



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0083277
(43) 공개일자 2023년06월09일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61M 5/315 (2006.01) A61M 39/12 (2006.01)
A61M 39/20 (2006.01) A61M 5/28 (2006.01)
A61M 5/31 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61M 5/31511 (2013.01)
A61M 39/12 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7010783</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2021년10월08일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2023년03월29일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2021/071787</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2022/077026
국제공개일자 2022년04월14일</p> <p>(30) 우선권주장
63/089,335 2020년10월08일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
옥테인 바이오테크 인코포레이티드
캐나다, K7K 6Z1 온타리오 달톤 에비뉴 킹스턴 369</p> <p>론자 워커스빌 아이엔씨.
미합중국 21793 메릴랜드주, 워커스빌, 빅스 포드 로드 8830</p> <p>(72) 발명자
맥로비, 체이스
캐나다, K7K 6Z1 온타리오, 킹스턴, 달톤 에비뉴 369</p> <p>대니얼스, 라엘린
캐나다, K7K 6Z1 온타리오, 킹스턴, 달톤 에비뉴 369</p> <p>휴잇, 매튜
미국, 21793 메릴랜드, 워커스빌, 빅스 포드 로드 8830</p> <p>(74) 대리인
황이남</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 자동화 세포 공학 시스템을 위한 멸균 샘플링 방법 및 장치

(57) 요약

자동화 세포 공학 시스템으로부터 멸균 샘플링하기 위한 장치 및 방법이 제공된다. 멸균 샘플링 장치는 유체 또는 기타 물질을 멸균 샘플링 장치로 흡입 및 배출하는 동안 샘플 저장소의 멸균성을 유지하도록 구성된다. 본원에 제공된 방법은 멸균 샘플링 장치를 사용하여 자동화 세포 공학 시스템으로 및 자동화 세포 공학으로부터 유체 및 물질의 멸균 인출 및 멸균 주입을 달성한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61M 39/20 (2013.01)

A61M 5/28 (2013.01)

A61M 5/31566 (2013.01)

A61M 2005/3117 (2013.01)

A61M 2005/3121 (2013.01)

A61M 2205/7536 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

멸균 플런저 주사기에 있어서,

주사기 저장소를 규정하고 원위 단부에 인터커넥트를 갖고 근위 단부에 주사기 배럴 플랜지에 의해 둘러싸인 개구를 갖는 주사기 배럴;

주사기 플런저 로드 플랜지, 플런저 로드 및 저장소 면을 포함하는 주사기 플런저;

상기 저장소 명 위에 배치되고 상기 주사기 플런저가 상기 주사기 배럴 내에 안착될 때 상기 저장소 면과 상기 주사기 저장소 사이에 밀봉부를 제공하도록 구성된 개스킷; 및

상기 주사기 배럴에 고정되고 주사기 플런저 밀봉부를 제공하도록 구성된 주사기 플런저 밀봉 장치를 포함하는, 멸균 플런저 주사기.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 주사기 플런저 밀봉 장치는 상기 주사기 배럴의 근위 부분에 고정되는, 멸균 플런저 주사기.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 주사기 플런저 밀봉 장치는 상기 주사기 배럴 플랜지에 고정되는, 멸균 플런저 주사기.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 주사기 플런저 밀봉 장치는 접착제, 열 본딩, 화학 본딩 또는 소닉 용접을 통해 고정되는, 멸균 플런저 주사기.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 주사기 플런저 밀봉 장치는 클램핑을 통해 탈착 가능하게 고정되는, 멸균 플런저 주사기.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 주사기 플런저 밀봉 장치는 복수의 아코디언 접힘부를 포함하는, 멸균 플런저 주사기.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 주사기 플런저 밀봉 장치는 상기 주사기 저장소의 상기 근위 단부에서 상기 개구를 밀봉하는, 멸균 플런저 주사기.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 주사기 플런저 밀봉부는 실질적으로 유밀(fluid-tight)한, 멸균 플런저 주사기.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 주사기 플런저 밀봉부는 실질적으로 기밀(gas-tight)한, 멸균 플런저 주사기.

청구항 10

자동화 세포 공학 시스템으로부터 멸균 샘플링하는 방법으로서, 상기 방법은,

주사기 배럴, 주사기 플런저 및 주사기 플런저 밀봉부를 제공하는 주사기 플런저 밀봉 장치를 포함하는 멸균 플런저 주사기를 제공하는 단계;

상기 멸균 플런저 주사기를 상기 자동화 세포 공학 시스템에 연결하는 단계; 및

상기 멸균 플런저 주사기로 상기 자동화 세포 공학 시스템으로부터 생물학적 샘플을 인출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 주사기 배럴은 원위 단부에 인터커넥트를 갖고 근위 단부에 주사기 배럴 플랜지에 의해 둘러싸인 개구를 갖는 주사기 저장소를 규정하고, 상기 주사기 플런저는 주사기 플런저 로드 플랜지, 플런저 로드, 저장소 면 및 상기 저장소 면 위에 배치되고 상기 주사기 플런저가 상기 주사기 배럴 내에 안착될 때 상기 저장소 면과 상기 주사기 저장소 사이에 밀봉부를 제공하도록 구성된 개스킷을 포함하며, 상기 주사기 플런저 밀봉 장치는 상기 주사기 배럴에 고정되고 상기 주사기 플런저 밀봉부를 제공하도록 구성된, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 주사기 플런저 밀봉 장치는 상기 주사기 저장소의 상기 근위 단부에서 상기 개구를 밀봉하는, 방법.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 멸균 플런저 주사기를 상기 자동화 세포 공학 시스템에 연결하기 전에, 상기 멸균 플런저 주사기에 기체의 일부를 도입하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 14

제10항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 주사기 플런저 밀봉부는 상기 주사기 저장소의 내부의 멸균성을 유지하는, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 주사기 저장소의 상기 내부의 멸균성을 유지하는 것은 상기 멸균 플런저 주사기가 작동될 때 상기 주사기 저장소의 오염을 방지하는, 방법.

청구항 16

제10항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물학적 샘플을 인출한 후 상기 자동화 세포 공학 시스템 내 공급 라인을 청소하기 위해 기체의 일부를 주입하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 17

제10항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물학적 샘플을 인출하기 전에 상기 자동화 세포 공학 시스템 내 공급 라인을 청소하기 위해 기체의 일부를 주입하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 18

제10항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물학적 샘플을 인출하기 전에 상기 자동화 세포 공학 시스템 내에서 혼합되도록 상기 멸균 플런저 주사기를 펌핑하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 멸균 플런저 주사기를 펌핑하는 단계는,

상기 자동화 세포 공학 시스템으로부터 상기 멸균 플런저 주사기로 혼합 샘플을 인출하는 단계; 및

상기 혼합 샘플을 상기 자동화 세포 공학 시스템으로 반환하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 20

자동화 세포 공학 시스템으로부터 멸균 샘플링하는 방법으로서, 상기 방법은,

샘플 저장소를 규정하는 샘플 챔버, 충전 장치 및 멸균 밀봉 장치를 포함하는 멸균 샘플링 장치를 제공하는 단계;

상기 멸균 샘플링 장치를 상기 자동화 세포 공학 시스템의 카세트에 연결하는 단계; 및

상기 충전 장치를 통해 상기 자동화 세포 공학 시스템으로부터 생물학적 샘플을 인출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 멸균 샘플링 장치를 상기 카세트에 연결하기 전에, 상기 멸균 샘플링 장치에 기체의 일부를 도입하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 멸균 밀봉 장치를 통해 상기 생물학적 샘플을 인출하는 동안 상기 샘플 저장소 내부의 멸균성을 유지하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 샘플 저장소 내부의 멸균성을 유지하는 것은 상기 멸균 샘플링 장치가 작동될 때 상기 샘플 저장소의 오염을 방지하는, 방법.

청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물학적 샘플을 인출한 후 상기 자동화 세포 공학 시스템 내 공급 라인을 청소하기 위해 기체의 일부를 주입하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 25

제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생물학적 샘플을 인출하기 전에 상기 자동화 세포 공학 시스템 내 공급 라인을 청소하기 위해 기체의 일부를 주입하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 26

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 충전 장치를 통해 상기 생물학적 샘플을 인출하기 전에 상기 자동화 세포 공학 시스템 내에서 혼합되도록 하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 혼합은,

상기 자동화 세포 공학 시스템으로부터 상기 샘플 저장소로 혼합 샘플을 인출하는 단계; 및

상기 혼합 샘플을 상기 자동화 세포 공학 시스템으로 반환하는 단계에 의해 유발되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시는 자동화 세포 공학 시스템의 사용에 관한 것이다. 특히, 본 개시는 자동화 세포 공학 시스템 및 기타 멸균 환경으로부터 멸균 샘플링을 제공하는 방법 및 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 첨단 세포 치료제의 임상 적용 가속화에 대한 기대가 커지면서, 이러한 치료제가 전 세계 환자에게 혜택을 줄

수 있는 기본 제조 전략에 더 많은 관심이 쏠리고 있다.

[0003] 세포 치료를 위한 세포 생산에는 환자별 제품으로 인해 상당한 수작업이 필요할 수 있다. 한 가지 예에서, CAR T 세포 배양의 자동화는 세포 활성화, 형질 도입 및 확장을 포함한 여러 민감한 단위 작업으로 인해 특히 어렵다.

[0004] 상업적 제조 플랫폼으로의 세포 활성화, 형질 도입 및 확장의 통합은 이러한 중요한 면역 요법을 광범위한 환자 집단으로 변환하는 데 중요하다. 이러한 생명을 구하는 치료법이 전 세계 환자 집단에 적용되려면, 개인화된 의료를 지원하기 위해 제조 기술의 변화가 구현되어야 한다. 자동화의 이점은 이전에 설명되었다. 이러한 이점에는 자동화 사용과 관련된 인건비 절감뿐만 아니라, 제품 일관성 개선, 림 분류 감소, 클린룸 공간 감소, 혼란 복잡성 감소, 그리고 확장 및 물류 추적 개선이 포함된다.

[0005] 자동화의 이점은 적절한 멸균 공정 제어 없이는 완전히 실현되지 않을 수 있다. 본 출원은 자동화 세포 공학 시스템과 관련된 작업 동안 멸균성(sterility)을 유지하기 위한 솔루션을 제공한다. 본원에 제공된 솔루션은 모든 유형의 멸균 시스템을 포함하는 작업 중에 멸균성을 유지하는 데 더 적합하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0006] 실시예들에서, 멸균 플런저 주사기가 제공된다. 멸균 플런저 주사기는 주사기 저장소를 규정하고 원위 단부에 인터커넥트를 갖고 근위 단부에 주사기 배럴 플랜지에 의해 둘러싸인 개구를 갖는 주사기 배럴; 주사기 플런저 로드 플랜지, 플런저 로드 및 저장소 면을 포함하는 주사기 플런저; 저장소 면 위에 배치되고 주사기 플런저가 주사기 배럴 내에 안착될 때 저장소 면과 주사기 저장소 사이에 밀봉부를 제공하도록 구성된 개스킷; 및 주사기 배럴에 고정되고 주사기 플런저 밀봉부를 제공하도록 구성된 주사기 플런저 밀봉 장치를 포함한다.

[0007] 추가 실시예들에서, 자동화 세포 공학 시스템으로부터 멸균 샘플링하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 주사기 배럴, 주사기 플런저 및 주사기 플런저 밀봉부를 제공하는 주사기 플런저 밀봉 장치를 포함하는 멸균 플런저 주사기를 제공하는 단계; 멸균 플런저 주사기를 자동화 세포 공학 시스템에 연결하는 단계; 및 멸균 플런저 주사기로 자동화 세포 공학 시스템으로부터 생물학적 샘플을 인출하는 단계를 포함한다.

[0008] 추가 실시예들에서, 자동화 세포 공학 시스템으로부터 멸균 샘플링하는 방법이 제공된다. 상기 방법은 샘플 저장소, 샘플 챔버, 충전 장치 및 멸균 밀봉 장치를 포함하는 멸균 샘플링 장치를 제공하는 단계; 멸균 샘플링 장치를 자동화 세포 공학 시스템에 연결하는 단계; 및 충전 장치를 통해 자동화 세포 공학 시스템으로부터 생물학적 샘플을 인출하는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0009] 도 1은 세포 배양을 위한 일반 제조 공정을 도시한다.
- 도 2는 본원의 실시예들에 설명된 바와 같은 예시적인 세포 공학 시스템을 포함하는 실험실 공간을 도시한다.
- 도 3은 본원의 실시예들에 설명된 바와 같은 세포 공학 시스템에서 수행될 수 있는 세포 배양 생산 공정을 도시한다.
- 도 4a-4c는 자동화 세포 공학 시스템의 개요를 도시한다. 도 4a는 폐쇄형 구성의 자동화 세포 공학 시스템을 도시한다. 도 4b는 자동화 세포 공학 시스템에 삽입될 수 있는 카세트를 도시한다. 도 4c는 개방형 구성의 자동화 세포 공학 시스템을 도시한다.
- 도 4d-4e는 자동화 세포 공학 시스템에서 활용되는 세포 배양 챔버의 위치와 방향을 도시한다.
- 도 4f는 자동화 세포 공학 시스템에서 사용되는 세포 배양 챔버의 보다 상세한 도면을 도시한다.
- 도 4g는 자동화 세포 공학 시스템의 공정 흐름 범례를 도시한다.
- 도 5a-5e는 본원의 실시예들에 설명된 바와 같은 자동화 세포 공학 시스템의 또 다른 구성을 도시한다. 도 5a는

자동화 세포 공학 시스템에 적재될 수 있는 일회용 카세트를 도시한다. 도 5b는 개방형 구성의 자동화 세포 공학 시스템을 도시한다. 도 5c는 자동화 세포 공학 시스템에 적재되는 카세트를 도시한다. 도 5d는 폐쇄형 구성의 자동화 세포 공학 시스템을 도시한다. 도 5e는 자동화 세포 공학 시스템과 함께 사용하기 위한 카세트의 상세도를 도시한다.

도 6은 카세트로부터 샘플링하기 위한 주사기 및 백의 사용을 도시한다.

도 7은 본 발명의 실시예들과 일치하는 멸균 샘플링 장치를 예시한다.

도 8a-8b는 본 발명의 실시예들과 일치하는 멸균 샘플링 장치를 예시한다.

도 9a-9c는 본 실시예들과 일치하는 추가 멸균 샘플링 장치를 예시한다.

도 10은 본 발명의 실시예들과 일치하는 추가 멸균 샘플링 장치를 예시한다.

도 11a-11e는 본 실시예들과 일치하는 멸균 샘플링 장치를 예시한다.

도 12는 본 발명의 실시예들에 따른 멸균 샘플링 공정을 예시하는 흐름도이다.

도 13a-13i는 본 발명의 실시예들과 일치하는 멸균 샘플링 공정의 일 예를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0010] 본 개시는 자동화 세포 공학 시스템과 함께 멸균 공정을 유지하는 시스템 및 방법을 제공한다. 자동화 세포 공학 시스템은 생물학적 물질(예: 단백질, 펩티드, 항체, 항체 단편 등)뿐만 아니라, 다양한 공학 세포 및 조직의 생산을 위한 강력한 툴을 제공한다. 본원에 설명된 자동화 세포 공학 시스템의 이점 중 하나는 멸균 자체 완비(self-contained) 모듈을 사용하는 것이다. 이러한 모듈은 높은 수준의 클린룸에서 이러한 공정을 수행할 필요 없이 세포 처리를 위한 멸균 환경을 만든다. 자동화 세포 공학 시스템이 비멸균 환경에서 작동되는 경우, 작업자가 이러한 시스템과 상호작용하는 동안 멸균성을 유지하기 위한 조치를 취해야 한다.
- [0011] 본원에 제공된 방법 및 장치는 자동화 세포 공학 시스템에서 멸균 샘플링을 용이하게 하므로 자동화 세포 공학 시스템에서 샘플, 예를 들어, 세포 배양, 생물학적 물질 샘플, 시약 샘플 및 임의의 기타 유체 또는 물질 샘플의 제거 및 재삽입을 허용한다.
- [0012] 본원의 실시예들과 일치하는 하나의 자동화 세포 공학 시스템은 Cocoon™ 플랫폼이며, 그 양태는 아래에서 더 자세히 설명된다. Cocoon™ 플랫폼은 2017년 9월 1일에 출원된 미국 특허 출원 번호 제16/119,618호에 더 자세히 설명되어 있으며, 그 내용은 그 전체가 본원에 참조로 통합된다. 본원에 개시된 멸균 샘플링 장치 및 방법과 함께 사용될 수 있는 특정 시스템 또는 자동화 세포 공학 시스템에 대해 본원에 제공된 설명은 단지 예일 뿐이다. 본원에 개시된 멸균 샘플링 장치 및 방법은 추가 시스템, 예를 들어 ADVA_X3®(Adva Biotechnology) 및 CLINIMACS PRODIGY®(Miltenyi Biotech)에 적용될 수 있다. 특히, 본원에 개시된 멸균 샘플링 장치 및 방법은 샘플과 시스템 둘 모두의 멸균성을 유지하면서 샘플이 인출되도록 하는 모든 멸균 시스템에 적절하게 적용될 수 있다. 또한, 본원에 개시된 멸균 샘플링 장치 및 방법은 비멸균 환경에서 위치된 임의의 멸균 시스템에 적합하게 적용될 수 있다.
- [0013] 본원에 설명된 바와 같이, 자동화된 제조의 설치 및 포괄적인 검증은 조작된 세포 및 조직의 생산에 대한 물류 및 운영 문제에 대한 솔루션을 제공한다. 생산 공정에 자동화를 도입하는 중요한 접근 방식은 작업자가 "단위 작업"이라고 하는 생산 물질에 물리적, 생물학적 또는 화학적 변화를 적용하는 주요 모듈식 단계를 식별하는 것이다. 세포 제조의 경우, 세포 분리, 유전자 조작, 증식, 세척, 농축 및 세포 수확과 같은 단계가 포함된다. 제조업체는 종종 로컬 공정 병목 현상을 자동화 도입을 위한 즉각적인 기회로 식별한다. 이는 개별 공정 단계에 초점을 맞추는 경향이 있는 대부분의 상업적으로 이용 가능한 생물반응기의 기술적 운영 스펙트럼에 반영된다. 세포 제조(멸균 유지에서 샘플 추적까지)의 공정 문제는 불가피한 공정 가변성을 개선하면서 일관된 세포 출력을 생성하는 종단간(end-to-end) 자동화에 의해 본원에서 해결된다. 본원에 설명된 방법은 또한 단순화를 제공하며, 관련 전자 기록은 GMP 표준을 준수하는 데 도움이 된다.
- [0014] 암 면역요법을 위한 변형된 자가 조직 T 세포를 포함하여 다양한 세포 배양의 임상 개발의 최근 급속한 발전으로 관련 변환 및 확장/축소 영향에 대한 계획이 수립되었다.
- [0015] 특정 세포 배양 성장 프로토콜은 세포 제조에 따라 다를 수 있지만, 일반화된 세포 배양 생산 공정이 도 1에 예

시되어 있다(자가 조직 T 세포의 생산 포함). 도 1은 예를 들어, 환자 혈액 샘플의 초기 처리부터 자가 조직 T 세포 치료법을 위한 출력 세포의 조직화에 이르는 세포의 제제에 이르기까지의 단위 작업을 설명한다.

