

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(10) Номер международной публикации
WO 2022/164339 A1

(43) Дата международной публикации
04 августа 2022 (04.08.2022)

(51) Международная патентная классификация:
G01N 1/10 (2006.01) *B01D 35/02* (2006.01)
C12M 1/28 (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2021/000511

(22) Дата международной подачи:
17 ноября 2021 (17.11.2021)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

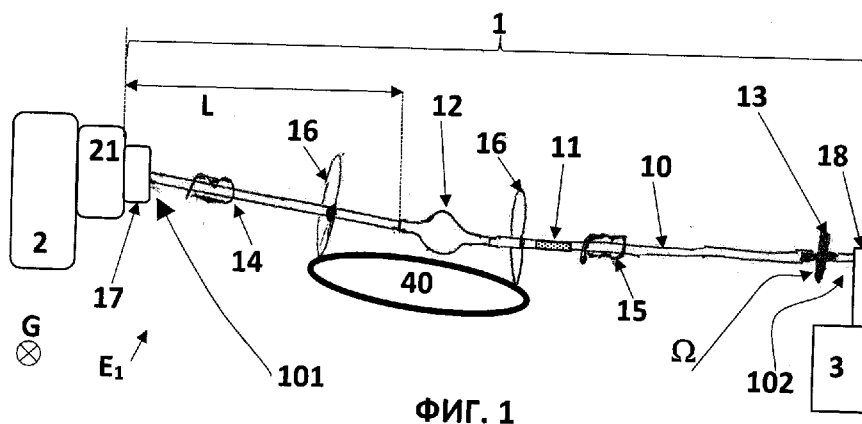
(71) Заявитель: ИНСТИТУТ ПОЛИОМИЕЛИТА, ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТКИ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ИМ. М.П. ЧУМАКОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, ФГАНУ (INSTITUTE FOR POLIOMYELITIS,

CHUMAKOV FEDERAL SCIENTIFIC CENTER OF RESEARCH AND DEVELOPMENT OF IMMUNE-AND-BIOLOGICAL PRODUCTS OF RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES, FSAS) [RU/RU]; посёлок Института полиомиелита, д. 8, корп. 1, поселение Московский, Москва, , 108819, Moscow (RU).

(72) Изобретатели: ИВИН, Юрий Юрьевич (IVIN, Yury Yurievich); ул. Менделеева, д. 86, г. Троицк, Челябинская область, , 457103, Chelyabinskaya region, g. Troitsk (RU). ПИНЯЕВА, Анастасия Николаевна (PINIAEVA, Anastasia Nikolaevna); 3-й микрорайон, д. 3, кв. 71, поселение Московский, Москва, , 108819, Moscow, Moskovsky settlement (RU). КОВПАК, Анастасия Александровна (KOVPAK, Anastasia Aleksandrovna); ул. Сиреневая, д. 14, деревня Верховье, поселение Первомайское, Москва,

(54) Title: SAMPLER FOR A BIOREACTOR

(54) Название изобретения: ПРОБООТБОРНИК ДЛЯ БИОРЕАКТОРА



(57) Abstract: The invention relates to a sampler (1) for connection to a bioreactor (2) filled with an aqueous cell culture-containing solution. The sampler (1) comprises: a conduit (10) having a first end (101) for connection to a port (21) of the bioreactor (2), said port being intended for collecting samples of aqueous cell culture-containing solution, and a second, free end (102), a hydrophobic air filter (11) for the free egress of air from the conduit (10) to the exterior via the second, free end (102) when the conduit (10) is filled with aqueous cell culture-containing solution. Said hydrophobic air filter (11) is impervious to aqueous cell culture-containing solution. According to the invention, the sampler (1) comprises a transparent solid container (12) incorporated into the conduit (10) between the first end (101) and the hydrophobic air filter (11). Furthermore, said transparent solid container (12) is adapted for filling with aqueous cell culture-containing solution and for the contactless analysis thereof.

(57) Реферат: Изобретение относится к пробоотборнику (1) для соединения с биореактором (2), наполненным водным раствором с культурой клеток. Пробоотборник (1) содержит: трубопровод (10), являющий: первый конец (101) для соединения с портом (21) биореактора (2), предназначенным для отбора проб водного раствора с культурой клеток, и второй свободный конец (102), гидрофобный воздушный фильтр (11) для свободного выхода воздуха из трубопровода (10) наружу через второй свободный конец (102), при заполнении трубопровода (10) водным раствором с культурой клеток. Этот гидрофобный воздушный фильтр (11) непроницаем для водного раствора с культурой клеток. Согласно изобретению, пробоотборник (1) содержит прозрачный твердый контейнер (12), врезанный в трубопровод (10) между первым концом (101) и гидрофобным воздушным фильтром (11). При этом, прозрачный твердый контейнер (12) адаптирован для заполнения водным раствором с культурой

WO 2022/164339 A1

108806, Moscow, village Verkhov'ye, Pervomayskoye settlement (RU). **ИШМУХАМЕТОВ, Айдар Айратович (ISHMUKHAMETOV, Aydar Ayratovich)**; 4-й Самотёчный переулок, д. 3, кв. 134, Москва, 127473, Moscow (RU).

- (81) Указанные государства** (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) Указанные государства** (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Декларации в соответствии с правилом 4.17:

- касающаяся права заявителя подавать заявку на патент и получать его (правило 4.17 (ii))
- об авторстве изобретения (правило 4.17 (iv))

Опубликована:

- с отчётом о международном поиске (статья 21.3)
- до истечения срока для изменения формулы изобретения и с повторной публикацией в случае получения изменений (правило 48.2(h))
- по требованию заявителя до истечения срока, упоминаемого в статье 21(2)(a).

клеток и для его бесконтактного анализа.

Пробоотборник для биореактора

Настоящее изобретение относится к области биотехнологий и, в частности, к принадлежностям для оборудования, используемого в работе с патогенными микроорганизмами (инфекционными агентами), например, при разработке и производстве иммунобиологических препаратов. Таким оборудованием может быть биореактор (в одноразовом или в многоразовом исполнении), наполненный питательной (для культуры клеток) средой, например, водным раствором. Этот биореактор (также называемый «ферментатор», по-английски «fermenter») обеспечивает размножение патогенных микроорганизмов, например, вирусов, на культуре клеток, находящихся в питательной среде (водном растворе) в контролируемых условиях по стерильности, по интенсивности перемешивания, по непрерывному продуванию стерильным воздухом, по постоянной температуре, в различных объемах: от нескольких сотен миллилитров до тысяч литров.

Изобретение касается такой принадлежности, как инструмент для отбора проб из биореактора. Речь идёт о пробах водного раствора с культурой клеток, заражённой патогенными микроорганизмами. Такой инструмент называется «пробоотборник» (по-английски «sampler»). Этот пробоотборник адаптирован в рабочем состоянии для соединения с биореактором, наполненным водным раствором с культурой клеток. Пробоотборник содержит трубопровод, являющийся:

- первый конец, адаптированный для соединения с портом биореактора, предназначенным для отбора проб водного раствора с культурой клеток, и
- второй свободный конец, противоположный первому концу.

Также, пробоотборник содержит гидрофобный воздушный фильтр, расположенный внутри трубопровода между его первым концом и его вторым свободным концом. Этот гидрофобный воздушный фильтр адаптирован для свободного выхода воздуха из трубопровода наружу

через второй свободный конец, под действием перепада давления между первым концом и вторым свободным концом, при заполнении трубопровода пробоотборника в рабочем состоянии водным раствором с культурой клеток из биореактора. При этом, гидрофобный воздушный
5 фильтр непроницаем для водного раствора с культурой клеток.

