



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0030521

(51)⁷ C12M 3/00

(13) B

(21) 1-2017-03899

(22) 03/03/2016

(86) PCT/JP2016/056678 03/03/2016

(87) WO2016/147897 22/09/2016

(30) 2015-054654 18/03/2015 JP

(45) 25/12/2021 405

(43) 25/12/2017 357A

(73) ROHTO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

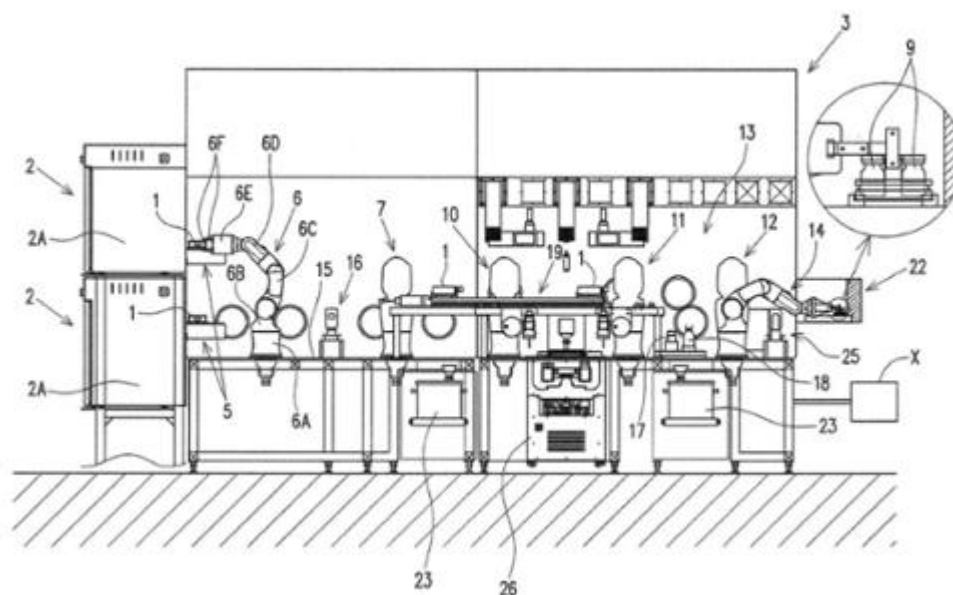
1-8-1, Tatsumi-nishi, Ikuno-ku, Osaka-shi, Osaka 5448666, Japan

(72) KOIKE, Tetsuo (JP); TAKIMOTO, Masahiro (JP); YAGI, Yoshiki (JP).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ HA VIP (HAVIP CO., LTD.)

(54) THIẾT BỊ SẢN XUẤT SẢN PHẨM TẾ BÀO NUÔI CẤY

(57) Sáng chế đề cập đến thiết bị sản xuất sản phẩm tế bào nuôi cấy bao gồm: máy ủ (2) được cấu tạo để đặt các bình nuôi cấy tế bào (1); bộ phận cách ly (3) được cấu tạo để xử lý các bình nuôi cấy tế bào (1) được chuyển sang từ máy ủ (2); và buồng dẫn sạch (4) có khả năng mang vào trong bộ phận cách ly (3) các vật phẩm và thuốc thử, trong đó bộ phận cách ly (3) bao gồm: bộ phận quan sát (8) bao gồm các cánh tay rô bốt thứ nhất (6) và (7) được cấu tạo để di chuyển các bình nuôi cấy tế bào đến vị trí quan sát để kiểm tra mức độ phát triển của các tế bào trong các bình nuôi cấy tế bào (1) sau khi được lấy ra khỏi các máy ủ (2); bộ phận xử lý (13) bao gồm các cánh tay rô bốt thứ hai từ (10) đến (12) được cấu tạo để thực hiện các quá trình xử lý khác nhau để chuyển một số lượng tế bào xác định trong các bình nuôi cấy tế bào (1) vào các bình chứa sản phẩm (9); và cửa ra (14) được cấu tạo để đưa số lượng lớn bình chứa sản phẩm (9) có chứa các tế bào ra bên ngoài.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thiết bị sản xuất các sản phẩm tế bào nuôi cấy để sản xuất hàng loạt các sản phẩm tế bào nuôi cấy bằng cách phân chia các tế bào nuôi cấy này vào nhiều bình nuôi cấy.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong những năm gần đây, nuôi cấy tế bào được thực hiện bằng cách sử dụng các mô và tế bào tại các vị trí khác nhau trên cơ thể con người, trứng đã được thụ tinh, hay các nguồn tương tự. Các tế bào nuôi cấy này được đưa vào ứng dụng thực tiễn trong y học tái tạo. Trong nuôi cấy tế bào, việc ngăn không cho vi khuẩn hoặc các loài tương tự gây nhiễm khuẩn cho các tế bào rất quan trọng trong quá trình nuôi cấy. Do đó, một thiết bị nuôi cấy tự động sử dụng rô bốt có khả năng nuôi cấy tế bào trong lồng kín với cấu tạo có khả năng duy trì môi trường bên trong ở điều kiện vô trùng đã được đề xuất (ví dụ, Tài liệu sáng chế 1).

Thiết bị nuôi cấy tự động được đề cập bên trên được cấu tạo bằng cách bố trí bên trong nhà kín một máy ủ, máy ủ này được cấu tạo để chứa bình nuôi cấy có các tế bào nuôi cấy bên trong; một gian lạnh được cấu tạo để trữ hóa chất; một máy ly tâm và các bình chứa khác nhau như bình chứa thuốc dạng lỏng và bình nuôi cấy cần cho quá trình nuôi cấy, và một rô bốt vận hành được cấu tạo để điều khiển các bộ phận này.

Hiện nay, y học tái tạo đã có những bước phát triển đáng chú ý. Do đó, việc nuôi cấy số lượng lớn các tế bào có thể sử dụng cho y học tái tạo hay các lĩnh vực khác được kỳ vọng nhằm sản xuất hàng loạt các sản phẩm tế bào nuôi cấy.

Theo cấu tạo đã đề cập ở tài liệu sáng chế 1, rô bốt vận hành chỉ thực hiện được quy trình nuôi cấy tế bào đơn giản. Do đó, các tế bào nuôi cấy cần được lấy ra khỏi thiết bị bằng thao tác thủ công của con người. Điều này gây trở ngại cho việc sản xuất hàng loạt tế bào nuôi cấy và hạn chế sự mở rộng ứng dụng của ngành y học tái tạo.

Tài liệu thuộc lĩnh vực kỹ thuật

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JP 2009-291104 A

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Sáng chế được tạo ra khi xem xét vấn đề nêu trên và mục đích của sáng chế là đề xuất thiết bị sản xuất sản phẩm tế bào nuôi cấy có khả năng sản xuất số lượng lớn các sản phẩm tế bào nuôi cấy bằng cách nuôi cấy số lượng lớn các tế bào và có khả năng phân chia số lượng lớn các tế bào nuôi cấy.

Giải pháp kỹ thuật

Thiết bị sản xuất sản phẩm tế bào nuôi cấy theo theo sáng chế gồm: máy ủ được cấu tạo để chứa các bình nuôi cấy tế bào, bộ phận cách ly có thể duy trì môi trường bên trong ở điều kiện vô trùng và để xử lý các bình nuôi cấy tế bào được chuyển sang từ máy ủ, và một buồng dẫn sạch có khả năng mang vào trong bộ phận cách ly các vật phẩm như nhiều loại bình chứa bao gồm các bình chứa sản phẩm và thuốc thử dùng để phân chia và đặt các tế bào nuôi cấy vào các bình nuôi cấy tế bào, trong đó bộ phận cách ly bao gồm: một bộ phận quan sát bao gồm ít nhất một cánh tay rô bốt được cấu tạo để di chuyển các bình nuôi cấy tế bào đến vị trí quan sát để kiểm tra mức độ phát triển của các tế bào trong các bình nuôi cấy tế bào sau khi được lấy ra khỏi máy ủ; một bộ phận xử lý được lắp liền với bộ phận quan sát và bao gồm ít nhất một cánh tay rô bốt thứ hai được cấu tạo để thực hiện các quá trình khác nhau để chuyển một số lượng tế bào xác định trong các bình nuôi cấy tế bào đã được quan sát ở bộ phận quan sát ra khỏi các bình nuôi cấy tế bào vào trong một số lượng lớn các bình chứa sản phẩm được mang ra từ buồng dẫn sạch; và một cửa ra được cấu tạo để đưa số lượng lớn các bình chứa sản phẩm có chứa tế bào được chuyển vào ra bên ngoài.

Ngoài ra, trong thiết bị sản xuất các sản phẩm tế bào nuôi cấy theo sáng chế, bộ phận xử lý có thể bao gồm: một chi tiết xử lý chuyển thứ nhất được cấu tạo để chuyển vào trong ống ly tâm chất lỏng chứa tế bào trong các bình nuôi cấy nhận được từ ít nhất một cánh tay rô bốt thứ nhất, bằng cách sử dụng ít nhất một cánh tay rô bốt thứ hai; một chi tiết xử lý tách được cấu tạo để tách các tế bào và phần chất lỏng bằng cách đưa ống ly tâm vào máy ly tâm bằng cách sử dụng ít nhất một cánh tay rô bốt thứ hai; và một chi tiết chuyển thứ hai được cấu tạo với các chức năng: loại bỏ ít nhất một phần chất lỏng đã được tách bằng bộ phận xử lý ra khỏi ống ly tâm, cho dung dịch bảo quản vào ống ly tâm, và chuyển một số lượng tế bào xác định trong ống ly tâm vào số lượng lớn các bình chứa

sản phẩm trong khi vẫn duy trì trạng thái bằng cách sử dụng ít nhất một cánh tay rô bốt thứ hai.

Ngoài ra, trong thiết bị sản xuất các sản phẩm tế bào nuôi cấy theo sáng chế, bộ phận xử lý có thể bao gồm: chi tiết thay thế môi trường nuôi cấy được cấu tạo để thay thế môi trường nuôi cấy trong các bình nuôi cấy tế bào sau khi được lấy ra khỏi máy ủ bằng cách sử dụng ít nhất một cánh tay rô bốt thứ hai; trong đó, chi tiết thay thế môi trường nuôi cấy cũng có thể được cấu tạo với các chức năng: mở nắp của các bình nuôi cấy tế bào nhận được từ ít nhất một cánh tay rô bốt thứ nhất, bố trí môi trường nuôi cấy trong các bình nuôi cấy tế bào, cung cấp một môi trường khác vào các bình nuôi cấy tế bào và đẩy các nắp lên các bình nuôi cấy để đưa các bình nuôi cấy quay trở lại ít nhất một cánh tay rô bốt bằng cách sử dụng ít nhất một cánh tay rô bốt thứ hai.

Thêm vào đó, trong thiết bị sản xuất các sản phẩm tế bào nuôi cấy theo sáng chế, ít nhất một cánh tay rô bốt thứ hai có thể lưu trữ chương trình thực hiện việc mở và đóng các nắp xoáy trên nhiều loại bình chứa.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là hình chiếu mặt trước của thiết bị sản xuất sản phẩm tế bào nuôi cấy theo sáng chế.

Fig. 2 là hình chiếu bằng của thiết bị sản xuất được đã được đề cập.

Fig. 3 là hình chiếu thiết bị sản xuất sản phẩm tế bào nuôi cấy đã được đề cập khi nhìn từ phía cửa ra.

Fig. 4 là biểu đồ giải thích trạng thái tức thời trước khi cánh tay rô bốt mở nắp bình nuôi cấy.

Fig. 5 là lưu đồ thể hiện quá trình giải đông tế bào đông lạnh và ươm tế bào.

Fig. 6A là lưu đồ thể hiện quá trình giải đông tế bào đông lạnh và ươm tế bào.

Fig. 6B là lưu đồ thể hiện quá trình giải đông tế bào đông lạnh và ươm tế bào.

Fig. 7 là lưu đồ thể hiện quá trình giải đông tế bào đông lạnh và ươm tế bào.

Fig. 8 là lưu đồ thể hiện quá trình thu thập tế bào nuôi cấy và chuyển tế bào nuôi cấy.

Fig. 9 là lưu đồ thể hiện quá trình thu thập tế bào nuôi cấy và chuyển tế bào nuôi cấy.

Fig. 10 là lưu đồ thể hiện quá trình thu thập tế bào nuôi cấy tế bào nuôi cấy và chuyển tế bào nuôi cấy.

Fig. 11 là lưu đồ thể hiện quá trình thu thập tế bào nuôi cấy và chuyển tế bào nuôi cấy.

Fig. 12 là lưu đồ thể hiện quá trình thu thập tế bào nuôi cấy sau quá trình chuyển và phân chia tế bào nuôi cấy thành sản phẩm.

Fig. 13 là lưu đồ thể hiện quá trình thu thập tế bào nuôi cấy sau quá trình chuyển và phân chia tế bào nuôi cấy thành sản phẩm.

Fig. 14 là lưu đồ thể hiện quá trình thu thập tế bào nuôi cấy sau quá trình chuyển và phân chia tế bào nuôi cấy thành sản phẩm.

Fig. 15 là lưu đồ thể hiện quá trình thu thập tế bào nuôi cấy sau quá trình chuyển và phân chia tế bào nuôi cấy thành sản phẩm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thiết bị sản xuất sản phẩm tế bào nuôi cấy (sau đây được đề cập là thiết bị sản xuất) theo một phương án của sáng chế, và phương pháp sản xuất sản phẩm tế bào nuôi cấy được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị sản xuất này sẽ được mô tả dưới đây. Trong phần mô tả sau đây liên quan đến các hướng trước, sau, bên trái và bên phải thì hướng bên trái và bên phải tương ứng với trạng thái được thể hiện trong các Fig. 1 và Fig. 2, phía trước và phía sau tương ứng với trạng thái trong Fig. 2, phía thấp hơn tương ứng với “phía trước” và phía cao hơn tương ứng với “phía sau” (như được thể hiện trong Fig. 2).

Fig. 1 đến Fig. 3 thể hiện thiết bị sản xuất theo phương án này. Thiết bị sản xuất bao gồm nhiều máy 2 được cấu tạo để chứa các bình nuôi cấy tế bào 1 (sau đây được đề cập là các bình nuôi cấy), một bộ phận cách ly 3 kéo dài theo chiều ngang có khả năng duy trì môi trường bên trong ở điều kiện vô trùng và để xử lý các bình nuôi cấy 1 được chuyển ra từ các máy 2, và nhiều (trong Fig.2 là hai) buồng dẫn sạch 4 có khả năng mang vào trong bộ phận cách ly 3 các vật phẩm và thuốc thử được dùng để phân chia và đặt các tế bào nuôi cấy trong các bình nuôi cấy 1. Ví dụ, chai nuôi cấy tế bào hyperflask (do Công ty Corning Incorporation tại Nhật Bản sản xuất) có khả năng nuôi cấy tế bào ở nhiều lớp, có thể được sử dụng làm bình nuôi cấy 1. Mỗi bộ phận đều được điều khiển bởi thiết bị điều khiển X, như được thể hiện dưới dạng biểu đồ trong Fig. 1. Thiết bị điều

hiển X có thể được đề xuất đồng bộ với thiết bị sản xuất hoặc có thể là một bộ phận riêng biệt (chẳng hạn, máy tính cá nhân) kết nối với thiết bị sản xuất bằng đường truyền có dây hoặc không dây. Ngoài ra, thiết bị điều khiển X cũng có thể được đề xuất đồng bộ với thiết bị sản xuất và chỉ bộ phận vận hành của thiết bị điều khiển X được vận hành bởi người vận hành (chẳng hạn như một thiết bị đầu cuối dạng máy tính bảng), bộ phận vận hành này đóng vai trò như một bộ phận riêng biệt với thiết bị sản xuất.

Toàn bộ sáu máy ủ 2 được đề xuất ở trạng thái xếp chồng lên nhau theo chiều dọc thành hai tầng như được thể hiện Fig. 1, và tại tổng cộng ba điểm như được thể hiện ở Fig. 2, bao gồm một điểm ở đầu phía trái bộ phận cách ly 3 và hai điểm còn lại đặt tại đầu phía trái đằng sau bộ phận cách ly 3. Hai máy ủ 2 ở tầng trên và tầng dưới có cùng cấu tạo, và mỗi máy ủ 2 được lắp các giá đựng (không được thể hiện) có khả năng chứa một số lượng lớn bình nuôi cấy 1 trong hộp 2A. Hộp 2A có dạng hình hộp với một khe mở ở mặt phía trên để có thể đặt bình nuôi cấy 1 vào hoặc lấy bình nuôi cấy 1 ra qua mặt này. Hai cửa 2B và 2C được cấu tạo ở sát khe mở ở mặt phía trên của hộp 2A được gắn vào hộp 2A sao cho có thể mở tự do. Ví dụ, khi cửa phía trong 2C được làm từ vật liệu trong suốt thì việc kiểm tra số lượng các bình nuôi cấy 1 được chứa bên trong và tình trạng nuôi cấy tế bào có thể được tiến hành chỉ bằng việc mở cửa ngoài 2B trong khi khe mở vẫn được đóng bởi cửa trong 2C. Thêm vào đó, khí các-bon đi-ô-xít để điều chỉnh môi trường nuôi cấy cũng được cấp vào các máy ủ 2. Ngoài ra, các bình nuôi cấy 1 đặt trên các giá đựng bên trong các máy ủ 2 được cấu tạo để được phân về các bàn gắn 5 được lắp trong bộ phận cách ly 3 bằng bộ phận phân phối (không được thể hiện trong hình vẽ). Sáu bàn gắn 5, bằng với số lượng máy ủ 2, được bố trí tương ứng với các máy ủ 2.