- [0016] 본원에 설명된 바와 같이, 세포 제조 자동화를 달성하기 위해, 본원에 설명된 샘플링 방법은 각 전환 지점에서 세포의 상태를 이해하고 외부 분석 장비를 사용하여 특정 단위 작업에 의해 영향을 받는 방식을 제공한다. 환자별 치료법을 위한 마이크로랏(micro-lot) 생산은 자동화 가능성에 영향을 미치는 주요 공정 민감도를 존중해야 한다. 본원에 설명된 자동화는 다양한 공정 단계를 성공적으로 포함한다.
- [0017] 단일 올인원 시스템은 값비싼 GMP 클린룸에서 필요한 공간을 최소화하기 위해 훨씬 더 큰 공간 효율성을 제공할 수 있다. 예를 들어, 도 2에 도시된 바와 같이, 완전히 통합된 자동화 시스템은 값비싼 GMP 클린룸 공간을 줄이기 위해 필요한 공간을 최대화하도록 설계되었다. 도 2는 예를 들어, 표준 실험실 공간에서 실행되는 96개의 환자별 종단간 장치를 도시한다.
- [0018] 본원에 설명된 바와 같이, 실시예들에서, 제공된 방법은 COCOON 플랫폼(Octane Biotech(킹스톤, 온타리오주))을 활용하며, 이는 단일 턴키 플랫폼에서 여러 단위 작업을 통합한다(예를 들어, 개시 내용 전체가 본원에 참조로서 통합된, 미국 공개 특허 출원 번호 제2019/0169572호 참조). 그러나 Miltenyi Biotech, Inc.의 PRODIGY, General Electric Healthcare의 XURI 및 SEFIA, 그리고 Atvio Biotech Ltd.의 시스템과 같은 상업적으로 이용 가능한 것들을 포함하여, 그 실시예들에 따라 기타 완전 또는 부분 자동화 세포 배양 장치가 사용될 수 있다. 본원에 설명된 멸균 샘플링 장치 및 방법은 위에 나열된 각각의 장치 및 임의의 다른 상용 장치로 수행되는 멸균 샘플링 작업에 적합할 수 있다.
- [0019] 본원에 설명된 방법은 완전히 통합된 폐쇄 자동화 시스템(도 3)에서 CAR T 세포의 생산(활성화, 바이러스 형질 도입 및 확장, 농축 및 세척 포함)과 함께 사용될 수 있다.
- [0020] 일부 실시예들에서, 본원에 설명된 방법은 세포 배양의 활성화, 형질 도입, 확장, 농축 및 수확 단계를 수행하기 위한 지침을 적절하게 갖는 기능적으로 밀폐된 자동화 세포 공학 시스템(600)(도 4a, 4b 참조)과 관련하여 수행된다. 세포 공학 시스템(전반에 걸쳐 자동화 세포 공학 시스템이라고도 함)은 세포 배양의 자동화된 생산을 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이, "세포 배양"은 개별 세포뿐만 아니라, 다수의 세포 또는 조직 구조로 형성될 수 있는 세포를 포함하는 임의의 적합한 세포 유형을 지칭한다. 예시적인 세포 배양에는 혈액 세포, 피부 세포, 근육 세포, 골 세포, 다양한 조직 및 기관의 세포 등이 포함된다. 실시예들에서, 본원에 설명된 바와 같은 CAR T 세포를 포함하는 유전적으로 변형된 면역 세포가 생산될 수 있다. 예시적인 자동화 세포 공학 시스템은 전반에 걸쳐 COCOON 또는 COCOON 시스템이라고도 한다.
- [0021] 예를 들어, 사용자는 세포 배양 및 시약(예를 들어, 활성화 시약, 벡터, 세포 배양 배지, 영양분, 선택 시약 등) 및 세포 생산을 위한 파라미터(예를 들어, 시작 세포 수, 배지 유형, 활성화 시약 유형, 벡터 유형, 생산될 세포 수 또는 용량 등)로 미리 채워진 세포 공학 시스템을 제공할 수 있으며, 세포 공학 시스템은 사용자의 추가 입력 없이 CAR T 세포를 포함하여 유전적으로 변형된 면역 세포 배양을 포함한 공학 세포 배양을 생산하는 방법을 수행할 수 있다. 자동화된 생산 공정의 끝에서, 세포 공학 시스템은 생산된 세포를 수집하기 위해 사용자에게 경고(예를 들어, 경고 메시지를 재생하거나 모바일 앱 경고를 전송함으로써)할 수 있다. 일부 실시예들에서, 기능적으로 밀폐된 세포 공학 시스템에는 멸균 세포 배양 챔버가 포함된다. 기능적으로 밀폐된 시스템은 자체 완비식이지만 기체 교환 수단, 예를 들어 소수성 필터 및 기체 투과성 튜브를 포함할 수 있는 시스템을 지칭한다. 일부 실시예들에서, 기능적으로 밀폐된 세포 공학 시스템은 비멸균 환경에 대한 세포 배양의 노출을 줄임으로써 세포 배양의 오염을 최소화한다. 추가 실시예들에서, 기능적으로 밀폐된 세포 공학 시스템은 사용자의 세포 핸들링을 줄임으로써 세포 배양의 오염을 최소화한다.
- [0022] 본원에 설명된 바와 같이, 세포 공학 시스템은 카세트(cassette)(602)를 적절하게 포함한다(도 4b 참조). 본원에 사용된 바와 같이, "카세트"는 본원에 설명된 방법의 다양한 요소를 수행하기 위한 하나 이상의 챔버를 포함하는 세포 공학 시스템의 거의 독립적이고 제거 가능하고 교체 가능한 요소를 말하며, 적합하게는 세포 배지, 활성화 시약, 벡터 등 중 하나 이상도 포함한다. 카세트에는 플렉서블 백, 단단한 용기 또는 기타 구성 요소가 포함될 수 있다. 일부 양태에서, 카세트는 일회용(single-use)으로 구성될 수 있다.
- [0023] 도 4b는 본 발명의 실시예들에 따른 카세트(602)의 일 실시예를 도시한다. 실시예들에서, 카세트(602)는 세포 배양 배지의 저장소에 적합한 저온 챔버(604), 뿐만 아니라 면역 세포 배양의 활성화, 형질 도입 및/또는 확장을 수행하기에 적합한 고온 챔버(606)를 포함한다. 적합하게는, 고온 챔버(606)는 열 장벽(1092)(도 5b 참조)에 의해 저온 챔버(604)로부터 분리된다. 본원에 사용된 바와 같이, "저온 챔버"는 냉장 온도에서 세포 배지 등의

유지를 위해 적합하게는 실온 미만, 보다 적합하게는 약 2℃ 내지 약 8℃로 유지되는 챔버를 지칭한다. 저온 챔버는 약 1L, 약 2L, 약 3L, 약 4L 또는 약 5L의 유체를 포함하는 배지용 백(bag) 또는 기타 홀더(holder)를 포함할 수 있다. 추가 배지 백 또는 기타 유체 소스는 외부에서 카세트에 연결될 수 있으며 액세스 포트, 예를 들어 폐쇄형 Luer 피팅, 용접 튜브 등을 통해 카세트에 연결될 수 있다.

[0024] 본원에 사용된 바와 같이, "고온 챔버"는 실온보다 적절하게 유지되고, 세포 증식 및 성장을 가능하게 하는 온도, 즉 약 35-39℃ 사이, 보다 적절하게는 약 37℃에서 더욱 적절하게 유지되는 챔버를 지칭한다.

[0025] 실시예들에서, 고온 챔버(606)는 적합하게는 도 4d 및 4e에 도시된 바와 같이, 세포 배양 챔버(610)(전반에 걸쳐 증식 챔버 또는 세포 증식 챔버라고도 함)를 포함한다.

[0026] 카세트는, 일부 양태에서, 세포 배양 챔버에 연결된 하나 이상의 유체 경로를 더 포함할 수 있으며, 유체 경로는 세포 배양 챔버 내의 세포를 방해하지 않고 재순환, 노폐물 제거 및 균질한 기체 교환 및 세포 배양 챔버로의 영양분 분배를 제공한다. 카세트(602)는 또한 본원에 설명된 바와 같이 카세트를 통해 유체를 구동하기 위한 연동 펌프를 포함하는 하나 이상의 펌프(605), 뿐만 아니라 다양한 유체 경로를 통한 흐름을 제어하기 위한 하나 이상의 밸브(607)를 더 포함한다.

[0027] 예시적인 실시예들에서, 도 4d에 도시된 바와 같이, 세포 배양 챔버(610)는 쉽게 구부러지거나 휘지 않는 편평하고 플렉서블하지 않은 챔버(즉, 플라스틱과 같은 실질적으로 플렉서블하지 않은 물질로 제조됨)이다. 플렉서블하지 않은 챔버를 사용하면 세포가 실질적으로 방해받지 않은 상태로 유지되도록 할 수 있다. 도 4e에 도시된 바와 같이, 세포 배양 챔버(610)는 세포 배양이 세포 배양 챔버의 바닥(612)에 걸쳐 퍼질 수 있도록 배향된다. 도 4e에 도시된 바와 같이, 세포 배양 챔버(610)는 바닥 또는 테이블과 평행한 위치에 적절하게 유지되어, 세포 배양을 방해받지 않은 상태로 유지하여 세포 배양이 세포 배양 챔버의 바닥(612)의 넓은 영역에 걸쳐 퍼지도록 한다. 실시예들에서, 세포 배양 챔버는 일정한 충전 및 배수를 용이하게 하기 위해 워프(warp)와 같은 특징을 포함할 수 있다. 실시예들에서, 세포 배양 챔버(610)의 전체 두께(즉, 챔버 높이(642))는 약 0.5cm 내지 약 5cm 정도로 낮다. 본원에 설명된 바와 같이, 예시적인 실시예들에서 카세트는 세포 배양, 배양 배지, 활성화 시약 및/또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 벡터 중 하나 이상으로 미리 채워진다. 추가 실시예들에서, 이러한 다양한 요소는 적합한 주입 포트 등을 통해 나중에 추가될 수 있다.

[0028] 본원에 설명된 바와 같이, 실시예들에서, 카세트는 적합하게는 pH 센서, 포도당 센서, 용존 산소 센서, 이산화탄소 센서, 젖산 센서/모니터 및/또는 광학 밀도 센서 중 하나 이상을 더 포함한다. 카세트는 또한 하나 이상의 샘플링 포트 및/또는 주입 포트를 포함할 수 있다. 이러한 샘플링 포트 및 주입 포트(1094)의 예는 도 5a에 예시되며, 카트리지를 전기천공 유닛 또는 추가 배지 소스와 같은 외부 장치에 연결하기 위한 액세스 포트를 포함할 수 있다. 도 5a는 또한 세포 입력부(1095), 세포 배지를 따뜻하게 하는 데 사용될 수 있는 시약 워밍(warming) 백(1096), 뿐만 아니라 예를 들어 세포 배지, 벡터, 영양분 및 노폐물 등을 포함하는, 배양 배지에 사용하기 위한 다양한 구성 요소를 지탱하는 배양 영역(1107)의 위치를 도시한다.

[0029] 도 5b는 카세트(602)가 제거된 COCOON 세포 공학 시스템을 도시한다. 도 5b에는 기체 제어 밀봉부(1020), 워밍 구역(1021), 액추에이터(1022), 세포 공학 시스템을 필요에 따라 흔들거나 기울이기 위한 피벗(pivot)(1023), 및 저온 챔버(604)를 지탱하기 위한 저온 구역(1024)을 포함하는, 세포 공학 시스템의 컴포넌트들이 보인다. 또한 예시적인 사용자 인터페이스(1030)가 도시되며, 이는 1차원 및 2차원 코드, 예를 들어 바코드 및 QR 코드에 대한 판독기와, 터치 패드 또는 기타 유사한 장치에 의한 입력을 사용하여 수신하는 기능을 포함할 수 있다. 사용자 인터페이스(1030)는 바코드 판독기, QR 코드 판독기, 무선 주파수 ID 인터로게이터 또는 기타 컴포넌트 식별 센서와 같은 컴포넌트 식별 센서를 더 포함할 수 있다. 일부 양태들에서, 카세트(602)는 바코드와 같은 제1 식별 컴포넌트를 포함할 수 있고, 사용자 인터페이스(1030)는 제1 식별 컴포넌트를 판독 및 식하도록 구성된 판독기를 포함할 수 있다. 도 5e는 추가 세포 배양 부피가 요구될 때 사용될 수 있는 2차 챔버(1150)의 위치를 포함하는 카세트(602)의 추가 상세도, 뿐만 아니라 본원에서 생산된 바와 같은 최종 세포 배양을 회수하는 데 사용될 수 있는 수확 챔버(1152)를 도시한다.

[0030] 예시적인 실시예들에서, 도 4f에 도시된 바와 같이, 세포 배양 챔버(610)는 세포 배양 챔버로부터 및/또는 재순환 포트로서 기포의 제거를 허용하도록 구성된 원위 포트(620); 재순환 입구 포트로서 기능하도록 구성된 중간 포트(622); 및 세포 제거를 위한 배출 포트로서 기능하도록 구성된 근위 포트(624) 중 적어도 하나를 더 포함한다.

[0031] 또한 추가 실시예들에서, 면역 세포 배양을 수용하도록 구성된 챔버 부피를 갖는 면역 세포 배양의 활성화, 형질 도입 및/또는 확장을 수행하기 위한 세포 배양 챔버(610) 및 면역 세포 배양을 수용하지 않고 배지 및 기타

작동 유체를 위한 추가 부피를 제공함으로써 세포 배양 챔버의 작업 부피를 증가시키기 위한 위성 부피(630)(즉, 위성 부피는 어떠한 세포도 포함하지 않음)을 포함한, 자동화 세포 공학 시스템(600)에서 사용하기 위한 카세트(602)가 본원에서 제공된다.

