储液器包括具有用于液体分配的出流口的储液器下段以及优选包括具有用于返流气体的返流口

的储液器上段。

[0049] 储液器下段优选布置或能设置在容器附件的内侧上,以便能够通过出流口向培养容器的内部中进行液体分配。储液器上段优选布置或能布置在容器附件的外侧上并特别优选构造更宽,以当配液单元和/或储液器安装在容器附件的端口处时,形成止挡部。

[0050] 容器附件和/或配液单元可以在储液器上段的返流口与容器附件的内侧之间具有连接部,以当容器附件放置在培养容器上时,能够从培养容器的内部中返流气体。

[0051] 储液器可以进一步具有用于补填液体的补液口,其中,容器附件和/或配液单元优选在储液器的补液口与布置或能布置在容器附件的外侧上的阀之间具有连接部,以便能够向储液器中补填液体。容器附件和/或配液单元可以具有用于以能脱离的方式固定阀的保持部。

[0052] 容器附件可以进一步在容器附件的内侧与布置或能布置在容器附件的外侧上的阀之间具有连接部,以当容器附件放置在培养容器上时,能够从培养容器的内部中进行加料或取料。就此而言,容器附件也可以包括用于以能脱离的方式固定阀的保持部。

[0053] 容器附件的至少一个传感器单元可以构造为生物传感器单元,用于分析物特异性的参数测量。另一方面,容器附件的特别是未构造为生物传感器单元的至少一个或另外一个传感器单元可以构造为发光体单元,用于基于发光的参数测量。至少一个或另外一个传感器单元也可以构造为交变场单元,用于基于介电性的参数测量。至少一个或另外一个传感器单元还可以构造为晶体管单元,用于基于场效应的参数测量。特别是参阅德国专利申请DE 10 2019 117 446.5,至少一个传感器单元可以布置或能布置在传感器组件的壳体前段处,使得至少一个传感器单元能布置在容器附件的内侧上,其中通过将传感器组件安装在容器附件的端口处。

[0054] 在一种优选实施方式中,容器附件包括多个传感器单元/配液单元或相应的端口,特别是至少一个传感器单元或相应的端口以及至少一个配液单元或相应的端口,特别优选至少一个传感器单元或相应的端口以及至少两个配液单元或相应的端口。

[0055] 本发明也涉及一种用于安装在特别是如上所述的容器附件的端口处的配液单元,其中,该配液单元包括用于液体存储的储液器,其中,该储液器包括具有用于液体分配的出流口的储液器下段以及优选包括具有用于返流气体的返流口的储液器上段。

[0056] 储液器可以具有用于补填液体的补液口,其中,储液器的补液口与阀之间也可以存在连接部,以便能够向储液器中特别是以无菌方式补填液体。

[0057] 储液器中的液体与培养基优选相互匹配,以便能够涵盖生命科学领域的培养范围。例如,储液器中的原料液可以包含形成产物所需的底物,例如糖类。培养基成分的pH值因细胞代谢而降低,例如可能产生有机酸,因此可以优选提供升高pH值的校正液,例如含NaOH的校正液。这样,可以在储液器中提供pH校正液,利用储液器中的pH校正液,特别是可以与介质形成缓冲系统,例如细胞代谢形成 $\text{CO}_2$ ,从而形成 $\text{H}_2\text{CO}_3$ ,并且通过 $\text{HCO}_3^-$ 校正液形成缓冲量再调整而pH值保持稳定的缓冲系统。

[0058] 也可以进一步提供含pH校正的原料液。特别是通过化学计量可以显示出底物的pH值因原料新陈代谢而降低的程度。相应地,考虑到底物的转化率和介质中的缓冲作用,能够利用原料液计量pH校正。这样就能大致通过计量第一储液器而例如形成生物质,并且通过计量另外一个储液器而优化产物形成。

[0059] 本发明又涉及一种用于增殖或培养生物材料、优选用于制备药物、特别是生物药物的方法,包括以下方法步骤:提供培养系统,特别是如上所述的培养系统,该培养系统包括培养容器和至少一个储液器,该储液器均具有用于向培养容器的内部中进行液体分配的出流口;提供原料液,特别是包含形成产物所需的底物,如糖类,其中,优选将所述原料液提供到所述储液器中;提供pH校正液,特别是用于提高pH值的校正液,如包含NaOH,其中,优选将所述pH校正液提供到另外一个储液器中和/或所含的原料液中。

[0060] 本发明再涉及一种用于增殖或培养生物材料、优选用于制备药物、特别是生物药物的方法,包括以下方法步骤:提供多个培养系统,特别是如上所述的培养系统;将多个培养系统均经由加料/取料软管连接至泵模块,以及优选多个培养系统进行自动化接入。

[0061] 所述培养系统的扩展用途特别有益于模块化和工艺强化。特别是可以采用所述培养系统中的多个培养系统,其中每个培养系统均代表单独一个标准化的生物工艺模块,该模块能够灵活地适应预期的要求。除并行培养之外,这些培养系统例如还可用来实施工艺强化策略,其中包括有效提高时空产率(Raum-Zeit-Ausbeuten)。优选地,实现这一点的具体方式是,使用低温注射器代替常规低温菌幕,从而直接通过加料/取料软管(确切而言:与之相连的阀),特别是以无菌安全的方式将预备的培养系统接入到其中。这样就能有利地消除工业标准的处理和外设要求。在所述类型的培养系统中,鉴于受控调整工艺(CAP),特别是能够激发细胞活力和记录细胞增殖。附加的培养系统可以通过加料/取料软管(输送软管)和可能的泵模块来进行自动化接入。这样就能例如在摇振培养箱中处理各种个性化的生物制药。如果其他培养系统通过自动化转移而相互连接并在初始的生物过程模块中相应地补充计量培养基,则能够实现连续的生物工艺,从而实现工艺强化。甚至在发生污染的情况下,与传统生物过程相比,损失也很小。