Như được mô tả ở trên, bộ phận cách ly 3 kéo dài theo chiều ngang (theo phương án này, bộ phận này là một hình chữ nhật ở hình chiếu bằng), một bộ (gồm hai ở phía trên và phía dưới) các máy ủ 2 được đặt ở cạnh ngắn của bộ phận cách ly 3 (theo phương án này là cạnh phía bên trái), và nhiều bộ (theo phương án này là hai bộ (4 máy ủ 2)) máy ủ 2 được đặt ở cạnh dài (theo phương án này là cạnh phía sau). Cấu tạo này giúp giảm kích thước của thiết bị sản xuất mà không làm giảm số lượng tế bào nuôi cấy.

Bộ phận cách ly 3 bao gồm: bộ phận quan sát 8 gồm hai cánh tay rô bốt thứ nhất 6 và 7 được cấu tạo để di chuyển các bình nuôi cấy 1 đến vị trí quan sát để kiểm tra mức

độ phát triển trong các bình nuôi cấy 1 sau khi được lấy ra khỏi máy ủ 2; bộ phận xử lý 13 được lắp liền với bộ phận quan sát 8 và bao gồm ba cánh tay rô bốt thứ hai 10, 11, và 12 được cấu tạo để thực hiện các quá trình khác nhau để chuyển một số lượng tế bào xác định trong các bình nuôi cấy 1 đã được quan sát ở bộ phận quan sát 8 ra khỏi các bình nuôi cấy 1 vào trong các bình chứa sản phẩm 9 (ví dụ, các bình chứa dạng ống nhỏ, xem hình vẽ phóng to ở Fig. 1) được mang ra từ các buồng dẫn sạch 4; và cửa ra 14 được cấu tạo để đưa số lượng lớn các bình chứa sản phẩm 9 có chứa các tế bào được chuyển đến ra bên ngoài. Một số lượng lớn gang tay làm việc (không được thể hiện) được treo trên thành phía trước và phía sau của bộ phận cách ly 3, để người vận hành có thể thực hiện vận hành bằng cách đưa tay vào bộ phận cách ly 3. Như được thể hiện trong Fig. 2, năm cánh tay rô bốt 6, 7, 10, 11, và 12 được sắp xếp thẳng hàng mở rộng theo các hướng bên trái và bên phải dọc theo chiều dài của bộ phận cách ly 3.

Liên quan đến hướng bên trái và hướng bên phải, cánh tay rô bốt thứ nhất 6 ở phía bên trái tương ứng với một bộ máy ủ 2 được đặt ở cạnh ngắn của bộ phận cách ly 3 (theo phương án này là cạnh phía bên trái) và một bộ máy ủ 2 ở phía bên trái ngoài các bộ máy ủ 2 được đặt trên cạnh dài (theo phương án này là cạnh phía sau), và các cánh tay rô bốt này có thể điều khiển các bình nuôi cấy 1 được đặt trong các máy ủ 2 này (vùng mà mỗi cánh tay rô bốt có thể vươn tới (trong hình chiếu bằng) được thể hiện bằng các đường tròn nét đứt trong Fig. 2). Ngoài ra, cánh tay rô bốt thứ nhất 7 ở phía bên phải tương ứng với một bộ máy ủ 2 ở phía bên phải ngoài các bộ máy ủ 2 được đặt trên cạnh dài của bộ phận cách ly 3, và có thể điều khiển các bình nuôi cấy 1 được đặt trong các máy ủ 2.

Thêm vào đó, liên quan đến hướng bên trái và bên phải, cánh tay rô bốt thứ hai 10 ở phía bên trái và cánh tay rô bốt thứ hai 11 ở giữa tương ứng với buồng dẫn sạch 4 ở phía bên trái ngoài các buồng dẫn sạch 4 được đặt trên cạnh dài của bộ phận cách ly 3 (theo phương án này, là cạnh ở phía sau), và có thể điều khiển các vật phẩm và thuốc thử được đặt (hoặc bất kỳ thứ gì được chứa) trong buồng dẫn sạch 4.

Ngoài ra, cánh tay rô bốt thứ hai 12 ở phía bên phải tương ứng với buồng dẫn sạch 4 ở phía bên phải ngoài các buồng dẫn sạch 4 được bố trí trên cạnh dài của bộ phận cách ly 3 (theo phương án này là ở phía sau) và hộp 22 để chứa các bình chứa sản phẩm 9, và có thể điều khiển các vật phẩm và thuốc thử (hoặc bất kỳ thứ gì được chứa) trong

buồng dẫn sạch 4 và các bình chứa sản phẩm 9 được đặt trong hộp 22.

Thêm vào đó, các đường tròn nét đứt xếp đè lên nhau như trong Fig. 2 thể hiện năm cánh tay rô bốt 6, 7, 10, 11, và 12 được bố trí theo mối tương quan về vị trí sao cho có thể chuyển các vật phẩm tới nhau.

Theo cách này, các cánh tay rô bốt 6, 7, 10, 11, và 12 được đặt trong bộ phận cách ly 3 để cho phép các cánh tay rô bốt 6, 7, 10, 11, và 12 hoạt động theo các máy ủ 2, bộ phận cách ly 3, các buồng dẫn sạch 4, và hộp 22 tùy theo mục đích. Điều này giúp nâng cao hiệu quả công việc và đóng góp vào quá trình sản xuất hàng loạt các sản phẩm tế bào nuôi cấy.

Các cánh tay rô bốt thứ nhất 6 và 7 và các cánh tay rô bốt thứ hai 10, 11, và 12 theo phương án này đều có cùng cấu tạo, do đó chỉ cánh tay rô bốt thứ nhất 6 được bố trí ở đầu phía bên trái sẽ được mô tả. Cánh tay rô bốt thứ nhất 6 được tạo thành bởi cánh tay rô bốt có khớp nối và bao gồm phần cổ định 6A gắn trên bộ phận đáy 15 của bộ phận cách ly 3, phần đế 6B có thể xoay theo trục thẳng đứng tại phần đầu mút của phần cổ định 6A, đoạn cần tay thứ nhất 6C có thể quay theo trục ngang tại phần đầu mút của phần đế 6B, đoạn cần tay thứ hai 6D có thể quay theo trục ngang tại phần đầu mút của đoạn cần tay thứ nhất 6C, đoạn cần tay thứ ba 6E có thể quay theo trục ngang tại phần đầu mút của đoạn cần tay thứ hai 6D, và một cặp kẹp 6F gắn với đầu mút của đoạn cần tay thứ ba 6E sao cho đối diện nhau. Cặp kẹp 6F được cấu tạo sao cho có thể đóng lại và tách ra khỏi nhau. Các cánh tay rô bốt có khớp nối thứ nhất 6 và 7 được cấu tạo như trên giữ các bình nuôi cấy 1 được chuyển từ các máy ủ 2 bằng cách sử dụng cặp kẹp 6F (xem Fig. 1) và di chuyển các bình này tới kính hiển vi 16 tại vị trí quan sát. Các cánh tay rô bốt thứ hai 10, 11, và 12 được cấu tạo để giữ ống ly tâm 17 và bình chứa mẫu 18 như được thể hiện trong Fig. 1 cùng với các bình nuôi cấy 1 để có thể thực hiện các quá trình khác nhau.

Kính hiển vi 16 tại vị trí quan sát được bố trí giữa hai cánh tay rô bốt thứ nhất 6 và 7. Nhờ bố trí kính hiển vi 16 như trên, các bình nuôi cấy 1 có thể được chuyển đến vị trí kính hiển vi 16 bằng cách sử dụng cánh tay rô bốt thứ nhất 6 ở phía bên trái để quan sát các tế bào, và nhờ bước quan sát, các bình nuôi cấy 1 có chứa số lượng tế bào cụ thể đã được xác định có thể được giữ để chuyển nhanh sang phía bộ phận xử lý 13 bằng cách sử dụng cánh tay rô bốt thứ nhất 7 phía bên phải. Tóm lại, cánh tay rô bốt thứ nhất 6 ở phía bên trái chủ yếu thực hiện thao tác di chuyển các bình nuôi cấy 1 tới vị trí kính hiển

vi 16, và cánh tay rô bốt thứ nhất 7 ở phía bên phải thực hiện thao tác di chuyển các bình nuôi cấy 1 mà trong đó đã xác định được số lượng tế bào cụ thể về phía bộ phận xử lý 13, để đẩy nhanh tốc độ vận hành. Việc xác định cụ thể số lượng tế bào có thể thực hiện bằng cách đếm qua kiểm tra trực quan của người vận hành thiết bị sản xuất (con người) hoặc có thể thực hiện tự động thông qua thiết bị điều khiển X dựa trên số lượng tế bào đếm được nhờ phân tích hình ảnh thu được từ camera được lắp trong bộ phận cách ly 3. Các bình nuôi cấy 1 được chuyển từ máy ủ 2 đặt đối diện với cánh tay rô bốt thứ nhất 7 ở phía bên phải, được cánh tay rô bốt thứ nhất 7 ở phía bên phải giữ để chuyển tới kính hiển vi 16. Ngoài ra, kính hiển vi 25 dùng cho mục đích quan sát cũng được lắp trong bộ phận xử lý 13. Vật thể được quan sát qua kính hiển vi 25, ví dụ một chiếc huyết cầu kế, được cánh tay rô bốt thứ hai 12 ở phía bên phải giữ và di chuyển.

Thêm vào đó, các bình nuôi cấy 1 đã được quan sát không chỉ được chuyển trực tiếp từ cánh tay rô bốt thứ nhất 7 ở phía bên phải tới cánh tay rô bốt thứ hai 10 được bố trí ở phía bên trái của bộ phận xử lý 13. Ví dụ, trong trường hợp cánh tay rô bốt thứ hai 10 đang hoạt động, sau khi được quan sát, các bình nuôi cấy 1 được chuyển bằng bộ phận chuyển 19 tới vị trí có thể kẹp chúng như cánh tay rô bốt thứ hai 10 ở phía đầu bên trái của bộ phận xử lý 13 hoặc tới cánh tay rô bốt thứ hai 11 được bố trí ở vị trí chính giữa theo chiều ngang của bộ phận xử lý 13. Thiết bị chuyển 19 được lắp dọc theo mặt sườn phía trước của bộ phận cách ly 3 và có chiều dài cho phép thiết bị chuyển 19 vận chuyển các bình nuôi cấy tế bào từ phần đầu bên phải của bộ phận quan sát 8 trong bộ phận cách ly 3 đến vị trí chính giữa theo chiều ngang của bộ phận xử lý 13. Theo đó, khi cánh tay rô bốt thứ nhất 7 ở phía bên phải chuyển các bình nuôi cấy 1 đã được quan sát tới điểm bắt đầu vận chuyển của bộ phận chuyển 19, bộ phận chuyển 19 này sẽ vận chuyển các bình nuôi cấy 1 tới vị trí mà tại đó một trong hai cánh tay rô bốt thứ hai 10 và 11 có thể kẹp chúng.

Bộ phận chuyển 19 được lắp tương ứng với ít nhất một cánh tay rô bốt (theo phương án này là cánh tay rô bốt thứ nhất 7) được đặt trong bộ phận quan sát 8 và nhiều cánh tay rô bốt (theo phương án này là hai cánh tay rô bốt thứ hai 10 và 11) được đặt trong bộ phận xử lý 13. Cánh tay rô bốt thứ nhất 7 có thể chuyển trực tiếp các vật phẩm tới cánh tay rô bốt thứ hai 10. Bộ phận chuyển 19 có thể chuyển các vật phẩm tới cánh tay rô bốt thứ nhất 7 và cánh tay rô bốt thứ ba 11 trong khi các cánh tay rô bốt này không

thể chuyển trực tiếp các vật phẩm cho nhau. Do đó, ngay cả trong trường hợp các vật phẩm không thể được chuyển từ cánh tay rô bốt thứ nhất 7 tới cánh tay rô bốt thứ ba 11 thông qua cánh tay rô bốt thứ hai 10 vì cánh tay rô bốt thứ hai 10 vẫn đang phải hoạt động thì các vật phẩm vẫn có thể được đưa từ cánh tay rô bốt thứ nhất 7 tới cánh tay rô bốt thứ ba 11 thông qua bộ phận chuyển 19. Do vậy, các vật phẩm có thể được vận chuyển song song (thông qua nhiều đường vận chuyển) trong bộ phận cách ly 3. Theo đó, hiệu suất công việc trong bộ phận cách ly 3 có thể được cải thiện và năng suất được nâng cao.

Trong bộ phận xử lý 13, ba cánh tay rô bốt thứ hai 10, 11, và 12 được bố trí cách đều nhau, và khoảng cách giữa chúng nhỏ hơn khoảng cách giữa hai cánh tay rô bốt thứ nhất 6 và 7 để tốc độ vận hành các quá trình khác nhau được thực hiện giữa các cánh tay rô bốt thứ hai 10, 11, và 12 cao hơn. Như được thể hiện trong Fig. 4, một cần tay hỗ trợ cố định 20 được lắp ở vị trí lân cận và ở bên dưới mỗi cánh tay rô bốt thứ hai 10, 11, và 12. Cần tay hỗ trợ 20 bao gồm phần cố định 20A nối cố định với chi tiết cố định 21, và một cặp kẹp 20B (trong Fig. 4, chỉ một kẹp 20B ở phía trước được thể hiện) được gắn sao cho có thể di chuyển lại gần hoặc tách ra xa khỏi phần cố định 20A. Ví dụ, trong Fig. 4, sau khi phần đầu phía trên của bình chứa mẫu 18 được cánh tay rô bốt thứ hai 10, 11 hoặc 12 giữ để di chuyển về vị trí mà tại đó được cặp kẹp 20B của phần cần tay hỗ trợ 20 giữ thì phần đầu phía dưới của bình chứa mẫu 18 được kẹp bởi cặp kẹp 20B của phần cần tay hỗ trợ 20. Bằng cách này, nắp 18A của bình chứa mẫu 18 có thể được mở ra hoặc đóng vào chỉ bằng thao tác của một cánh tay thứ hai 10, 11 hoặc 12. Hơn thế, các cánh tay rô bốt thứ hai 10, 11, và 12 cũng được lưu trữ một chương trình để tiến hành thao tác mở hoặc đóng các nắp xoáy của nhiều loại bình chứa. Do đó, việc đồng nhất các loại bình chứa sử dụng trong thiết bị sản xuất là việc làm không cần thiết. Nhờ vậy, thiết bị sản xuất sản phẩm tế bào nuôi cấy dễ dàng thực hiện. Chương trình này cũng được lưu trữ tương tự ở các cánh tay rô bốt thứ nhất 6 và 7.

Ngoài ra, hai buồng dẫn sạch 4 được lắp nối liền với phần thành phía sau của bộ phận xử lý 13. Một buồng dẫn sạch (ở phía bên trái) 4 được bố trí sao cho các vật phẩm được đặt vào như nhiều loại bình chứa bao gồm các bình chứa sản phẩm 9, các bình nuôi cấy 1, ống ly tâm 17, và bình chứa mẫu 18 trong đó có chứa thuốc, có thể được chuyển vào các buồng dẫn sạch 4 này qua cánh tay rô bốt thứ hai 10 được bố trí ở đầu phía bên trái và cánh tay rô bốt thứ hai 11 đặt ở giữa. Buồng dẫn sạch 4 còn lại (ở phía bên phải)

được bố trí sao cho các vật phẩm được chuyển tới cánh tay rô bốt thứ hai 12 được đặt ở đầu phía bên phải.

Như được mô tả ở trên, bộ phận cách ly 3 được kéo dài theo chiều ngang, mà ở đó các buồng dẫn sạch 4 (theo phương án này là hai) được đặt trên cạnh dài của bộ phận cách ly 3 này (theo phương án này là ở phía sau). Cấu tạo này có thể giảm bớt kích thước của thiết bị sản xuất mà không làm giới hạn lượng vật phẩm được đưa vào bộ phận cách ly 3.