Описанный выше пробоотборник известен. Как упомянуто выше, в ходе научных экспериментов с культурами клеток, зараженных патогенами, или при разработке и производстве вакцин, сопряженных с
наработкой патогенов, операторы (ученые, разработчики и
10 производственники) используют как суспензионные, так и адгезионные культуры, культивируемые с использованием микроносителей. После инфицирования патогеном возникает потребность в контроле состояния клеточной культуры. Например, при наработке вирусных патогенов,
вызывающих лизис клеток, то есть их гибель, максимальный урожай
15 патогенов, зачастую, может быть собран после разрушения подавляющего большинства клеток. Одним из контролей при производстве вирусных препаратов является визуальный контроль с помощью оптического микроскопа инфицированной культуры клеток, сигнализирующий о правильном течении процесса и о необходимости
20 перехода к следующему этапу производственного процесса. Для такого контроля первый конец известного пробоотборника сначала присоединяют к специальному порту для отбора проб, который, как правило, имеется у всех биореакторов, независимо от их конструктивных особенностей. Далее, оператор производит собственно отбор, при
25 котором образец водного раствора инфицированной культуры клеток определённого объёма перетекает, например, под действием силы тяжести, из биореактора в пробоотборник, постепенно выталкивая из второго свободного конца трубопровода наружу воздух через гидрофобный воздушный фильтр. Затем, оператор отсоединяет первый
30 конец от биореактора и аккуратно (то есть стремясь не расплескать вокруг себя содержимое трубопровода) сливает часть отобранного

образца на предметное стекло для его последующего визуального изучения с помощью оптического микроскопа. Во время таких манипуляций оператора с отобранной пробой содержимое биореактора контактирует с окружающей средой, что повышает риски заражения оператора и/или выброса патогена в рабочее помещение (в том числе, на измерительную аппаратуру, полная и/или регулярная дезинфекция которой может быть весьма проблематична), а также дальнейшее распространение патогена за пределы рабочего помещения, что создаёт опасность для населения. Для снижения этих рисков при работе с известным пробоотборником необходимо:

- соблюдать повышенный уровень защиты оператора (в частности, постоянно проверять целостность и функциональность специального защитного костюма оператора),
- ограничивать количество операторов, одновременно находящихся в одном рабочем помещении,
- следить за чистотой рабочего помещения и используемых для исследований инструментов,

даже для рутинного и не требующего высокой квалификации оператора процесса отбора проб, что неоптимально.

Опирающееся на это оригинальное наблюдение настоящее изобретение главным образом имеет целью предложить пробоотборник, позволяющий, по меньшей мере, сгладить, как минимум, один из указанных выше недостатков. Для достижения этой цели пробоотборник, соответствующий приведенному во вступлении выше общему описанию, характеризуется по существу тем, что он содержит прозрачный твёрдый контейнер, врезанный в трубопровод между первым концом и гидрофобным воздушным фильтром. В этих условиях, прозрачный твёрдый контейнер адаптирован:

- для заполнения водным раствором с культурой клеток, и

- для бесконтактного анализа этого водного раствора с культурой клеток (с помощью анализатора).

Благодаря наличию прозрачного твёрдого контейнера, который является неотъемлемой частью трубопровода, возможно осуществлять процесс просмотра и/или инструментального анализа образца культуры клеток, инфицированной патогенами, из пробоотборника без его отсоединения от биореактора, то есть без контакта содержимого биореактора с окружающей средой, что снижает риск выброса патогена из биореактора в рабочее помещение и/или на оператора. Это способствует созданию асептических условий при совершении оператором отбора проб с патогенными биологическими агентами II-ой, III-ей и IV-ой групп (согласно классификации, используемой, например, в санитарно-эпидемиологических правилах СП 1.3.2322-08 и СП 1.3.3118-13) в рабочих помещениях с первым, вторым, третьим уровнем биологической безопасности (по-английски, « 1-3 biosafety level » или, сокращённо, BSL-1, BSL-2, BSL-3).

Кроме того, возможность анализировать образец внутри прозрачного твёрдого контейнера без переливания пробы из трубопровода и даже без отсоединения пробоотборника от биореактора позволяет минимизировать время между моментом отбора пробы и моментом визуального контроля. При этом, водный раствор с культурами клеток, зараженных патогенами, не успевает остыть. Кроме того, минимизирован фрикционный контакт клеток с трубопроводом. Оба этих фактора способствуют повышению точности визуального контроля, ибо разрушения клеток из-за термического шока и/или из-за их механических повреждений при взаимодействии друг с другом (или с внутренней поверхностью трубопровода) сведены к минимуму.

Возможность отбирать пробы без отсоединения пробоотборника от биореактора, а также возможность быстро производить контроль образца, не позволяя ему остыть, позволяет вернуть пробу в биореактор немедленно после её анализа, сохранив практически неизменными её

температуру и стерильность. Это расширяет функциональные возможности пробоотборника.

Преимущественно, прозрачный твёрдый контейнер выполнен в виде кюветы из кварца. Эта кювета из кварца адаптирована для размещения в спектрофотометре.

Благодаря этому выгодному признаку возможно контролировать различные этапы производства вирусных препаратов с помощью бесконтактных (то есть неинвазивных) инструментальных спектрофотометрических измерений. В частности, возможно изучение наличия обломков клеток после инфицирования патогенами. Также спектрофотометрический анализ позволяет оператору оценить плотность и состояние инфицированных суспензионных культур и патогенных культур микроорганизмов. Это расширяет функциональные возможности пробоотборника.

Преимущественно, прозрачный твёрдый контейнер адаптирован для размещения на предметном столике оптического микроскопа.

Благодаря этому выгодному признаку оператор может заранее, то есть ещё до отбора пробы, разместить прозрачный твёрдый контейнер на предметном столике оптического микроскопа. Это позволяет провести визуальный контроль практически немедленно после попадания водного раствора с культурами клеток, зараженных патогенами, из биореактора в трубопровод и, соответственно, в прозрачный твёрдый контейнер. Сокращение времени между моментом отбора пробы и моментом визуального контроля с помощью оптического микроскопа способствуют повышению точности визуального контроля, ибо разрушения клеток из-за термического шока и/или из-за их механических повреждений при взаимодействии друг с другом (или с внутренней поверхностью трубопровода) сведены к минимуму.

Преимущественно, прозрачный твёрдый контейнер выполнен из стекла.

Использование стекла улучшает прозрачность твёрдого контейнера и, соответственно, облегчает визуальные наблюдения отобранного водного раствора с культурами клеток, зараженных патогенами, с помощью оптического микроскопа. Кроме того, стекло устойчиво к стерилизации.

В качестве альтернативы стеклу, прозрачный твёрдый контейнер может быть выполнен из пластика.

При сравнимой (по порядку величины) прозрачности стекла и пластика, последний имеет меньшую теплопроводность, а значит его способность проводить тепло ниже. Соответственно, использование пластика вместо стекла (в качестве материала для прозрачного твёрдого контейнера) позволяет уменьшить тепловые потери водного раствора с культурами клеток, зараженных патогенами, в момент его попадания в прозрачный твёрдый контейнер. Это способствует повышению точности визуального контроля, ибо разрушения клеток из-за термического шока в прозрачном твёрдом контейнере сведены к минимуму. Кроме того, пластик устойчив к стерилизации.

Преимущественно, прозрачный твёрдый контейнер содержит зону анализа в форме плоской щели, вытянутой вдоль оси трубопровода. При этом, внутренняя толщина α этой плоской щели содержится в первом интервале от 1 мм до 4 мм: $1 \text{ мм} \leq \alpha \leq 4 \text{ мм}$.

Благодаря этому выгодному признаку, водный раствор с культурами клеток, зараженных патогенами, распределяется внутри прозрачного твёрдого контейнера в виде тонкой жидкой плёнки, характерная толщина которой определяется внутренней толщиной α плоской щели. Для целей оптического анализа, прозрачный твёрдый контейнер размещён на предметном столике оптического микроскопа таким образом, чтобы ось трубопровода была параллельна плоскости предметного столика. При этом, световой поток оптического микроскопа проходит сквозь жидкую плёнку, заполнившую плоскую щель,

перпендикулярно плоскости предметного столика: имея ввиду малую (по сравнению с длиной вдоль оси трубопровода) внутреннюю толщину α этой плоской щели, оптическая длина пути и геометрическая длина пути, пройденная светом практически совпадают. Это упрощает визуальный анализ образца. Такая избирательная форма (в виде плоской щели) прозрачного твёрдого контейнера особенно адаптирована для контроля культуры клеток, выросших на микроносителях (например, в форме оптически прозрачных шариков). Малая (по сравнению с длиной вдоль оси трубопровода) внутренняя толщина α этой плоской щели ограничивает количество микроносителей, которые могут набиваться друг на друга внутри жидкой плёнки перпендикулярно оси трубопровода, то есть вдоль по проходу светового потока. Это способствует более точному определению с помощью оптического микроскопа состояния расположенных на микроносителях клеток, заражённых патогенами.