- [0032] 도 4g는 세포 배양 챔버(610)와 위성 부피(630) 사이의 연결을 예시하는 개략도를 도시한다. 또한 도 4g에는 다양한 센서(예를 들어, pH 센서(650), 용존 산소 센서(651)), 뿐만 아니라 샘플링/샘플 포트(652) 및 다양한 밸브(제어 밸브(653), 바이패스 체크 밸브(654)), 뿐만 아니라 적합하게는 컴포넌트들을 연결하는 실리콘 기반 또는 기타 튜브 컴포넌트를 포함한 하나 이상의 유체 경로(640)의 위치가 예시된다. 본원에 설명된 바와 같이, 실리콘 기반 튜브 컴포넌트를 사용하면 튜브 컴포넌트를 통해 산소를 공급하여 세포 배양을 위한 기체 전달 및 최적의 산소 공급을 용이하게 할 수 있다. 또한 도 4g에는 펌프 튜브(657) 및 백/밸브 모듈(658)과 함께, 카세트의 유로에서 하나 이상의 소수성 필터(655) 또는 친수성 필터(656)를 사용하는 것이 도시된다.
- [0033] 추가 실시예들에서, 도 4g에 도시된 바와 같이, 카세트(602)는 적합하게는 필요에 따라 추가 배지 등을 보유하기 위한 직교류 저장소(632)를 더 포함한다. 적합하게는, 직교류 저장소는 약 0.50ml와 약 300ml 사이, 보다 적합하게는 약 100ml와 약 150ml 사이의 부피를 갖는다.
- [0034] 일부 실시예들에서, 세포 공학 시스템은 다수의 챔버를 포함한다. 추가 실시예들에서, 본원에 설명된 세포에 대한 방법의 활성화, 형질 도입, 확장, 농축 및 수확 단계 각각은 세포 공학 시스템의 복수의 챔버 중 상이한 챔버에서 수행된다. 일부 실시예들에서, 세포는 한 챔버에서 다른 챔버로 이동하는 동안 실질적으로 방해 받지 않는다. 다른 실시예들에서, 방법의 단계는 세포 공학 시스템의 동일한 챔버에서 수행되며, 세포 공학 시스템은 방법의 각 단계에 필요한 챔버 환경을 자동으로 조정한다. 따라서 또한 다양한 단계 동안 세포가 방해 받지 않도록 한다.
- [0035] 자동화 세포 공학 시스템으로 수행되는 다양한 공정 및/또는 작업은 자동화 세포 공학 시스템으로부터 물질(예를 들어, 세포 배양, 생물학적 물질 샘플 또는 기타 유체)을 회수해야 할 수 있다. 일부 공정 및 작업에서는 이러한 물질을 자동화 세포 공학 시스템에 다시 주입해야 할 수도 있다. 추가 요구 사항에는 트랜스펙션 시약, 뿐만 아니라 영양 보충제, 배지 보충제 등과 같은 다양한 물질을 시스템에 주입하는 것이 포함될 수 있다. 이러한 공정 및 작업은 비멸균 환경으로부터 어떠한 오염 물질도 도입하지 않고 멸균 방식으로 샘플을 뽑아 반환하도록 구성된 멸균 샘플링 장치로부터 이점을 얻을 수 있다.
- [0036] 도 6은 자동화 세포 공학 시스템(600)으로부터 샘플을 인출하는 데 사용되는 종래의 주사기(1170) 및 백(bag)(1172)의 사용을 도시한다. 종래의 주사기는 멸균 내부로 제공될 수 있다. 비멸균 환경, 즉 세포 공학 시스템의 멸균 내부보다 덜 멸균된 환경에서 작동될 때, 주사기 내부의 멸균성이 손상될 수 있다. 예를 들어, 종래 플런저 주사기에서, 주사기 플런저의 모션 범위에 걸쳐 주사기 내부를 밀봉할 수 있도록 동적 밀봉부가 제공된다. 그러나 저장소 면 뒤에 있는 주사기 내부의 일부는 작동 중에, 즉 주사기 플런저가 눌러질 때 환경에 노출된다. 내부 벽에 달라붙은 오염 물질은 플런저 작동 중에 주사기 내부로 빨려 들어가는 임의의 물질에 유입될 가능성이 있다.
- [0037] 멸균 샘플링 장치 및 방법과 관련된 특정 실시예들이 이제 도 7-13을 참조하여 설명된다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 논의된 멸균 샘플 장치의 경우, "원위(distal)" 및 "근위(proximal)"라는 용어는 작업자에 대한 위치 또는 방향에 대해 이하의 설명에서 사용된다. "원위(distal)" 및 "원위로(distally)"는 멸균 샘플링 장치의 입력/출력 단부(end)를 의미하는 위치이며 표준 사용 시 작업자로부터 멀거나 먼 방향에 있을 수 있다. "근위(proximal)" 및 "근위로(proximally)"는 정상적인 상용 동안 임상의를 향하는 방향으로 멸균 샘플링 장치의 작동 단부를 지칭하는 위치이다.
- [0038] 본원의 실시예들은 멸균 샘플링 장치로 흡인 및/또는 배출된 샘플의 멸균성을 유지하기에 적합한 멸균 샘플링 장치를 제공한다. 멸균 샘플링 장치는 샘플 저장소를 규정하는 샘플 챔버를 포함한다. 샘플 저장소는 생물학적 물질 샘플, 시약 샘플, 세포 배양 또는 임의의 기타 유체와 같은 샘플을 포함하도록 구성된다. 멸균 샘플링 장치는 샘플 챔버의 원위 단부에 있는 인터커넥트를 포함한다. 인터커넥트는 샘플 챔버를 다른 샘플링 장비에 연결하도록 구성되며, 예를 들어 용접 가능한 튜브, ICU Medical Spiros 및 BD Q-Syte와 같은 Luer 활성화 커넥터, CPC AseptiQuik과 같은 암수가 없는 커넥터, 표준 Luer 잠금 피팅, 트위스트 핏 및 임의의 기타 적절한 커넥터를 포함할 수 있다.
- [0039] 멸균 샘플링 장치는 수동 또는 자동 작동을 통해 샘플을 샘플 저장소로 흡인하고 및/또는 샘플 저장소에서 샘플을 배출하도록 구성된 충전 장치를 더 포함한다. 본원의 실시예들에 따른 충전 장치는 자동화 세포 공학 시스템

의 저장소에 연결된 샘플 저장소와 외부 환경 사이에 압력 차(과압(over pressure) 또는 저압(under pressure))를 제공하도록 구성된 임의의 장치, 메커니즘 또는 시스템을 포함한다. 충전 장치에 의해 제공되는 압력 차는 샘플 저장소로부터 유체를 흡인 및 배출하도록 구동한다. 충전 장치는 본원에 논의된 바와 같이 다양한 샘플 챔버에 연결하고 작동하도록 구성된다. 예를 들어, 하기에 논의된 바와 같이, 주사기 샘플 챔버는 주사기 플런저와 함께 충전 장치로 사용될 수 있다. 다른 샘플 챔버 디자인은 아래에 논의된 바와 같이, 펌프, 진공, 주사기 및 기타 메커니즘을 충전 장치로 사용할 수 있다.

[0040] 멸균 샘플링 장치는 멸균 샘플링 장치의 작동, 예를 들어 샘플 저장소의 충전 및 비우기 동안 환경 오염 물질로부터 샘플 저장소의 멸균성을 유지하도록 구성된 멸균 밀봉 장치를 더 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 샘플 저장소의 멸균성을 유지하는 것은 환경으로부터 샘플 저장소의 오염을 방지하고 샘플 저장소를 환경보다 높은 멸균 수준으로 유지하는 것을 말한다. 멸균 밀봉 장치는 액체 접촉할 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다.

[0041] 멸균 샘플링 장치의 다양한 양태의 특정 예들이 도 7-11과 관련하여 아래에서 더 상세히 논의된다.

[0042] 도 7은 본 발명의 실시예들과 일치하는 멸균 샘플링 장치를 예시한다. 도 7의 멸균 샘플링 장치는 멸균 플런저 주사기(700)이고 주사기 배럴(701), 주사기 플런저(703), 개스킷(705) 및 주사기 플런저 밀봉 장치(709)를 포함할 수 있다.

[0043] 주사기 배럴(701)은 일반적으로 원통형이고 주사기 배럴(701)의 내부를 차지하는 주사기 저장소(702)를 규정한다. 주사기 배럴(701)은 샘플 저장소를 규정하는 샘플 챔버의 일 예이다. 주사기 배럴(701)의 원위 단부는 인터커넥트(710)를 포함한다. 인터커넥트(710)는 예를 들어 Luer 잠금 팁, 슬립 팁, 편심 팁 및 카테터 팁을 포함하는 임의 유형의 주사기 인터커넥트일 수 있다. 임의의 적합한 주사기 팁이 인터커넥트(710)로서 사용될 수 있다. 주사기 배럴(701)의 근위 단부는 주사기 배럴 플랜지(707)에 의해 둘러싸인 근위 개구(711)를 포함한다. 근위 개구(711)는 주사기 저장소(702)와 실질적으로 동일한 직경을 갖는다. 주사기 배럴(701)은 주사기 저장소(702) 내부의 물질의 부피를 나타내기 위해 눈금이 매겨진 부피 표시를 포함할 수 있다. 주사기 배럴(701)은 예를 들어 폴리에틸렌, 폴리카보네이트, 폴리프로필렌, 스테인리스 스틸 등을 포함하는 임의의 적합한 물질로 제조될 수 있다.

[0044] 주사기 플런저(703)는 주사기 플런저 로드(rod)(706), 주사기 플런저 로드(706)의 근위 단부에 위치한 주사기 플런저 로드 플랜지(708), 및 주사기 플런저 로드(706)의 원위 단부에 위치한 저장소 면(704)을 포함한다. 주사기 플런저 로드(706)는 예를 들어 폴리에틸렌, 폴리카보네이트, 폴리프로필렌, 스테인리스 스틸 등을 포함하는 임의의 적합한 물질로 제조될 수 있다. 주사기 플런저(703)는 주사기 저장소(702)를 채우고 비우도록 구성된 충전 장치의 일 예이다.

[0045] 개스킷(705)은 저장소 면(704) 위에 배치되고 주사기 플런저(703)가 주사기 배럴(701) 내에 안착될 때 저장소 면(704)과 주사기 배럴(701)의 내벽 사이에 밀봉부를 제공하도록 구성된다. 따라서 주사기 플런저(703)가 주사기 배럴(701) 내에 안착될 때, 개스킷(705)은 주사기 저장소(702)를 밀봉한다. 멸균 플런저 주사기(700)가 작동될 때, 주사기 플런저(703)는 주사기 저장소(702) 내에서 앞뒤로 이동하여 유체, 즉 액체 또는 기체를 흡입 및 배출한다.

[0046] 저장소 면(704)의 원위에 있는 주사기 저장소(702)의 일부는 본원에서 주사기 저장소(702)의 활성 부분으로 지칭되는 반면, 저장소 면(704)의 근위에 있는 주사기 저장소(702)의 일부는 본원에서 주사기 저장소(702)의 비활성 부분으로 지칭된다. 멸균 플런저 주사기(700)는 주사기 플런저(703)를 이동시켜 주사기 저장소(702)의 활성 부분의 부피를 팽창 및 수축시킴으로써 작동된다. 활성 부분의 부피의 팽창 및 수축은 유체를 주사기 저장소(702)로 흡입 및 배출하는 데 필요한 압력 불균형을 제공한다.

[0047] 멸균 플런저 주사기(700)는 주사기 배럴(701)에 고정되고 주사기 플런저 밀봉부(712)를 제공하도록 구성된 주사기 플런저 밀봉 장치(709)를 더 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 주사기 플런저 밀봉 장치와 관련하여 "밀봉부"란 실질적인 임의의 양의 유체(액체 및 기체 포함)의 전달을 허용하지 않는, 적합하게는 저장소(702) 부피의 1% 미만, 보다 적합하게는 저장소(702) 부피의 0.1% 미만, 0.01% 미만, 그리고 훨씬 더 적합하게는 0.001% 미만 정도가 밀봉부를 통과하도록 하는, 유밀(fluid-tight), 적합하게는 액밀(liquid tight), 그리고 일부 실시예에서는 기밀(gas-tight), 접합, 연결 또는 피팅을 말한다. 주사기 플런저 밀봉 장치(709)는 주사기 저장소(702)의 멸균성을 유지하도록 구성된 멸균 밀봉 장치의 일 예이다. 주사기 플런저 밀봉 장치(709)는 멸균 플런저 주사기(700) 및 주사기 플런저(703)의 근위 단부를 둘러싼다. 주사기 플런저 밀봉 장치(709)는 튜브, 백, 풍선, 양말형 구조, 아코디언 접합 구조, 또는 멸균 플런저 주사기(700)의 근위 단부와 주사기 플런저(703)를 둘

러싸기에 충분한 임의의 다른 구조일 수 있다. 주사기 플런저 밀봉 장치(709)는 중합체, 플라스틱 등을 포함하는 임의의 적합한 물질로 구성될 수 있다.

- [0048] 주사기 플런저 밀봉 장치(709)의 원위 부분은 주사기 배럴 플랜지(707)의 원위에 있는 주사기 배럴(701)의 근위 부분에 고정될 수 있다. 주사기 플런저 밀봉 장치(709)는 또한 주사기 배럴 플랜지(707) 자체에 고정될 수 있다. 주사기 배럴(701)에 대한 주사기 플런저 밀봉 장치(709)의 고정 또는 부착은 접착제, 열 본딩, 화학 본딩 또는 소닉 용접을 통해, 클램핑과 같은 기계적 수단에 의해, 및/또는 임의의 기타 적절한 수단에 의해 달성될 수 있다. 기계적 수단은 주사기 플런저 밀봉 장치(709)를 탈착 가능하게 고정할 수 있다.
- [0049] 주사기 플런저 밀봉 장치(709)의 근위 부분은 선택적으로 주사기 플런저 로드 플랜지(708)에 고정되거나 부착될 수 있다. 주사기 플런저 밀봉 장치(709)는 전체 주사기 플런저(703)를 감싸거나 둘러쌀 수 있다. 이러한 실시예들에서, 주사기 플런저 로드 플랜지(708)는 주사기 플런저(703)의 움직임이 주사기 플런저 밀봉 장치(709)의 상응하는 움직임을 야기하도록 주사기 플런저 밀봉 장치(709)에 연결될 수 있다.
- [0050] 추가 실시예들에서, 주사기 플런저 밀봉 장치(709)는 근위 단부에 개구를 갖는다. 이러한 실시예들에서, 주사기 플런저 밀봉 장치(709)의 근위 단부에 있는 개구는 폐쇄를 유지하기 위해 주사기 플런저 로드 플랜지(708)에 밀봉된다. 근위 단부의 개구는 주사기 플런저 로드 플랜지 밀봉부(미도시)에서 주사기 플런저 로드 플랜지(708)에 밀봉될 수 있다.
- [0051] 실시예들에서, 주사기 플런저 밀봉부(712)는 실질적으로 유밀하다. 실시예들에서, 주사기 플런저 밀봉부(712)는 실질적으로 멸균성을 유지하기 위해 기밀하다. 실시예들에서, 주사기 플런저 밀봉부(712)는 실질적으로 액밀하지만 기체 증기 멸균을 허용하기 위해 실질적으로 기밀하지는 않다. 실시예들에서, 주사기 플런저 로드 플랜지 밀봉부는 실질적으로 액밀하다. 실시예들에서, 주사기 플런저 로드 플랜지 밀봉부는 실질적으로 기밀하다. 실시예들에서, 주사기 플런저 로드 플랜지 밀봉부가 실질적으로 액밀하지만 실질적으로 기밀하지는 않다. 적합하게는 저장소(702) 부피의 1% 미만, 보다 적합하게는 저장소(702)의 0.1% 미만, 0.01% 미만, 그리고 훨씬 더 적합하게는 0.001% 미만 정도가 밀봉부를 통과하도록 허용된다.
- [0052] 주사기 플런저 밀봉 장치(709)는 주사기 저장소(702)의 멸균성을 유지하거나 보존하도록 작동한다. 따라서 주사기 플런저 밀봉 장치(709)는 패키징된 멸균 플런저 주사기(700)의 초기 멸균성과 동일한 수준으로 주사기 저장소(702)의 멸균성을 유지하거나 보존하고, 멸균되지 않은 환경에서 멸균 플런저 주사기(700)의 작동에 의해 야기될 수 있는 임의의 멸균성 저하를 방지한다.
- [0053] 기존 주사기는 주사기 저장소의 활성 부분의 확장 및 수축에 의해 작동한다. 활성 부분이 확장 및 수축되는 것과 동시에, 주사기 저장소의 비활성 부분이 각각 수축 및 확장된다. 저장소 면이 주사기 배럴의 원위 단부에서 근위 단부로 인출될 때, 이전에 주사기 외부의 환경에 노출된 주사기 배럴의 내벽은 주사기 저장소의 활성 부분을 규정하는 벽이 된다. 따라서 주사기 외부의 환경의 오염 물질이 주사기 배럴의 벽에 달라붙어 주사기 저장소의 활성 부분으로 유입될 수 있다. 또한 주사기 내부의 오염 물질이 주사기 배럴의 벽에 마찬가지로 달라붙어 환경으로 빠져나갈 수도 있다. 이는 주사기 플런저가 주사기 배럴 안팎으로 반복적으로 푸시될 때 더 많이 발생할 수 있다.
- [0054] 주사기 플런저 밀봉 장치(709)는 멸균 플런저 주사기(700)의 작동 중에 주사기 저장소(702)의 비활성 부분을 격리시킨다. 주변 환경으로부터 주사기 저장소(702)의 비활성 부분을 격리함으로써, 멸균 플런저 주사기(700)가 사용되는 환경으로부터 주사기 저장소(702)의 오염이 방지될 수 있다. 멸균 플런저 주사기(700)는 멸균 플런저 주사기(700)가 작동되는 동안 활성 부분과 비활성 부분 모두에서 주사기 저장소(702) 전반에 걸쳐 멸균성을 유지한다. 멸균성을 유지하기 위해서는 인터커넥트(710)가 멸균 또는 무균 환경에 연결되어야 할 수 있다.
- [0055] 도 8a-8b는 본 발명의 실시예들과 일치하는 추가 멸균 샘플링 장치를 예시한다. 도 8a-8b의 멸균 샘플링 장치는 멸균 플런저 주사기(800)이고, 주사기 배럴(801), 주사기 플런저(803), 개스킷(805) 및 주사기 플런저 밀봉 장치(809)를 포함할 수 있다.
- [0056] 주사기 배럴(801)은 일반적으로 주사기 배럴(701)과 유사하며 이와 동일한 모든 특징을 포함한다. 주사기 배럴(801)은 주사기 저장소(802)를 규정하고, 인터커넥트(810), 주사기 배럴 플랜지(807)에 의해 둘러싸인 근위 개구(811)를 포함한다. 주사기 배럴(801)은 샘플 저장소를 규정하는 샘플 챔버의 일 예이고, 주사기 저장소는 샘플 저장소의 일 예이다.
- [0057] 주사기 플런저(803)는 일반적으로 주사기 플런저 로드(806), 주사기 플런저 로드(806)의 근위 단부에 위치한 주사기 플런저 로드 플랜지(808), 및 주사기 플런저 로드(806)의 원위 단부에 위치한 저장소 면(804)을 포함하는,

주사기 플런저(703)와 유사하고 이와 동일한 모든 특징을 포함한다. 주사기 플런저(803)는 주사기 저장소(802)를 채우고 비우도록 구성된 충전 장치의 일 예이다. 개스킷(805)은 저장소 면(804) 위에 배치되고 일반적으로 개스킷(705)과 유사하다. 저장소 면(804)의 원위에 있는 주사기 저장소(802)의 일부는 본원에서 주사기 저장소(802)의 활성 부분(820)(도 8b에 도시됨)으로 지칭되는 반면, 저장소 면(804)의 근위에 있는 주사기 저장소(802)의 일부는 본원에서 주사기 저장소(802)의 비활성 부분(821)(도 8b에 도시됨)으로 지칭된다. 멸균 플런저 주사기(800)는 주사기 플런저(803)를 이동시켜 주사기 저장소(802)의 활성 부분(820)의 부피를 팽창 및 수축시킴으로써 작동된다. 활성 부분(820)의 부피의 팽창 및 수축은 유체를 주사기 저장소(802)로 흡입 및 배출하는데 필요한 압력 불균형을 제공한다.

[0058] 멸균 플런저 주사기(800)는 주사기 배럴(801)에 고정되고 주사기 플런저 밀봉부(812)를 제공하도록 구성된 주사기 플런저 밀봉 장치(809)를 더 포함한다. 주사기 플런저 밀봉 장치(809)는 주사기 저장소(802)의 멸균성을 유지하도록 구성된 멸균 밀봉 장치의 일 예이다. 주사기 플런저 밀봉 장치(809)는 멸균 플런저 주사기(800) 및 주사기 플런저(803)의 근위 단부를 둘러싼다.