Khe mở cửa cửa ra 14 được cấu tạo với kích thước sao cho cánh tay rô bốt thứ hai 12 được đặt ở đầu phía bên phải có thể dễ dàng đi qua. Cửa ra 14 được lắp một cửa chớp điện tử đóng mở tự do (không được thể hiện) và lắp liền với hộp 22 để tạo ra một khoảng trống mà trong đó các bình chứa sản phẩm 9 được di chuyển ra khỏi bộ phận cách ly 3 qua cửa ra 14 được giữ lại một lúc.

Mỗi bộ phận quan sát 8 và bộ phận xử lý 13 đều có bình thu thập mẫu 23 được làm từ thép chống rỉ để thu thập môi trường nuôi cấy, chất lỏng làm sạch, và các thứ không cần thiết tương tự khác. Bình thu thập mẫu 23 gồm có một ống thu thập mẫu 23A có đường kính tăng dần từ dưới lên. Bình thu thập mẫu 23 được cấu tạo sao cho có thể thay đổi vị trí nhờ bộ phận dẫn hướng 24 được lắp ở bộ phận quan sát 8 và bộ phận xử lý 13, giữa vị trí đã định ngay dưới lỗ thông được tạo ra bởi lỗ mở của ống thu thập mẫu 23A ở mỗi bộ phận quan sát 8 và bộ phận xử lý 13 và vị trí thụt vào mà tại đó lỗ mở của ống thu thập mẫu 23A dịch chuyển khỏi lỗ thông để bình thu thập mẫu 23 có thể được di chuyển.

Bộ phận xử lý 13 gồm có: chi tiết xử lý chuyển thứ nhất được cấu tạo để chuyển chất lỏng chứa tế bào trong các bình nuôi cấy 1 nhận được từ cánh tay rô bốt thứ nhất 7 vào ống ly tâm 17 bằng cách sử dụng cánh tay rô bốt thứ hai 10; chi tiết xử lý phân tách được cấu tạo để tách tế bào và phần chất lỏng bằng cách đưa ống ly tâm 17 đến máy ly tâm 26 bằng cách sử dụng cánh tay rô bốt thứ hai 10; và chi tiết chuyển thứ hai được cấu tạo để chuyển số lượng tế bào xác định trong ống ly tâm 17 vào số lượng lớn các bình chứa sản phẩm 9 trong khi dung dịch bảo quản (dung dịch bảo quản cryo) được cho vào ống ly tâm 17 sau khi đã loại bỏ ít nhất một phần chất lỏng được tách trong chi tiết xử lý tách ra khỏi ống ly tâm 17 bằng cách sử dụng cánh tay rô bốt thứ hai 10. Trong bản mô tả theo phương án này, thuật ngữ "chất lỏng chứa tế bào" mang nghĩa đơn giản là "chất

lồng có chứa tế bào" và không bị giới hạn vào một chất lỏng trong trạng thái cụ thể nào.

Hơn thế nữa, bộ phận xử lý 13 bao gồm chi tiết thay thế môi trường được cấu tạo để thay thế môi trường nuôi cấy trong các bình nuôi cấy 1 sau khi được lấy ra khỏi các máy ủ 2 bằng cánh tay rô bốt thứ nhất 7, và chi tiết thay thế môi trường được cấu tạo với các chức năng: mở nắp của các bình nuôi cấy 1 nhận được từ cánh tay rô bốt thứ hai 10 chuyển từ cánh tay rô bốt thứ nhất 7, bố trí môi trường nuôi cấy trong các bình nuôi cấy 1, cung cấp một môi trường nuôi cấy khác vào các bình nuôi cấy tế bào 1, đẩy các nắp lên các bình nuôi cấy 1 và đưa các bình này quay trở lại cánh tay rô bốt thứ nhất 7.

Bộ phận xử lý 13 được cấu tạo như trên có thể thực hiện quá trình thứ nhất giải đông tế bào đông lạnh và uơm các tế bào này, quá trình thứ hai (quá trình chuyển) để thu thập và uơm các tế bào vào một số lượng lớn các bình nuôi cấy, và quá trình thứ ba để thu thập các tế bào đã nuôi cấy trong các bình nuôi cấy sau khi hoàn tất quá trình chuyển, phân chia các tế bào thu thập được, chuyển các tế bào này vào các bình chứa sản phẩm 9, và đưa chúng ra bên ngoài qua cửa ra 14. Các quá trình này sẽ được mô tả dựa trên các lưu đồ. Các quá trình được mô tả dưới đây chỉ là các ví dụ và sáng chế không bị giới hạn vào các ví dụ này. Do đó, các quá trình riêng rẽ có thể được thay đổi trình tự, loại bỏ, thay thế một phần hoặc thêm.

Quá trình đầu tiên sẽ được mô tả dựa trên các lưu đồ trong các Fig. 5 đến Fig. 7. Trong các lưu đồ này, việc kiểm tra, xác định và lưu trữ do người vận hành hoặc thiết bị điều khiển X thực hiện còn các công đoạn vận hành khác được các cánh tay rô bốt thứ hai 10, 11, và 12 thực hiện. Các quá trình không được đề cập cụ thể đều là các quá trình được các cánh tay rô bốt thứ hai 10, 11, và 12 thực hiện.

Đầu tiên, ống ly tâm 17 được lấy ra và cho vào một lượng môi trường nuôi cấy xác định (S1). Tiếp theo, một lượng huyền phù xác định trong mỗi ống cryo (các ống lưu trữ mẫu sinh học hoặc các dạng mẫu tương tự) được hòa lẫn (khuấy) (S2) trước khi được giải đông hoàn toàn, và sau đó lượng huyền phù xác định trong tất cả các ống cryo cùng được cho vào trong ống ly tâm 17 (S3). Để thu thập các tế bào còn lại trong mỗi ống cryo, một lượng môi trường nuôi cấy xác định được cho vào ống cryo rồi hòa lẫn (khuấy), và sau đó được cho vào ống ly tâm 17 (S4: rửa). Bước rửa được lặp đi lặp lại theo số lần quy định và quá trình xử lý được chuyển sang bước tiếp theo (S5). Người vận hành kiểm tra số lượng huyền phù tế bào trong ống ly tâm 17 bằng cách chụp lại hình ảnh bằng camera.

Người vận hành lưu trữ lại số lượng chất lỏng này vào thiết bị điều khiển X (S6). Sau khi được lưu trữ, dung dịch trong ống ly tâm 17 được hòa lẫn (khuấy) (S7). Sau đó, lượng dung dịch xác định trong ống ly tâm 17 được đưa sang một khay vi thể (S8), và một lượng dung dịch tế bào được nhuộm xác định được thêm vào khay vi thể và được hòa lẫn (khuấy) (S9) sau đó. Tiếp đó, lượng dung dịch xác định trong khay vi thể được đưa vào huyết cầu kế (S10). Người vận hành đếm số lượng tế bào sống và số lượng tế bào chết bằng cách chụp lại hình ảnh bằng camera (S11), kiểm tra xem số lượng tế bào sống có bằng hoặc lớn hơn số lượng xác định hay không (S12), và nhập kết quả vào thiết bị điều khiển X nếu số lượng tế bào sống ít hơn số lượng xác định thì quá trình được chuyển sang bước xử lý tế bào (S13). Nếu số lượng tế bào sống bằng hoặc lớn hơn số lượng xác định hoặc sau khi quá trình xử lý tế bào được thực hiện thì thiết bị điều khiển X sẽ kiểm tra xem thao tác đếm có được thực hiện theo số lần quy định hay không (S14). Khi thao tác đếm chắc chắn đã được thực hiện theo đúng số lần quy định, thiết bị điều khiển X lưu trữ lại số lượng tế bào sống, số lượng tế bào chết, và nồng độ của các tế bào sống, nồng độ của các tế bào chết, số lượng tế bào cần được uơm và số lượng huyền phù tế bào cần có, tất cả đều được tính theo công thức (S15). Sau đó, dung dịch trong ống ly tâm 17 được hòa lẫn (khuấy) (S16). Người vận hành kiểm tra xem nồng độ có đạt hoặc lớn hơn chỉ số quy định không (S17), và tiến hành xử lý bước tiếp theo. Nếu nồng độ không đạt hoặc lớn hơn chỉ số quy định thì quá trình nuôi cấy được chuyển sang bước tiếp theo sau khi bước xử lý nồng độ được thực hiện (S18).

Như được thể hiện trong Fig. 6A, bước xử lý tế bào được thực hiện bằng cách thêm một lượng môi trường nuôi cấy xác định vào ống ly tâm 17 (S19), và đặt ống ly tâm 17 vào máy ly tâm 26 để thực hiện ly tâm (S20). Sau khi thực hiện ly tâm thì một lượng dịch nổi xác định trong ống ly tâm 17 bị loại bỏ (S21) và sau đó một lượng môi trường nuôi cấy xác định được thêm vào ống ly tâm 17 (S22). Người vận hành đo lượng dung dịch còn lại trong ống ly tâm 17 bằng cách chụp lại hình ảnh bằng camera và lưu trữ lại lượng dung dịch đó vào thiết bị điều khiển X, trong khi cánh tay rô bốt thứ hai hòa lẫn (khuấy) dung dịch này (S23). Lượng dung dịch xác định trong ống ly tâm 17 được chuyển đến khay vi thể (S24), và một lượng dung dịch tế bào được nhuộm xác định được cho thêm vào khay thể vi rồi được hòa lẫn (khuấy) (S25). Tiếp theo, sau khi lượng dung dịch xác định trong khay vi thể được cho vào huyết cầu kế (S26), người vận hành tiến hành

đếm số lượng tế bào sống và số lượng tế bào chết bằng cách chụp lại hình ảnh bằng camera (S27: bước này được coi là lần đếm thứ nhất), và sau đó quá trình quay lại bước xử lý S14.

Như được thể hiện trong Fig. 6B, quá trình xử lý nồng độ được thực hiện bằng cách đặt ống ly tâm 17 vào máy ly tâm 26 để tái ly tâm (S28), thêm một lượng môi trường nuôi cấy xác định vào trong ống ly tâm 17 (S29), rồi đặt ống ly tâm 17 vào máy ly tâm 26 để ly tâm (S30). Sau khi ly tâm, một lượng dịch nổi xác định trong ống ly tâm 17 bị loại bỏ (S31), và quá trình chuyển sang bước xử lý S32.

Nếu nồng độ trong ống ly tâm 17 đạt hoặc cao hơn chỉ số quy định, hoặc sau khi quá trình xử lý nồng độ kết thúc, một lượng môi trường nuôi cấy được thêm vào để lượng huyền phù tế bào trong ống ly tâm 17 phù hợp cho việc urom rồi sau đó được hòa lẫn (khuấy) như được thể hiện trong Fig. 7 (S32). Tiếp đó, lượng môi trường nuôi cấy xác định được cho vào bình huyền phù (S33), và sau đó lượng huyền phù tế bào xác định dùng để urom (chất lỏng chứa tế bào) trong ống ly tâm 17 được cho vào bình huyền phù rồi được hòa lẫn (khuấy) (S34). Tiếp đó, huyền phù tế bào để urom trong bình huyền phù được cho vào một số lượng bình nuôi cấy 1 xác định (S35), và sau đó môi trường nuôi cấy được cho vào các bình nuôi cấy 1 sao cho một lượng môi trường nuôi cấy xác định cây tồn tại trong bình nuôi cấy 1 (S36). Sau đó, người vận hành xác nhận các tế bào được urom trong các bình nuôi cấy 1 bằng cách sử dụng kính hiển vi 25 và ấn nút OK trên thiết bị sản xuất khi đã xác nhận tế bào đang được urom. Khi ấn nút OK, các cánh tay rô bốt thứ hai 10, 11, và 12 và các cánh tay rô bốt thứ nhất 6 và 7 đặt bình nuôi cấy 1 vào các máy ủ 2 để bắt đầu nuôi cấy (S37), và quá trình thứ nhất kết thúc tại đây.

Tiếp theo, quá trình thứ hai (quá trình chuyển) sẽ được mô tả dựa trên các lưu đồ từ Fig. 8 đến Fig. 11. Trong các lưu đồ này, việc kiểm tra, xác định và lưu trữ do người vận hành hoặc thiết bị điều khiển X thực hiện, còn các công đoạn vận hành khác được thực hiện bởi các cánh tay rô bốt thứ hai 10, 11, và 12. Các quá trình không được đề cập cụ thể đều là các quá trình được thực hiện bởi các cánh tay rô bốt thứ hai 10, 11, và 12.

Đầu tiên, các bình nuôi cấy 1 được lấy ra khỏi các máy ủ 2 bằng các cánh tay rô bốt thứ nhất 6 và 7 (S50), và được kiểm tra xem số lượng tế bào xác định có phát triển hay không (S51). Nếu số lượng tế bào này không phát triển, các bình nuôi cấy 1 được đưa lại các máy ủ 2 bằng các cánh tay rô bốt thứ nhất 6 và 7 (S52). Nếu các tế bào này

phát triển thì môi trường nuôi cấy trong các bình nuôi cấy 1 sau đó được thu thập lại (S53), và chất lỏng làm sạch (ví dụ, dung dịch muối đệm photphat (PBS)) được bơm vào trong các bình nuôi cấy 1 (S54). Sau đó, chất lỏng làm sạch trong các bình nuôi cấy 1 (S55) được loại bỏ. Tiếp đến, dung dịch tách tế bào (ví dụ, dung dịch chứa emzim như trypsin) được bơm vào các bình nuôi cấy 1 (S56). Sau đó, các bình nuôi cấy 1 được đưa lại vào các máy ủ 2 trong một khoảng thời gian xác định bằng các cánh tay rô bốt thứ nhất 6 và 7 (S57). Tiếp đó các bình nuôi cấy 1 được lấy ra khỏi các máy ủ 2 bằng các cánh tay rô bốt thứ nhất 6 và 7. Lúc này, người vận hành kiểm tra tình trạng tách của các tế bào bằng camera (S58). Khi xác định được các tế bào đã được tách trong các bình nuôi cấy 1 (S59), người vận hành ấn nút OK trên thiết bị sản xuất. Khi nút OK được ấn, dung dịch tách chứa tế bào trong bình nuôi cấy 1 được đưa vào ống ly tâm 17 (S60), và một lượng môi trường nuôi cấy xác định được thêm vào các bình nuôi cấy 1 (S61). Sau bước thêm môi trường nuôi cấy vào, chất lỏng làm sạch trong các bình nuôi cấy 1 được cho vào ống ly tâm 17 (S62). Sau khi thực hiện rửa ở các bước S61 và S62 theo số lần quy định, quá trình chuyển sang bước xử lý tiếp theo (S63). Tiếp đến, dung dịch trong ống ly tâm 17 được hòa lẫn (khuấy) (S64), và lượng dung dịch xác định trong ống ly tâm 17 này được chuyển đến khay vi thể (S65). Sau đó, một lượng dung dịch tế bào được nhuộm xác định được đưa vào khay vi thể rồi hòa lẫn (khuấy) (S66), và lượng dung dịch xác định trong khay vi thể này được cho vào huyết cầu kế (S67). Tiếp đến, người vận hành đếm số lượng tế bào sống và số lượng tế bào chết bằng cách chụp lại hình ảnh bằng camera (S68). Sau khi đếm ở các bước S64 tới bước S68 hai hoặc nhiều hơn hai lần (S69), người vận hành kiểm tra xem số lượng tế bào sống có bằng hoặc lớn hơn số lượng xác định không trong hai lần đếm này (S70). Thao tác đếm sẽ được tiếp tục cho tới khi người vận hành đã xác nhận hai lần rằng số lượng tế bào sống bằng hoặc lớn hơn số lượng xác định. Nếu số lần đếm vượt quá số lần quy định thì quy trình kết thúc (S69). Khi đã xác nhận hai lần rằng số lượng tế bào sống bằng hoặc lớn hơn số lượng xác định, người vận hành ấn nút OK trên thiết bị sản xuất. Khi nút OK được ấn, một lượng môi trường nuôi cấy xác định được thêm vào ống ly tâm 17 (S71), và ống ly tâm 17 tiếp đó được đặt vào máy ly tâm 26 để ly tâm (S72). Sau khi một lượng dịch nổi xác định trong một ống ly tâm 17 bị loại bỏ (S73), dung dịch chứa tế bào trong một ống ly tâm 17 được cho vào một trong hai ống ly tâm 17 (S74). Chất lỏng làm sạch được cho vào ống ly tâm 17 mà từ đó dung dịch chứa tế bào được rút ra, và chất lỏng làm sạch chứa tế bào được cho vào ống ly tâm

17 mà dung dịch chứa tế bào được cho vào (rửa) (S75). Sau khi rửa theo số lần quy định (S76), một lượng môi trường nuôi cấy xác định được thêm vào ống ly tâm 17 (S77), và ống ly tâm 17 được đặt vào máy ly tâm 26 để ly tâm (S78). Sau khi ly tâm, một lượng dịch nổi xác định trong ống ly tâm 17 bị loại bỏ, và dung dịch được hòa lẫn (khuấy) (S79). Người vận hành lưu trữ lại lượng huyền phù tế bào còn lại trong ống ly tâm 17 vào thiết bị điều khiển X bằng việc chụp lại hình ảnh bằng camera (S80). Tiếp theo, dung dịch trong ống ly tâm 17 được hòa lẫn (khuấy) bằng ống hút pipet (S81), và lượng dung dịch xác định này được chuyển từ bên trong ống ly tâm ra khay vi thể (S82). Sau khi chuyển dung dịch này, một lượng môi trường nuôi cấy xác định được thêm vào khay vi thể, và hệ số pha loãng được lưu trữ lại (S83). Sau khi lưu hệ số pha loãng, lượng dung dịch pha loãng xác định được chuyển từ khay vi thể này sang khay vi thể khác (S84), và một lượng dung dịch tế bào được nhuộm xác định được thêm vào khay vi thể rồi hòa lẫn (khuấy) (S85). Tiếp đó, lượng dung dịch xác định trong khay vi thể được bơm vào huyết cầu kế (S86). Người vận hành đếm số lượng tế bào sống và số lượng tế bào chết bằng cách chụp lại hình ảnh bằng camera (S87). Đồng thời, người vận hành kiểm tra số lượng tế bào sống có bằng hoặc lớn hơn số lượng xác định không (S88).