Преимущественно, пробоотборник адаптирован для одноразового применения.

Использование одноразового пробоотборника облегчает рутинные действия оператора по его утилизации и, таким образом, делает работу оператора более безопасной.

Преимущественно, трубопровод выполнен из гибкого материала.

Это позволяет оператору легко перемещать (поднимать/опускать/приближать/удалять) прозрачный твёрдый контейнер относительно биореактора с тем, чтобы упростить отбор пробы или её слив обратно в биореактор после контроля.

Преимущественно, пробоотборник адаптирован для стерилизации в автоклаве при температуре T не менее 120°C в течение не менее 1 часа.

Такие условия стерилизации обеспечивают гарантированное уничтожение патогенов на внешних и внутренних поверхностях пробоотборника (в том числе перед утилизацией последнего путём,

например, механического разрушения). Таким образом, данный
выгодный признак способствует повышению безопасности при работе
оператора с пробоотборником. Кроме того, это позволяет использовать
пробоотборник много раз, что способствует уменьшению объёма
5 отходов, направляемых на утилизацию.

Преимущественно, пробоотборник адаптирован для
стерилизации паром при температуре T , содержащейся во втором
интервале от 120°C до 160°C в течение не менее 1 часа.

Такие условия стерилизации обеспечивают гарантированное
10 уничтожение патогенов на внешних и внутренних поверхностях
пробоотборника (в том числе перед утилизацией последнего путём,
например, механического разрушения). Таким образом, данный
выгодный признак способствует повышению безопасности при работе
оператора с пробоотборником. Кроме того, это позволяет использовать
15 пробоотборник много раз, что способствует уменьшению объёма
отходов, направляемых на утилизацию.

Преимущественно, пробоотборник адаптирован для
стерилизации ионизирующим гамма-излучением.

Такие условия стерилизации обеспечивают гарантированное
20 уничтожение патогенов на внешних и внутренних поверхностях
пробоотборника (в том числе перед утилизацией последнего путём,
например, механического разрушения). Таким образом, данный
выгодный признак способствует повышению безопасности при работе
оператора с пробоотборником. Кроме того, это позволяет использовать
25 пробоотборник много раз, что способствует уменьшению объёма
отходов, направляемых на утилизацию.

Преимущественно, второй свободный конец трубопровода
адаптирован для соединения с воздушным насосом. При этом,
пробоотборник в рабочем состоянии E_1 адаптирован для работы при

давлении P в трубопроводе, содержащемся в третьем интервале от 0,1 бар до 2,0 бар: $0,1 \text{ бар} \leq P \leq 2,0 \text{ бар}$.

Наличие воздушного насоса, подсоединённого ко второму свободному концу трубопровода, позволяет создать в трубопроводе контролируемое разряжение при отборе пробы из биореактора или, напротив, создать контролируемое сжатие для возврата пробы обратно в биореактор. Это упрощает работу оператора.

Преимущественно, прозрачный твёрдый контейнер имеет толщину γ стенок меньше или равную 1 миллиметру: $\gamma \leq 1 \text{ мм}$.

Толщина стенки γ прозрачного твёрдого контейнера влияет на его жёсткость, прозрачность, теплопроводность. Указанный порог (1 мм) максимальной толщины стенки γ прозрачного твёрдого контейнера является компромиссным: превышение данного порога неоптимально, ибо ухудшает прозрачность твёрдого контейнера без значимого выигрыша в жёсткости и теплопроводности.

Преимущественно, пробоотборник содержит стерилизующий воздушный фильтр, расположенный внутри трубопровода между гидрофобным воздушным фильтром и вторым свободным концом трубопровода. Этот стерилизующий воздушный фильтр адаптирован для стерилизации внешнего воздуха, нагнетаемого внутрь трубопровода через второй свободный конец воздушным насосом при опустошении пробоотборника обратно в биореактор после бесконтактного анализа водного раствора с культурой клеток.

Наличие стерилизующего воздушного фильтра позволяет исключить проникновение внутрь биореактора вирусов и бактерий из внешнего воздуха, нагнетаемого внутрь трубопровода через второй свободный конец при опустошении пробоотборника обратно в биореактор. Это расширяет функциональные возможности пробоотборника.

Преимущественно, стерилизующий воздушный фильтр имеет пористость Ω , содержащуюся в четвёртом интервале от 0,1 микрометра до 0,2 микрометра: $0,1 \text{ мкм} \leq \Omega \leq 0,2 \text{ мкм}$.

Заявитель экспериментально установил, что эти селективные значения пористости Ω от 0,1 микрометра до 0,2 микрометра у стерилизующего воздушного фильтра обеспечивают эффективную фильтрацию вирусов и бактерий из внешнего воздуха рабочего помещения. Это расширяет функциональные возможности пробоотборника.

Преимущественно, пробоотборник содержит первый запирающий элемент, расположенный между прозрачным твёрдым контейнером и первым концом трубопровода и адаптированный для запирания трубопровода со стороны первого конца трубопровода.

Наличие первого запирающего элемента позволяет перекрыть трубопровод со стороны биореактора. Это расширяет функциональные возможности пробоотборника, особенно в его одноразовом исполнении, ибо позволяет оператору не сливать пробу после её анализа обратно в биореактор, а – предварительно перекрыв трубопровод со стороны биореактора с помощью первого запирающего элемента – сразу утилизировать пробоотборник (вместе оставшейся в трубопроводе уже изученной пробой). Такой протокол повышает безопасность оператора при работе с культурами клеток, заражёнными особо опасными патогенами (в частности, вирусами из второй, третьей и четвёртой групп патогенности).

Преимущественно, пробоотборник содержит второй запирающий элемент, расположенный между гидрофобным воздушным фильтром и вторым концом трубопровода и адаптированный для запирания трубопровода со стороны второго свободного конца трубопровода.

Наличие второго запирающего элемента позволяет надёжно перекрыть трубопровод со стороны его второго свободного конца,

исключив таким образом аварийное попадание отобранной пробы в рабочее помещение в случае случайного повреждения гидрофобного воздушного фильтра. Это расширяет функциональные возможности пробоотборника и повышает безопасность оператора при работе с культурами клеток, заражёнными особо опасными патогенами (в частности, вирусами из второй, третьей и четвёртой групп патогенности).

Преимущественно, второй запирающий элемент расположен со стороны второго свободного конца трубопровода между гидрофобным воздушным фильтром и стерилизующим воздушным фильтром.

10 Такое расположение второго запирающего элемента позволяет надёжно перекрыть трубопровод со стороны его второго свободного конца, в сегменте, расположенном вдоль по оси трубопровода после гидрофобного воздушного фильтра до стерилизующим воздушным фильтром. Это исключает контакт отобранной пробы со стерилизующим воздушным фильтром в случае случайного повреждения гидрофобного воздушного фильтра. Это расширяет функциональные возможности пробоотборника и повышает безопасность оператора при работе с культурами клеток, заражёнными особо опасными патогенами (в частности, вирусами из второй, третьей и четвёртой групп патогенности).

20 Преимущественно, пробоотборник содержит фиксатор (например, в виде одного или нескольких эластичных колец), связанный с прозрачным твёрдым контейнером и адаптированный для закрепления прозрачного твёрдого контейнера к анализатору водного раствора с культурой клеток из биореактора.

25 Такой фиксатор обеспечивает надёжное закрепления прозрачного твёрдого контейнера к анализатору водного раствора с культурой клеток из биореактора, например, к предметному столику оптического микроскопа. Это расширяет функциональные возможности пробоотборника и повышает безопасность оператора при работе с

культурами клеток, заражёнными особо опасными патогенами (в частности, вирусами из второй, третьей и четвёртой групп патогенности).

Преимущественно, пробоотборник содержит первый коннектор, расположенный на первом конце трубопровода и адаптированный для
5 первого быстросъёмного соединения трубопровода с портом биореактора, предназначенным для отбора водного раствора с культурой клеток.