[0059] 주사기 플런저 밀봉 장치(809)는 복수의 아코디언 접힘부(813)를 포함한다. 아코디언 접힘부(813)는 도 8a에 도시된 바와 같이, 주사기 플런저(803)가 주사기 저장소(802) 내로 전진할 때 적층되고(stack up), 도 8b에 도시된 바와 같이, 주사기 플런저(803)가 주사기 저장소(802)의 근위 단부를 향해 후퇴할 때 퍼지도록(stretch out) 구성된다.

[0060] 실시예들에서, 주사기 플런저 밀봉 장치(809)는 근위 단부 및 원위 단부 모두에서 개구를 갖도록 구성될 수 있다. 이러한 실시예들에서, 주사기 플런저 밀봉 장치(809)는 아코디언 접힘부가 있는 주름진 튜브로 구성된다. 주사기 플런저 밀봉 장치(809)의 원위 단부는 주사기 배럴(801)의 근위 부분에서 주사기 플런저 밀봉부(812)에서 주사기 배럴(801)에 밀봉된다. 주사기 플런저 밀봉부(812)는 주사기 배럴 플랜지(807) 상에 위치될 수 있거나 주사기 배럴(801)의 원통형 부분 상에서 주사기 배럴 플랜지(807)의 원위에 위치될 수 있다. 주사기 플런저 밀봉 장치(809)의 근위 단부는 주사기 플런저 로드 플랜지 밀봉부(822)에서 주사기 플런저(803)에 밀봉된다. 주사기 배럴(801) 및 주사기 플런저 로드 플랜지(808)에 대한 주사기 플런저 밀봉 장치(809)의 고정 또는 부착은 접착제, 열 본딩, 화학 본딩 또는 소닉 용접을 통해, 클램핑과 같은 기계적 수단에 의해, 및/또는 임의의 기타 적절한 수단에 의해 달성될 수 있다. 기계적 수단은 주사기 플런저 밀봉 장치(809)를 탈착 가능하게 고정할 수 있다.

[0061] 실시예들에서, 주사기 플런저 밀봉 장치(809)는 주사기 플런저 밀봉부(812)의 위치에서 원위 단부에 단일 개구를 갖도록 구성될 수 있다. 주사기 플런저 밀봉 장치(809)의 폐쇄된 근위 단부는 플런저 로드 플랜지(808) 위로 랩핑될 수 있고, 선택적으로는 주사기 플런저 로드 플랜지 밀봉(822)에서 플런저 로드 플랜지(808)에 밀봉될 수 있다. 주사기 배럴(801) 및 주사기 플런저 로드 플랜지(808)에 대한 주사기 플런저 밀봉 장치(809)의 고정 또는 부착은 접착제, 열 본딩, 화학 본딩 또는 소닉 용접을 통해, 클램핑과 같은 기계적 수단에 의해, 및/또는 임의의 기타 적절한 수단에 의해 달성될 수 있다. 기계적 수단은 주사기 플런저 밀봉 장치(809)를 탈착 가능하게 고정할 수 있다.

[0062] 주사기 플런저 밀봉부(712)에 대해 위에 논의된 바와 같이, 주사기 플런저 밀봉부(812) 및 주사기 플런저 로드 플랜지 밀봉부(822)는 실질적으로 유밀하거나, 실질적으로 기밀하거나, 또는 실질적으로 액밀하지만 실질적으로 기밀하지는 않을 수 있다.

[0063] 주사기 플런저 밀봉 장치(809)는 멸균 플런저 주사기(800)가 작동될 때 주사기 저장소(802)의 멸균성을 유지하거나 보존하도록 작동한다. 멸균성을 유지하기 위해서는 인터커넥트(810)가 멸균 또는 무균 환경에 연결되어야 할 수 있다.

[0064] 실시예들에서, 주사기 플런저 밀봉 장치(809)는 주사기 플런저(803)에 의한 작동 범위 전반에 걸쳐 실질적으로 유사한 부피를 둘러싸도록 구성된다. 본원에 사용된 바와 같이, 실질적으로 유사한 부피는 10% 미만, 5% 미만 또는 1% 미만으로 변하는 부피를 말한다. 주사기 플런저(803)가 주사기 저장소(802)로 전진할 때(도 8a에 도시된 바와 같이), 주사기 플런저 밀봉 장치(809)는 내부 부피(830)(도 8b에 도시된 바와 같이)을 둘러싸며, 그 일부는 주사기 저장소(802)의 비활성 부분(821)에 의해 형성되고, 그 일부는 주사기 플런저 로드(806)와 주사기 플런저 밀봉 장치(809) 사이의 공간 및 부피에 의해 형성된다. 주사기 플런저 로드(806)가 주사기 저장소(802)를 통해 근위로 인출되면(도 8b에 도시된 바와 같이), 비활성 부분(821)으로부터 형성된 내부 부피(830)의 일부는 크기가 감소하는 반면, 주사기 플런저 로드(806)와 주사기 플런저 밀봉 장치(809) 사이의 공간 및 부피에 의해 형성된 부분들은 증가한다. 주사기 플런저 로드(806)의 작동 범위 전반에 걸쳐, 내부 부피(830)는 실질적으로

로 동일한 부피로 유지된다. 본원에 사용된 바와 같이, 실질적으로 동일한 부피는 내부 부피(830)의 부피 변화가 평균 플런저 주사기(800)의 작동을 방해할 만큼 충분히 크지 않다는 것을 의미한다. 예를 들어, 실질적으로 동일한 부피는 5%, 4%, 3%, 2% 및/또는 1% 미만의 부피 변화를 포함할 수 있다. 내부 부피(830)의 부피가 작동 동안 달라지는 경우, 평균 플런저 주사기(800)의 작동을 방해하는 압력 불균형을 생성할 수 있다. 내부 부피(830)을 줄이는 것은 내부 부피(830) 내부의 압력에 의해 저항을 받는 반면 내부 부피(830)을 팽창시키는 것은 내부 부피(830) 외부의 압력에 의해 저항을 받는다.

[0065] 내부 부피(830)는 주사기 플런저 밀봉 장치(809)의 다양한 설계 측면에 의해 작동 범위를 통해 실질적으로 동일한 부피로 유지될 수 있다. 실시예들에서, 아코디언 접힘부(813)는 내부 부피(830)가 접혀 지고/지거나 펴질 때 실질적으로 동일한 크기를 유지하도록 크기가 지정되고 구성된다. 추가 실시예들에서, 주사기 플런저 밀봉 장치(809)는 내부 부피(830)가 주사기 플런저 밀봉 장치(809)의 플렉싱(flexing)을 통해 작동 동안 실질적으로 동일한 부피를 유지하도록 플렉서블하다. 추가 실시예들에서, 아코디언 접힘부(813) 및 가요성 모두가 내부 부피(830)의 유지의 일부를 제공하는 두 가지 방법 모두 사용될 수 있다.

[0066] 도 9a-9c는 본 실시예들과 일치하는 평균 샘플링 장치를 예시한다.

[0067] 도 9a-9c는 평균 샘플링 장치(900)의 실시예들을 예시한다. 평균 샘플링 장치(900)는 샘플 용기(901), 필터(930) 및 필터 인터커넥트(931)를 포함한다. 도 9a-9c는 상이한 용기-필터 커넥터(950/951/952) 및 상이한 충전 장치(961/962/963)를 사용하는 평균 샘플링 장치(900)를 예시한다.

[0068] 샘플 용기(901)는 샘플 저장소(902)를 규정하고 인터커넥트(910) 및 근위 개구(911)를 포함한다. 샘플 용기(901)는 샘플 저장소를 규정하는 샘플 챔버의 일 예이다. 샘플 용기(901)는 주사기 저장소 또는 임의의 다른 적절한 용기일 수 있다. 샘플 용기(901)는 주사기 또는 기타 원통형 용기일 수 있으며, 예를 들어 폴리에틸렌, 폴리카보네이트, 폴리프로필렌, 스테인리스 스틸 등을 포함하는 임의의 적합한 물질로 구성될 수 있다. 실시예들에서, 샘플 용기(901)는 주사기 배럴 플랜지와 같은 플랜지(907)를 포함할 수 있다. 실시예들에서, 샘플 용기(901)는 눈금이 있는 부피 표시를 포함할 수 있다.

[0069] 용기 필터 커넥터(950/951/952)는 근위 개구(911)에서 샘플 용기(901)에 연결된다. 용기 필터 커넥터(950/951/952)는 실질적으로 유밀 밀봉, 실질적으로 기밀 밀봉 또는 실질적으로 액밀하지만 기밀하지 않은 밀봉부를 제공한다. 용기 필터 커넥터(950/951/952)는 임의의 적합한 커넥터일 수 있다. 예를 들어, 용기 필터 커넥터(950)는, 도 9a에 예시된 바와 같이, 플랜지(907)에 래치되고 근위 개구(911)를 밀봉하도록 구성된 주사기 배럴 어댑터이다. 추가 실시예들에서, 도 9b에 예시된 바와 같이, 용기 필터 커넥터(951)는 샘플 용기(901)의 근위 개구(911)에 나사로 고정하는 베이onet 피팅(bayonet fitting)이다. 또한 추가 실시예들에서, 도 9c에 예시된 바와 같이, 용기 필터 커넥터(952)는 필터(930) 및 필터 인터커넥트(931)와 통합된다.

[0070] 용기 필터 커넥터(950/951/952)는 필터(930)에 연결된다. 실시예들에서, 필터(930)는 0.22 마이크로미터 소수성 필터이다. 다른 적합한 필터는 0.2 마이크로미터 소수성 필터 또는 멤브레인의 공극 크기가 유체를 포함하기에 충분히 작지만 공기/기체가 통과할 만큼 충분히 큰 샘플링 장치 내에 포함된 유체와 유사하지 않은 멤브레인 소수성을 갖는 임의의 필터를 포함하여 평균 샘플링 장치의 성능이 실질적으로 영향을 받지 않도록 한다. 필터(930)는 샘플 저장소(902)의 멸균성을 유지하도록 구성된 평균 밀봉 장치의 일 예이다. 필터 인터커넥트(931)는 필터(930)의 근위측에 배치된다.

[0071] 샘플 저장소(902)를 채우고 비우도록 구성된 충전 장치(961/962/963)가 필터 인터커넥트(931)에 연결된다. 충전 장치(961/962/963)는 다른 주사기, 펌프, 주사기 펌프, 진공, 또는 샘플이 인터커넥트(910)를 통해 주사기 저장소로 흡인되도록 하기에 적합한 임의의 다른 장치일 수 있다. 예를 들어, 도 9a는 주사기 충전 장치(961)의 사용을 예시하고, 도 9b는 펌프 충전 장치(962)의 사용을 예시하고, 도 9c는 주사기 펌프 충전 장치(963)의 사용을 예시한다.

[0072] 동작 시, 평균 샘플링 장치(900)는 샘플 저장소(902)의 멸균성을 유지한다. 멸균성을 유지하기 위해서는 인터커넥트(910)가 멸균 또는 무균 환경에 연결되어야 할 수 있다. 충전 장치(961/962/963)는 샘플 저장소(902)의 압력을 감소시키도록 작동되어, 샘플 또는 다른 유체의 흡입을 유발한다. 샘플 또는 다른 유체를 배출하기 위해, 충전 장치(961/962/963)는 샘플 저장소(902)의 압력을 증가시키도록 작동된다. 필터(930)는 적절한 압력 감소를 제공하기 위해 충분한 기체(예를 들어, 공기)를 통과시키도록 하고 샘플 또는 유체의 흡입 및 배출을 유발하도록 증가시킨다. 그러나 필터(930)는 오염물의 통과를 허용하지 않는다. 따라서 필터(930)는 평균 샘플링 장치(900)의 작동 동안 샘플 저장소(902)의 멸균성을 유지하도록 작동한다. 샘플 저장소(902)의 살균성 유지는 충전

장치가 유사하게 멸균될 것을 요구하지 않는다.

- [0073] 도 10은 본 발명의 실시예들과 일치하는 추가 멸균 샘플링 장치를 예시한다. 멸균 플런저 주사기(1000)는 멸균 샘플링 장치이다. 멸균 플런저 주사기(1000)는 주사기 저장소(1002)를 규정하고 원위 단부에 위치한 인터커넥트(1010)를 갖는 주사기 배럴(1001)을 포함한다. 주사기 배럴(1001)은 샘플 챔버의 일 예이고 주사기 저장소는 샘플 저장소의 일 예이다.
- [0074] 멸균 플런저 주사기(1000)는 멸균 밀봉부(1012)에 의해 주사기 저장소(1002)의 근위 개구(1011)에 밀봉된 샘플링 밸브(1005)를 더 포함한다. 멸균 밀봉부(1012)는 실질적으로 유밀하고, 일부 실시예들에서는 실질적으로 기밀하다. 일부 실시예들에서, 멸균 밀봉부(1012)는 실질적으로 유밀하지만 실질적으로 기밀하지는 않다. 샘플 밸브(1005)는 주사기 저장소(1002)로 흡입 및 그로부터 배출되도록 작동된다. 따라서 샘플링 밸브(1005)는 주사기 저장소(1002)를 채우고 비우도록 구성된 충전 장치의 또 다른 예이다. 멸균 밀봉부(1012)와 함께 샘플링 밸브(1005)는 환경으로부터의 임의의 오염물이 주사기 저장소(1002)에 들어가는 것을 방지하도록 구성된다. 따라서 샘플링 밸브(1005) 및 멸균 밀봉부(1012)는 주사기 저장소(1002)의 멸균성을 유지하도록 구성된 멸균 밀봉 장치의 또 다른 예이다.
- [0075] 동작 시, 샘플링 밸브(1005)는 주사기 저장소(1002)로부터 공기(또는 다른 기체)를 배출하기 위해 압착되거나 압축된다. 샘플링 밸브(1005)가 해제되면, 이는 원래의 형상으로 돌아가, 인터커넥트(1010)를 통해 유체를 주사기 저장소(1002)로 흡인한다. 샘플링 밸브(1005) 및 주사기 저장소(1002)가 폐쇄 시스템이기 때문에, 어떤 오염물도 환경으로부터 주사기 저장소(1002)로 들어갈 수 없다.
- [0076] 도 11a-11e는 본 실시예들과 일치하는 추가 멸균 샘플링 장치를 예시한다. 도 11a-11e의 멸균 샘플링 장치는 멸균 플런저 주사기(1100)이고, 주사기 배럴(1101), 주사기 플런저(1103), 개스킷(1105) 및 주사기 플런저 밀봉장치(1109)를 포함할 수 있다. 도 11a 및 11b는 주사기 플런저(1103)가 주사기 배럴(1101) 내로 완전히 삽입된 멸균 플런저 주사기(1100)의 사시도 및 절단도이다. 도 11c 및 11d는 주사기 플런저(1103)가 완전히 인출되었지만 여전히 주사기 배럴(1101) 내에 밀봉된 멸균 플런저 주사기(1100)의 사시도 및 절단도이다. 도 11e는 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)의 확대도이다.
- [0077] 주사기 배럴(1101)은 일반적으로 주사기 배럴(701) 또는 주사기 배럴(801)과 유사하며 이와 동일한 모든 특징을 포함한다. 주사기 배럴(1101)은 주사기 저장소(1102)를 규정하고, 인터커넥트(1110), 주사기 배럴 플랜지(1107)에 의해 둘러싸인 근위 개구(1111)를 포함한다. 주사기 배럴(1101)은 샘플 저장소를 규정하는 샘플 챔버의 일 예이고, 주사기 저장소는 샘플 저장소의 일 예이다.
- [0078] 주사기 플런저(1103)는 일반적으로 주사기 플런저 로드(1106), 주사기 플런저 로드(1106)의 근위 단부에 위치한 주사기 플런저 로드 플랜지(1108), 및 주사기 플런저 로드(1106)의 원위 단부에 위치한 저장소 면(1104)을 포함하는, 주사기 플런저(703) 및 주사기 플런저(803)와 유사하고 이와 동일한 모든 특징을 포함한다. 주사기 플런저(1103)는 주사기 저장소(1102)를 채우고 비우도록 구성된 충전 장치의 일 예이다. 개스킷(1105)은 저장소 면(1104) 위에 배치되고 일반적으로 개스킷(705) 및 개스킷(805)과 유사하다. 저장소 면(1104)의 원위에 있는 주사기 저장소(1102)의 일부는 본원에서 주사기 저장소(1102)의 활성 부분(11820)(도 11b에 도시됨)으로 지칭되는 반면, 저장소 면(1104)의 근위에 있는 주사기 저장소(1102)의 일부는 본원에서 주사기 저장소(1102)의 비활성 부분(1121)(도 11b에 도시됨)으로 지칭된다. 멸균 플런저 주사기(1100)는 주사기 플런저(1103)를 이동시켜 주사기 저장소(1102)의 활성 부분(1120)의 부피를 팽창 및 수축시킴으로써 작동된다. 활성 부분(1120)의 부피의 팽창 및 수축은 유체를 주사기 저장소(1102)로 흡입 및 배출하는 데 필요한 압력 불균형을 제공한다.
- [0079] 멸균 플런저 주사기(1100)는 주사기 배럴(1101)에 고정되고 주사기 플런저 밀봉부(1112)를 제공하도록 구성된 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)를 더 포함한다. 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)는 주사기 저장소(1102)의 멸균성을 유지하도록 구성된 멸균 밀봉 장치의 일 예이다. 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)는 멸균 플런저 주사기(1100) 및 주사기 플런저(1103)의 근위 단부를 둘러싼다.
- [0080] 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)는 일단에서 주사기 배럴(1101)에 밀봉되고 제2 단에서 주사기 플런저 로드 플랜지에 밀봉되는 플렉서블 튜브 또는 백이다. 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)를 구성하기 위한 물질에는 다양한 플라스틱 및 중합체가 포함되며, 적절하게는 약 100mm 내지 약 1-2mm 정도, 예를 들어 약 100mm 내지 약 1mm 사이, 또는 약 100mm 내지 약 800mm 사이의 두께를 갖는 플라스틱 튜브 또는 백이 포함된다.
- [0081] 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)는 주사기 배럴(1101)의 근위 부분에서 주사기 플런저 밀봉부(1112)에서 주사기 배럴(1101)에 밀봉된다. 주사기 플런저 밀봉부(1112)는 주사기 배럴 플랜지(1107) 상에 위치될 수 있거나 주사

기 배럴(1101)의 원통형 부분 상에서 주사기 배럴 플랜지(1107)의 원위에 위치될 수 있다. 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)의 근위 단부는 주사기 플런저 로드 플랜지 밀봉부(1122)에서 주사기 플런저(1103)에 밀봉된다. 주사기 배럴(1101) 및 주사기 플런저 로드 플랜지(1108)에 대한 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)의 고정 또는 부착은 접착제, 열 본딩, 화학 본딩 또는 소닉 용접을 통해, 클램핑과 같은 기계적 수단에 의해, 및/또는 임의의 기타 적절한 수단에 의해 달성될 수 있다. 기계적 수단은 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)를 탈착 가능하게 고정할 수 있다.