## 附图说明

[0062] 下文将结合附图说明本发明的某些特定但非穷举的实施例。图中:

[0063] 图1示出培养系统的三维视图;

[0064] 图2示出图1中的培养系统的另一三维视图;

[0065] 图3示出图1中的培养系统的剖视图;

[0066] 图4示出图1中的培养系统的另一剖视图;

[0067] 图5示出培养系统的三维视图;

[0068] 图6示出容器附件的三维视图;

[0069] 图7示出电子模块的三维视图;

[0070] 图8示出两个配液单元的三维视图。

## 具体实施方式

[0071] 参照图1至图3,培养系统10包括特别是由玻璃或聚合物制成的培养容器50和容器附件100。

[0072] 容器附件100自上而下地垂直放置在培养容器50的颈部52上(参见图3),其中,培养容器50具有平坦的底部60,以便可以搁置到支撑件上,使得容器的颈部52自下而上地垂直伸出。

[0073] 容器附件100具有内侧102和外侧104,其中,内侧102伸入到培养容器50的延伸穿过颈部52的开口54中,从而面向容器50的内部,而外侧104面向容器50的外部。

[0074] 容器附件100具有环形间隙106,培养容器50的颈部52伸入到该环形间隙中。通过这种方式,能够以无菌方式封闭培养容器50。间隙106在此将容器附件100中属于外侧104的外颈圈105与属于内侧102的内突部103分开,该容器附件的基体整体成型,即一体成型,从而特别是外颈圈105和内突部103由一块材料形成。

[0075] 在所示的示例中,容器附件包括用于安装一个传感器单元112的一个端口110(在此情况下安置在可模块化安装在端口110处的多传感器组件114中)以及用于安装两个配液单元122的两个端口120。

[0076] 从图5至图8中可以看出,培养系统10优选呈模块化构造,以便例如传感器单元112和/或配液单元122可模块化安装在容器附件100上。图6示出容器附件100,其构造为基体101并包括用于安装传感器单元和分配单元的端口110、120。所示的容器附件还具有用于安装电子模块132(参见图7)的端口130,该电子模块又形成用于安装传感器单元112或(多)传感器组件114的端口110的一部分。

[0077] 参照图8,容器附件100的配液单元122包括储液器140,特别是用于原料和pH调节试剂。储液器140包括具有出流口144的储液器下段142以及具有用于返流气体的返流口148的储液器上段146。储液器上段146比储液器下段142更宽,从而形成用于模块化安装配液单元122的止挡部147。储液器上段146还具有用于向储液器140中补填液体的补液口149。

[0078] 从图4和图5中可以清楚地看出,设置有软管160,该软管从返流口148通往容器附件100的内侧102,从而进入培养容器50的内部。这样就能从容器内部以无菌方式返流气体。此外,还能通过压力调节而计量原料或pH调整,如下详述。

[0079] 设置另外一个软管162以使补液口149与附接至保持部163的阀164相连接,以便能够以无菌方式补填储液器(用于无菌式储液器填料的鲁尔锁定阀)。还设置软管170,特别是构造为加料/取料软管,该软管从外接至保持部173的阀174通往容器附件100的内侧,以便能够从培养容器50的内部中进行无菌加料或取料(用于无菌接入和/或取料的鲁尔锁定阀)。

[0080] 在本发明的改进方案(未示出)中,另外一个通向容器附件内侧的加料和/或取料开口必要时可以特别是设有软管(加料/取料软管),优选必要时能附接至保持部的阀,并特别优选与输送泵相连接,以便特别是耦合多个培养系统10。输送泵可以构造为模块,其包括多个(例如四个)蠕动泵,其例如可以布置在基体上,以便培养系统或培养容器相应的布置适应于摇瓶架。

[0081] 根据本发明的培养系统10又称为CAP系统(受控调整工艺)。CAP是指不考虑培养容器50的形状如何,原位传感机构和执行器都整合在构造为容器盖的容器附件100中。这样形成的闭合调节回路可以实时保证关键工艺参数无菌安全地保持在最佳范围内。根据德国专利申请DE 10 2019 117 446.5的多传感器组件特别适合于原位传感机构。

[0082] 与常规生物反应器相比,利用根据本发明的CAP培养系统有利地降低对外设的要求。例如,为了免用无菌工作台,可以规定,阀174为此使用注射器形成无菌连接器。在这种实施方案中,可以在阀护帽和注射器下方分别设置带舌片的覆盖膜。连接器侧面可以进行消毒并压在一起。阀和注射器可以例如具有凸/凹设计,借此可以通过舌片无污染地将覆盖

膜一起抽出,以便打开输送路径。通过储液器的阀164的连接部可以提供相同的原理。换言之,至少一个阀164、174通常可以构造为无菌连接器,例如用覆盖膜封闭,以便实现无菌连接。这样,例如即使在如-80°C的温度下存储之后,也能通过注射器构造或通过借助无菌流体/空气的转移来进行接入。

[0083] 培养容器50本身可以成形为具有直侧壁的常规生物反应器(必要时具有阻流器)。在设计性和可用性方面优选摇瓶。其设计特征是传质和传热,这尤其会受到挡板数的影响。