Nếu người vận hành xác định số lượng tế bào sống ít hơn số lượng xác định, thì lượng dung dịch xác định trong ống ly tâm 17 được chuyển tới khay vi thể (S89), và một lượng môi trường nuôi cấy xác định được thêm vào khay vi thể rồi được hòa lẫn (khuấy), trong khi hệ số pha loãng được lưu trữ lại (S90). Tiếp theo, lượng dung dịch pha loãng xác định được chuyển từ khay vi thể này sang khay vi thể khác (S91), và một lượng dung dịch tế bào được nhuộm xác định được thêm vào khay vi thể có chứa chất pha loãng rồi hòa lẫn (khuấy) (S92). Sau đó, lượng dung dịch xác định trong khay vi thể được bơm vào huyết cầu kế (S93). Người vận hành đếm số lượng tế bào sống và số lượng tế bào chết bằng huyết cầu kế đặt bên dưới kính hiển vi 25, sau đó lưu trữ lại số lượng các tế bào này (S94), và quá trình chuyển sang bước xử lý tiếp theo S95.

Người vận hành thực hiện đếm số lần quy định (S95) cho đến khi xác định được số lượng tế bào sống bằng hoặc lớn hơn số lượng xác định tại lần đếm thứ nhất trong bước S87 ("Có" trong bước S88), hoặc xác nhận hai lần được rằng số lượng tế bào sống bằng hoặc lớn hơn số lượng xác định khi tiến hành các bước từ S89 đến S94 (S96). Nếu sau một lần đếm ở bước S95 hoặc hai lần đếm ở bước S96, người vận hành chưa xác

nhận được rằng số lượng tế bào sống bằng hoặc lớn hơn số lượng xác định thì quá trình quay trở lại bước S81. Nếu số lần đếm vượt quá số lần quy định thì quy trình kết thúc (S95). Khi đã xác nhận hai lần được số lượng tế bào sống bằng hoặc lớn hơn số lượng xác định, thì người vận hành ấn nút OK trên thiết bị sản xuất. Khi nút OK được ấn, nồng độ được kiểm tra xem có bằng hoặc cao hơn tỷ lệ quy định không (S97). Khi nồng độ không bằng hoặc cao hơn tỷ lệ quy định thì nồng độ được điều chỉnh. Khi đó, ống ly tâm 17 được đặt vào máy ly tâm 26 để tái ly tâm (S98). Tiếp theo, một lượng môi trường nuôi cấy xác định được thêm vào ống ly tâm 17 (S99), và ống ly tâm 17 được đặt vào máy ly tâm 26 để ly tâm (S100). Sau khi ly tâm, một lượng dịch nổi xác định trong ống ly tâm 17 được loại bỏ (S101), và quá trình điều chỉnh nồng độ để bằng hoặc cao hơn tỷ lệ quy định kết thúc.

Nếu nồng độ bằng hoặc cao hơn tỉ lệ quy định hay quá trình điều chỉnh nồng độ để bằng hoặc cao hơn tỉ lệ quy định kết thúc, thì môi trường nuôi cấy được thêm vào sao cho lượng huyền phù tế bào trong ống ly tâm 17 phù hợp để uơm, sau đó được hòa lẫn (khuấy) (S102). Tiếp theo, môi trường nuôi cấy được đặt vào bình huyền phù (S103), và lượng huyền phù tế bào xác định để uơm trong ống ly tâm 17 được đặt vào bình huyền phù, rồi sau đó được hòa lẫn (khuấy) (S104). Tiếp đó, sau khi huyền phù tế bào để uơm trong bình huyền phù được đưa vào số lượng bình nuôi cấy 1 xác định (S105), thì môi trường nuôi cấy cũng được đặt vào các bình nuôi cấy 1 để lượng môi trường nuôi cấy xác định tồn tại trong bình nuôi cấy 1 (S106). Sau đó, người vận hành xác nhận các tế bào đã được uơm trong các bình nuôi cấy 1 bằng cách sử dụng kính hiển vi 25 và ấn nút OK trên thiết bị sản xuất sau khi đã xác nhận. Sau khi ấn nút OK, người vận hành đặt các bình nuôi cấy 1 vào các máy ủ 2 bằng các cánh tay rô bốt thứ nhất 6 và 7 để bắt đầu nuôi cấy (S107), và quá trình kết thúc.

Tiếp theo, quá trình thứ ba sẽ được mô tả dựa trên các lưu đồ từ Fig. 12 đến Fig. 15. Trong các lưu đồ này, việc kiểm tra, xác định và lưu trữ do người vận hành hoặc thiết bị điều khiển X thực hiện và các công đoạn vận hành khác được các cánh tay rô bốt thứ hai 10, 11, và 12 thực hiện. Các quá trình không được đề cập cụ thể đều là các quá trình được các cánh tay rô bốt thứ hai 10, 11, và 12 thực hiện.

Đầu tiên, các bình nuôi cấy số 1 được lấy ra khỏi các máy ủ 2 bằng các cánh tay rô bốt thứ nhất 6 và 7 (S120) để xác định xem số lượng tế bào xác định có phát triển hay

không (S121). Nếu các tế bào này chưa phát triển, các bình nuôi cấy 1 sẽ được đặt trở lại vào các máy ủ 2 bằng các cánh tay rô bốt thứ nhất 6 và 7 (S122). Nếu các tế bào này đã phát triển, môi trường nuôi cấy trong các bình nuôi cấy 1 sẽ bị đưa ra ngoài sau đó (S123) và chất lỏng làm sạch được bơm vào các bình nuôi cấy 1 (S124) và sau đó được thu thập lại (S125). Tiếp theo, bình nuôi cấy 1 sẽ được bơm dung dịch tách tế bào vào (S126) rồi được đặt lại vào máy ủ 2 trong một khoảng thời gian xác định và được lấy ra bằng các cánh tay rô bốt thứ nhất 6 và 7 (S127). Sau đó người vận hành kiểm tra tình trạng tách của tế bào thông qua camera (S128). Khi xác định được các tế bào đã được tách (S129), người vận hành ấn nút OK trên thiết bị sản xuất. Nếu chưa xác định được, các bình nuôi cấy 1 sẽ bị đặt trở lại vào các máy ủ 2 trong khoảng thời gian xác định bằng các cánh tay rô bốt thứ nhất 6 và 7 (S127). Khi ấn nút OK, dung dịch tách chứa tế bào trong nhiều (ở đây là hai) bình nuôi cấy 1 được cho (hợp nhất) vào một ống ly tâm 17 duy nhất (S130), và một lượng chất lỏng làm sạch xác định được cho vào hai bình nuôi cấy 1 (S131). Sau bước thêm vào, chất lỏng làm sạch trong bình nuôi cấy 1 được cho vào ống ly tâm 17 rồi hòa lẫn (khuấy) (S132). Tiếp theo, lượng dung dịch xác định trong ống ly tâm 17 được chuyển tới khay vi thể (S133). Sau đó, một lượng dung dịch tế bào được nhuộm xác định được đặt vào khay vi thể rồi hòa lẫn (khuấy) (S134), và lượng dung dịch trong khay vi thể được đưa vào huyết cầu kế (S135). Sau đó, người vận hành đếm số lượng tế bào sống và số lượng tế bào chết bằng cách chụp lại hình ảnh bằng camera (S136). Sau khi thực hiện đếm ở các bước S133 đến bước S136 hai lần hoặc hơn (S137), người vận hành kiểm tra xem số lượng tế bào sống có bằng hoặc lớn hơn số lượng xác định trong hai lần đếm (S138). Thao tác kiểm tra này để kiểm tra tổng số tế bào có thể được tạo ra. Bước kiểm tra nên được thực hiện nhưng cũng có thể chỉ thực hiện bước S162 sau đó mà bỏ qua bước kiểm tra. Thao tác đếm này sẽ tiếp tục cho đến khi xác nhận được hai lần rằng số lượng tế bào sống bằng hoặc nhiều hơn số lượng xác định. Nếu số lần đếm vượt quá số lần quy định thì quá trình sẽ kết thúc (S137). Khi xác nhận hai lần được rằng số lượng tế

bào sống bằng hoặc lớn hơn số lượng xác định, thì người vận hành ấn nút OK trên thiết bị sản xuất. Khi đó, ống ly tâm 17 sẽ được đặt vào máy ly tâm 26 để ly tâm (S139). Sau khi loại bỏ một lượng dịch nổi xác định trong ống ly tâm 17 (S140), người vận hành chụp lại hình ảnh để đo lượng dung dịch và số lượng tế bào sống trong ống ly tâm 17 bằng camera. Người vận hành lưu trữ lại lượng dung dịch và số lượng tế bào sống vào trong thiết bị điều khiển X (S141). Tiếp theo, chất lỏng chứa tế bào trong các ống ly tâm 17 sẽ được thu thập (hợp nhất) vào một ống ly tâm 17 duy nhất (S142). Lúc này, để thu thập số lượng tế bào còn lại trong các ống ly tâm 17 vào một ống ly tâm 17 duy nhất trong đó có chứa chất lỏng chứa tế bào, một lượng chất lỏng làm sạch được đưa vào từng ống ly tâm 17, và chất lỏng làm sạch có chứa tế bào được cho vào ống ly tâm 17 duy nhất (rửa) (S143). Sau khi thực hiện rửa theo số lần quy định (S144), ống ly tâm 17 này được đặt vào ly tâm tại máy ly tâm 26 (S145). Sau khi ly tâm, một lượng dịch nổi xác định trong ống ly tâm 17 được loại bỏ (S146), và người vận hành lưu trữ số lượng huyền phù tế bào còn lại trong ống ly tâm 17 vào thiết bị điều khiển X bằng cách chụp lại hình ảnh bằng camera (S147). Tiếp theo, một lượng dung dịch bảo quản cryo xác định được thêm vào ống ly tâm 17 rồi hòa lẫn (khuấy) (S148), và ống ly tâm 17 được đặt vào ly tâm tại máy ly tâm 26 (S149). Sau khi ly tâm, một lượng dịch nổi xác định trong ống ly tâm 17 được loại bỏ (S150), và người vận hành đo được lượng dung dịch còn lại trong ống ly tâm 17 bằng cách chụp lại hình ảnh bằng camera và lưu trữ lại số lượng này vào thiết bị điều khiển X (S151). Tiếp đó, một lượng dung dịch bảo quản cryo xác định được thêm vào ống ly tâm 17, và người vận hành lưu trữ lượng thêm này vào trong thiết bị điều khiển X (S152).

Tiếp theo, người vận hành kiểm tra xem nồng độ của dung môi (như dung môi dimethyl sulfoxide-DMSO) trong dung dịch bảo quản trong ống ly tâm 17 có bằng hoặc cao hơn tỷ lệ quy định hay không (S153). Nếu nồng độ dung dịch trong ống ly tâm 17 không bằng hoặc cao hơn tỷ lệ quy định thì sẽ phải điều chỉnh. Sau đó, một lượng dung

dịch bảo quản cryo xác định được thêm vào ống ly tâm 17 rồi hòa lẫn (khuấy) (S154). Sau khi thực hiện các quá trình trong bước S149 đến bước S152 thì quá trình chuyển sang bước tiếp theo. Nếu nồng độ dung dịch trong ống ly tâm 17 bằng hoặc cao hơn tỷ lệ quy định, hoặc sau khi một lượng dung dịch bảo quản cryo xác định được thêm vào ống ly tâm 17, rồi được hòa lẫn (khuấy) (S154), thì quá trình trong các bước từ S149 tới bước S152 được thực hiện, dung dịch trong ống ly tâm 17 được hòa lẫn (được khuấy) bằng ống hút pipet (S155). Tiếp đến, lượng dung dịch xác định này được chuyển từ bên trong ống ly tâm 17 vào khay vi thể (S156). Sau khi dung dịch được chuyển vào, một lượng dung dịch pha loãng xác định được thêm vào khay vi thể, và hệ số pha loãng được lưu trữ lại (S157). Sau khi hệ số pha loãng được lưu trữ lại, lượng dung dịch pha loãng xác định được chuyển từ khay vi thể này tới khay vi thể khác (S158), và một lượng dung dịch tế bào được nhuộm xác định (như dung dịch trypan blue) được thêm vào khay vi thể rồi hòa lẫn (khuấy) (S159). Sau đó, lượng dung dịch xác định trong khay vi thể được bơm vào trong huyết cầu kế (S160). Người vận hành đếm số lượng tế bào sống và số lượng tế bào chết bằng cách chụp lại hình ảnh bằng camera (S161). Lúc này, người vận hành kiểm tra xem số lượng tế bào sống có bằng hoặc lớn hơn số lượng xác định không (S162) để tính toán tổng số lượng tế bào sống và nồng độ của các tế bào này để xác định lượng chất lỏng cần thiết khi nạp các bình chứa sản phẩm cuối cùng, vì có nhiều trường hợp các tế bào có thể bị chết trong suốt quá trình.

Nếu người vận hành xác định số lượng tế bào sống ít hơn số lượng xác định, lượng dung dịch trong ống ly tâm 17 được chuyển vào khay vi thể (S163), một lượng chất lỏng làm sạch cũng được bơm vào khay vi thể rồi hòa lẫn (khuấy) và hệ số pha loãng được lưu trữ lại (S164). Tiếp theo, lượng dung dịch pha loãng xác định được chuyển từ khay vi thể này đến khay vi thể khác (S165), và một lượng dung dịch tế bào được nhuộm được thêm vào khay vi thể đã chứa chất pha loãng rồi hòa lẫn (khuấy) (S166). Sau đó, lượng dung dịch xác định trong khay vi thể được bơm vào huyết cầu kế (S167). Người

vận hành đếm số lượng tế bào sống và số lượng tế bào chết bằng huyết cầu kế đặt ngay dưới kính hiển vi 25 và lưu trữ lại số lượng này (S168). Quá trình chuyển đến bước S169.

Người vận hành thực hiện đếm số lần quy định (S169) cho đến khi xác định được rằng số lượng tế bào sống bằng hoặc cao hơn số lượng xác định ở lần đếm đầu tiên trong bước S161 ("Có" trong S162), hoặc xác nhận hai lần được rằng số lượng tế bào sống bằng hoặc cao hơn số lượng xác định trong trường hợp thực hiện các bước từ S163 đến S168 (S170). Nếu sau một lần đếm trong bước S169 hoặc hai lần đếm trong bước S170, người vận hành chưa xác nhận được số lượng tế bào sống bằng hoặc cao hơn số lượng xác định, thì quá trình sẽ trở về bước S155. Nếu số lần đếm vượt quá số lần quy định thì quá trình sẽ kết thúc (S169). Khi hai lần xác nhận được số lượng tế bào sống bằng hoặc cao hơn số lượng xác định, người vận hành ấn nút OK trên thiết bị sản xuất. Khi nút OK được ấn, người vận hành lưu trữ lại số lượng các tế bào sống, nồng độ của các tế bào sống và lượng chất lỏng vào thiết bị điều khiển X (S171). Sau đó, người vận hành tính toán số lượng tế bào được đông lạnh, nồng độ của các tế bào đông lạnh và số lượng bình chứa (các bình chứa sản phẩm 9) được đông lạnh có thể được tạo ra từ dung tích được chia và lưu trữ các con số này vào thiết bị điều khiển X (S172). Sau đó, người vận hành thêm một lượng dung dịch bảo quản cryo vào ống ly tâm 17 sao cho đạt được nồng độ xác định của các tế bào đông lạnh (các sản phẩm tế bào nuôi cấy cuối) và lưu trữ số lượng dung dịch đã thêm vào thiết bị điều khiển X (S173). Tiếp theo, dung dịch trong ống ly tâm 17 được hòa lẫn (khuấy) (S174), và lượng dung dịch xác định trong ống ly tâm 17 được đưa vào mỗi bình chứa sản phẩm (các bình chứa sản phẩm 9) (S175). Sau khi hoàn thành bước đưa vào, các nắp được đẩy lên các bình chứa (các bình chứa sản phẩm 9) (S176), và người vận hành sử dụng camera để kiểm tra các nắp được đóng hay chưa (S177). Lúc này, nắp bình vẫn được cố định tạm thời. Nếu nắp bình được xác nhận là chưa đóng ở bước S177, quy trình sẽ trở về bước S176. Khi thiết bị điều khiển X xác định được rằng quá trình đưa dung dịch vào trong các bình chứa (các bình chứa sản phẩm 9) được thực hiện theo số

lần quy định (S178), thì quá trình sẽ kết thúc. Các bình chứa sản phẩm (các bình chứa sản phẩm 9) sau bước đưa dung dịch vào sẽ được chuyển vào trong hộp 22 qua cửa 14. Nếu thiết bị điều khiển X không xác định được rằng quá trình đưa dung dịch vào trong các bình chứa (các bình chứa sản phẩm 9) ở bước S178 được thực hiện theo số lần quy định, quy trình sẽ trở về bước S174.