Наличие первого коннектора позволяет прикрепить пробоотборник к любому стандартному порту биореактора с помощью
10 первого быстросъёмного соединения. Это расширяет функциональные возможности пробоотборника, минимизирует риск ошибок оператора в момент соединения пробоотборника и биореактора друг с другом и ускоряет рутинную операцию по отбору пробы, тем самым уменьшая совокупное время пребывания оператора в рабочем помещении, что
15 способствует повышению его безопасности при рутинной работе.

Преимущественно, пробоотборник содержит второй коннектор, расположенный на втором конце трубопровода и адаптированный для второго быстросъёмного соединения трубопровода с воздушным насосом.

Наличие второго коннектора позволяет прикрепить воздушный насос к пробоотборнику с помощью второго быстросъёмного соединения.
20 Это расширяет функциональные возможности пробоотборника, минимизирует риск ошибок оператора в момент соединения пробоотборника и воздушного насоса друг с другом и ускоряет рутинную
25 операцию по отбору пробы, тем самым уменьшая совокупное время пребывания оператора в рабочем помещении, что способствует повышению его безопасности при рутинной работе.

В одном из возможных исполнений, первый конец трубопровода может быть адаптирован для соединения с помощью сварки с портом

биореактора, предназначенным для отбора проб водного раствора с культурой клеток.

Использование сварки позволяет производителям сделать пробоотборник неотъемлемой частью одноразового биореактора. Это расширяет функциональные возможности пробоотборника и ускоряет рутинную операцию по отбору пробы, тем самым уменьшая совокупное время пребывания оператора в рабочем помещении, что способствует повышению его безопасности при рутинной работе.

Преимущественно, длина L трубопровода между его первым концом и прозрачным твёрдым контейнером не превышает 10 метров: $L \leq 10$ м.

Такая длина L трубопровода (до 10 метров включительно) способствует оптимизации передвижений оператора в рабочем помещении, в котором биореактор и инструменты анализа (оптический микроскоп, спектрометр) могут быть удалены друг от друга. Кроме того, запас по длине трубопровода позволяет разместить биореактор в первом рабочем помещении, а измерения отобранных проб проводить в соседнем отдельном втором рабочем помещении: это способствует повышению безопасности оператора при рутинной работе.

В одном из возможных исполнений пробоотборника длина L трубопровода между его первым концом и прозрачным твёрдым контейнером может содержаться в пятом интервале от 0,5 метра до 1,5 метров: $0,5 \text{ м} \leq L \leq 1,5 \text{ м}$.

Длина L трубопровода от 0,5 метра до 1,5 метров позволяет минимизировать объём пробы, отбираемый пробоотборником из биореактора. Кроме того, такая длина L трубопровода достаточно коротка: проба водного раствора с культурами клеток, зараженных патогенами, не успевает остыть. Кроме того, минимизирован фрикционный контакт клеток с трубопроводом. Оба этих фактора способствуют повышению точности визуального контроля, ибо

разрушения клеток из-за термического шока и/или из-за их механических повреждений при взаимодействии друг с другом (или с внутренней поверхностью трубопровода) сведены к минимуму.

Преимущественно, трубопровод являет полированную
5 внутреннюю поверхность.

Этот выгодный признак способствует минимизации фрикционного
контакта клеток с трубопроводом, что в конечном итоге способствует
повышению точности визуального контроля, ибо разрушения клеток из-
за их механических повреждений при взаимодействии с внутренней
10 поверхностью трубопровода во время отбора пробы сведены к
минимуму.

Преимущественно, трубопровод являет химически нейтральную
внутреннюю поверхность.

Это способствует повышению точности визуального контроля,
15 ибо разрушения клеток из-за химического воздействия на них внутренней
поверхности трубопровода во время отбора пробы не происходит.

Другие отличительные признаки и преимущества изобретения
ясно вытекают из описания, приведенного ниже для иллюстрации и не
являющегося ограничительным, со ссылками на прилагаемые рисунки,
20 на которых:

- фигура 1 схематично изображает на упрощённом виде сверху (в
плоскости, перпендикулярной силе тяжести G) пробоотборник,
согласно изобретению в его рабочем состоянии E_1 , то есть
соединённым с биореактором;
- фигура 2 схематично изображает на упрощённом виде сверху (в
25 плоскости, перпендикулярной силе тяжести G и совпадающей с
плоскостью предметного стола оптического микроскопа,
используемого для визуального анализа проб) прозрачный твёрдый

контейнер пробоотборника, согласно первого варианта его реализации;

- фигура 3 схематично изображает на упрощённом виде сбоку (в плоскости, совпадающей с силой тяжести G и перпендикулярной плоскости предметного стола оптического микроскопа, используемого для визуального анализа проб) прозрачный твёрдый контейнер пробоотборника, согласно первого варианта его реализации;
- фигура 4 схематично изображает схематично изображает на упрощённом виде сверху (в плоскости, перпендикулярной силе тяжести G и совпадающей с плоскостью предметного стола оптического микроскопа, используемого для визуального анализа проб) прозрачный твёрдый контейнер пробоотборника, согласно второго варианта его реализации;
- фигура 5 схематично изображает на упрощённом виде сбоку (в плоскости, совпадающей с силой тяжести G и перпендикулярной плоскости предметного стола оптического микроскопа, используемого для визуального анализа проб) прозрачный твёрдый контейнер пробоотборника, согласно второго варианта его реализации, при которой зона анализа имеет форму плоской щели вытянутой вдоль оси трубопровода.

Как упомянуто ранее и представлено на фигурах 1-5, изобретение относится к пробоотборнику 1, адаптированному в рабочем состоянии E_1 для соединения с биореактором 2. Последний обеспечивает размножение патогенных микроорганизмов, например, вирусов, на культуре клеток, находящихся внутри биореактора 2 в питательной среде (водном растворе) в контролируемых условиях по стерильности, по интенсивности перемешивания, по непрерывному продуванию стерильным воздухом, по постоянной температуры. Биореакторы 2 могут быть в различном исполнении (одноразовым, например, в виде пластикового мешка, или многоразовым, например, в виде стеклянного

танка или колбы). Биореакторы 2 могут быть выполнены в различных объемах: от нескольких сотен миллилитров до тысяч литров. Культивирование клеток возможно на суспензионных клетках или на микроносителях, например, в виде полимерных шариков.

5 В нерабочем состоянии (не показано) пробоотборник 1 отсоединён от биореактора 2. В таком нерабочем состоянии он может находиться, как отдельная принадлежность, до соединения с биореактором 2 (то есть до отбора пробы). Также, пробоотборник 1 может находиться в нерабочем состоянии после отсоединения от биореактора
10 2 (то есть после отбора пробы) в ожидании последующей стерилизации и/или утилизации.

Как показано на фигуре 1, пробоотборник 1 содержит:

- трубопровод 10, являющий:
 - 15 ○ первый конец 101, адаптированный для соединения с портом 21 биореактора 2, предназначенным для отбора проб водного раствора с культурой клеток, и
 - второй свободный конец 102, противоположный первому концу 101,
- гидрофобный воздушный фильтр 11, расположенный внутри
20 трубопровода 10 между его первым концом 101 и его вторым свободным концом 102.

При этом, гидрофобный воздушный фильтр 11 адаптирован для свободного выхода воздуха из трубопровода 10 наружу через второй свободный конец 102, под действием перепада давления между первым
25 концом 101 и вторым свободным концом 102, при заполнении (например, под действием силы тяжести G) трубопровода 10 пробоотборника 1 в рабочем состоянии E₁ водным раствором с культурой клеток из биореактора 2. В этих условиях гидрофобный воздушный фильтр 11 непроницаем для водного раствора с культурой клеток: это не позволяет

пробе вылиться из второго свободного конца наружу в рабочее помещение (не показано).

Согласно изобретению (фиг. 1), пробоотборник 1 содержит прозрачный твёрдый контейнер 12, врезанный в трубопровод 10 между 5 первым концом 101 и гидрофобным воздушным фильтром 11. В этих условиях прозрачный твёрдый контейнер 12 адаптирован для заполнения этим водным раствором с культурой клеток и для бесконтактного анализа этого водного раствора с культурой клеток. Данный анализ производится оператором с помощью анализатора 40 10 (фиг. 1), то есть с помощью одного или нескольких приборов, которые адаптированы для измерений свойств, состава, структуры пробы. Таким анализатором 40 может быть, например, спектрофотометр. В этом случае прозрачный твёрдый контейнер 12 может быть выполнен в виде кюветы из кварца (не показана). Эта кювета из кварца адаптирована для 15 размещения в кюветодержателе спектрофотометра (не показан).