[0084] 可以制备使用高压灭菌器和无菌工作台进行培养的CAP系统。另外,即使不使用无菌工作站,本发明也能有利地实现这一点。

[0085] 在使用无菌工作台和高压灭菌器的情况下,可以将培养基放入标准摇瓶50中,并盖上CAP基体101和储液器140。

[0086] CAP基体101在高达141°C的温度下稳定,必要时包括本文提及的例如可由PP制成的软管160、162和170、储液器140或配液单元122以及传感器组件114或传感器单元112。这样容器附件就能像传统摇瓶盖那样完全无菌安全地封闭培养容器,特别是摇瓶。

[0087] 优选提供两个配液单元122,它们具有不同尺寸的储液器140,它们的使用可以灵活地适合不同的培养。

[0088] 在原料和pH校正液耐高温的情况下,也可将其放入储液器140并用顶盖146D封闭(参见图8)。可以将耐高温的培养基放入摇瓶中。然后可以预备高压灭菌器,这时用管夹夹住储液器的软管,随后在无菌工作台中进行接入。

[0089] 可以设置专用的鲁尔锁定端口,以便在不使用无菌工作站的情况下也能实现无菌安全工作。鲁尔锁定端口包括鲁尔锁定阀以及可能的可穿过各自储液器140的顶盖146D的软管160、162(例如由PP制成)。通过端口或阀,可以用无菌过滤的pH校正液和原料液以无菌方式填装储液器。

[0090] 软管170(例如由PP制成)通过另外一个端口通入到摇瓶中,该软管允许用无菌填装的培养基进行无菌安全填料并进行无菌安全接入。软管170也可以通入到培养基中,例如用于采样、重复批量培养或连续培养,特别是还结合通向容器附件内侧的另外的加料/取料软管(未示出)。

[0091] 本发明特别适用于在回转式摇振培养箱中进行培养。这样就能设定混合、温度和气氛(例如湿度或CO<sub>2</sub>浓度)。

[0092] 保持部163、173可以构造为夹钳保持部。这样就能在摇振培养箱中进行培养期间易于操纵和固定,特别是通过柔性PP软管连接。

[0093] 传质和传热混合也可以与磁力搅拌器以及特别是系统兼容的搅拌棒配合使用。

[0094] 在图5所示的配置中,培养单元中已经确保了无菌性。随后可以在无需无菌环境的情况下插上电子模块132(参见图7)。然后可以安装传感器单元112。可以通过电缆和连接器将其连接至电子模块。该模块具有用于供电和数据传输的连接部180。

[0095] 该连接部可以是振动培养箱或中央单元的接口。这样的中央单元中可以集成培养单元、通过电网或电池的电源和/或工艺控制系统。该工艺控制系统可以通过移动设备的应用来实现可视化。也可能将该连接部的功能集成到电子模块132中,但为了保持电子模块132的紧凑性和轻巧性,为免丧失回转式摇床的稳定性,也可以忽略这一点。

[0096] 为了实现闭合控制回路,从而能够实时将关键工艺参数无菌安全地保持在最佳范

围内,可以在电子模块中集成用于在压力调节下执行计量的执行器190。换言之,容器附件100、配液单元122和/或电子模块132可以包括执行器190,以便控制通过储液器与容器附件内侧之间特别是包含软管160的连接部返流气体。这种执行器190特别是用于在压力调节下执行计量并且可以包括线圈和复位弹簧,以便将力传递到PP软管。

[0097] 如上所述,PP软管160从储液器的顶盖146D通入摇瓶50。通过摇瓶50与容器附件100之间工业标准的无菌安全间隙106,摇瓶中可以充盈大气压。储液器140的出流口144可以陡缩。

[0098] 在通过鲁尔锁定阀164填装储液器140的情况下,优选首先将其填装,然后将摇瓶50倾斜,以便排出的空气可以通过储液器的出流口144逸出。

[0099] 可以通过传感器单元112实时原位记录的关键参数,为了调节该参数,此时可以通过驱控执行器190来计量供入储液器140的溶液。在执行器190复位的情况下,通过储液器的出流口144进行计量。如果通过执行器190压迫PP软管,则因储液器中形成负压而不再计量原料液或pH校正液。一种图中未示出的实施方式提出,执行器控制储液器的出流口144。出于空间原因,这可能关系到储液器容积较小。