Mặc dù không được thể hiện trong các lưu đồ, các bình chứa (bình chứa sản phẩm 9) được lấy ra khỏi hộp 22 sau khi được chuyển đến hộp này, sẽ được người vận hành đập nắp và gắn nhãn để hoàn tất các sản phẩm tế bào nuôi cấy. Các sản phẩm tế bào nuôi cấy được làm đông lạnh và vận chuyển trong trạng thái đông lạnh (các sản phẩm này được chuyển đến các viện y học hoặc viện nghiên cứu).

Trong quá trình thứ ba như đã đề cập, thiết bị sản xuất thực hiện bước lấy sản phẩm ra (tương ứng với các bước từ S120 đến S147 như được mô tả trong các lưu đồ) để lấy các tế bào nuôi cấy ra khỏi các bình nuôi cấy 1, bước điều chỉnh mật độ tế bào (tương ứng với các bước từ S149 đến S171) để điều chỉnh mật độ tế bào trong chất lỏng chứa tế bào được lấy ra, và bước phân chia (tương ứng với các bước từ S175 đến S178) để phân chia chất lỏng chứa tế bào với mật độ tế bào đã được điều chỉnh và đưa tế bào vào các bình chứa sản phẩm 9, để hoàn thành các sản phẩm tế bào nuôi cấy. Mỗi tương quan giữa các bước này và các quá trình tương ứng được mô tả trong các lưu đồ trên chỉ là một ví dụ và không có sự giới hạn nào vào sự tương quan trên (điều này cũng áp dụng cho các tương quan tiếp theo).

Bằng cách thực hiện bước điều chỉnh mật độ tế bào, chất lượng sản phẩm tế bào nuôi cấy có thể đồng nhất và đạt chất lượng cao (cụ thể là số lượng tế bào sống trong các sản phẩm tế bào nuôi cấy được đồng nhất).

Hơn thế, bước điều chỉnh mật độ tế bào còn gồm một bước hỗ trợ đếm (tương ứng với các bước từ S155 đến S161 và từ S163 đến S168 như được mô tả trong các lưu đồ) trong đó thiết bị sản xuất hỗ trợ đếm số lượng tế bào sống bằng cách quan sát một phần hoặc toàn bộ các tế bào được lấy ra từ bước lấy tế bào ra, và bước thêm dung dịch bảo quản (tương ứng với bước S173) để thêm một lượng dung dịch bảo quản (dung dịch bảo quản cryo) vào các tế bào được lấy ra tương ứng với số tế bào sống đếm được. Nhờ bước hỗ trợ đếm này, người vận hành hoặc tương tự có thể thực hiện thao tác đếm nhanh

chóng nhờ được thiết bị sản xuất hỗ trợ. Sau đó, lượng dung dịch bảo quản được xác định dựa vào số lượng tế bào sống thu được nhờ thực hiện bước hỗ trợ đếm. Do đó, chất lỏng nhanh chóng được điều chỉnh để thu được mật độ tế bào sống xác định.

Ngoài ra, trước khi thực hiện bước phân chia, thiết bị sản xuất thực hiện bước đánh số bình chứa (tương ứng với bước S172 được mô tả trong lưu đồ) để chia số bình chứa sản phẩm 9 dựa theo số lượng tế bào sống thu được tại bước đếm. Trong bước này, số bình chứa sản phẩm 9 được chuẩn bị trước khi thực hiện bước phân chia sẽ được xác định, và do đó việc phân chia và đặt vào các bình chứa sản phẩm 9 có thể được thực hiện nhanh chóng. Theo phương án này, số bình chứa sản phẩm 9 có thể suy ra qua hoặc không qua tính toán.

Hơn thế, các bước huyền phù (tương ứng với hai bước S148 và S174 được mô tả trong các lưu đồ) được thực hiện trước các bước điều chỉnh mật độ tế bào và bước phân chia. Bước huyền phù là bước tạo huyền phù tại nơi tế bào được phân tán đồng đều bằng cách khuấy chất lỏng chứa tế bào. Sau khi bước huyền phù, các tế bào nuôi cấy trong huyền phù được phân tán đồng đều, và nhờ đó mật độ tế bào sống lấy ra trong các bước điều chỉnh mật độ tế bào và bước phân chia có thể được đồng nhất. Điều này góp phần nâng cao chất lượng sản phẩm tế bào nuôi cấy.

Thiết bị sản xuất sản phẩm tế bào nuôi cấy theo sáng chế không bị giới hạn vào phương án đã đề cập ở trên, và có thể biến đổi miễn là không vượt ra khỏi bản chất của sáng chế.

Theo phương án này, hai cánh tay rô bốt 6 và 7 được lắp trong bộ phận quan sát 8, và ba cánh tay rô bốt 10, 11, và 12 được lắp trong bộ phận xử lý 13, nhưng quá trình tiến hành cũng có thể được thực hiện bằng ít nhất một cánh tay rô bốt trong bộ phận quan sát 8 và ít nhất một cánh tay rô bốt trong bộ phận xử lý 13.

Thêm vào đó, theo phương án này, bộ phận cách ly 3 được cấu tạo có hình dạng kéo dài theo chiều ngang nhưng cũng có thể là hình vuông hay hình tròn. Hơn thế, bộ phận này có thể được cấu tạo dưới hình dạng uốn cong.

Ngoài ra, theo phương án này, hai kính hiển vi 16 và 25 được sử dụng để quan sát tế bào nhưng không bị giới hạn vào đó, nhiều thiết bị có khả năng phóng to hình ảnh chụp được khác nhau cũng có thể sử dụng để quan sát. Số lượng tế bào sống có thể được đếm chính xác bằng việc sử dụng các thiết bị phóng to hình ảnh này.

Cấu tạo và hoạt động của phương án đã được đề cập sẽ được tóm tắt lại như sau. Theo như phương án này, thiết bị sản xuất sản phẩm tế bào nuôi cấy bao gồm: máy ủ 2 được cấu tạo để chứa các bình nuôi cấy tế bào 1; bộ phận cách ly 3 có khả năng duy trì bên trong ở điều kiện vô trùng và được cấu tạo để xử lý các bình nuôi cấy tế bào 1 được chuyển đến từ máy ủ 2; và buồng dẫn sạch 4 có khả năng mang vào bộ phận cách ly 3 các vật phẩm như các loại bình chứa bao gồm các bình chứa sản phẩm 9 và thuốc thử được sử dụng để phân chia và đặt các tế bào nuôi cấy trong các bình nuôi cấy 1, trong đó bộ phận cách ly 3 bao gồm: bộ phận quan sát 8 bao gồm một hoặc nhiều các cánh tay rô bốt thứ nhất 6 và 7 được cấu tạo để di chuyển các bình nuôi cấy tế bào 1 tới vị trí quan sát để kiểm tra mức độ phát triển của các tế bào trong các bình nuôi cấy tế bào 1 sau khi được lấy ra khỏi các máy ủ 2; bộ phận xử lý 13 được lắp nối liền với bộ phận quan sát và bao gồm một hoặc nhiều các cánh tay rô bốt thứ hai từ 10 đến 12 được cấu tạo để thực hiện các quá trình khác nhau để chuyển số lượng tế bào xác định trong các bình nuôi cấy tế bào 1 ra khỏi các bình nuôi cấy tế bào 1 đã được quan sát trong bộ phận quan sát 8 vào số lượng lớn các bình chứa sản phẩm 9 được mang ra từ buồng dẫn sạch 4; và cửa ra 14 được cấu tạo để có thể đưa số lượng lớn các bình chứa sản phẩm 9 có chứa các tế bào được chuyển đến, ra bên ngoài.

Theo cấu tạo này, bộ phận quan sát 8 và bộ phận xử lý 13 tách biệt với nhau và do đó, ngay cả khi các tế bào trong các bình nuôi cấy 1 được các cánh tay rô bốt thứ nhất 6 và 7 di chuyển tới vị trí quan sát để quan sát thì các quá trình khác để chuyển các tế bào trong các bình nuôi cấy tế bào 1 được chuyển từ bộ phận quan sát 8 tới bộ phận xử lý 13 bằng cách sử dụng các cánh tay rô bốt thứ hai 10 đến 12 vào số lượng lớn các bình chứa sản phẩm 9 vẫn có thể được thực hiện, nhờ đó đẩy nhanh quá trình xử lý. Điều này cho phép một số lượng lớn tế bào được nuôi cấy và số lượng lớn tế bào nuôi cấy được phân chia và được đặt vào trong số lượng lớn các bình chứa sản phẩm 9, các bình chứa này có thể được đưa ra ngoài qua cửa ra 14.

Hơn thế, theo phương án này, trong thiết bị sản xuất sản phẩm tế bào nuôi cấy, bộ phận xử lý 13 có thể bao gồm: chi tiết xử lý chuyển thứ nhất được cấu tạo để chuyển chất lỏng chứa tế bào được đặt trong các bình nuôi cấy tế bào 1 nhận được từ các cánh tay rô bốt thứ nhất 6 và 7 vào ống ly tâm 17 bằng cách sử dụng các cánh tay rô bốt thứ hai 10 đến 12; chi tiết xử lý tách được cấu tạo để tách các tế bào và phân chất lỏng bằng

việc đưa ống ly tâm 17 tới máy ly tâm 26 bằng cách sử dụng các cánh tay rô bốt thứ hai 10 đến 12; và chi tiết chuyển thứ hai được cấu tạo để loại bỏ ít nhất một phần chất lỏng được tách ra khỏi ống ly tâm 17 bằng chi tiết xử lý tách, cho dung dịch bảo quản vào ống ly tâm 17, và chuyển số lượng tế bào xác định trong ống ly tâm vào số lượng lớn các bình chứa sản phẩm trong khi vẫn giữ nguyên trạng thái, bằng cách sử dụng các cánh tay rô bốt thứ hai 10 đến 12.

Theo cấu tạo này, bộ phận xử lý 13 bao gồm chi tiết xử lý chuyển thứ nhất, chi tiết xử lý tách, và chi tiết chuyển thứ hai. Do đó, sau khi các cánh tay rô bốt thứ hai 10 đến 12 chuyển chất lỏng chứa tế bào từ các bình nuôi cấy tế bào 1 đến ống ly tâm 17, thì các cánh tay này có thể chuyển số lượng tế bào xác định vào số lượng lớn các bình chứa sản phẩm 9.

Hơn thế, theo phương án này, trong thiết bị sản xuất sản phẩm tế bào nuôi cấy, bộ phận xử lý 13 bao gồm một chi tiết thay thế môi trường được cấu tạo để thay thế môi trường nuôi cấy trong các bình nuôi cấy tế bào 1 sau khi được lấy ra khỏi các máy ủ 2 bằng cách sử dụng các cánh tay rô bốt thứ hai 10 đến 12, trong đó chi tiết thay thế môi trường có thể được cấu tạo với các chức năng: mở nắp của các bình nuôi cấy tế bào 1 nhận được từ cánh tay rô bốt thứ nhất 6 và 7 sao cho bố trí được môi trường nuôi cấy trong các bình nuôi cấy tế bào 1, cung cấp một môi trường khác vào các bình nuôi cấy tế bào 1 và đẩy các nắp lên các bình nuôi cấy 1 để đưa các bình nuôi cấy 1 quay trở lại ít nhất cánh tay rô bốt thứ nhất 6 và 7 bằng cách sử dụng cánh tay rô bốt thứ hai 10 đến 12.

Theo cấu tạo này, ngay cả khi các tế bào trong các bình nuôi cấy tế bào 1 được chuyển đến vị trí quan sát để quan sát bởi các cánh tay rô bốt thứ nhất 6 và 7, thì quá trình thay thế môi trường trong các bình nuôi cấy tế bào 1 được chuyển từ bộ phận quan sát 8 đến bộ phận xử lý 13 vẫn có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các cánh tay rô bốt thứ hai 10 đến 12.

Thêm vào đó, theo phương án này, trong thiết bị sản xuất sản phẩm tế bào nuôi cấy, các cánh tay rô bốt thứ hai 10 đến 12 có thể lưu trữ một chương trình thực hiện việc mở và đóng các nắp xoáy của nhiều loại bình chứa.

Theo cấu tạo này, các cánh tay rô bốt thứ hai 10 đến 12 có thể mở và đóng các nắp xoáy của nhiều loại bình chứa, do đó việc sử dụng cùng một loại bình chứa là không cần thiết cho thiết bị sản xuất sản phẩm tế bào nuôi cấy có thể dễ dàng đạt kết quả.

Như được mô tả ở trên, theo phương án này, bộ phận quan sát 8 và bộ phận xử lý 13 tách biệt với nhau để tăng tốc độ xử lý và nhờ đó, thiết bị sản xuất sản phẩm tế bào nuôi cấy có thể sản xuất một số lượng lớn các sản phẩm tế bào nuôi cấy bằng cách nuôi cấy số lượng lớn các tế bào và có thể phân chia số lượng lớn các tế bào được nuôi cấy này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thiết bị sản xuất sản phẩm tế bào nuôi cấy bao gồm:

máy ủ được cấu tạo để đặt các bình nuôi cấy tế bào;

bộ phận cách ly có khả năng duy trì môi trường bên trong ở điều kiện vô trùng và được cấu tạo để xử lý các bình nuôi cấy tế bào được chuyển sang từ máy ủ; và

buồng dẫn sạch có khả năng mang vào trong bộ phận cách ly các vật phẩm như nhiều loại bình chứa bao gồm các bình chứa sản phẩm và thuốc thử dùng để phân chia và đặt các tế bào nuôi cấy vào các bình nuôi cấy tế bào, trong đó bộ phận cách ly bao gồm:

bộ phận quan sát bao gồm các cánh tay rô bốt thứ nhất được cấu tạo để di chuyển các bình nuôi cấy tế bào đến vị trí quan sát để kiểm tra mức độ phát triển của tế bào trong các bình nuôi cấy tế bào sau khi được lấy ra khỏi máy ủ;

bộ phận xử lý được lắp liền với bộ phận quan sát và bao gồm các cánh tay rô bốt thứ hai được cấu tạo để thực hiện các quá trình xử lý khác nhau để chuyển một số lượng tế bào xác định trong các bình nuôi cấy đã được quan sát ở bộ phận quan sát ra khỏi các bình nuôi cấy vào trong một số lượng lớn các bình chứa sản phẩm được mang ra từ buồng dẫn sạch; và

cửa ra được cấu tạo để đưa số lượng lớn các bình chứa sản phẩm có chứa các tế bào chuyển vào đi qua để ra bên ngoài; trong đó:

vùng trục xoay của mỗi cánh tay rô bốt thứ nhất đối diện với máy ủ;

vùng trục xoay của mỗi cánh tay rô bốt thứ hai đối diện với buồng dẫn sạch và cửa ra; và

các vùng trục xoay của các cánh tay rô bốt thứ nhất liền kề gối lên nhau, vùng trục xoay của một trong các cánh tay rô bốt thứ nhất và vùng trục xoay của một trong các cánh tay rô bốt thứ hai mà liền kề với một trong các cánh tay rô bốt thứ nhất gối lên nhau, và vùng trục xoay của các cánh tay rô bốt thứ hai liền kề gối lên nhau, để các vật phẩm có thể được truyền trực tiếp giữa các cánh tay rô bốt liền kề này.