[0082] 실시예들에서, 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)는 근위 단부 및 원위 단부 모두에서 개구를 갖도록 구성될 수 있다. 이러한 실시예들에서, 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)는 튜브로서 구성된다. 이러한 실시예에서, 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)의 단부들은 주사기 플런저 밀봉부(1112) 및 주사기 플런저 로드 플랜지 밀봉부(1122)를 통해 폐쇄된다.

[0083] 실시예들에서, 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)는 주사기 플런저 밀봉부(1112)의 위치에서 원위 단부에 단일 개구를 갖도록 구성될 수 있다. 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)의 폐쇄된 근위 단부는 플런저 로드 플랜지(1108) 위로 랩핑될 수 있고, 선택적으로는 주사기 플런저 로드 플랜지 밀봉부(1122)에서 플런저 로드 플랜지(1108)에 밀봉될 수 있다. 주사기 배럴(1101) 및 주사기 플런저 로드 플랜지(1108)에 대한 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)의 고정 또는 부착은 접착제, 열 본딩, 화학 본딩 또는 소닉 용접을 통해, 클램핑과 같은 기계적 수단에 의해, 및/또는 임의의 기타 적절한 수단에 의해 달성될 수 있다. 기계적 수단은 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)를 탈착 가능하게 고정할 수 있다.

[0084] 주사기 플런저 밀봉부(712)에 대해 위에 논의된 바와 같이, 주사기 플런저 밀봉부(1112) 및 주사기 플런저 로드 플랜지 밀봉부(1122)는 실질적으로 유밀하거나, 실질적으로 기밀하거나, 또는 실질적으로 액밀하지만 실질적으로 기밀하지는 않을 수 있다.

[0085] 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)는 멸균 플런저 주사기(1100)가 작동될 때 주사기 저장소(1102)의 멸균성을 유지하거나 보존하도록 작동한다. 멸균성을 유지하기 위해서는 인터커넥트(1110)가 멸균 또는 무균 환경에 연결되어야 할 수 있다.

[0086] 실시예들에서, 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)는 주사기 플런저(1103)에 의한 작동 범위 전반에 걸쳐 실질적으로 유사한 부피를 둘러싸도록 구성된다. 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)는 멸균 플런저 주사기(1100)의 작동에 따라 그 형상이 동적으로 변하는 내부 부피(1130)를 둘러싼다. 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)는 주사기 플런저(1103)가 인출되었지만 여전히 주사기 배럴(1101)에 안착될 때(도 11a 및 11b에 도시된 바와 같이), 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)가 주사기 배럴(1101)과 유사한 내경을 갖도록 구성된다. 이 구성에서, 내부 부피(1130)는 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)와 주사기 플런저 로드(1106) 사이의 부피 더하기 주사기 플런저 로드와 주사기 배럴(1101)의 원위 단부 사이의 임의의 추가 부피에 의해 정의된다.

[0087] 주사기 플런저(1103)가 주사기 배럴(1101) 내로 푸시되면, 유연한 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)의 잉여 물질이 주사기 배럴(1101) 내로 푸시된다. 플렉서블 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)는 접힘부(1151)에서 자체적으로 접힌다. 도 11e는 접힘부(1151) 및 주사기 배럴(1101) 내로 부분적으로 푸시된 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)를 예시한다. 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)의 물질은 얇아서 주사기 배럴(1101)의 벽에 달라붙는다. 따라서 주사기 배럴(1101) 내에 있는 주사기 플런저 밀봉 장치(1109) 부분은 주사기 배럴(1101) 내부의 총 부피의 무시할 수 있는 부분만을 차지한다. 본원에 사용된 바와 같이, 무시할 수 있는 부분은 주사기 배럴(1101) 내부의 부피의 5% 미만, 2% 미만, 1% 미만, 및/또는 0.5% 미만인 부피 부분을 의미한다.

[0088] 주사기 플런저(1103)가 주사기 배럴(1101) 내로 부분적으로 푸시될 때, 내부 부피(1130)는 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)와 주사기 배럴(1101)로부터 돌출하는 주사기 플런저 로드(1106) 부분 사이의 부피에 의해 그리고 주사기 배럴(1101)과 주사기 배럴(1101) 내에 배치된 주사기 플런저 로드(1106) 부분 사이의 부피(접힌 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)에 의해 차지하게 되는 무시할 수 있는 부분을 제외)에 의해 정의된다. 주사기 플런저(1103)가 주사기 배럴(1101) 내로 완전히 푸시될 때, 내부 부피(1130)는 주사기 배럴(1101)과 주사기 배럴(1101) 내에 배치된 주사기 플런저 로드(1106) 부분 사이의 부피(접힌 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)에 의해 차지하게 되는 무시할 수 있는 부분을 제외) 및 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)와 주사기 배럴(1101)로부터 여전히 돌출되는 주사기 플런저 로드(1106) 부분 사이의 나머지 부피에 의해 정의된다.

[0089] 상기 설명된 구성 각각에서, 부분 삽입, 전체 삽입 및 전체 인출, 뿐만 아니라 그 사이의 모든 구성에서, 내부 부피(1130)는 내부 부피(1130)의 형상이 무시할 정도로만 변하기 때문에 실질적으로 동일하게 유지된다. 내부

부피(1130)의 길이는 저장소 면(1104)의 후방과 주사기 플런저 로드 플랜지(1108) 사이의 거리로 표현되므로 변하지 않는다. 내부 부피(1130)의 직경은 단지 무시할 정도로만 변하는데, 이는 다양한 구성에서, 내부 부피의 직경이 주사기 배럴(1101)에 의해 부분적으로(주사기 배럴(1101) 내부의 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)의 임의의 부분을 제외), 그리고 상기에 논의된 바와 같이, 주사기 배럴(1101)의 직경과 유사한 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)에 의해 부분적으로 정의되기 때문이다. 주사기 플런저(1103)가 주사기 배럴(1101) 안팎으로 이동함에 따라, 주사기 배럴(1101) 내부에 있는 내부 부피(1130)의 상대적 비율은 변하지만, 내부 부피(1130)의 대략적인 직경은 변하지 않는다. 따라서 내부 부피(1130)는 평균 플런저 주사기(1100)의 임의의 구성 전반에 걸쳐 실질적으로 동일하게 유지된다.

[0090] 추가 실시예들에서, 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)의 가요성은 주사기 플런저(1103)가 주사기 배럴(1101) 내로 가압될 때 주사기 배럴(1101) 내부의 무시할 수 있는 부피 변화의 균형을 맞추도록 작동한다. 주사기 배럴(1101)의 내부 일부를 차지하는 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)에 의해 발생될 수 있는 내부 부피(1130)의 부피 감소는 예를 들어, 주사기 배럴(1101) 외부에 남아 있는 주사기 플런저 밀봉 장치(1109) 부분의 스트레칭 또는 움직임의 자유를 통한 약간의 팽창에 의해 야기될 수 있는, 내부 부피(1130)의 부피 증가에 대응하여 상쇄될 수 있다. 따라서 주사기 플런저 밀봉 장치(1109)의 가요성은 내부 부피(1130)가 주사기 플런저(1103)의 모든 구성에 걸쳐 실질적으로 동일하게 유지되도록 하는 역할을 할 수 있다.

[0091] 위에 논의된 바와 같이, 내부 부피(1130)의 부피가 작동 동안 달라지는 경우, 평균 플런저 주사기(1100)의 작동을 방해하는 압력 불균형을 생성할 수 있다. 내부 부피(1130)를 줄이는 것은 내부 부피(1130) 내부의 압력에 의해 저항을 받는 반면 내부 부피(1130)를 팽창시키는 것은 내부 부피(1130) 외부의 압력에 의해 저항을 받는다.

[0092] 본원에 설명된 다양한 평균 샘플 장치는 적합하게는 본원에 설명된 자동화 세포 공학 시스템(600)의 카세트(602)와 함께 사용된다. 이러한 샘플 장치는 시스템의 평균 무결성을 손상시킬 염려 없이 그리고 그 안에서 생산되는 세포 또는 생물학적 물질을 방해하지 않고, 필요하거나 원하는 생물학적 물질 샘플, 세포, 배지 등의 제거 및/또는 도입을 허용한다.

[0093] 추가 실시예들에서, 본원에 설명된 다양한 평균 샘플링 장치는 멸균되지 않은 환경에서 작동하는 동안 평균 내부를 유지하는 임의의 시스템과 함께 작동되거나 사용될 수 있다. 자동화 세포 공학 시스템과 관련하여 본원에서 논의된 멸균 문제는 기능적으로 밀폐된 멸균 내부를 포함하는 추가 시스템에 동일하게 적용될 수 있다. 이러한 시스템은 비멸균 환경에서의 작동으로부터 이익을 얻을 수 있고 따라서 본원에 개시된 멸균 샘플링 장치 및 방법의 사용으로부터 이익을 얻을 수 있다.

[0094] 실시예들에서, 위에서 논의된 멸균 샘플링 장치의 일부 또는 전부는 수동으로 또는 자동으로 작동될 수 있다. 수동 작동에는 작업자가 손을 통한 및/또는 하나 이상의 툴, 고정 장치 또는 작동을 지원하도록 구성된 장치의 사용을 통한 멸균 샘플링 장치의 조작이 포함된다. 자동 작동에는 본원에 설명된 멸균 샘플링 장치를 작동하기 위한 액추에이터 구동 시스템 또는 장치의 사용이 포함된다. 적절한 액추에이터에는 주사기 펌프, 모터, 서보 모터, 진공 펌프 등이 포함될 수 있다. 위에서 설명된 장치 중 일부 또는 전부는 자동 작동을 수용하도록 수정될 수 있다. 예를 들어, 주사기 펌프에서 사용하기 위해, 멸균 플런저 주사기는 주사기 펌프의 작동 부분과 상호 연결되도록 구성된 기계 부분을 포함할 수 있다. 추가 실시예들에서, 자동화 멸균 샘플링 장치가 제공된다. 자동화 멸균 샘플링 장치에는 인터커넥트, 샘플 챔버 및 샘플 저장소, 적절한 유체 통로, 적절한 기계 통로, 적절한 밸브, 유체를 샘플 챔버로 끌어들이고 유체를 배출하도록 구성된 충전 장치 및 자동화 멸균 샘플링 장치의 작동 동안 멸균을 유지하도록 구성된 멸균 밀봉 장치를 포함한 카트리지 기반 또는 카세트 기반 샘플링 장치가 포함될 수 있다.

[0095] 도 12는 멸균 샘플링 방법에서의 단계를 예시하는 흐름도이다. 도 12의 멸균 샘플링 방법(1200)은 수동 또는 자동 방법을 통해 본원에 개시된 임의의 멸균 샘플링 장치를 사용하여 수행될 수 있다. 멸균 샘플링 방법(1200)은 아래에서 논의되는 모든 작업이 설명된 순서대로 수행될 것을 요구하지 않는다. 설명된 멸균 샘플링 방법의 범위를 벗어나지 않고 작업 중 일부는 생략, 재배열 및/또는 여러 번 반복될 수 있다. 멸균 샘플링 방법(1200)은 본원에 설명된 바와 같이 세포 공학 시스템으로부터 샘플을 인출하도록 수행될 수 있다. 인출된 샘플은 예를 들어 세포 배양, 생물학적 물질 샘플, 시약 샘플 또는 세포 공학 시스템으로부터 인출되어야 할 수 있는 임의의 기타 유체 또는 배지를 포함할 수 있다.

[0096] 멸균 샘플링 방법을 수행하기 위해 멸균 샘플링 장치가 제공될 수 있다. 멸균 샘플링 방법(1200)을 수행하기에 적합한 멸균 샘플링 장치는 본원에 설명된 바와 같이, 적어도 샘플 저장소를 정의하고 인터커넥트를 갖는 샘플

챔버, 충전 장치 및 멸균 밀봉 장치를 포함할 수 있다. 멸균 샘플링 장치의 이러한 측면의 예들이 본원에 설명되어 있으며 아래에 설명된 멸균 샘플링 방법(1200)을 수행하는 데 적합하다.

- [0097] 동작(1212) 시, 멸균 샘플링 방법(1200)은 멸균 샘플링 장치의 샘플 저장소를 제1 기체 부분으로 충전하는 단계를 포함한다. 제1 기체 부분은 공기일 수 있고/있거나 임의의 다른 적합한 기체일 수 있다. 제1 기체 부분은 멸균일 수 있고/있거나 멸균 환전으로부터 인출될 수 있다. 실시예들에서, 멸균 샘플링 장치는 멸균 기체 부분을 포함하도록 패키징되고 제공될 수 있다. 추가 실시예들에서, 충전 장치는 샘플 저장소를 제1 기체 부분으로 충전하는 데 사용될 수 있다.
- [0098] 동작(1214) 시, 멸균 샘플링 방법(1200)은 멸균 샘플링 장치를 세포 공학 시스템에 연결하는 단계를 포함한다. 멸균 샘플링 장치의 인터커넥트는 세포 공학 시스템의 카세트 포트에 적절하게 연결된다. 연결 전에, 세포 공학 시스템의 포트는 예를 들어 멸균 와이프 또는 스프레이를 통해 적절하게 멸균되어 샘플링 절차 동안 오염을 방지할 수 있다. 실시예들에서, 멸균 연장 라인을 사용하여 멸균 샘플링 장치의 인터커넥트를 세포 공학 시스템의 포트에 연결할 수 있다. 멸균 샘플링 장치, 연장 라인 및 세포 공학 시스템 포트 사이의 연결은 Luer 잠금, 폐쇄형 Luer 커넥터, 압입 커넥터, 스냅핏 커넥터 등을 포함하는 임의의 적절한 수단을 통해 달성될 수 있다.
- [0099] 동작(1216) 시, 멸균 샘플링 방법(1200)은 세포 공학 시스템 내의 공급 라인을 청소하기 위해 충전 장치를 통해 제1 기체 부분의 서브 부분을 주입하는 단계를 포함한다. 멸균 샘플링 장치는 제1 기체 부분의 일부 또는 전부를 세포 공학 시스템에 주입하도록 작동된다. 주입된 기체는 세포 공학 시스템의 공급 라인과 세포 공학 시스템의 시스템 배양 저장소를 포함하는 샘플로 이동한다. 세포 공학 시스템의 공급 라인은 시스템 배양 저장소를 세포 공학 시스템의 포트에 연결하는 샘플용 도관이다. 공급 라인을 통해 가체를 주입하는 것은 공급 라인에 수집된 모든 샘플을 시스템 배양 저장소로 다시 푸시하는 역할을 한다. 이 단계는 샘플 인출 전에 세포 공학 시스템 배양 저장소에서 샘플을 균질화하는 역할을 할 수 있다.
- [0100] 동작(1218) 시, 멸균 샘플링 방법(1200)은 충전 장치의 작동을 통해 멸균 샘플링 장치에 의해 세포 공학 시스템 내의 샘플을 혼합하는 단계를 포함한다. 세포 공학 시스템 배양 저장소 내 샘플은 멸균 샘플링 장치를 통해 적용되는 혼합 절차를 통해 추가로 균질화될 수 있다. 이러한 혼합은 혼합 샘플을 멸균 샘플링 장치로 인출한 다음 혼합 샘플을 다시 세포 공학 시스템 배양 저장소에 주입함으로써 달성될 수 있다. 인출 및 재주입을 통한 혼합은 임의의 적합한 횟수로 수행될 수 있다.
- [0101] 동작(1220) 시, 멸균 샘플링 방법(1200)은 충전 장치를 통해 멸균 샘플링 장치에 의해 세포 공학 시스템으로부터의 샘플을 인출하는 단계를 포함한다. 특정 부피의 샘플이 인출될 수 있다. 샘플 인출은 세포 공학 시스템 공급 라인이 청소된 후 및/또는 혼합 절차가 수행된 후에 수행될 수 있다.
- [0102] 동작(1222) 시, 멸균 샘플링 방법(1200)은 충전 장치를 통해 기체의 제2 부분을 세포 공학 시스템으로 주입하는 단계를 포함한다. 기체의 제2 부분은 공급 라인을 청소하기 위해 샘플을 인출한 후 세포 공학 시스템에 주입된다. 세포 공학 시스템 포트를 통해 샘플이 인출된 후, 샘플의 일부가 공급 라인에 남아 있을 수 있다. 기체의 제2 부분은 멸균 샘플링 장치에서 세포 공학 시스템으로 다시 주입되어 공급 라인을 청소할 수 있다.
- [0103] 상기에 논의된 바와 같이, 멸균 샘플링 방법(1200)은 동작(1212 내지 1222) 각각이 설명된 순서대로 수행될 것을 요구하지 않는다. 임의의 개수의 동작(1212 내지 1222)의 임의의 적절한 배열은 다양한 실시예들에서 멸균 샘플링 방법으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 일 실시예에서, 멸균 샘플링 장치는 동작(1214)에서 자동화 세포 공학 시스템에 연결될 수 있고, 샘플은 동작(1222)에서 어떠한 개입 작업 없이 멸균 샘플링 장치에 의해 인출될 수 있다. 추가 실시예에서, 멸균 샘플링 장치의 샘플 저장소는 동작(1212)에서 제1 기체 부분으로 채워진 다음 동작(1214)에서 자동화 세포 공학 시스템에 연결될 수 있다. 그런 다음 제1 기체 부분의 서브 부분은 동작(1220)에서 자동화 세포 공학 시스템으로부터 샘플을 인출하기 전에 동작(1216)에서 자동화 세포 공학 시스템으로 주입될 수 있다. 인출 후, 기체의 제2 부분은 자동화 세포 공학 시스템의 공급 라인을 청소하기 위해 동작(1222)에서 자동화 세포 공학 시스템으로 주입될 수 있다. 또한 추가 실시예들에서, 기체의 제2 부분의 주입은 생략될 수 있다. 또 다른 실시예들은 기체 주입 동작(1216 및 1222) 중 하나 또는 둘 모두를 배제하면서 동작(1218)에서 혼합을 야기하는 것을 포함할 수 있다. 추가 실시예들에서, 이전에 기술된 모든 실시예들은 기체 주입 단계가 생략되거나 멸균 샘플링 장치가 기체의 제1 부분으로 미리 충전되어 제공되기 때문에, 동작(1212)에서 멸균 샘플링 장치를 기체의 제1 부분으로 충전하지 않고 수행될 수 있다.
- [0104] 멸균 샘플링 방법(1200) 및 멸균 샘플링 장치의 동작 전반에 걸쳐, 멸균 밀봉 장치는 샘플 저장소의 멸균성을 유지하기 위해 사용된다. 샘플 저장소의 멸균성을 유지하는 것은 샘플 저장소로 유입되는 모든 샘플의 멸균성을

유지하는 것을 수반하며, 따라서 세포 공학 시스템 내에 포함된 모든 샘플의 멸균성을 유지한다. 멸균 밀봉 장치의 동작을 통해, 멸균 샘플링 방법(1200)은 세포 공학 시스템의 멸균성을 손상시키지 않고 비멸균 환경에서 수행될 수 있다.