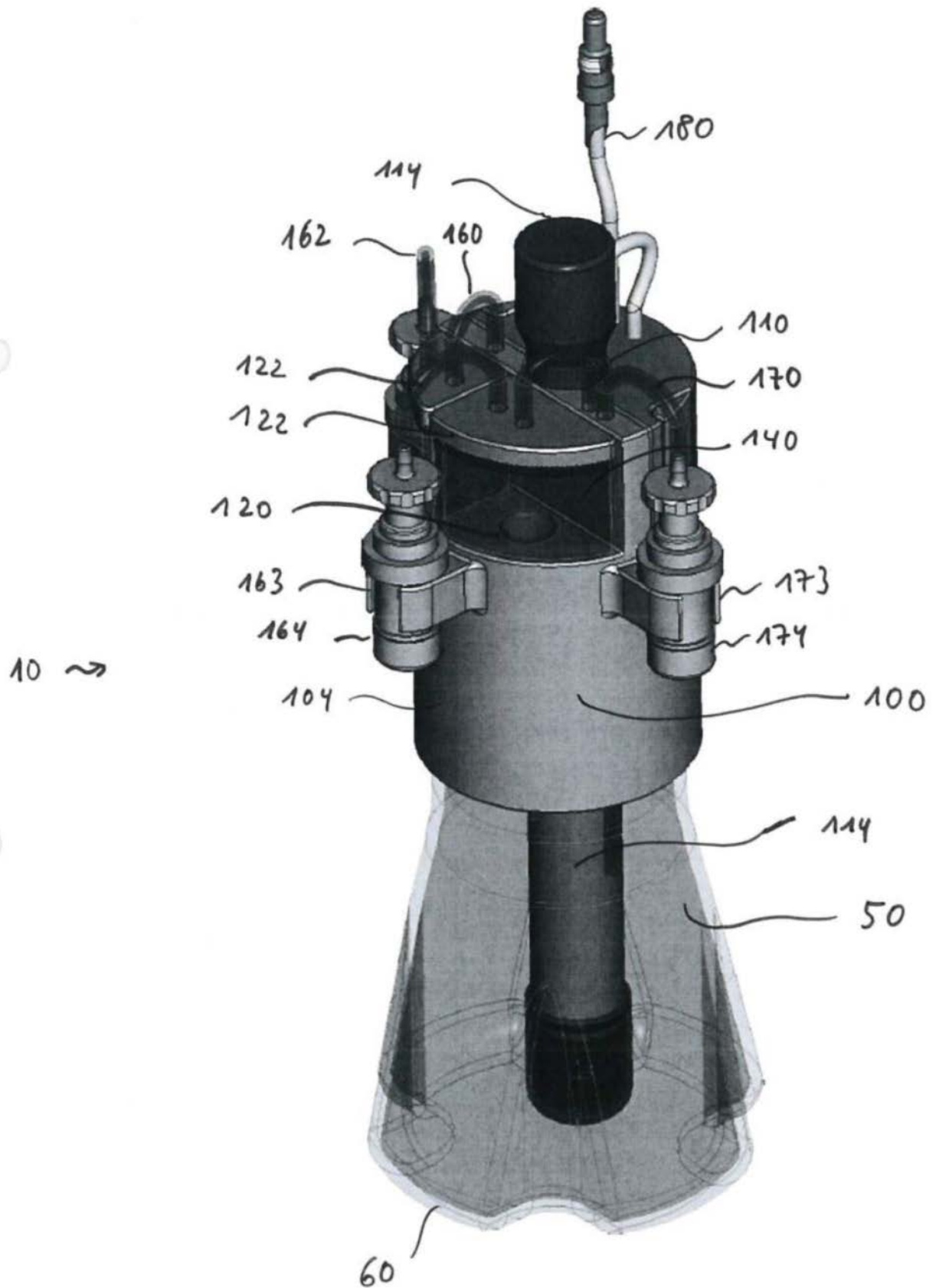


图1

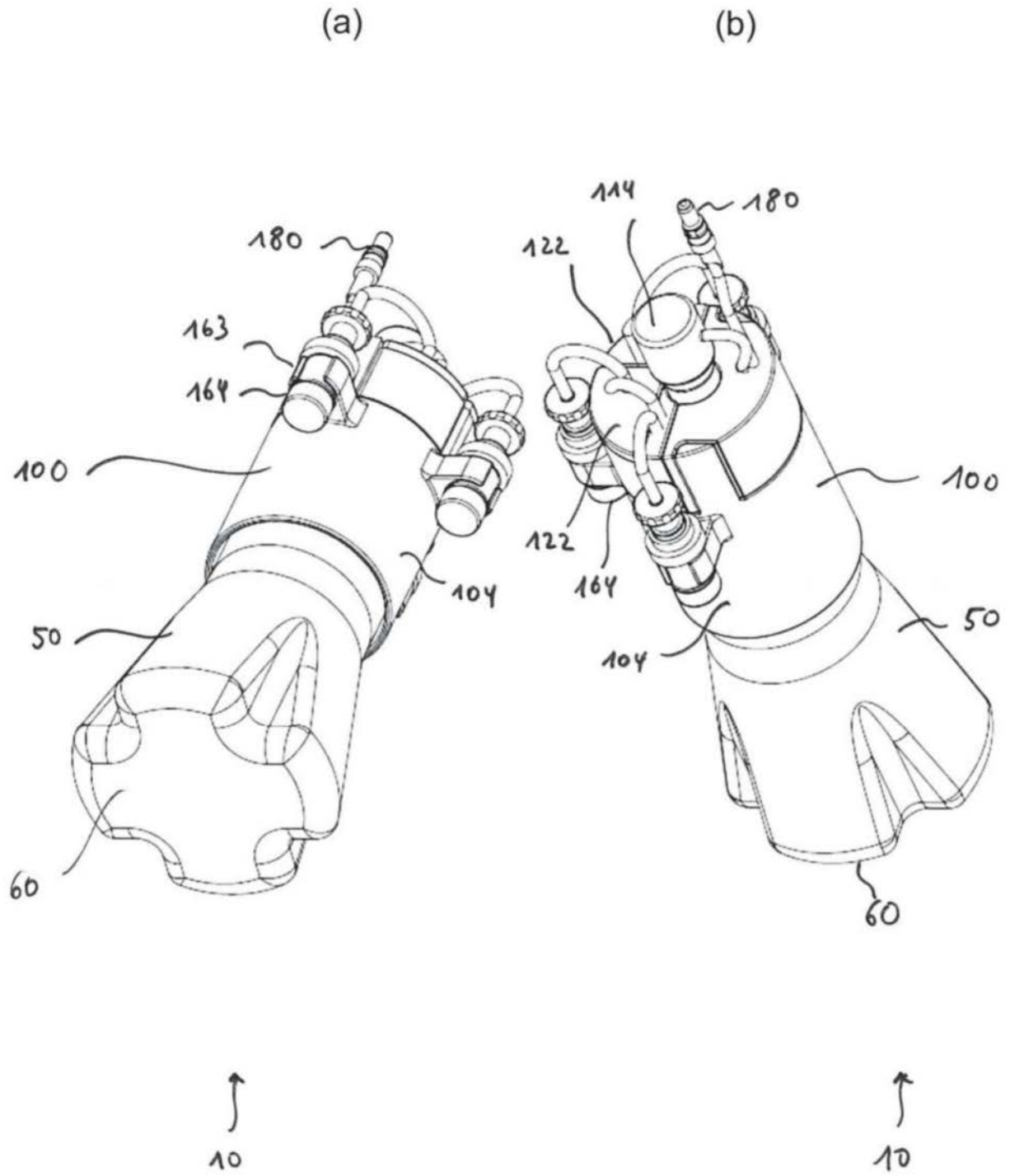