2. Thiết bị sản xuất sản phẩm tế bào nuôi cấy theo điểm 1, trong đó bộ phận xử lý bao gồm:

chi tiết xử lý chuyển thứ nhất được cấu tạo để chuyển vào trong ống quay ly tâm

chất lỏng chứa tế bào đặt trong các bình nuôi cấy tế bào nhận được từ ít nhất một cánh tay rô bốt thứ nhất bằng cách sử dụng ít nhất một cánh tay rô bốt thứ hai;

chi tiết xử lý tách được cấu tạo để tách tế bào và phần chất lỏng bằng cách đưa ống quay ly tâm vào máy ly tâm bằng cách sử dụng ít nhất một cánh tay rô bốt thứ hai; và

chi tiết chuyển thứ hai được cấu tạo để loại bỏ ít nhất một phần chất lỏng được tách bởi chi xử lý tiết tách ra khỏi ống ly tâm, đặt dung dịch bảo quản vào ống quay ly tâm, và chuyển số lượng tế bào xác định trong ống quay ly tâm vào số lượng lớn các bình chứa sản phẩm trong khi vẫn duy trì một trạng thái bằng cách sử dụng ít nhất một cánh tay rô bốt thứ hai.

3. Thiết bị sản xuất sản phẩm tế bào nuôi cấy theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

bộ phận xử lý bao gồm một chi tiết thay thế môi trường được cấu tạo để thay thế môi trường nuôi cấy trong các bình nuôi cấy tế bào sau khi được lấy ra khỏi máy ủ bằng cách sử dụng ít nhất một cánh tay rô bốt thứ hai, trong đó:

chi tiết thay thế môi trường được cấu tạo với các chức năng: mở nắp các bình nuôi cấy tế bào nhận được từ ít nhất một cánh tay rô bốt thứ nhất để bỏ đi môi trường nuôi cấy trong các bình nuôi cấy tế bào, cung cấp một môi trường nuôi cấy khác vào các bình nuôi cấy tế bào, và đậy nắp lên các bình nuôi cấy tế bào để đưa các bình này quay trở lại ít nhất một cánh tay rô bốt thứ nhất, bằng cách sử dụng ít nhất một cánh tay rô bốt thứ hai.

4. Thiết bị sản xuất sản phẩm tế bào nuôi cấy theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó bộ phận cách ly còn bao gồm cửa ra để vận chuyển các loại bình chứa ra khỏi bộ phận cách ly, cửa ra được bố trí tách biệt với buồng dẫn sạch để mang các vật phẩm và chất thừa vào trong bộ phận cách ly.

Fig. 1

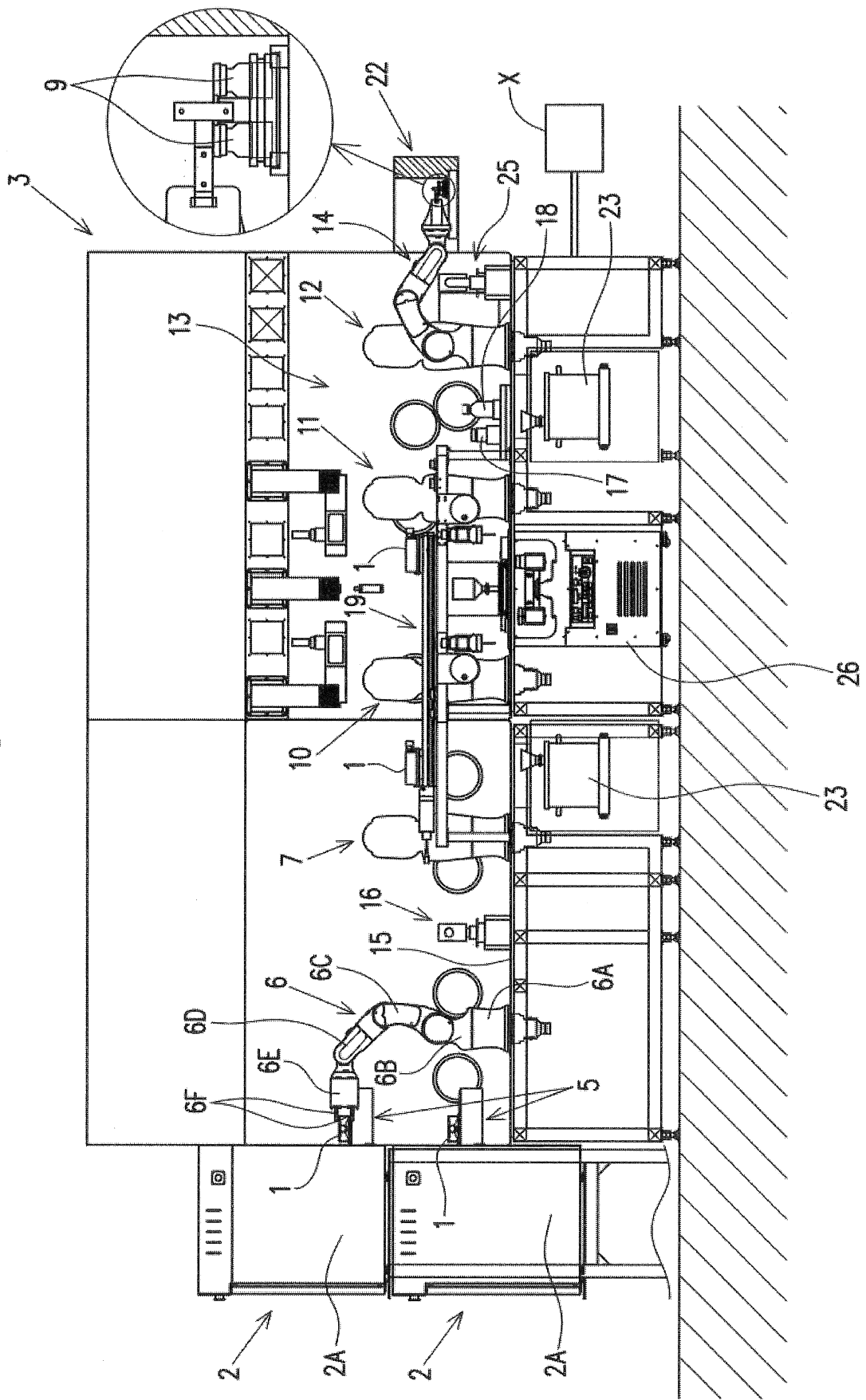


Fig. 2.