Также, анализатором 40 может быть, например, оптический микроскоп (не показан). В этом случае прозрачный твёрдый контейнер 12 может быть выполнен из стекла или пластика (фиг. 2-5). Этот прозрачный твёрдый контейнер 12 может быть адаптирован для размещения на 20 предметном столике (не показан) оптического микроскопа.

Первый вариант реализации прозрачного твёрдого контейнера 12 показан на фиг. 2-3. В этом первом варианте, прозрачный твёрдый контейнер 12 имеет форму цилиндра (фиг. 3), вытянутого вдоль оси АВ трубопровода 10, который в зоне анализа содержит плоское (в плоскости 25 перпендикулярной силе тяжести G на фиг. 2) расширение эллиптической формы. При этом, внутренний диаметр β этого цилиндра (измеряемый, как показано на фиг. 3, вдоль силы тяжести G) содержится в пределах от 1 мм до 6 мм : $1 \text{ мм} \leq \beta \leq 6 \text{ мм}$, а плоское расширение эллиптической формы имеет характерный максимальный размер Ψ (измеряемый, как 30 показано на фиг. 2, в плоскости перпендикулярной силе тяжести G)

превышающий внутренний диаметр β примерно (по порядку величины) в четыре раза: $\Psi \sim 4\beta$. Внешний диаметр δ этого цилиндра (измеряемый, как показано на фиг. 3, вдоль силы тяжести G) содержится в пределах от 3 мм до 8 мм : $3 \text{ мм} \leq \delta \leq 8 \text{ мм}$, а толщина γ стенок прозрачного твёрдого контейнера 12 определяется по формуле $\gamma = (\delta - \beta)/2$. На практике эта толщина γ стенок меньше или равна 1 миллиметру: $\gamma \leq 1 \text{ мм}$.

Преимуществом первого варианта реализации прозрачного твёрдого контейнера 12 является простота и быстрота его изготовления при массовом производстве: такую форму легко получить выдуванием стекла или термическим формованием соответствующих прозрачных термопластичных пластмасс.

Как показано на фиг. 2-3, противоположные концы цилиндра могут содержать утолщения 120 (например, в форме кольца, наплавного на внешнюю поверхность прозрачного твёрдого контейнера 12), предназначенные для надёжного закрепления прозрачного твёрдого контейнера 12 к трубопроводу 10. При этом, внешний диаметр Φ утолщения 120 (измеряемый, как показано на фиг. 2, перпендикулярно силе тяжести G) примерно (по порядку величины) соответствует двум внутренним диаметрам цилиндра: $\Phi \sim 2\beta$. Это повышает безопасность оператора при работе с пробоотборником 1.

Второй вариант реализации прозрачного твёрдого контейнера 12 показан на фиг. 4-5. По аналогу с первым вариантом, описанном выше, в этом втором варианте, прозрачный твёрдый контейнер 12 имеет форму цилиндра (фиг. 5), вытянутого вдоль оси АВ трубопровода 10, который в зоне анализа содержит плоское (в плоскости перпендикулярной силе тяжести G на фиг. 4) расширение эллиптической формы. При этом, внутренний диаметр β этого цилиндра (измеряемый, как показано на фиг. 4, перпендикулярно силе тяжести G) содержится в пределах от 1 мм до 6 мм : $1 \text{ мм} \leq \beta \leq 6 \text{ мм}$, а плоское расширение эллиптической формы имеет характерный максимальный размер Ψ (измеряемый, как показано на фиг.

4, в плоскости перпендикулярной силе тяжести G) превышающий внутренний диаметр β примерно (по порядку величины) в четыре раза: $\Psi \sim 4\beta$. Внешний диаметр δ этого цилиндра (измеряемый, как показано на фиг. 3, вдоль силы тяжести G) содержится в пределах от 3 мм до 8 мм :
5 $3 \text{ мм} \leq \delta \leq 8 \text{ мм}$, а толщина γ стенок прозрачного твёрдого контейнера 12 определяется по формуле $\gamma = (\delta - \beta)/2$. На практике эта толщина γ стенок меньше или равна 1 миллиметру: $\gamma \leq 1 \text{ мм}$. Как показано на фиг. 5, в этом втором варианте, зона анализа, которая содержит, как указано выше, плоское (в плоскости перпендикулярной силе тяжести G на фиг. 4)
10 расширение эллиптической формы (фиг. 4), дополнительно является плоскую щель, вытянутую вдоль оси АВ трубопровода 10. При этом, внутренняя толщина α этой плоской щели меньше внутреннего диаметра β цилиндра (то есть $\alpha < \beta$) и, преимущественно, содержится в первом интервале от одного до четырёх миллиметров: $1 \text{ мм} \leq \alpha \leq 4 \text{ мм}$.

15 Преимущественно, пробоотборник 1 адаптирован для одноразового применения.

Трубопровод 10 может быть выполнен из гибкого материала.

Пробоотборник 1 может быть адаптирован:

- для стерилизации в автоклаве при температуре T не менее 120°C в течение не менее 1 часа, и/или
- 20 • для стерилизации паром при температуре T, содержащейся во втором интервале от 120°C до 160°C ($120^\circ\text{C} \leq T \leq 160^\circ\text{C}$) в течение не менее 1 часа, и/или
- для стерилизации ионизирующим гамма-излучением.

25 Как показано на фиг. 1, второй свободный конец 102 может быть адаптирован для соединения с воздушным насосом 3 (например, в форме медицинского шприца соответствующего объёма). При этом, пробоотборник 1 в рабочем состоянии E₁ адаптирован для работы при

давлении P в трубопроводе 10, содержащемся в третьем интервале от 0,1 бар до 2,0 бар: $0,1 \text{ бар} \leq P \leq 2,0 \text{ бар}$.

Как показано на фиг. 1, пробоотборник 1 может содержать стерилизующий воздушный фильтр 13, расположенный внутри
5 трубопровода 10 между гидрофобным воздушным фильтром 11 и вторым свободным концом 102 трубопровода 10. Этот стерилизующий воздушный фильтр 13 адаптирован для стерилизации внешнего воздуха, нагнетаемого внутрь трубопровода 10 через второй свободный конец 102
10 воздушным насосом 3 при опустошении пробоотборника 1 обратно в биореактор 2 после бесконтактного анализа водного раствора с культурой клеток.

Преимущественно, стерилизующий воздушный фильтр 13 имеет пористость Ω , содержащуюся в четвёртом интервале от 0,1 микрометра до 0,2 микрометра: $0,1 \text{ мкм} \leq \Omega \leq 0,2 \text{ мкм}$.

15 Как показано на фиг. 1, пробоотборник 1 может содержать первый запирающий элемент 14, расположенный между прозрачным твёрдым контейнером 12 и первым концом 101 трубопровода 10 и адаптированный для запираения трубопровода 10 со стороны первого конца 101 трубопровода 10.

20 Как показано на фиг. 1, пробоотборник 1 может содержать второй запирающий элемент 15, расположенный между гидрофобным воздушным фильтром 11 и вторым концом трубопровода 102 и адаптированный для запираения трубопровода 10 со стороны второго конца 102 трубопровода 10.

25 Преимущественно, второй запирающий элемент 15 расположен со стороны второго свободного конца 102 трубопровода 10 между гидрофобным воздушным фильтром 11 и стерилизующим воздушным фильтром 13.

30 Как показано на фиг. 1, пробоотборник 1 может содержать фиксатор 16, связанный с прозрачным твёрдым контейнером 12 и

адаптированный для закрепления прозрачного твёрдого контейнера 12 к анализатору 40 водного раствора с культурой клеток из биореактора 2.

Как показано на фиг. 1, пробоотборник 1 может содержать первый коннектор 17, расположенный на первом конце 101 трубопровода 10 и адаптированный для первого быстросъёмного соединения трубопровода 10 с портом 21 биореактора 2, предназначенным для отбора водного раствора с культурой клеток.

Как показано на фиг. 1, пробоотборник 1 может содержать второй коннектор 18, расположенный на втором конце 102 трубопровода 10 и адаптированный для второго быстросъёмного соединения трубопровода 10 с воздушным насосом 3.