图2

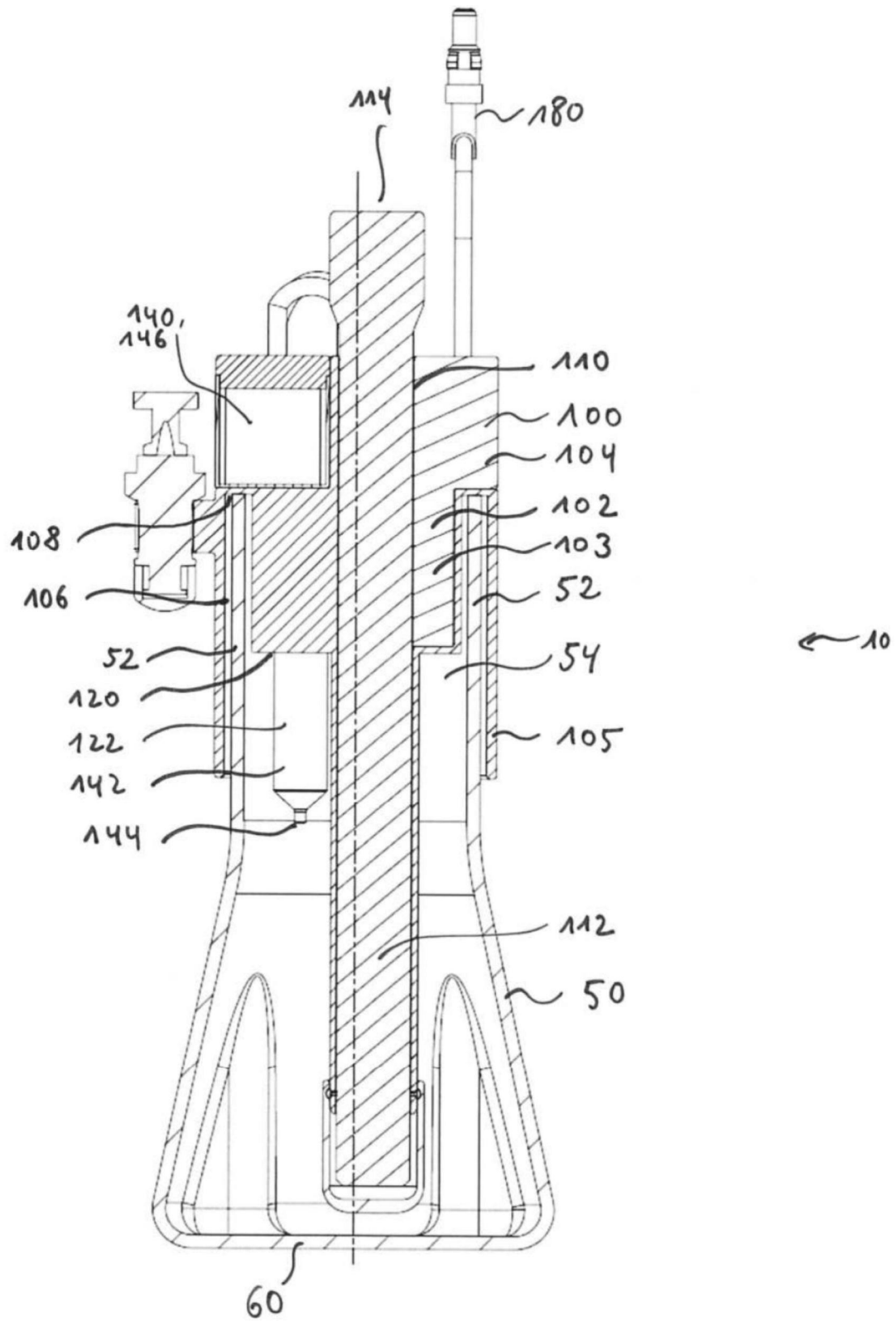


图3