[0105] 도 13a-13k는 도 12와 관련하여 설명된 멸균 샘플링 방법의 특정 실시예를 예시한다. 도 13a-13k와 관련하여 설명된 방법 및 절차가 또한 적합한 자동화 수단을 통해 수행될 수 있다. 예시된 바와 같이, 멸균 샘플링 장치(1300)는 멸균 샘플링 절차에 사용된다. 멸균 샘플링 장치(1300)는 본원에서 논의된 임의의 멸균 샘플링 장치 및 설명된 절차의 단계를 수행할 수 있는 임의의 다른 장치를 포함할 수 있다. 도 13a-13k의 특정 실시예는 멸균 샘플링 방법(1200)을 대표하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 상기에 논의된 바와 같이, 멸균 샘플링 방법(1200)은 도 13a-13k에 대해 예시되거나 논의된 장치 또는 동작에 제한되는 것은 아니다.

[0106] 도 13a는 자동화 세포 공학 시스템(600)의 카세트(602)의 포트(1194)에 외부 멸균을 제공하는 초기 단계를 예시한다. 본원에 논의된 멸균 샘플링 장치는 비멸균 환경에서 샘플링을 위한 멸균 장치를 제공한다. 멸균 샘플링 장치를 자동화 세포 공학 시스템에 연결하기 전에, 포트(1194)를 멸균하여 비멸균 환경에서 오염 물질을 제거한다.

[0107] 도 13b는 자동화 세포 공학 시스템(600)의 카세트(602)의 포트(1094)에 멸균 샘플링 장치(1300)를 연결하는 단계 및 기체의 일부를 자동화 세포 공학 시스템으로 도입 또는 주입하는 선택적 단계를 예시한다. 멸균 샘플링 장치(1300)를 포트(1094)에 연결하기 전에, 기체의 일부가 멸균 샘플링 장치(1300)에 도입된다. 실시예들에서, 기체는 공기 또는 기타 적절한 기체일 수 있다. 실시예들에서, 기체는 예를 들어 적어도 자동화 세포 공학 시스템의 환경만큼 멸균될 수 있다. 기체의 일부는 멸균 샘플링 장치(1300)로부터 자동화 세포 공학 시스템으로 주입되어 공급 라인을 청소할 수 있다. 도 13c는 공기 주입 전에 유체를 포함하는 공급 라인(1310)을 예시한다. 공급 라인(1310)은 유체를 포함한다. 도 13d는 공기 주입 후에 유체가 제거된 공급 라인(1310)을 예시한다.

[0108] 공급 라인(1310)은 샘플링될 유체의 적절한 혼합을 허용하기 위해 기체 주입을 통해 청소될 수 있다. 예를 들어, 공급 라인(1310) 내의 유체는 자동화 세포 공학 시스템(600)의 시스템 배양 저장소 내의 유체와 잘 혼합되지 않을 수 있다. 이는 예를 들어 시스템 배양 저장소에서 유체의 추가(즉, 추가된 유체) 또는 변경(예를 들어, 세포 성장)으로 인해 발생할 수 있다. 따라서 공급 라인을 플러싱(flushing)하면 보다 균일한 유체 인출이 발생할 수 있다.

[0109] 도 13e 및 13f는 자동화 세포 공학 시스템(600) 내에서 샘플을 혼합하는 단계를 예시한다. 도 13e에 도시된 바와 같이, 혼합 샘플은 자동화 세포 공학 시스템(600)으로부터 인출된다. 실시예들에서, 혼합 샘플에 대해 지정된 부피가 인출된다. 실시예들에서, 멸균 샘플링 장치(1300)는 인터커넥트를 갖는 원위 단부가 위를 향하도록 배향될 수 있다. 이러한 배향은 인출된 샘플이 멸균 샘플링 장치(1300)의 샘플 저장소의 근위 부분에 정착되게 하고, 샘플 저장소의 원위 부분은 기체로 채워진 채로 남도록 한다.

[0110] 멸균 샘플링 장치(1300)의 다양한 배향은 도 13a-13i에 도시된 공정과 관련하여 참조된다. 멸균 샘플링 장치 배향은 특정 어플리케이션에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 멸균 샘플링 장치 내의 스케폴드에 주입하기 위해 상단에서 샘플링 저장소로 들어가는 유체는 스케폴드에서 세포의 보다 최적의 분포를 생성할 수 있다. 대안으로, 유체가 바닥에서 샘플링 저장소로 들어가도록 샘플링 장치를 배향하면 유체에 대한 전단 응력을 방지하기 위해 혼합이 덜 제공될 수 있다. 또한, 선호하는 배향은 샘플링 장치의 특정 설계에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 일단이 필터에 의존하는 멸균 샘플링 장치의 경우, 필터와 액체 접촉하는 배향으로 작동하는 것이 적합하지 않을 수 있다. 본원에서 논의된 배향은 본원에서 논의된 배향 및 장비에 적합하지만 본 개시의 범위를 벗어나지 않고 대안적인 요건에 따라 변할 수 있다.

[0111] 샘플 인출 후, 멸균 샘플링 장치(1300)는 혼합 샘플을 자동화 세포 공학 시스템(600)으로 다시 주입하는 데 사용된다. 도 13f는 자동화 세포 공학 시스템(600)으로 다시 주입되는 혼합 샘플을 예시한다. 실시예들에서, 멸균 샘플링 장치(1300)는 인터커넥트를 갖는 원위 단부가 혼합 샘플을 주입하기 위해 아래를 향하도록 배향될 수 있다. 이러한 배향으로 인해 인출된 샘플이 샘플 저장소의 원위 부분에 정착되어 샘플 저장소의 근위 부분은 기체로 채워진 채로 남겨진다. 샘플이 자동화 세포 공학 시스템으로 다시 푸시되면, 멸균 샘플링 장치(1300)의 나머지 공기가 샘플을 따라 공급 라인(1310)을 청소한다. 인출 및 주입 단계는 선택적으로는 여러 번 반복될 수 있다.

[0112] 인출 및 주입 단계는 자동화 세포 공학 시스템(600)의 카세트(602)의 시스템 배양 저장소에서 혼합을 유발하도록 작용한다. 자동화 세포 공학 시스템(600)의 카세트(602)의 시스템 배양 저장소 내에서 유체를 혼합하면 보다

균일한 샘플 인출이 발생할 수 있다. 추가 실시예들에서, 자동화 세포 공학 시스템(600)의 카세트(602)의 시스템 배양 저장소 내의 샘플은 자동화 세포 공학 시스템(600)의 카세트(602) 또는 시스템 배양 저장소를 자동화 세포 공학 시스템(600)의 카세트(602) 내부에 포함된 기계적 수단, 및 임의의 다른 적절한 방법을 통해 예컨대 흔들거나 셰이킹하는 대체 방식으로 혼합될 수 있다.

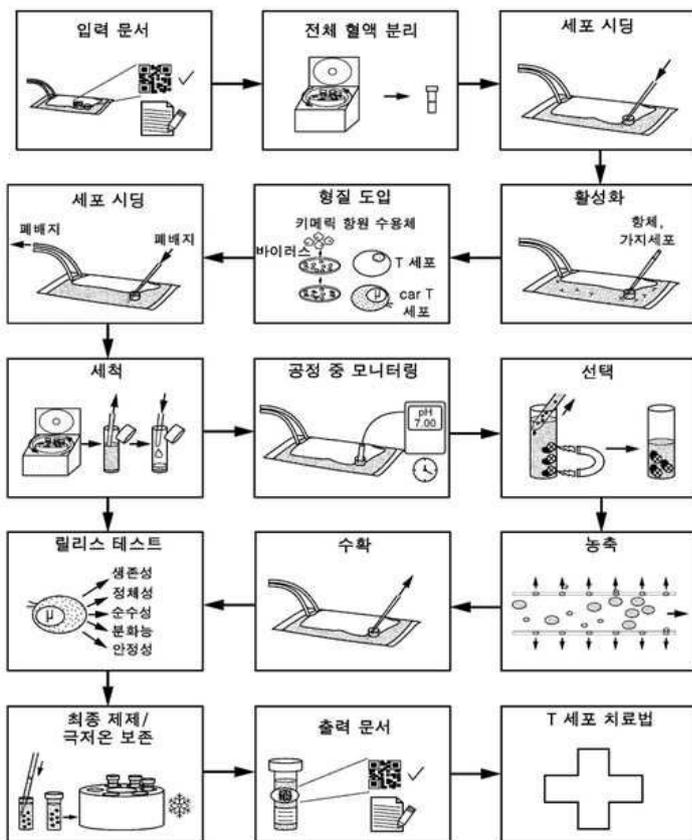
- [0113] 도 13g는 자동화 세포 공학 시스템(600)의 카세트(602)로부터 샘플을 인출하는 단계를 예시한다. 특정 부피의 샘플이 인출된다. 실시예들에서, 멸균 샘플링 장치(1300)는 인터커넥트를 갖는 원위 단부가 위를 향하도록 배향될 수 있다. 이러한 배향은 인출된 샘플이 멸균 샘플링 장치(1300)의 샘플 저장소의 근위 부분에 정착되게 하고, 샘플 저장소의 원위 부분은 기체로 채워진 채로 남도록 한다.
- [0114] 이 배향은 특정 샘플 부피를 인출하는 능력을 향상시킬 수 있다. 샘플이 확장 튜브 및 인터커넥트를 통해 인출될 때, 이는 멸균 샘플링 장치의 등급 표시와 비교하여 부피를 쉽게 확인할 수 있는 샘플 저장소로 떨어진다.
- [0115] 도 13h는 샘플 인출 후 자동화 세포 공학 시스템(600)의 카세트(602)에 기체 부분을 주입하는 단계를 예시한다. 샘플 인출 후, 멸균 샘플링 장치(1300)는 인터커넥트가 위를 향하도록 배향될 수 있다. 이러한 방향으로 인해 샘플이 샘플 저장소의 근위 단부로 떨어져, 샘플 저장소의 원위 부분은 기체로 채워진 채로 남겨진다. 그런 다음 기체는 도 13h에 도시된 바와 같이, 공급 라인(1310)을 청소하기 위해 자동화 세포 공학 시스템(600) 시스템의 카세트(602)로 다시 푸시된다.
- [0116] 도 13i는 샘플 이송 단계를 예시한다. 적절한 부피의 샘플을 인출한 후, 멸균 샘플링 장치(1300)는 자동화 세포 공학 시스템(600)으로부터 분리될 수 있다. 샘플은 보관, 배송, 분석 또는 임의의 추가 처리를 위해 멸균 샘플링 장치(1300)에서 적절한 샘플 용기로 배출될 수 있다. 실시예들에서, 샘플은 배송, 분석 또는 추가 처리 전에 보관을 위해 멸균 샘플링 장치(1300)에 남아 있을 수 있다.
- [0117] 방법(1200) 및 도 13a-13i에 도시된 예시된 단계와 관련하여 설명된 바와 같이, 본원의 실시예들에 따른 멸균 샘플링 방법은 자동화 세포 공학 시스템(600) 안팎으로 다수의 샘플 이송을 포함할 수 있다. 따라서 멸균 샘플링 장치에 도입된 모든 오염 물질은 자동화 세포 공학 시스템(600)에 도입될 가능성이 있다. 이러한 오염은 자동화 세포 공학 시스템(600)에서 처리되는 세포 배양 또는 기타 물질을 손상시키거나 파괴할 수 있다. 멸균 밀봉 장치를 포함하는 본원에 논의된 멸균 샘플링 장치는 샘플링 공정 전반에 걸쳐 샘플링 장치의 멸균성을 유지하는 데 사용된다. 멸균 샘플링 장치의 샘플 저장소의 멸균 유지는 멸균 샘플링 장치가 샘플을 흡입 및 배출하도록 작동될 때 샘플 저장소의 오염을 방지한다. 멸균 샘플링 장치에 의해 제공되는 멸균 유지는 자동화 세포 공학 시스템(600)으로 반환하기 위한 혼합 샘플이든 추후 처리를 위한 샘플이든 멸균 샘플링 장치로 흡입되는 임의의 샘플의 멸균성을 유지한다. 따라서 본원에 설명된 멸균 유지는 자동화 세포 공학 시스템(600) 및 추후 처리를 위해 인출된 임의의 샘플의 멸균성을 유지하는 역할을 한다.
- [0118] 예시적인 실시예들
- [0119] 추가 실시예들에는 다음이 포함된다.
- [0120] 실시예 1은 멸균 플런저 주사기로서, 주사기 저장소를 규정하고 원위 단부에 인터커넥트를 갖고 근위 단부에 주사기 배럴 플랜지에 의해 둘러싸인 개구를 갖는 주사기 배럴; 주사기 플런저 로드 플랜지, 플런저 로드 및 저장소 면을 포함하는 주사기 플런저; 저장소 면 위에 배치되고 주사기 플런저가 주사기 배럴 내에 안착될 때 저장소 면과 주사기 저장소 사이에 밀봉부를 제공하도록 구성된 개스킷; 및 주사기 배럴에 고정되고 주사기 플런저 밀봉부를 제공하도록 구성된 주사기 플런저 밀봉 장치를 포함한다.
- [0121] 실시예 2는 실시예 1의 멸균 플런저 주사기로서, 주사기 플런저 밀봉 장치는 주사기 배럴의 근위 부분에 고정된다.
- [0122] 실시예 3은 실시예 1의 멸균 플런저 주사기로서, 주사기 플런저 밀봉 장치는 주사기 배럴 플랜지에 고정된다.
- [0123] 실시예 4는 실시예 3의 멸균 플런저 주사기로서, 주사기 플런저 밀봉 장치는 접착제, 열 본딩, 화학 본딩 또는 소닉 용접을 통해 고정된다.
- [0124] 실시예 5는 실시예 1 내지 3 중 어느 하나의 멸균 플런저 주사기로서, 주사기 플런저 밀봉 장치는 클램핑을 통해 탈착 가능하게 고정된다.
- [0125] 실시예 6은 실시예 1 내지 5 중 어느 하나의 멸균 플런저 주사기로서, 주사기 플런저 밀봉 장치는 복수의 아코디언 접힘부를 포함한다.