Первый конец 101 трубопровода 10 может быть адаптирован для соединения с помощью термической сварки (не показано) с портом 21 биореактора 2, предназначенным для отбора проб водного раствора с культурой клеток.

Преимущественно, длина L трубопровода 10 между его первым концом 101 и прозрачным твёрдым контейнером 12 не превышает 10 метров: $L \leq 10$ м.

Преимущественно, длина L трубопровода 10 между его первым концом 101 и прозрачным твёрдым контейнером 12 содержится в пятом интервале от 0,5 метра до 1,5 метров: $0,5 \text{ м} \leq L \leq 1,5 \text{ м}$.

Преимущественно, трубопровод 10 являет полированную и химически нейтральную внутреннюю поверхность.

Ниже приводятся два примера работы пробоотборника 1, согласно изобретению.

Пример 1.

Оператор берёт пробоотборник 1 в одноразовом исполнении и в нерабочем состоянии из ящика с принадлежностями для биореактора 2. Этот пробоотборник 1 содержит трубопровод 10 (в форме гибкого шланга

с полированной и химически нейтральной внутренней поверхностью), прозрачный твёрдый контейнер 12, гидрофобный воздушный фильтр 11, стерилизующий воздушный фильтр 13. Оператор запирает трубопровод 10 первым запирающим элементом 14 со стороны первого конца 101, а
5 вторым запирающим элементом 15 со стороны второго свободного конца 102. Далее, оператор приводит пробоотборник 1 в рабочее состояние E₁, показанное на фиг.1, присоединяя первый конец 101 трубопровода 10 к биореактору 2 с помощью первого коннектора 17, а второй конец 102 трубопровода 10 к воздушному насосу 3 (в форме пустого стерильного
10 шприца объёмом от 50 мл до 100 мл) с помощью второго коннектора 18. Потом, оператор создаёт, активируя воздушный насос 3 (то есть, воздействуя рукой на поршень шприца), в трубопроводе 10 predetermined разряжение. После этого, оператор разжимает первый запирающий элемент 14 и второй запирающий элемент 15: под
15 действием predetermined разряжения водный раствор с культурой клеток устремляется из биореактора 2 в трубопровод 10 и далее в прозрачный твёрдый контейнер 12 в форме кюветы из кварца (не показана). После заполнения этой кюветы пробой, оператор размещает кювету в кюветодержателе (иначе называемом «гнездом»)
20 спектрофотометра. Далее, оператором проводится спектрофотометрический анализ содержимого биореактора 2. После окончания проведения анализа активируя воздушный насос 3 (то есть обратным ходом поршня шприца) клеточная суспензия с патогеном вносится из пробоотборника 1 обратно в биореактор 2. Далее, оператор
25 запирает трубопровод 10 первым запирающим элементом 14 со стороны первого конца 101. После этого переводит пробоотборник 1 в нерабочее состояние, отсоединяя первый конец 101 трубопровода 10 от биореактора 2 с помощью первого коннектора 17. В заключении, одноразовый пробоотборник 1 вместе с присоединённым к нему
30 воздушным насосом 3 утилизируется.

Пример 2.

Оператор берёт пробоотборник 1 в многоразовом исполнении и в нерабочем состоянии из ящика с принадлежностями для биореактора 2. Этот пробоотборник 1 содержит трубопровод 10 (в форме гибкого шланга с полированной и химически нейтральной внутренней поверхностью), прозрачный твёрдый контейнер 12, гидрофобный воздушный фильтр 11, стерилизующий воздушный фильтр 13. Оператор запирает трубопровод 10 первым запирающим элементом 14 со стороны первого конца 101, а вторым запирающим элементом 15 со стороны второго свободного конца 102. Далее, оператор приводит пробоотборник 1 в рабочее состояние E₁, показанное на фиг.1, присоединяя первый конец 101 трубопровода 10 к биореактору 2 с помощью первого коннектора 17, а второй конец 102 трубопровода 10 к воздушному насосу 3 (в форме пустого стерильного шприца объёмом от 50 мл до 100 мл) с помощью второго коннектора 18. Потом, оператор создаёт, активируя воздушный насос 3 (то есть, воздействуя рукой на поршень шприца), в трубопроводе 10 predetermined разряжение. После этого, оператор разжимает первый запирающий элемент 14 и второй запирающий элемент 15: под действием predetermined разряжения водный раствор с культурой клеток устремляется из биореактора 2 в трубопровод 10 и далее в прозрачный твёрдый контейнер 12 в форме цилиндра (фиг. 5), вытянутого вдоль оси АВ трубопровода 10, который в зоне анализа содержит плоское (в плоскости перпендикулярной силе тяжести G на фиг. 4) расширение эллиптической формы (фиг. 4). Это расширение эллиптической формы сдержит узкую плоскую щель, вытянутую вдоль оси АВ трубопровода 10, как показано на фиг. 5.

Оператор заполняет пробой 1/3 от всего объёма прозрачного твёрдого контейнера 12. Далее, оператор вновь запирает трубопровод 10 первым запирающим элементом 14 со стороны первого конца 101, а вторым запирающим элементом 15 со стороны второго свободного конца 102. Потом оператор закрепляет заполненный на треть прозрачный твёрдый контейнер 12 на предметном столе оптического микроскопа с

помощью фиксатора 16 (в данном примере, с помощью двух резинок, расположенных по обе стороны от прозрачного твёрдого контейнера 12 вдоль оси АВ трубопровода 10). Затем оператор проводит визуальный анализ состояния клеточной культуры внутри прозрачного твёрдого контейнера 12 с помощью оптического микроскопа.

После окончания проведения анализа, оператор разжимает первый запирающий элемент 14 и второй запирающий элемент 15, а потом активируя воздушный насос 3 (то есть обратным ходом поршня шприца) клеточная суспензия с патогеном вносится из пробоотборника 1 обратно в биореактор 2. Далее, оператор вновь запирает трубопровод 10 первым запирающим элементом 14 со стороны первого конца 101, а вторым запирающим элементом 15 со стороны второго свободного конца 102. После этого переводит пробоотборник 1 в нерабочее состояние, отсоединяя первый конец 101 трубопровода 10 от биореактора 2 с помощью первого коннектора 17, а второй конец 102 трубопровода 10 от воздушного насоса 3 с помощью второго коннектора 18. В заключении, многократный пробоотборник 1 стерилизуется ионизирующим гамма-излучением для дальнейшего использования.

Основные преимущества пробоотборника 1, согласно изобретения, приведены ниже:

- минимизируется риск выброса инфекционного агента в окружающую среду и, в частности, на оператора, на измерительные приборы, в рабочее помещение, ибо во время любых манипуляций с пробой (отбор из биореактора 2/анализ пробы/возврат пробы в биореактор 2) изучаемая оператором культура клеток не контактирует со внешней средой. Таким образом, снижается риск заражения и, соответственно, улучшаются условия труда и безопасности всего рабочего персонала, обслуживающего биореактор 2 и, в частности, оператора, который производит рутинные операции по отбору проб, их анализу и последующему возврату в биореактор 2;

- минимизируется риск заражения собственно биореактора 2 в момент возврата пробы в биореактор 2 после её анализа оператором с помощью анализатора (например, с помощью оптического микроскопа с увеличением x5, x10, x20, и/или спектрофотометра), ибо даже во время проведения анализа пробы нет контакта заражённой культуры клеток (то есть инфекционного агента) с окружающей средой;
- минимизируется расход принадлежностей для каждодневного мониторинга состояния инфицированных клеток, уменьшается количество отходов при проведении рутинной работы по контролю за размножением патогенных микроорганизмов, например, вирусов, на культуре клеток, находящихся в питательной среде (водном растворе) в контролируемых условиях биореактора 2.