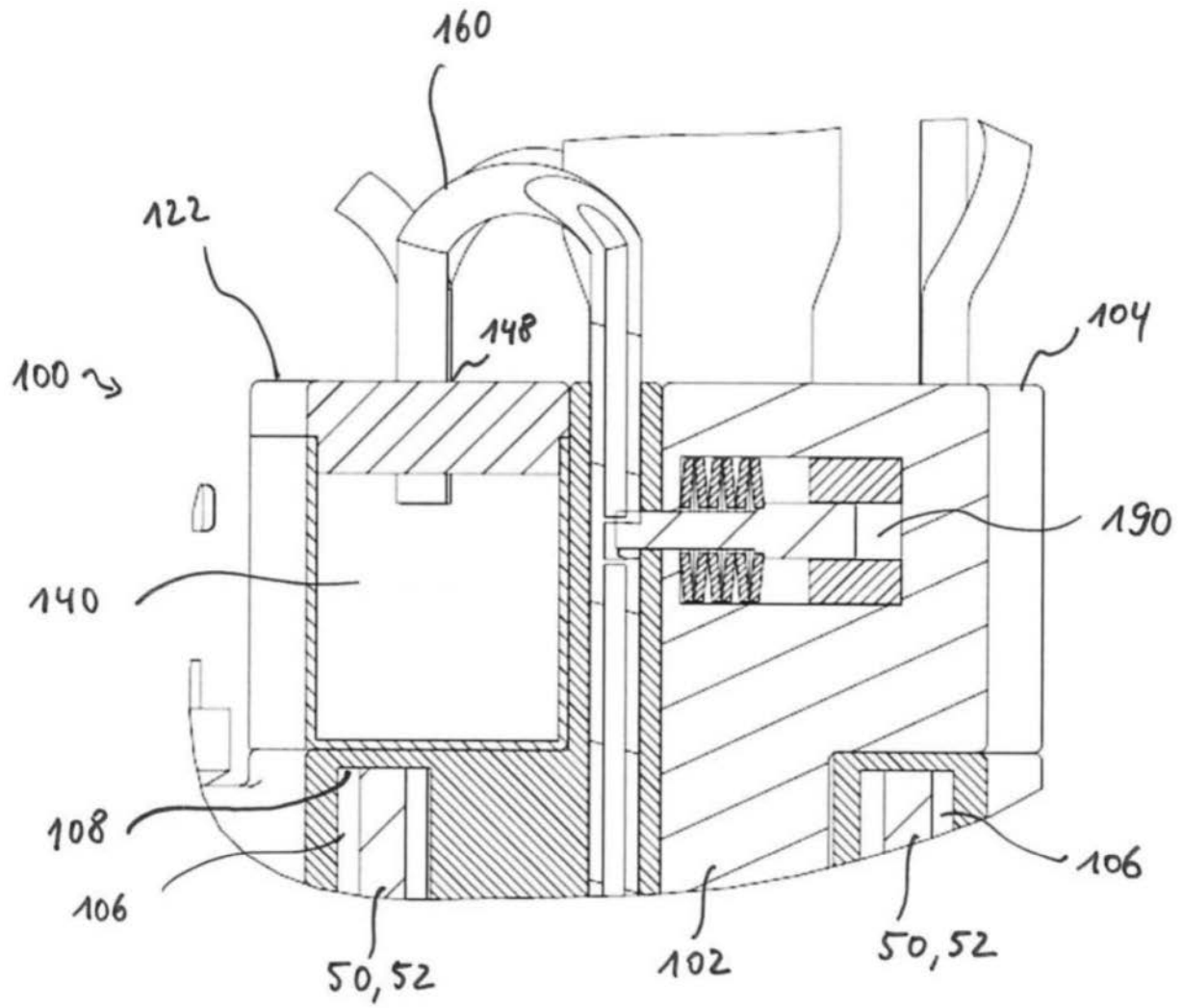


图4

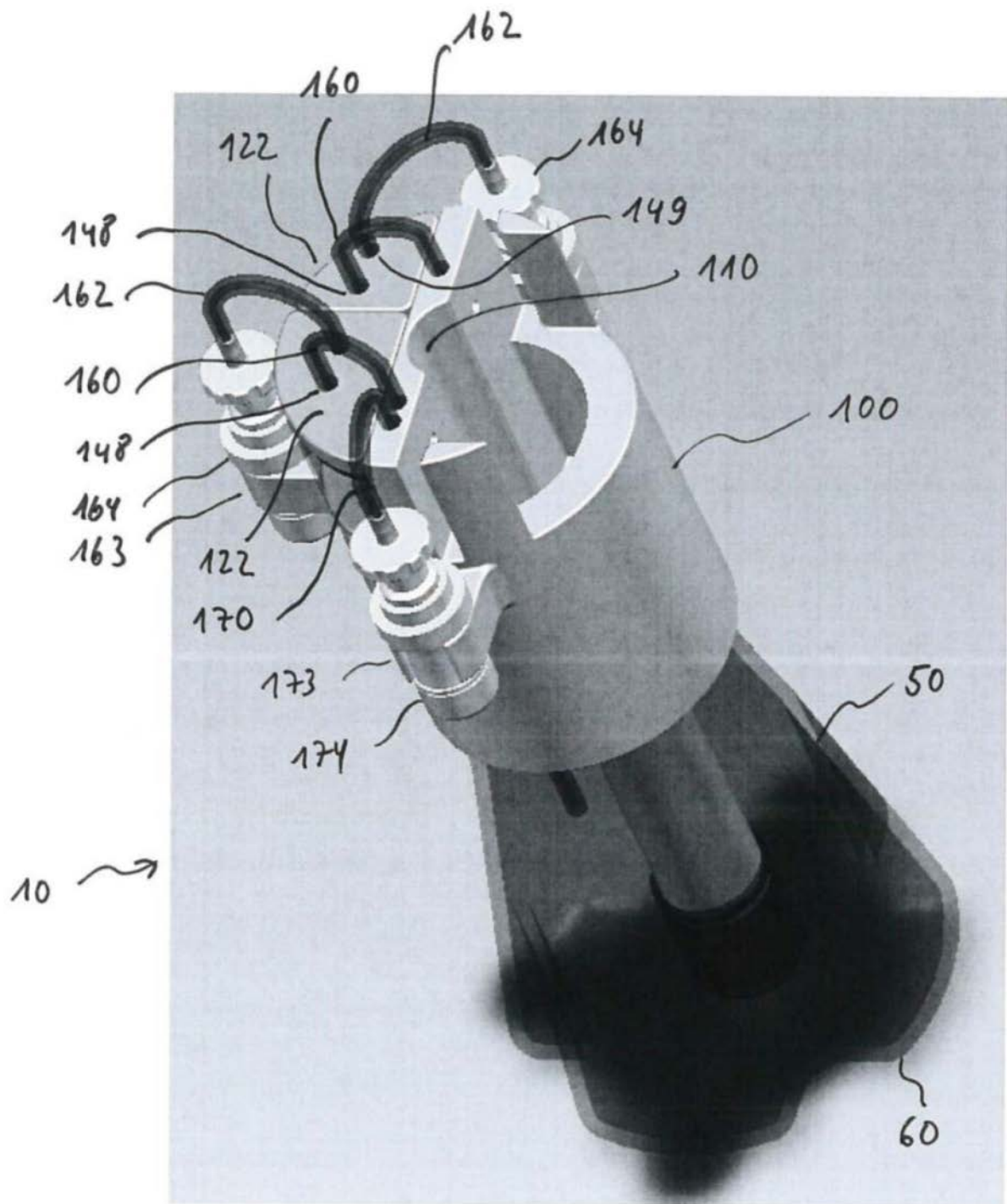