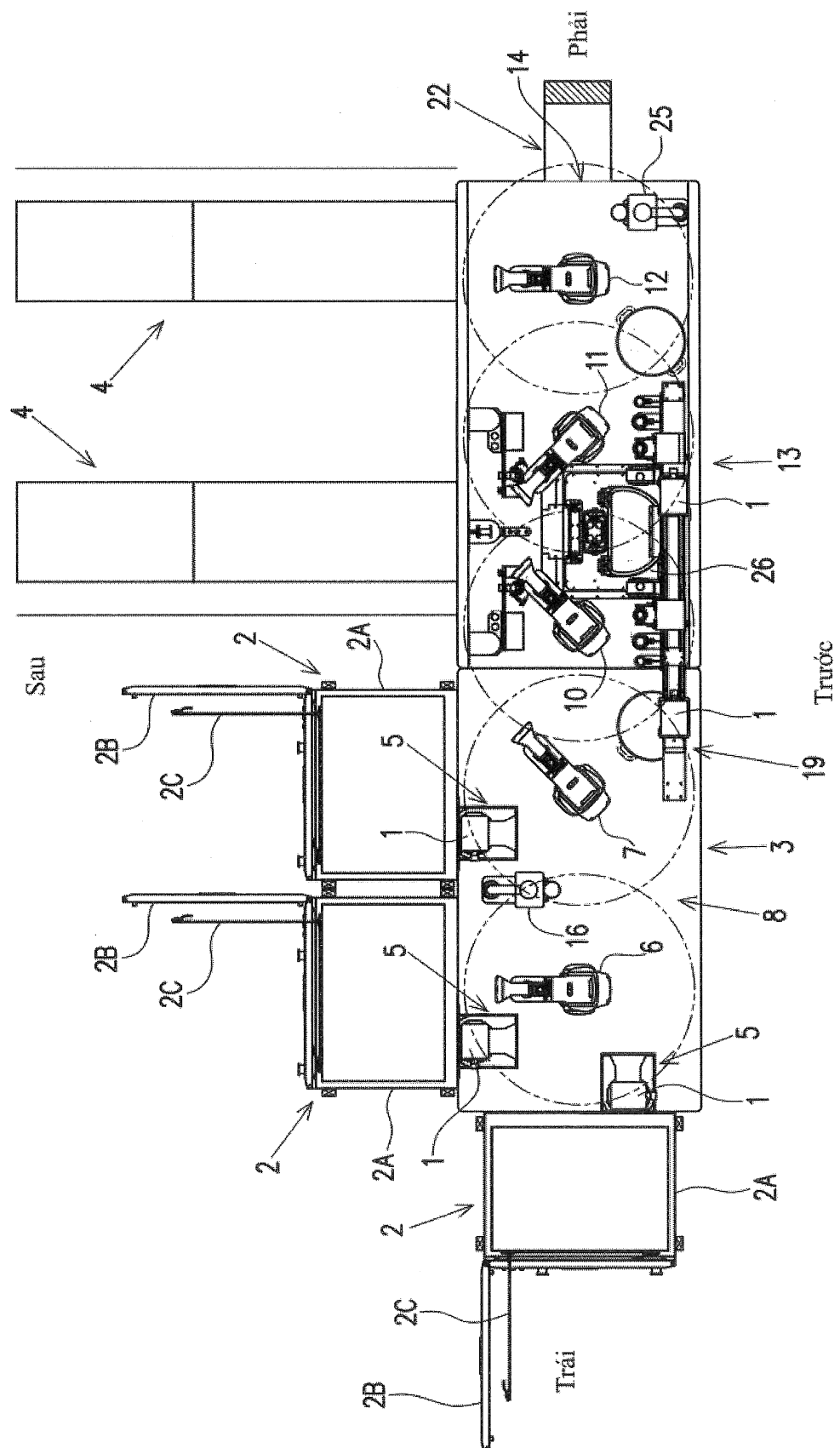


Fig . 3

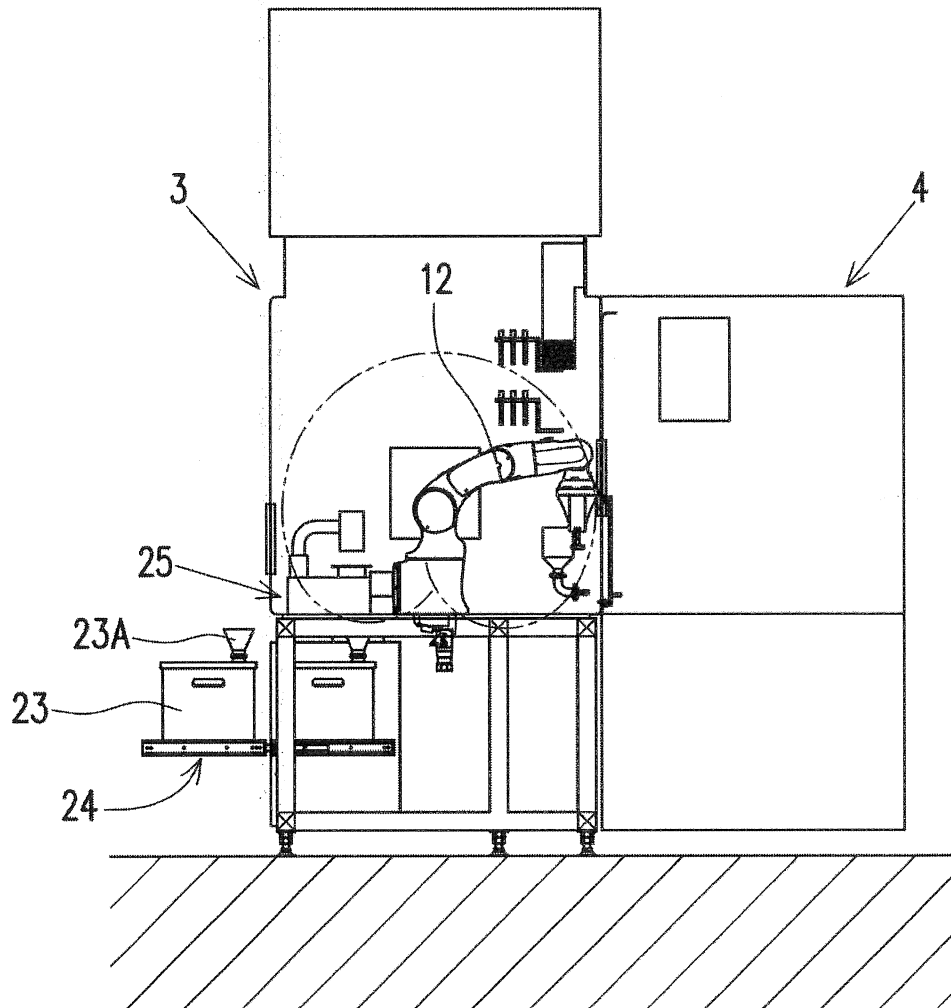


Fig . 4

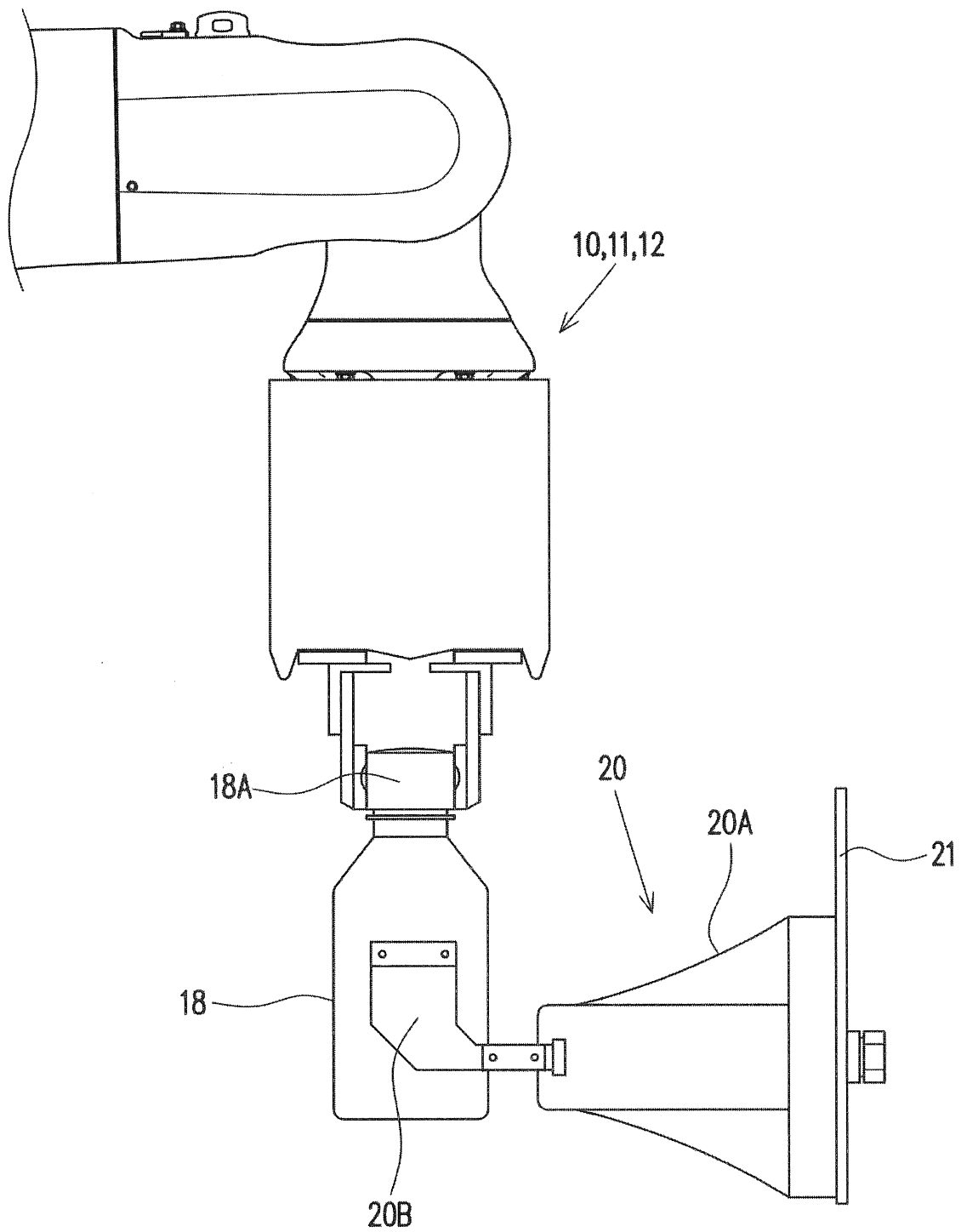


Fig . 5

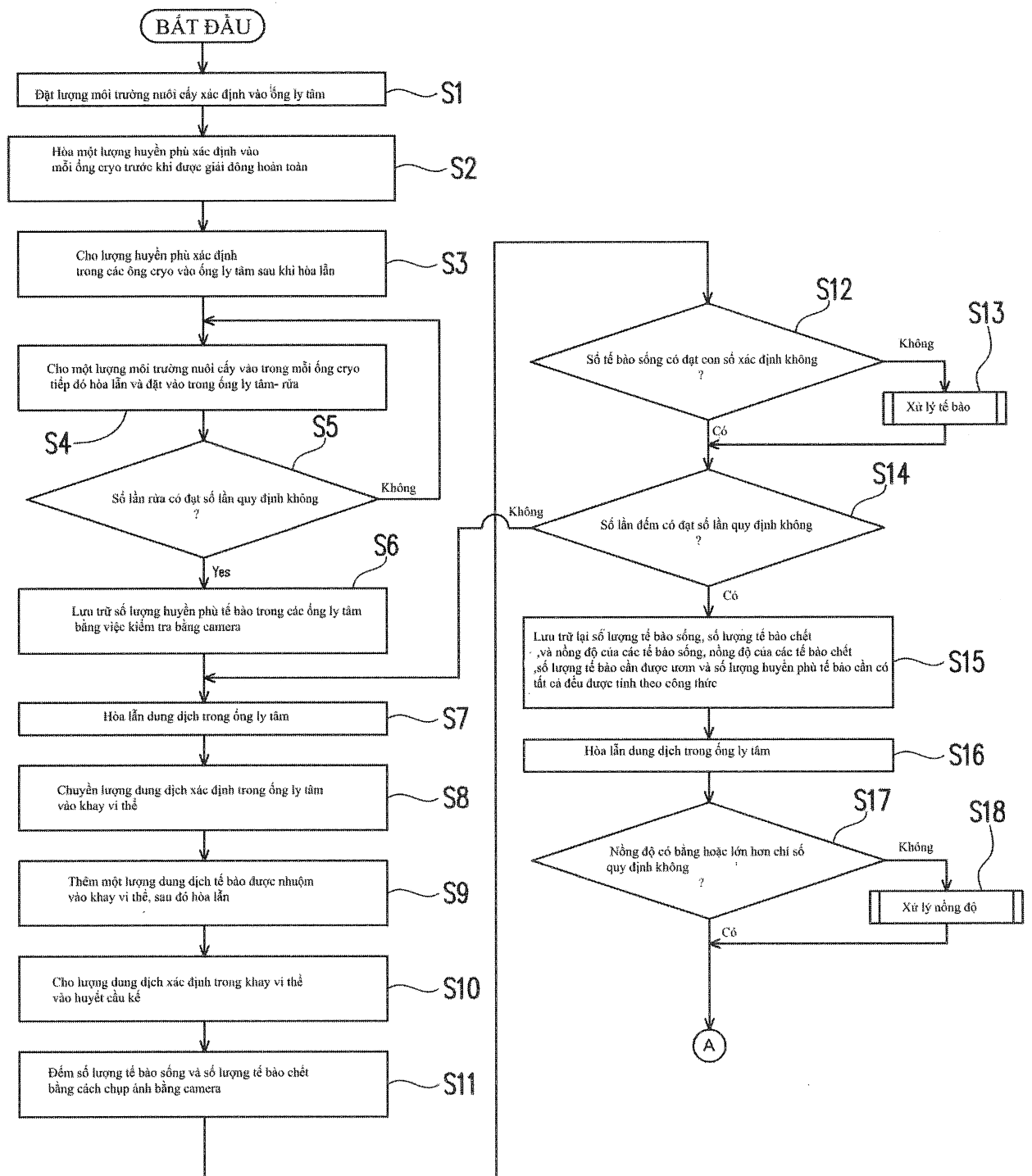


Fig . 6A

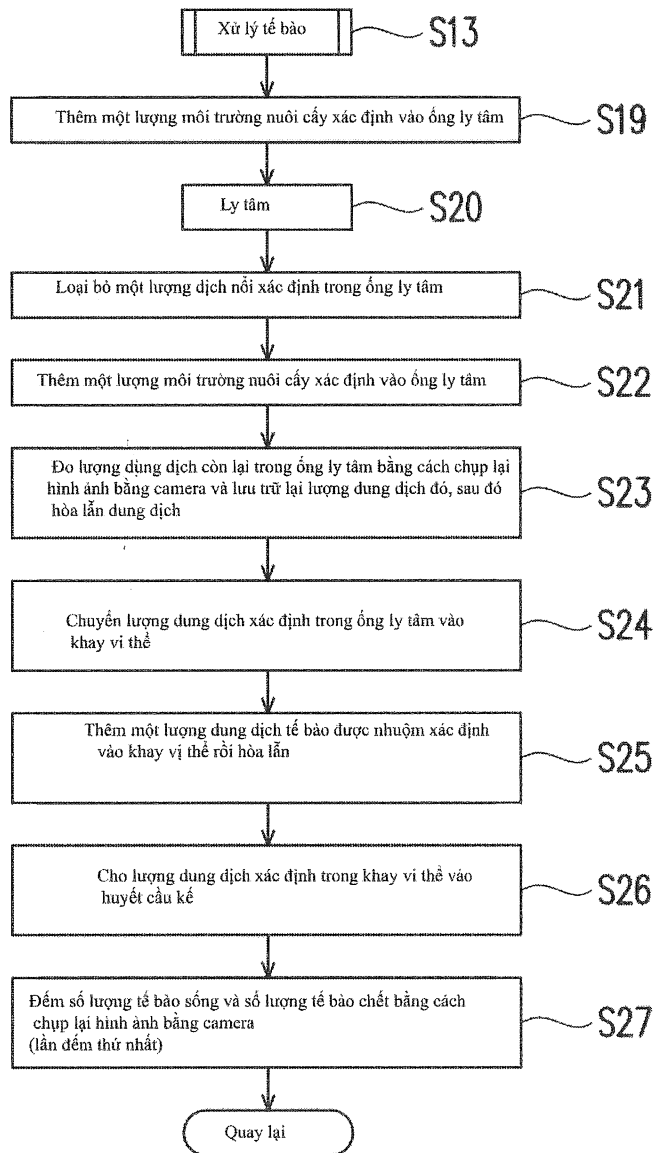


Fig . 6B

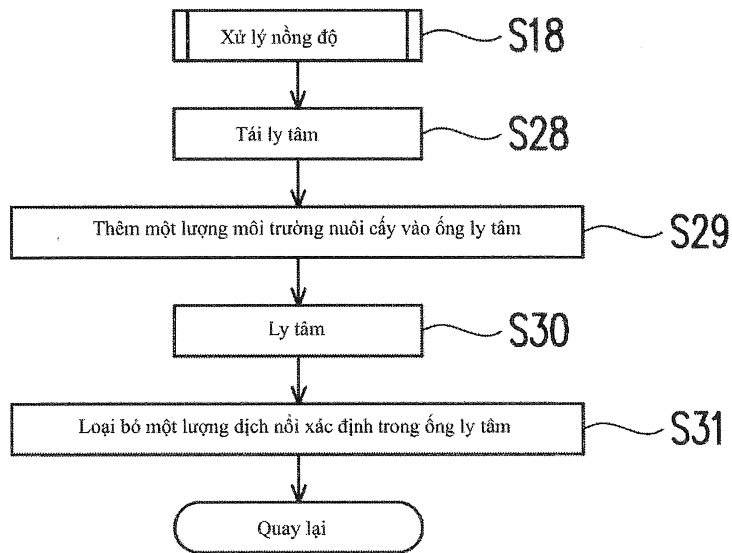


Fig . 7

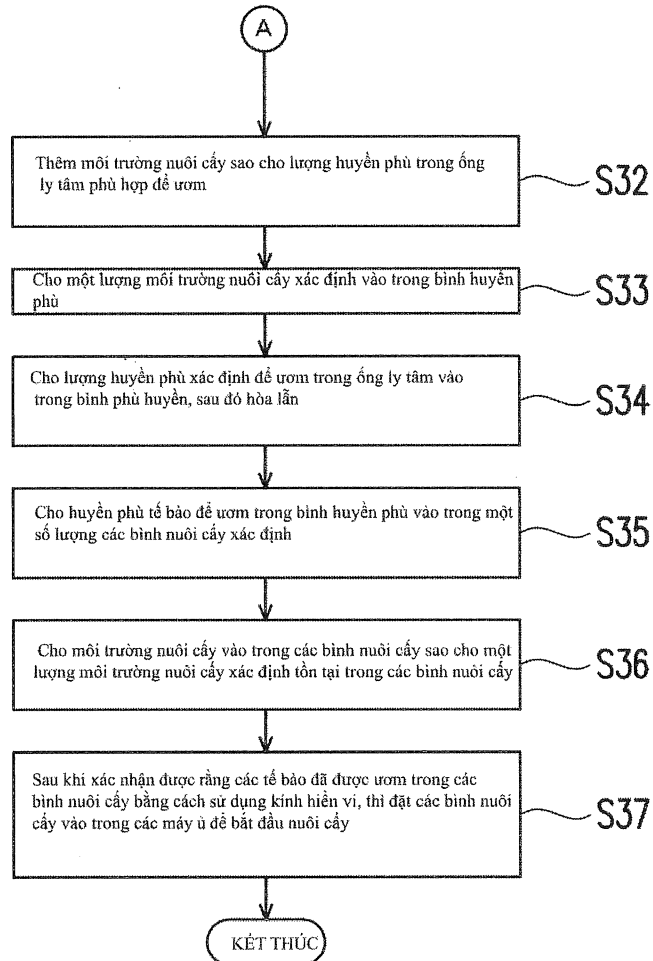


Fig . 8