- [0126] 실시예 7은 실시예 1 내지 6 중 어느 하나의 멸균 플런저 주사기로서, 주사기 플런저 밀봉 장치는 주사기 저장소의 근위 단부에서 개구를 밀봉한다.
- [0127] 실시예 8은 실시예 1 내지 7 중 어느 하나의 멸균 플런저 주사기로서, 주사기 플런저 밀봉부는 실질적으로 유밀하다.
- [0128] 실시예 9는 실시예 8의 멸균 플런저 주사기로서, 주사기 플런저 밀봉부는 실질적으로 기밀하다.
- [0129] 실시예 10은 자동화 세포 공학 시스템으로부터 멸균 샘플링하는 방법으로서, 상기 방법은, 주사기 배럴, 주사기 플런저 및 주사기 플런저 밀봉부를 제공하는 주사기 플런저 밀봉 장치를 포함하는 멸균 플런저 주사기를 제공하는 단계; 멸균 플런저 주사기를 자동화 세포 공학 시스템에 연결하는 단계; 및 멸균 플런저 주사기로 자동화 세포 공학 시스템으로부터 생물학적 샘플을 인출하는 단계를 포함한다.
- [0130] 실시예 11은 실시예 10의 방법으로서, 주사기 배럴은 원위 단부에 인터커넥트를 갖고 근위 단부에 주사기 배럴 플랜지에 의해 둘러싸인 개구를 갖는 주사기 저장소를 규정하고, 주사기 플런저는 주사기 플런저 로드 플랜지, 플런저 로드, 저장소 면 및 저장소 면 위에 배치되고 주사기 플런저가 주사기 배럴 내에 안착될 때 저장소 면과 주사기 저장소 사이에 밀봉부를 제공하도록 구성된 개스킷을 포함하며, 주사기 플런저 밀봉 장치는 주사기 배럴에 고정되고 주사기 플런저 밀봉부를 제공하도록 구성된다.
- [0131] 실시예 12는 실시예 11의 방법으로서, 주사기 플런저 밀봉 장치는 주사기 저장소의 근위 단부에서 개구를 밀봉한다.
- [0132] 실시예 13은 실시예 10 내지 12 중 어느 하나의 방법으로서, 멸균 플런저 주사기를 자동화 세포 공학 시스템에 연결하기 전에, 멸균 플런저 주사기에 기체의 일부를 도입하는 단계를 더 포함한다.
- [0133] 실시예 14는 실시예 10 내지 13 중 어느 하나의 방법으로서, 주사기 플런저 밀봉부는 주사기 저장소의 내부의 멸균성을 유지한다.
- [0134] 실시예 15는 실시예 14의 방법으로서, 주사기 저장소의 내부의 멸균성을 유지하는 것은 멸균 플런저 주사기가 작동될 때 주사기 저장소의 오염을 방지한다.
- [0135] 실시예 16은 실시예 10 내지 15 중 어느 하나의 방법으로서, 생물학적 샘플을 인출한 후 자동화 세포 공학 시스템 내 공급 라인을 청소하기 위해 기체의 일부를 주입하는 단계를 더 포함한다.
- [0136] 실시예 17은 실시예 10 내지 16 중 어느 하나의 방법으로서, 생물학적 샘플을 인출하기 전에 자동화 세포 공학 시스템 내 공급 라인을 청소하기 위해 기체의 일부를 주입하는 단계를 더 포함한다.
- [0137] 실시예 18은 실시예 10 내지 17 중 어느 하나의 방법으로서, 생물학적 샘플을 인출하기 전에 자동화 세포 공학 시스템 내에서 혼합되도록 멸균 플런저 주사기를 펌핑하는 단계를 더 포함한다.
- [0138] 실시예 19는 실시예 17의 방법으로서, 멸균 플런저 주사기를 펌핑하는 단계는, 자동화 세포 공학 시스템에서 멸균 플런저 주사기로 혼합 샘플을 인출하는 단계; 및 혼합 샘플을 자동화 세포 공학 시스템으로 반환하는 단계를 포함한다.
- [0139] 실시예 20은 자동화 세포 공학 시스템으로부터 멸균 샘플링하는 방법으로서, 상기 방법은, 샘플 저장소를 규정하는 샘플 챔버, 충전 장치 및 멸균 밀봉 장치를 포함하는 멸균 샘플링 장치를 제공하는 단계; 멸균 샘플링 장치를 자동화 세포 공학 시스템의 카세트에 연결하는 단계; 및 충전 장치를 통해 자동화 세포 공학 시스템으로부터 생물학적 샘플을 인출하는 단계를 포함한다.
- [0140] 실시예 21은 실시예 20의 방법으로서, 멸균 샘플링 장치를 카세트에 연결하기 전에, 멸균 샘플링 장치에 기체의 일부를 도입하는 단계를 더 포함한다.
- [0141] 실시예 22는 실시예 20 또는 21 중 어느 하나의 방법으로서, 멸균 밀봉 장치를 통해 생물학적 샘플을 인출하는 동안 샘플 저장소의 멸균성을 유지하는 단계를 더 포함한다.
- [0142] 실시예 23은 실시예 22의 방법으로서, 샘플 저장소의 내부의 멸균성을 유지하는 것은 멸균 샘플링 장치가 작동될 때 샘플 저장소의 오염을 방지한다.
- [0143] 실시예 24는 실시예 20 내지 23 중 어느 하나의 방법으로서, 생물학적 샘플을 인출한 후 자동화 세포 공학 시스템 내 공급 라인을 청소하기 위해 기체의 일부를 주입하는 단계를 더 포함한다.

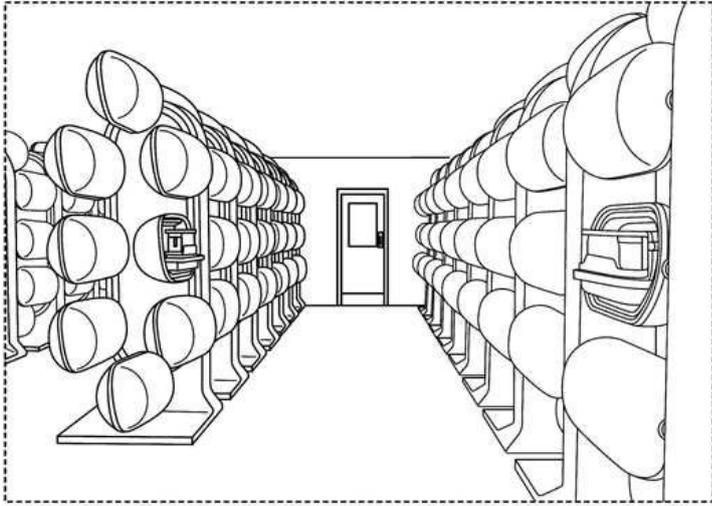
- [0144] 실시예 25는 실시예 20 내지 24 중 어느 하나의 방법으로서, 생물학적 샘플을 인출하기 전에 자동화 세포 공학 시스템 내 공급 라인을 청소하기 위해 기체의 일부를 주입하는 단계를 더 포함한다.
- [0145] 실시예 26은 실시예 20 내지 25 중 어느 하나의 방법으로서, 충전 장치를 통해 생물학적 샘플을 인출하기 전에 자동화 세포 공학 시스템 내에서 혼합되도록 하는 단계를 더 포함한다.
- [0146] 실시예 27은 실시예 26의 방법으로서, 혼합은 자동화 세포 공학 시스템에서 샘플 저장소로 혼합 샘플을 인출하는 단계; 및 혼합 샘플을 자동화 세포 공학 시스템으로 반환하는 단계에 의해 유발된다.
- [0147] 본원에 설명된 방법 및 어플리케이션에 대한 다른 적절한 수정 및 적응이 본 실시예들 중 어느 하나의 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있다는 것이 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.
- [0148] 특정 실시예들이 본원에 예시되고 설명되었지만, 청구범위는 설명되고 도시된 부분들의 특정 형태 또는 배열에 제한되지 않는다는 점을 이해해야 한다. 본 명세서에서는, 예시적인 실시예들이 개시되었으며, 특정 용어들이 사용되었으나, 이는 일반적이고 설명적인 의미로만 사용되었으며 제한하기 위한 것은 아니다. 상기 교시에 비추어 실시예들의 수정 및 변형이 가능하다. 따라서 실시예들은 구체적으로 설명된 것과 달리 실시될 수 있음을 이해해야 한다.
- [0149] 본 명세서에 언급된 모든 공보, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 공보, 특허 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참조로서 통합되도록 표시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조로서 통합된다.

도면

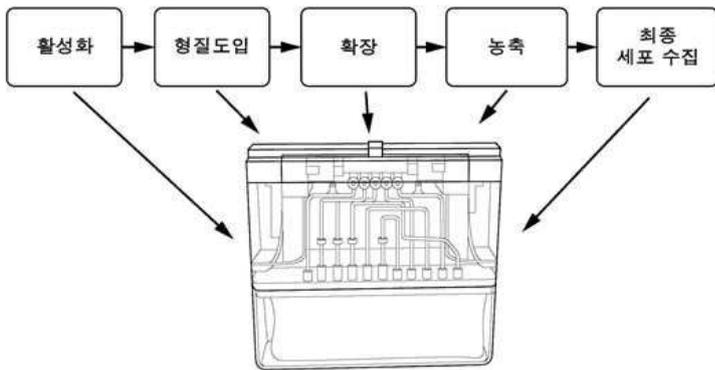
도면1



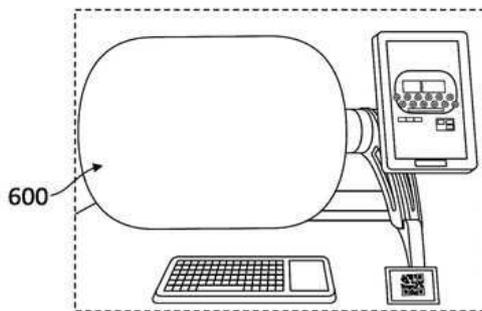
도면2



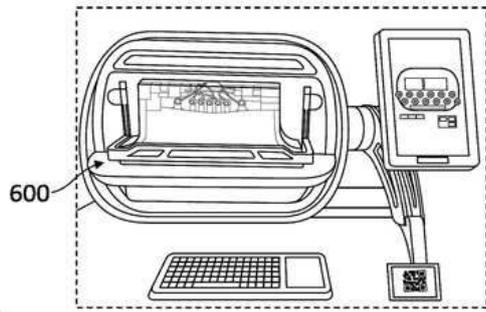
도면3



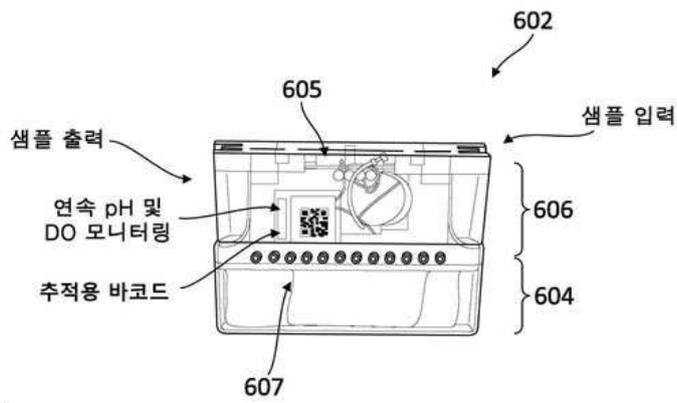
도면4a



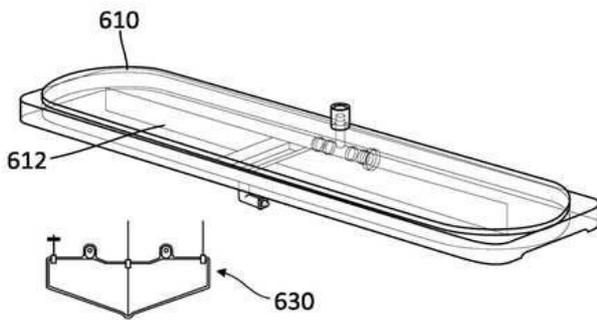
도면4b



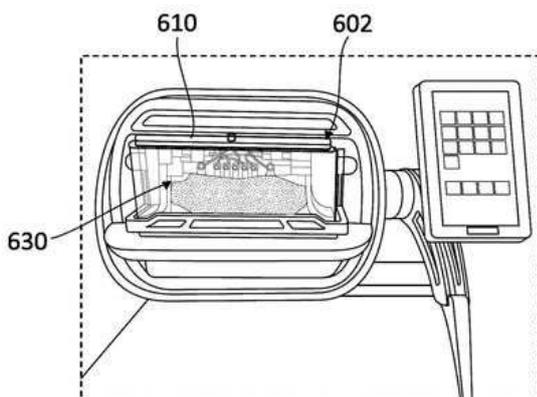
도면4c



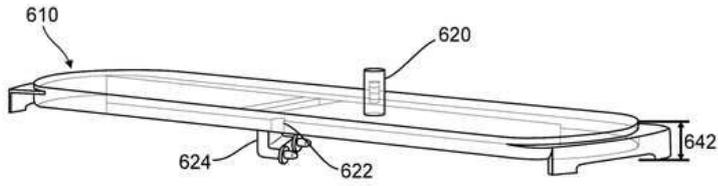
도면4d



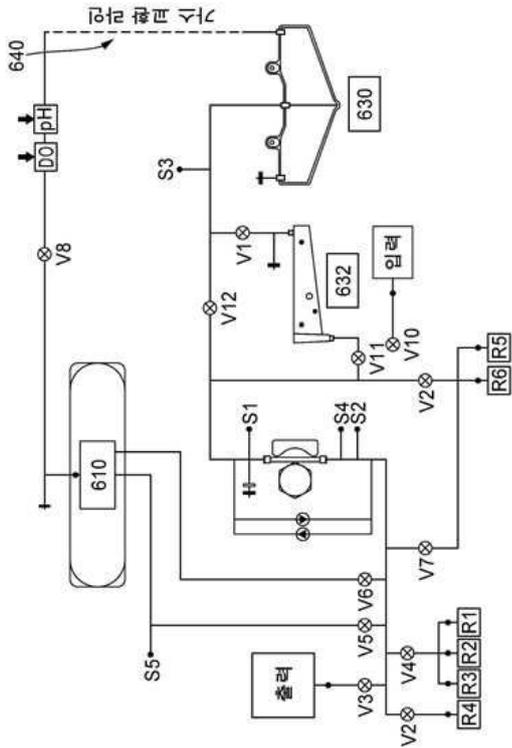
도면4e



도면4f

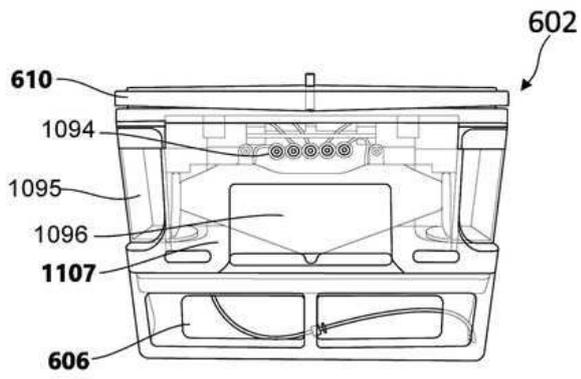


도면4g

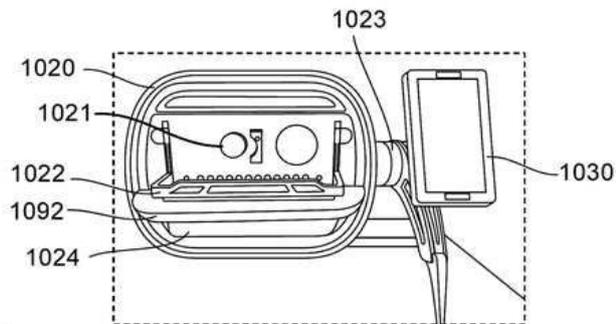


- [유로 번호]
- ⊗ 제어 밸브 653
 - ⊙ 바이패스 검사 밸브 654
 - ┆ 소수성 필터 655
 - ┆ 친수성 필터 656
 - 생플 포트 652
 - pH pH 센서 650
 - DO 용존 산소 센서 651
 - ⊙ 펌프류브 657
 - 백/바이알 모듈 658