图5

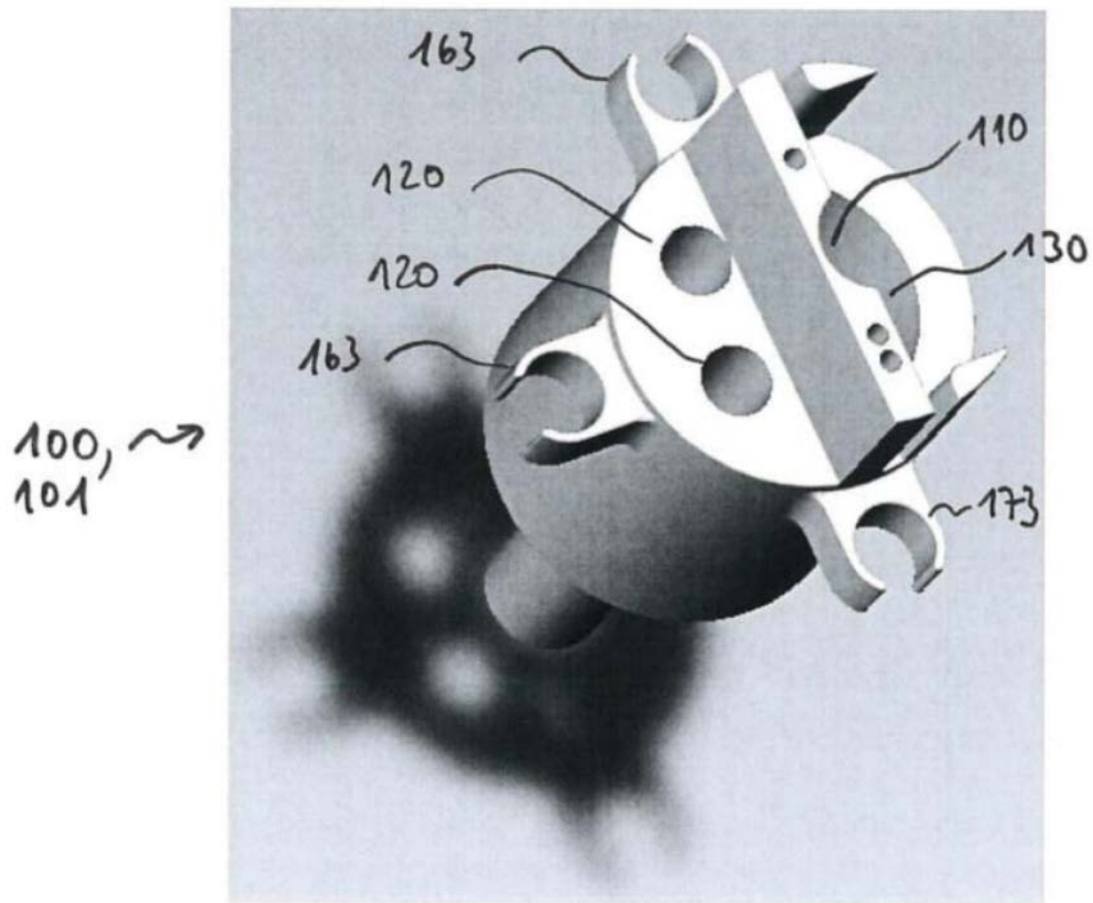


图6