Формула изобретения

1. Пробоотборник (1), адаптированный в рабочем состоянии (E₁) для соединения с биореактором (2), наполненным водным раствором с культурой клеток, при этом пробоотборник (1) содержит:

- 5 • трубопровод (10), являющий:
- первый конец (101), адаптированный для соединения с портом (21) биореактора (2), предназначенным для отбора проб водного раствора с культурой клеток, и
 - второй свободный конец (102), противоположный первому
- 10 концу (101),

- гидрофобный воздушный фильтр (11), расположенный внутри трубопровода (10) между его первым концом (101) и его вторым свободным концом (102),

15 при этом, гидрофобный воздушный фильтр (11) адаптирован для свободного выхода воздуха из трубопровода (10) наружу через второй свободный конец (102), под действием перепада давления между первым концом (101) и вторым свободным концом (102), при заполнении трубопровода (10) пробоотборника (1) в рабочем состоянии (E₁) водным раствором с культурой клеток из биореактора

20 (2),

при этом гидрофобный воздушный фильтр (11) непроницаем для водного раствора с культурой клеток,

отличающийся тем, что пробоотборник (1) содержит прозрачный твёрдый контейнер (12), врезанный в трубопровод (10)

25 между первым концом (101) и гидрофобным воздушным фильтром (11), и **тем, что** прозрачный твёрдый контейнер (12) адаптирован для заполнения этим водным раствором с культурой клеток и для бесконтактного анализа этого водного раствора с культурой клеток с помощью анализатора (40).

2. Пробоотборник (1) по пункту 1, **отличающееся тем, что** прозрачный твёрдый контейнер (12) выполнен в виде кюветы из кварца, и **тем, что** эта кювета из кварца адаптирована для размещения в спектрофотометре.

5 3. Пробоотборник (1) по пункту 1 или 2, **отличающееся тем, что** прозрачный твёрдый контейнер (12) адаптирован для размещения на предметном столе оптического микроскопа.

4. Пробоотборник (1) по любому одному из пунктов от 1 до 3, **отличающееся тем, что** прозрачный твёрдый контейнер (12) содержит
10 зону анализа в форме плоской щели, вытянутой вдоль оси (AB) трубопровода (10), и **тем, что**, внутренняя толщина (α) этой плоской щели содержится в первом интервале от 1 мм до 4 мм.

5. Пробоотборник (1) по любому одному из пунктов от 1 до 4, **отличающееся тем, что** он адаптирован для одноразового применения.

15 6. Пробоотборник (1) по любому одному из пунктов от 1 до 5, **отличающееся тем, что** он адаптирован для стерилизации в автоклаве при температуре (T) не менее 120°C в течение не менее 1 часа.

7. Пробоотборник (1) по любому одному из пунктов от 1 до 6, **отличающееся тем, что** он адаптирован для стерилизации паром при
20 температуре (T), содержащейся во втором интервале от 120°C до 160°C в течение не менее 1 часа.

8. Пробоотборник (1) по любому одному из пунктов от 1 до 7, **отличающееся тем, что** он адаптирован для стерилизации ионизирующим гамма-излучением.

25 9. Пробоотборник (1) по любому одному из пунктов от 1 до 8, **отличающееся тем, что** второй свободный конец (102) адаптирован для соединения с воздушным насосом (3), и **тем, что** пробоотборник (1) в рабочем состоянии (E_1) адаптирован для работы при давлении (P) в трубопроводе (10), содержащемся в третьем интервале от 0,1 бар до 2,0
30 бар.

10. Пробоотборник (1) по любому одному из пунктов от 1 до 9, отличающееся тем, что он содержит стерилизующий воздушный фильтр (13), расположенный внутри трубопровода (10) между гидрофобным воздушным фильтром (11) и вторым свободным концом (102) трубопровода (10), и тем, что этот стерилизующий воздушный фильтр (13) адаптирован для стерилизации внешнего воздуха, нагнетаемого внутрь трубопровода (10) через второй свободный конец (102) воздушным насосом (3) при опустошении пробоотборника (1) обратно в биореактор (2) после бесконтактного анализа водного раствора с культурой клеток.

11. Пробоотборник (1) по пункту 10, отличающееся тем, что стерилизующий воздушный фильтр (13) имеет пористость (Ω), содержащуюся в четвёртом интервале от 0,1 микрометра до 0,2 микрометра.

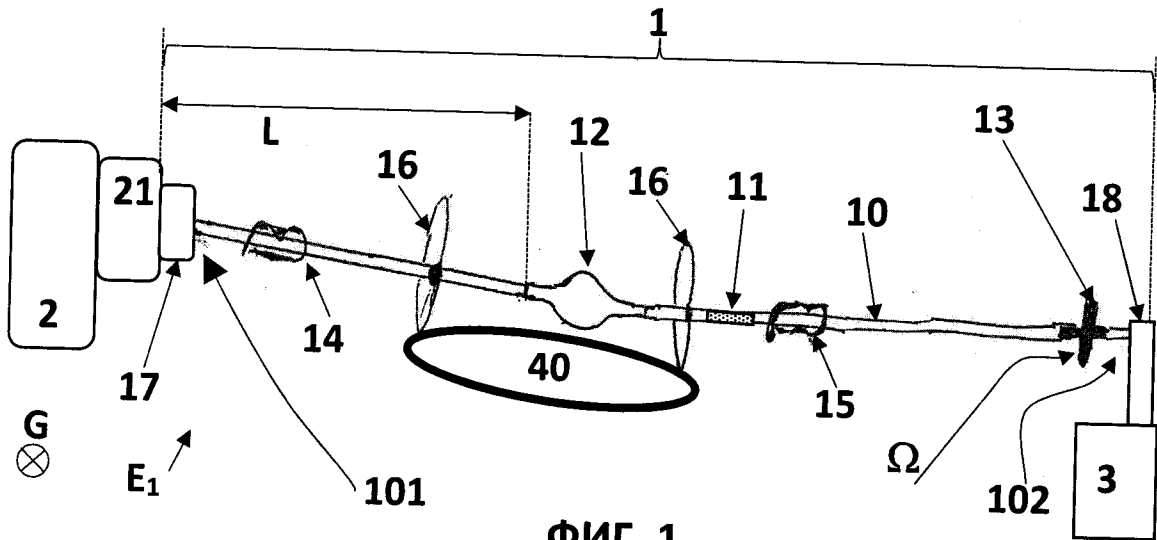
12. Пробоотборник (1) по любому одному из пунктов от 1 до 11, отличающееся тем, что он содержит первый запирающий элемент (14), расположенный между прозрачным твёрдым контейнером (12) и первым концом (101) трубопровода (10) и адаптированный для запирания трубопровода (10) со стороны первого конца (101) трубопровода (10).

13. Пробоотборник (1) по любому одному из пунктов от 1 до 12, отличающееся тем, что он содержит второй запирающий элемент (15), расположенный между гидрофобным воздушным фильтром (11) и вторым свободным концом трубопровода (102) и адаптированный для запирания трубопровода (10) со стороны второго свободного конца (102) трубопровода (10).

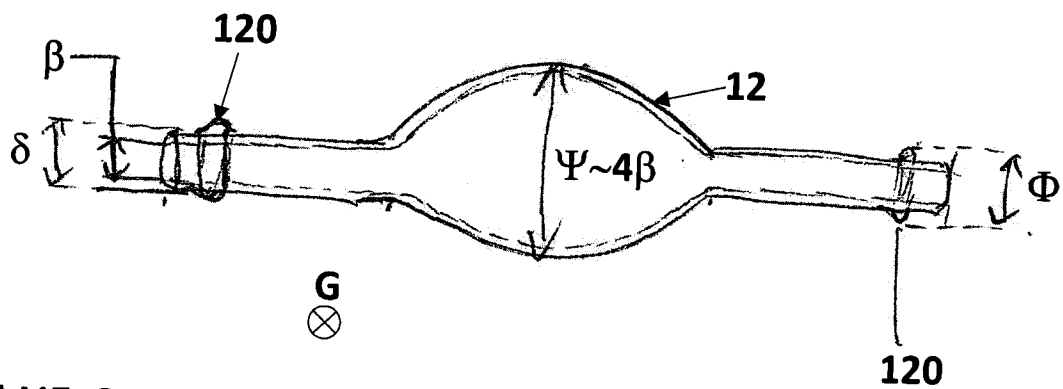
14. Пробоотборник (1) по любому одному из пунктов от 1 до 13, отличающееся тем, что он содержит фиксатор (16), связанный с прозрачным твёрдым контейнером (12) и адаптированный для закрепления прозрачного твёрдого контейнера (12) к анализатору (40) водного раствора с культурой клеток из биореактора (2).