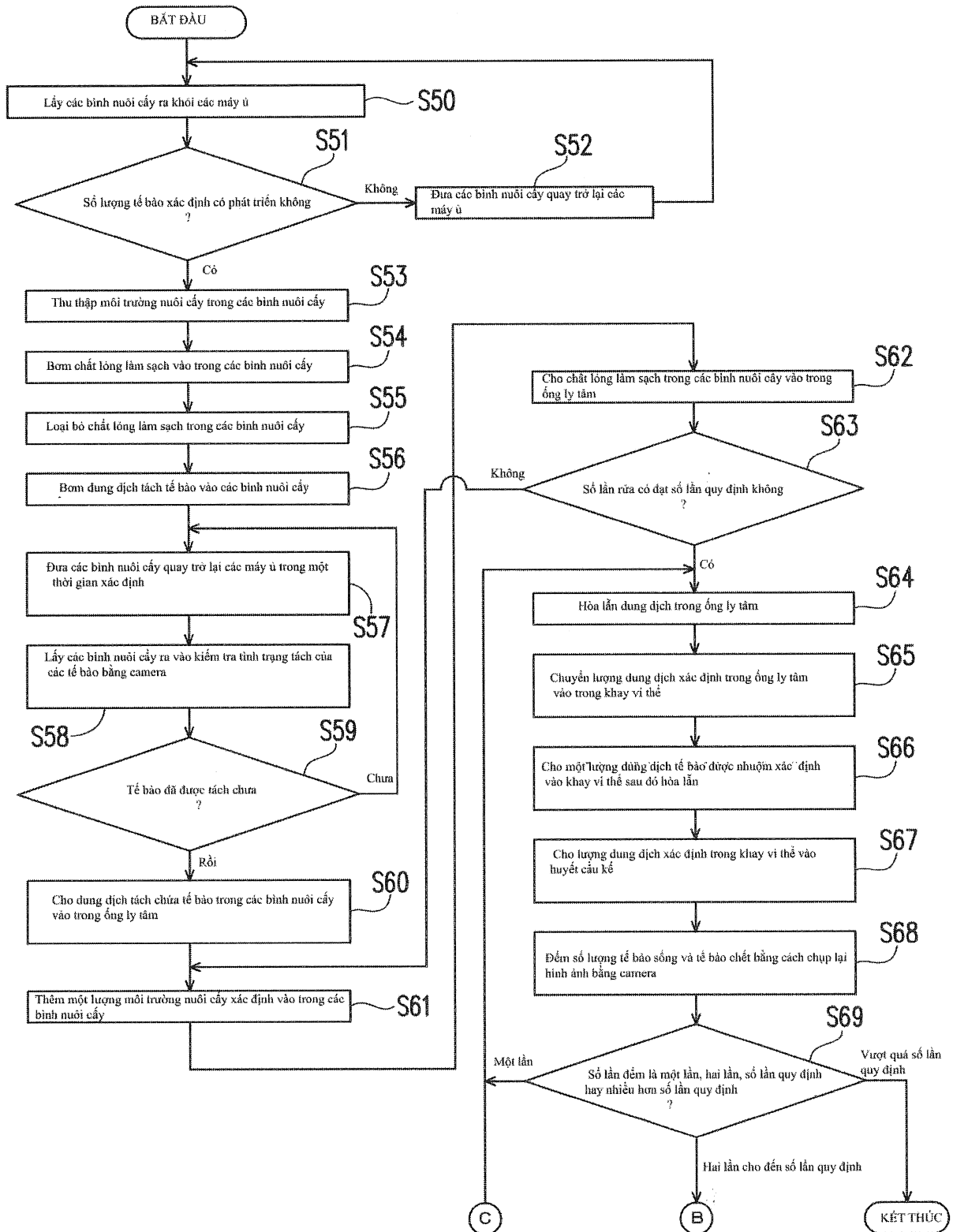


Fig . 9

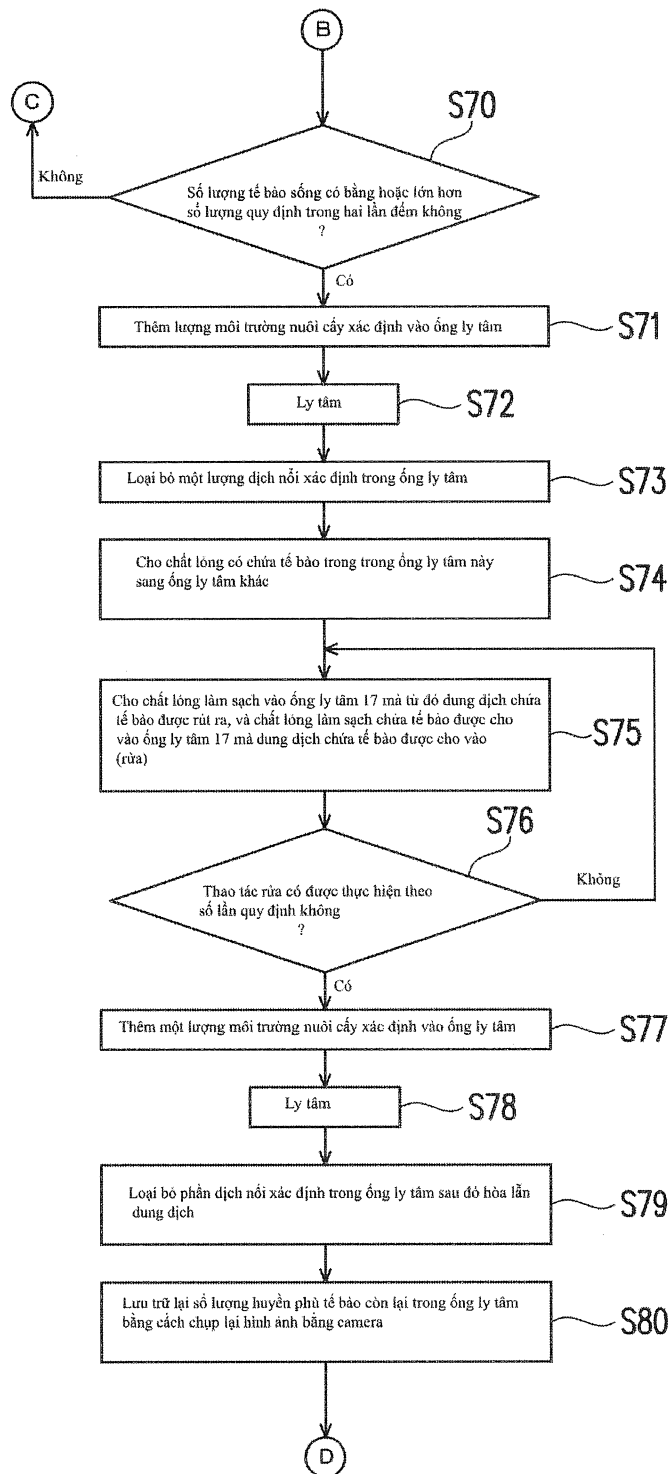


Fig . 10

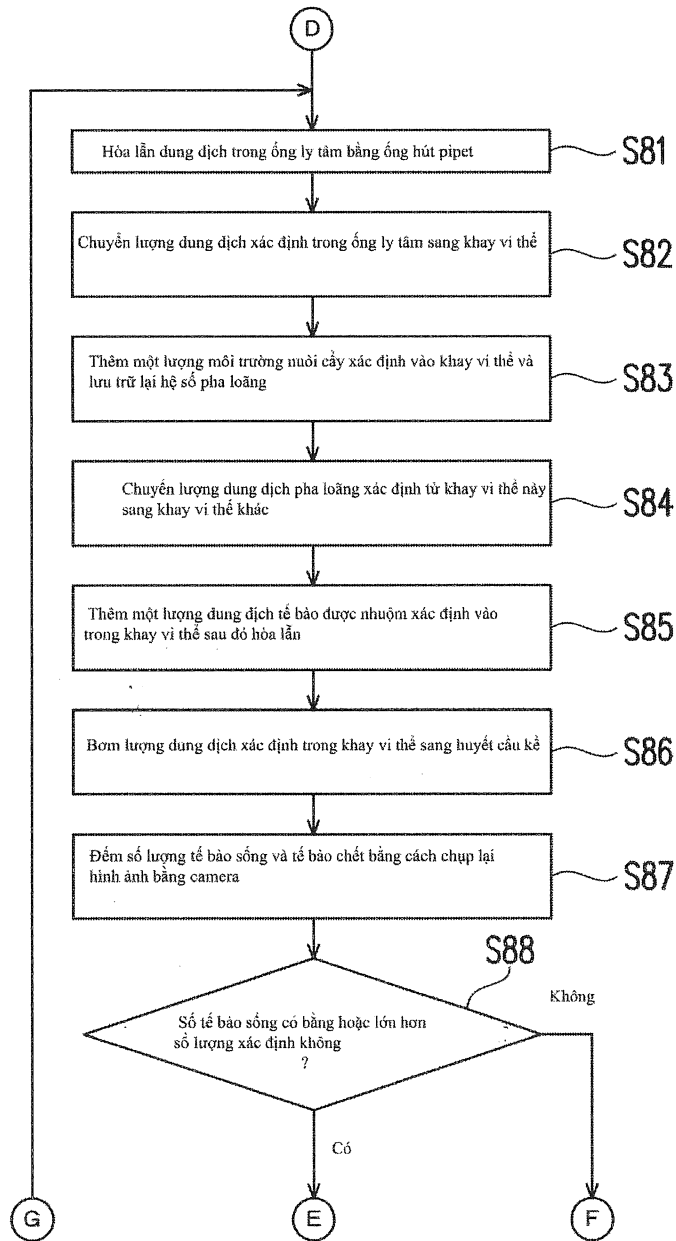


Fig . 11

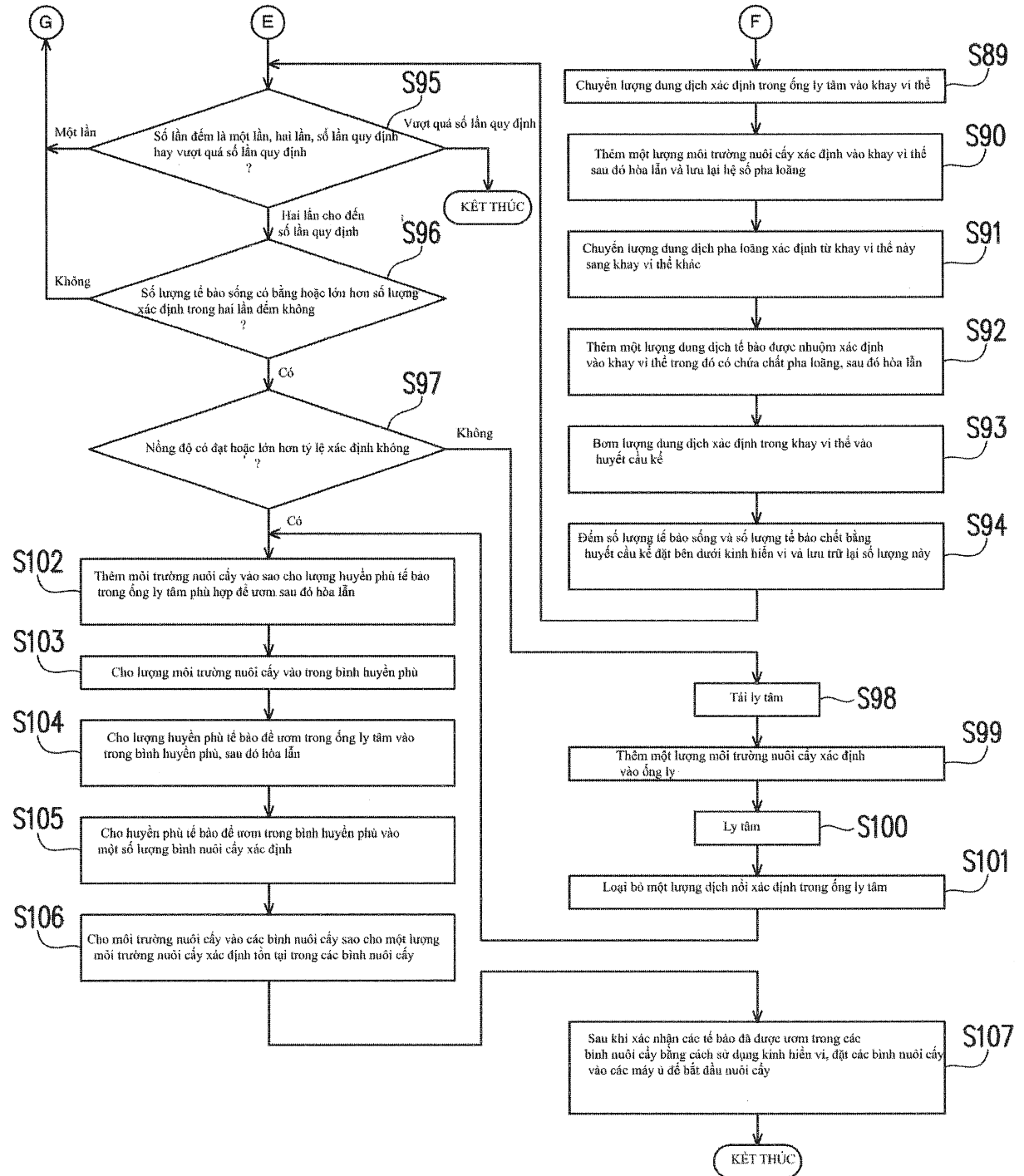


Fig. 12

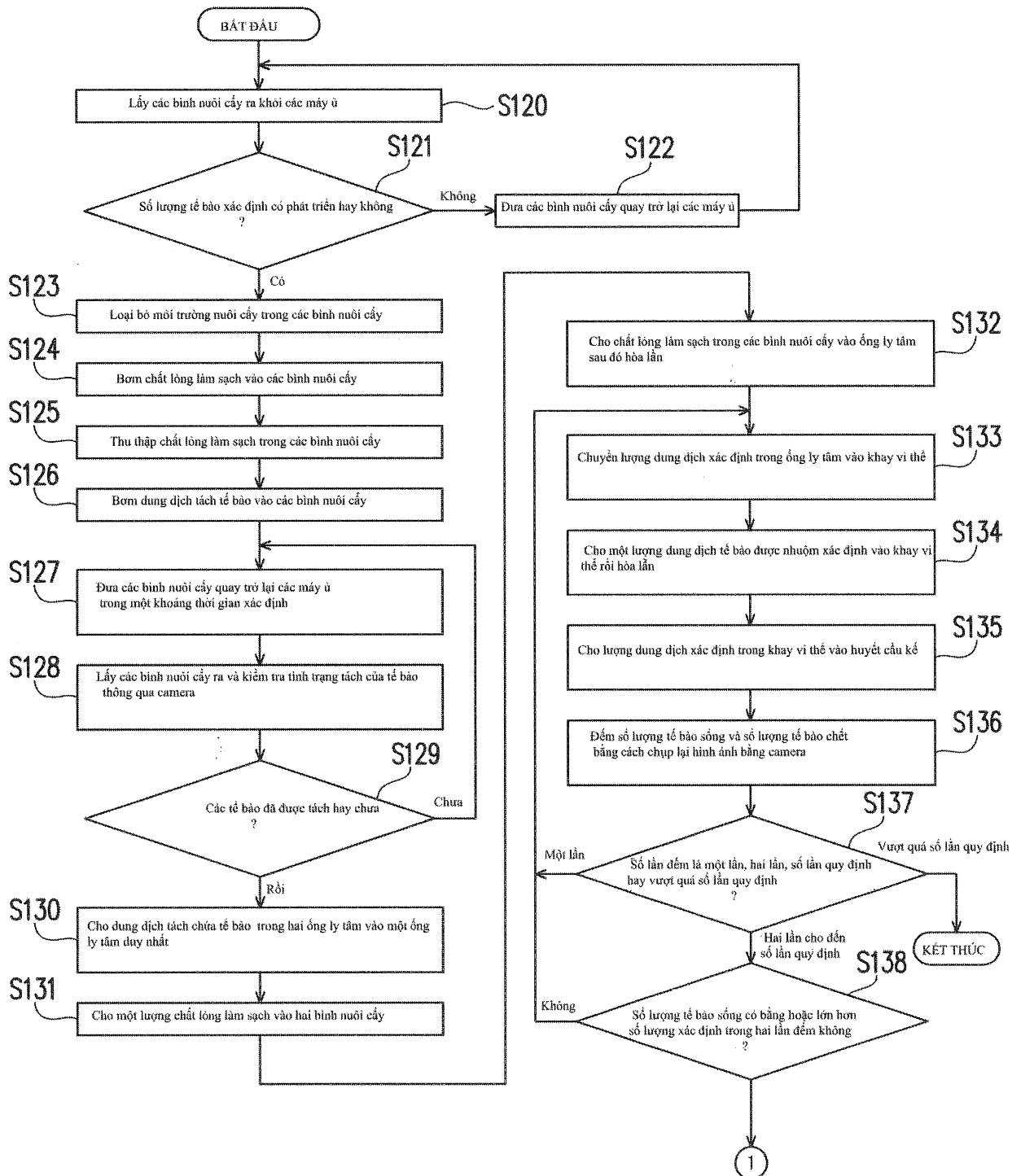


Fig. 13

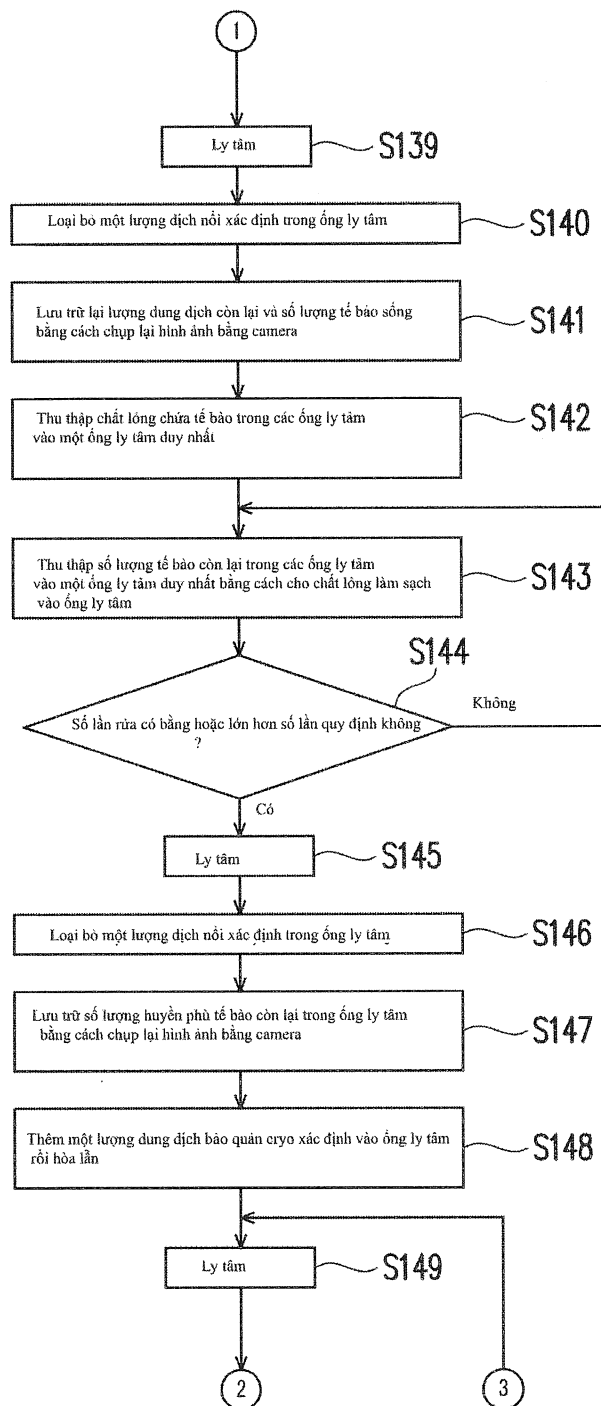


Fig. 14

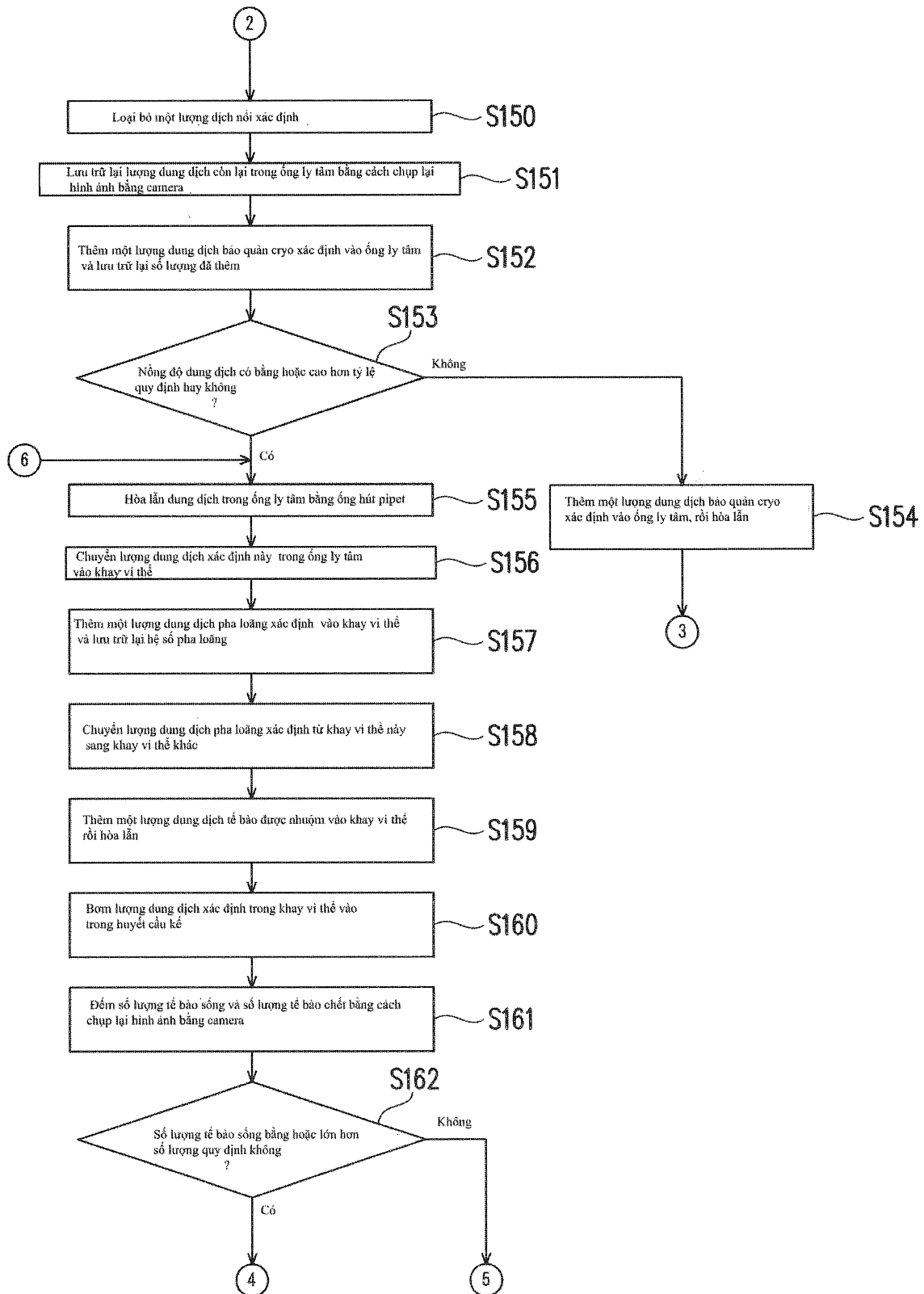


Fig. 15