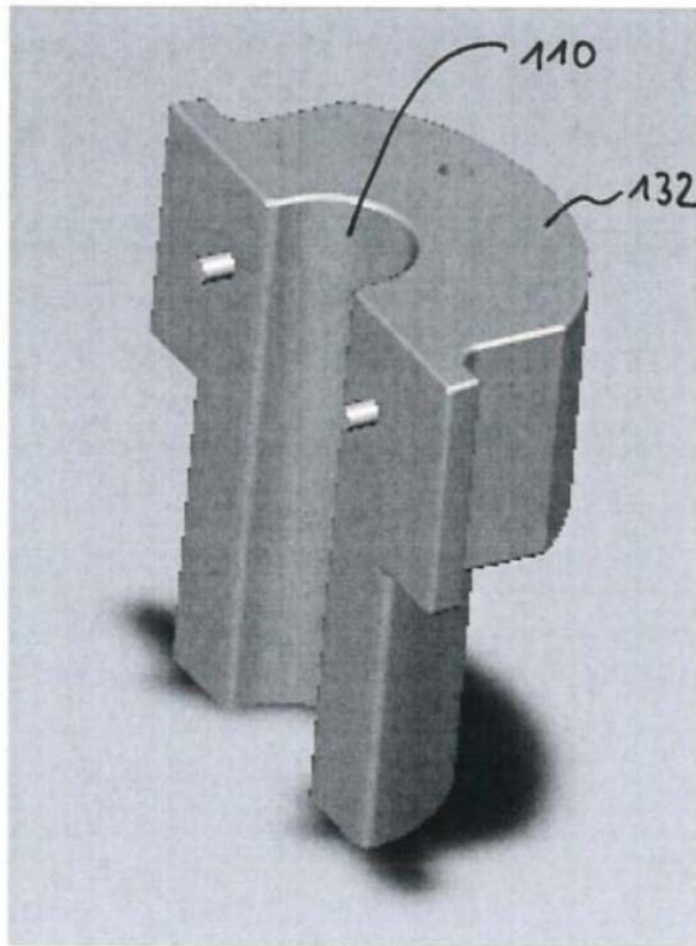


图7

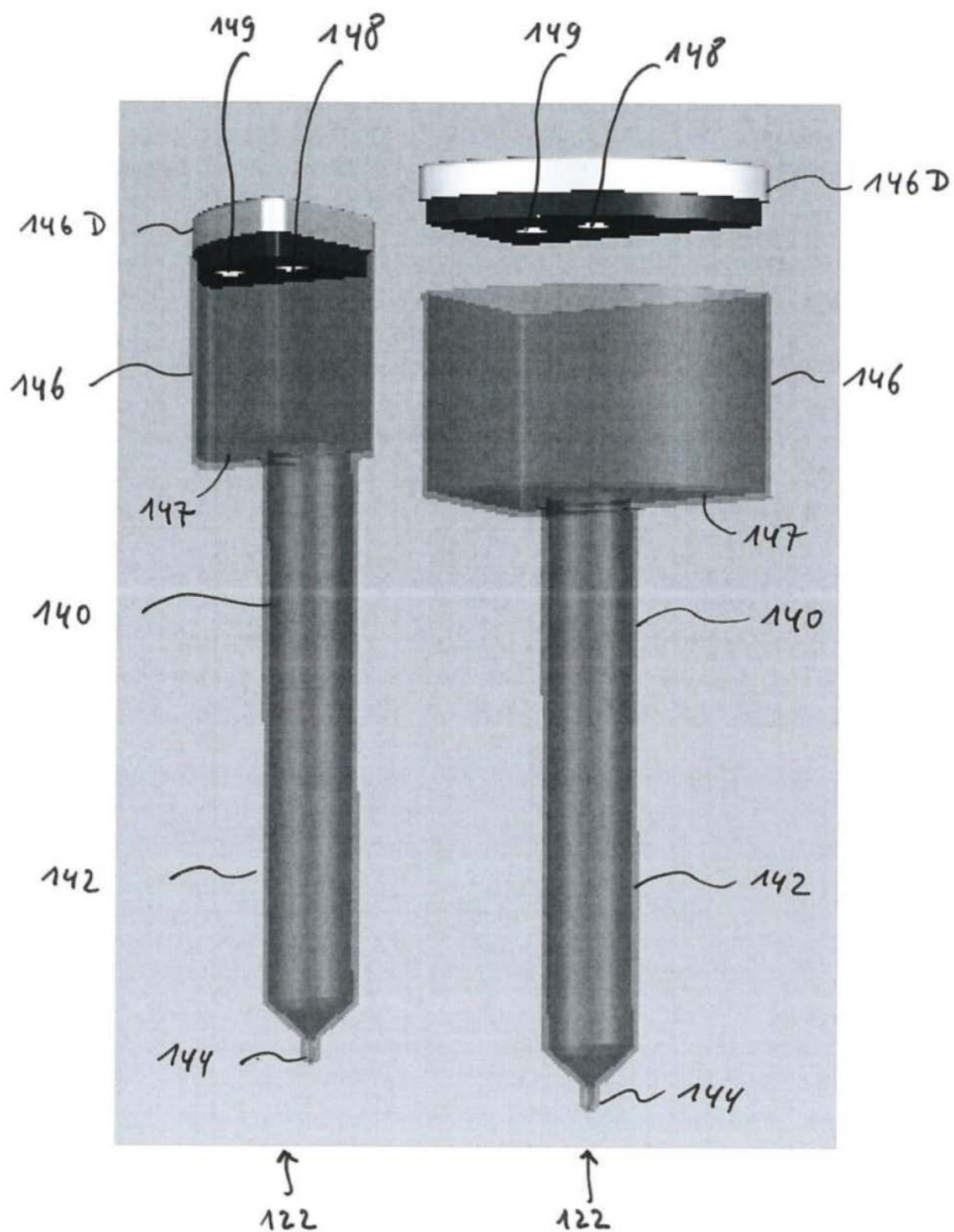


图8