15. Пробоотборник (1) по любому одному из пунктов от 1 до 14, отличающееся тем, что первый конец (101) трубопровода (10) адаптирован для соединения с помощью сварки с портом (21) биореактора (2), предназначенным для отбора проб водного раствора с культурой клеток.

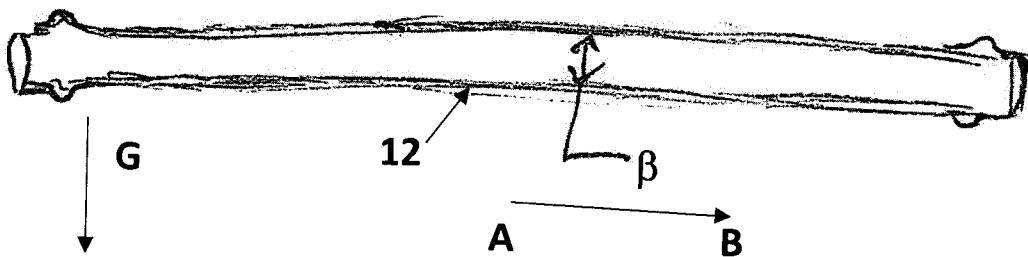
1/2



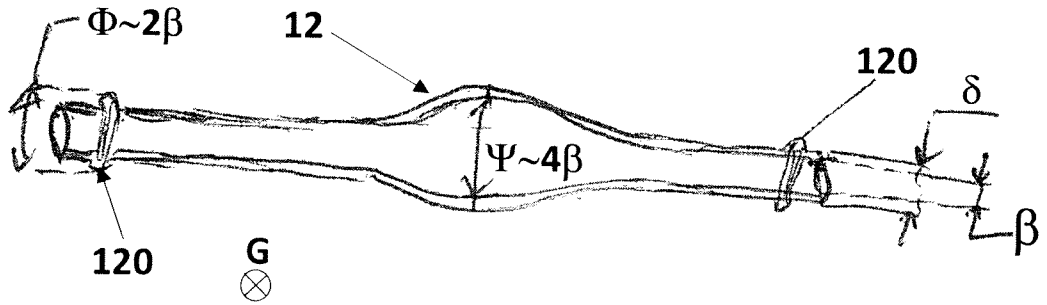
ФИГ. 1



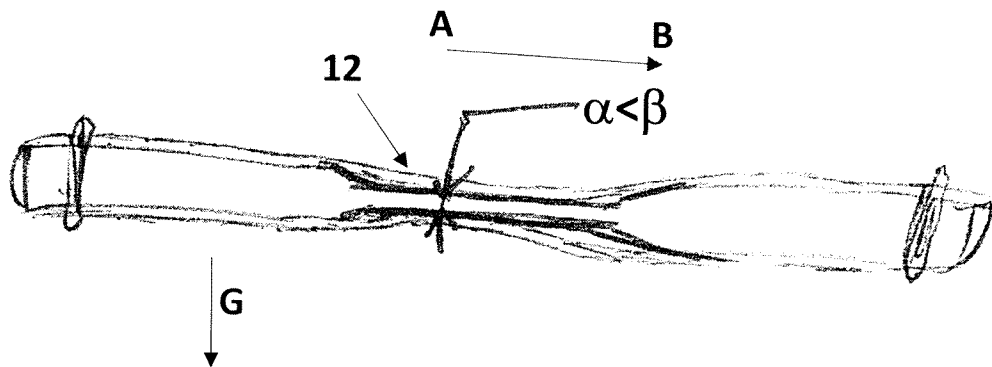
ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4



ФИГ. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2021/000511

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G01N 1/10 (2006.01) C12M 1/28 (2006.01) B01D 35/02 (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N 1/10, C12M 1/28, B01D 35/00-35/02 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSearch (RUPTO Internal), USPTO, PAJ, Espacenet, Information Retrieval System of FIPS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2021/0130763 A1 (BBI BIOTECH GMBH) 06.05.2021, paragraphs [0007]-[0010], [0013]-[0015], [0017], [0019]-[0020], [0046], [0079]-[0091], claims 1-15, fig.1	1-15
A	US 9068157 B2 (BRUECHER DANIEL) 30.06.2015, column 3 lines 23-58, column 4 lines 1-15, claims 1-4, fig.1-2	1-15
A	US 6032543 A (NOVASEPTUM AB) 07.03.2000, column 2 lines 20-51, column 3 lines 11-67, columns 4-8, column 9 lines 1-10, claims 1-14, fig. 5	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 December 2021 (11.12.2021)		Date of mailing of the international search report 23 December 2021 (23.12.2021)
Name and mailing address of the ISA/RU Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2021/000511

<p>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ <i>G01N 1/10 (2006.01)</i> <i>C12M 1/28 (2006.01)</i> <i>B01D 35/02 (2006.01)</i></p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>														
<p>B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации) G01N 1/10, C12M 1/28, B01D 35/00-35/02</p> <p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки</p> <p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины) PatSearch (RUPTO Internal), USPTO, PAJ, Espacenet, Information Retrieval System of FIPS</p>														
<p>C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория*</th> <th>Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th>Относится к пункту №</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>US 2021/0130763 A1 (BBI BIOTECH GMBH) 06.05.2021, параграфы [0007]-[0010], [0013]-[0015], [0017], [0019]-[0020], [0046], [0079]-[0091], п.п. формулы 1-15, фиг. 1</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 9068157 B2 (BRUECHER DANIEL) 30.06.2015, колонка 3 строки 23-58, колонка 4 строки 1-15, п.п. формулы 1-4, фиг.1-2</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 6032543 A (NOVASEPTUM AB) 07.03.2000, колонка 2 строки 20-51, колонка 3 строки 11-67, колонки 4-8, колонка 9 строки 1-10, п.п. формулы 1-14, фиг. 5</td> <td>1-15</td> </tr> </tbody> </table>			Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	A	US 2021/0130763 A1 (BBI BIOTECH GMBH) 06.05.2021, параграфы [0007]-[0010], [0013]-[0015], [0017], [0019]-[0020], [0046], [0079]-[0091], п.п. формулы 1-15, фиг. 1	1-15	A	US 9068157 B2 (BRUECHER DANIEL) 30.06.2015, колонка 3 строки 23-58, колонка 4 строки 1-15, п.п. формулы 1-4, фиг.1-2	1-15	A	US 6032543 A (NOVASEPTUM AB) 07.03.2000, колонка 2 строки 20-51, колонка 3 строки 11-67, колонки 4-8, колонка 9 строки 1-10, п.п. формулы 1-14, фиг. 5	1-15
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №												
A	US 2021/0130763 A1 (BBI BIOTECH GMBH) 06.05.2021, параграфы [0007]-[0010], [0013]-[0015], [0017], [0019]-[0020], [0046], [0079]-[0091], п.п. формулы 1-15, фиг. 1	1-15												
A	US 9068157 B2 (BRUECHER DANIEL) 30.06.2015, колонка 3 строки 23-58, колонка 4 строки 1-15, п.п. формулы 1-4, фиг.1-2	1-15												
A	US 6032543 A (NOVASEPTUM AB) 07.03.2000, колонка 2 строки 20-51, колонка 3 строки 11-67, колонки 4-8, колонка 9 строки 1-10, п.п. формулы 1-14, фиг. 5	1-15												
<p><input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы C. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p>														
<p>* Особые категории ссылок документов:</p> <table border="0"> <tr> <td>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</td> <td>“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</td> </tr> <tr> <td>“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке</td> <td>“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</td> </tr> <tr> <td>“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</td> <td>“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</td> </tr> <tr> <td>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</td> <td>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</td> </tr> <tr> <td>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</td> <td></td> </tr> </table>			“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение	“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности	“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста	“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	“&” документ, являющийся патентом-аналогом	“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.		“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета	
“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение													
“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности													
“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста													
“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	“&” документ, являющийся патентом-аналогом													
“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.														
“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета														
<p>Дата действительного завершения международного поиска 11 декабря 2021 (11.12.2021)</p>		<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске 23 декабря 2021 (23.12.2021)</p>												
<p>Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59, ГСП-3, Россия, 125993 Факс: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37</p>		<p>Уполномоченное лицо: Сони́на Л. Телефон № (495) 531 64 81</p>												