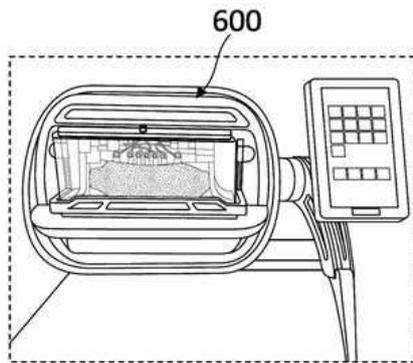
도면5a



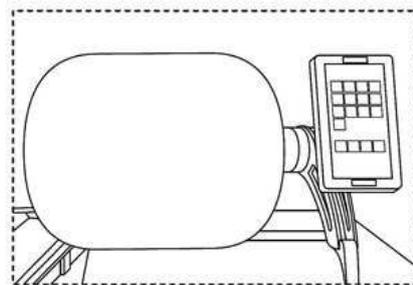
도면5b



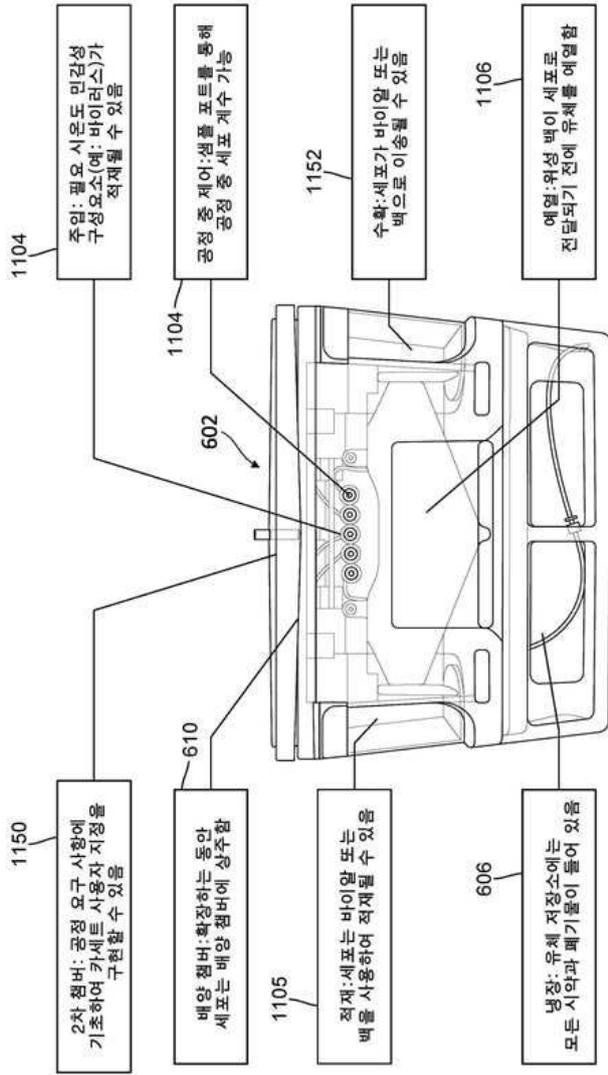
도면5c



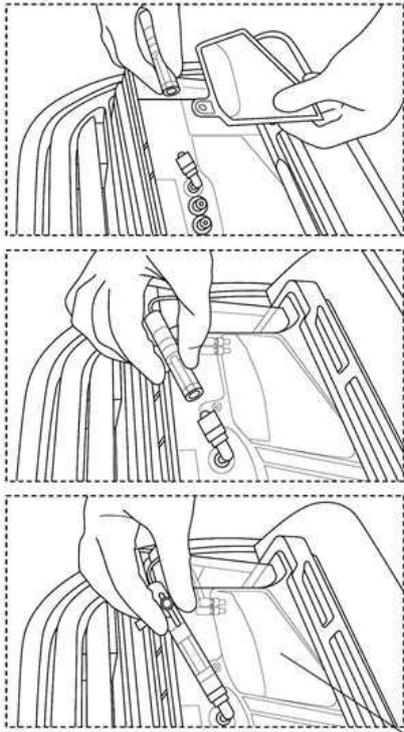
도면5d



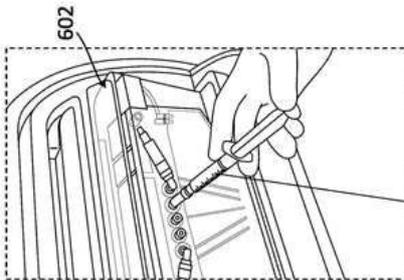
도면5e



도면6

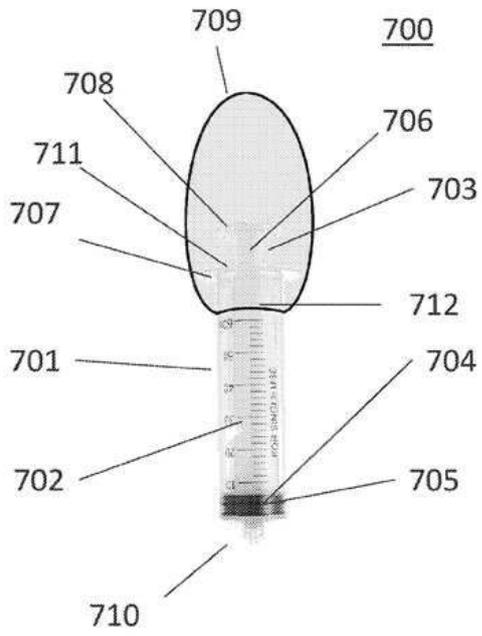


1172

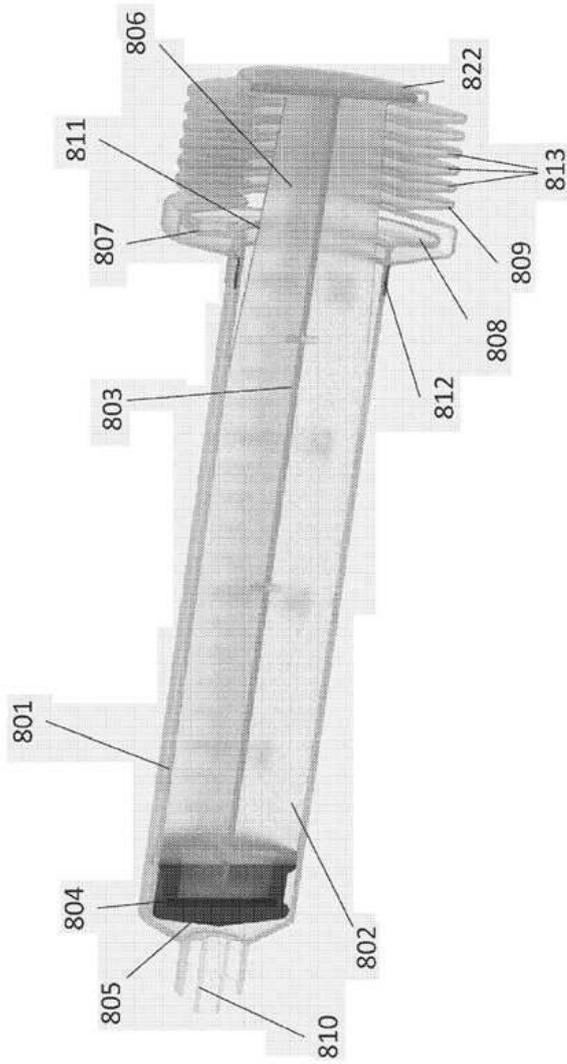


1170

도면7

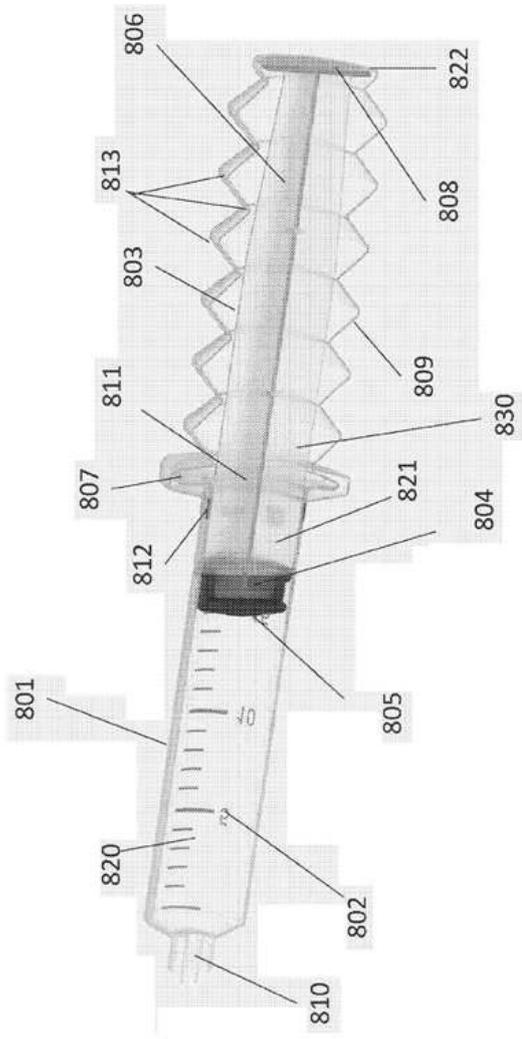


도면8a

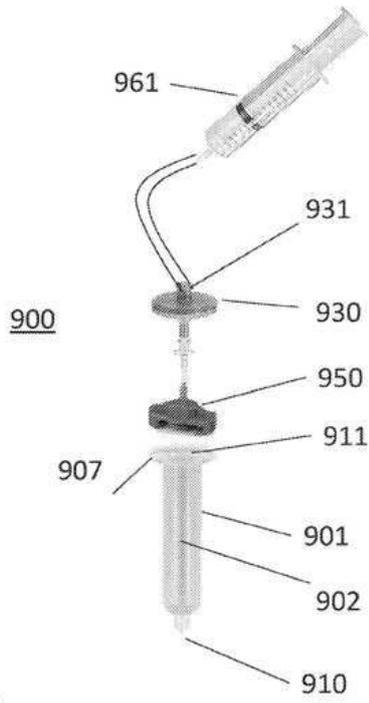


도면8b

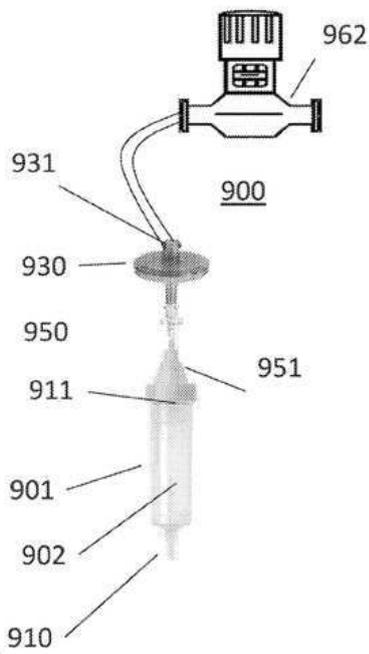
800



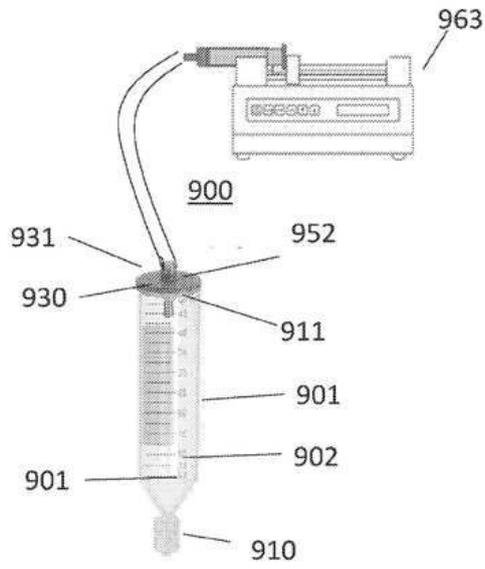
도면9a



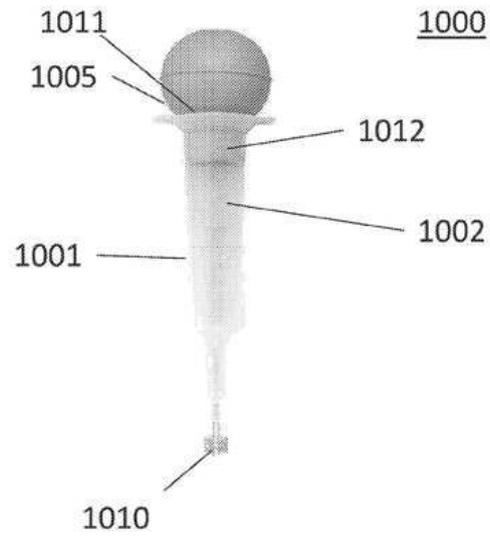
도면9b



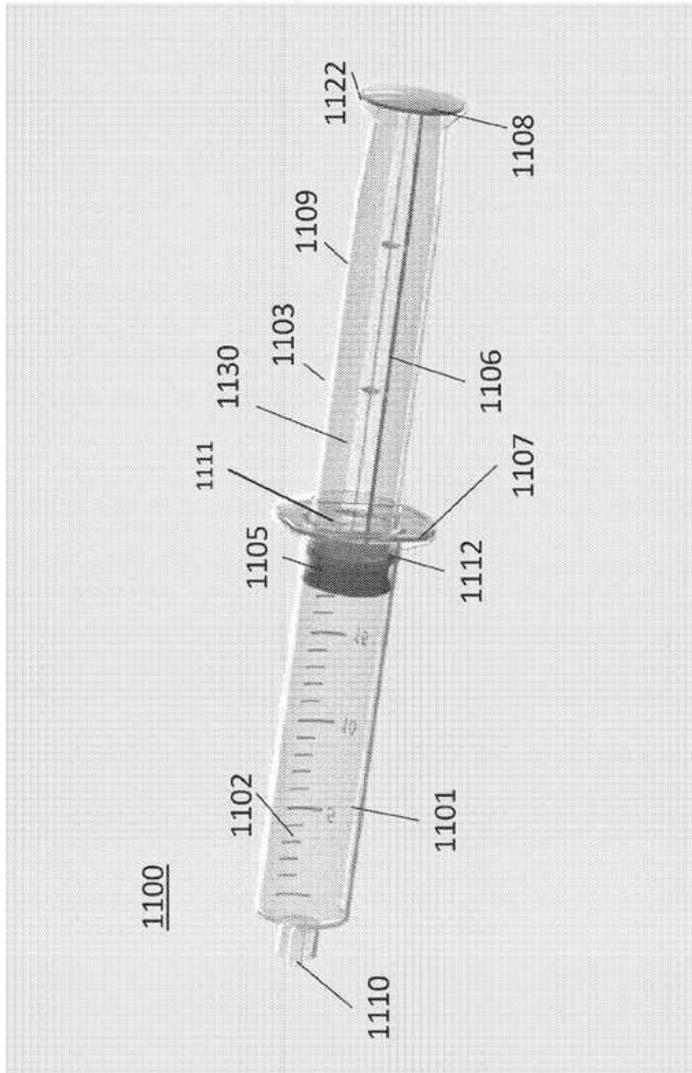
도면9c



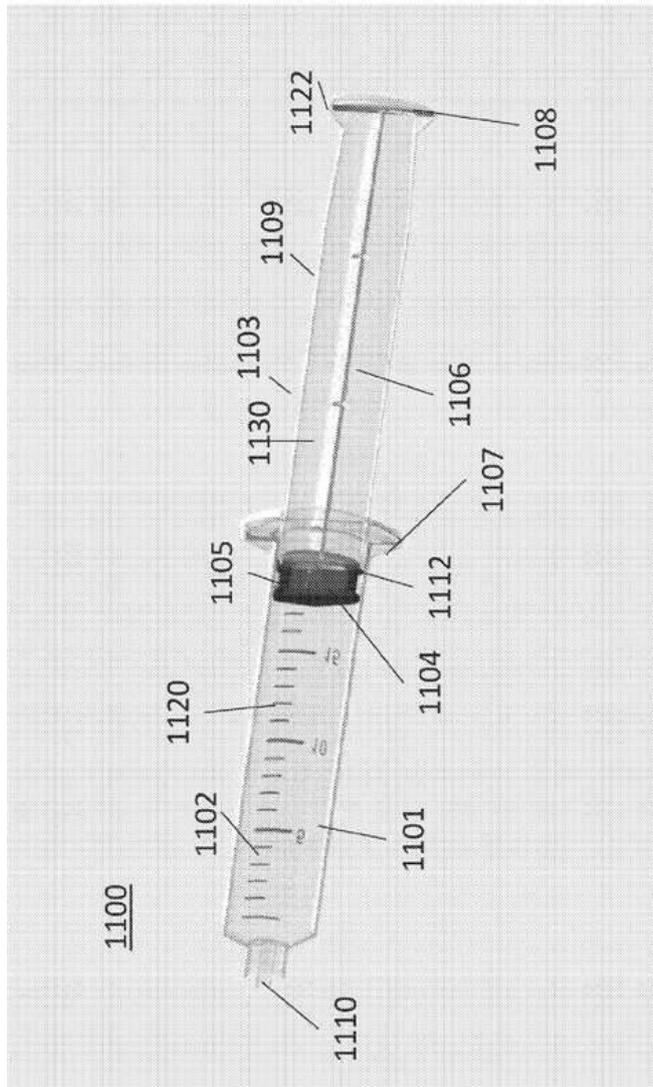
도면10



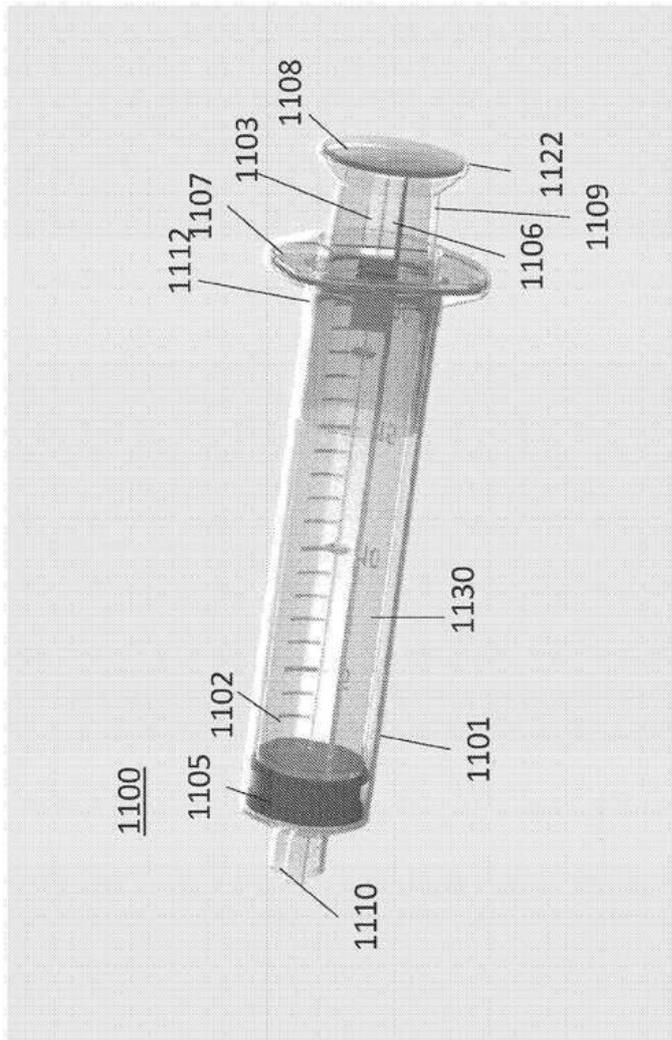
도면11a



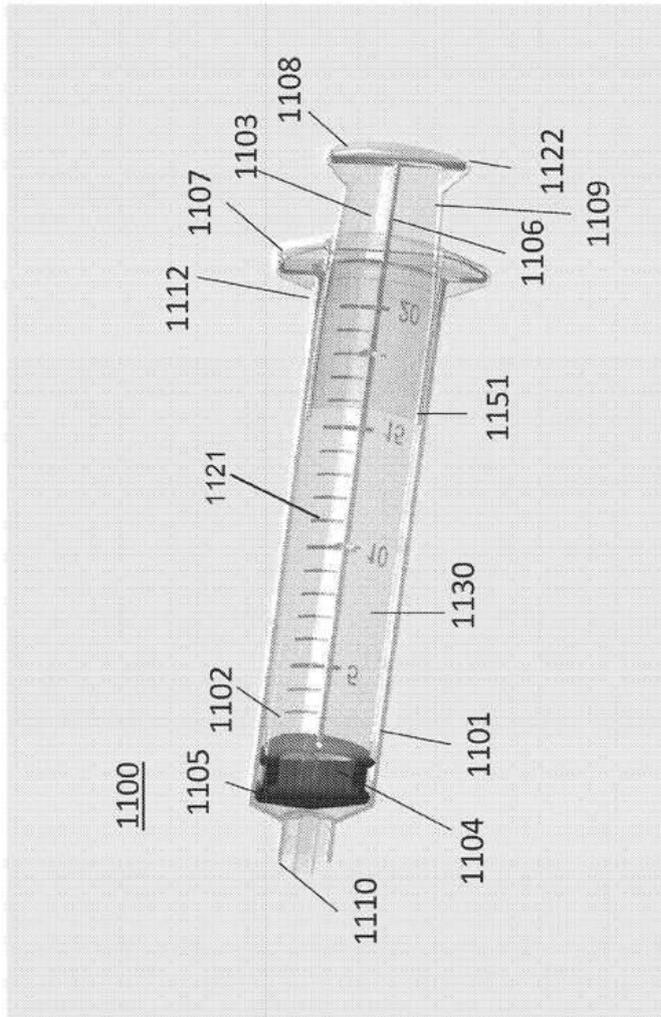
도면11b



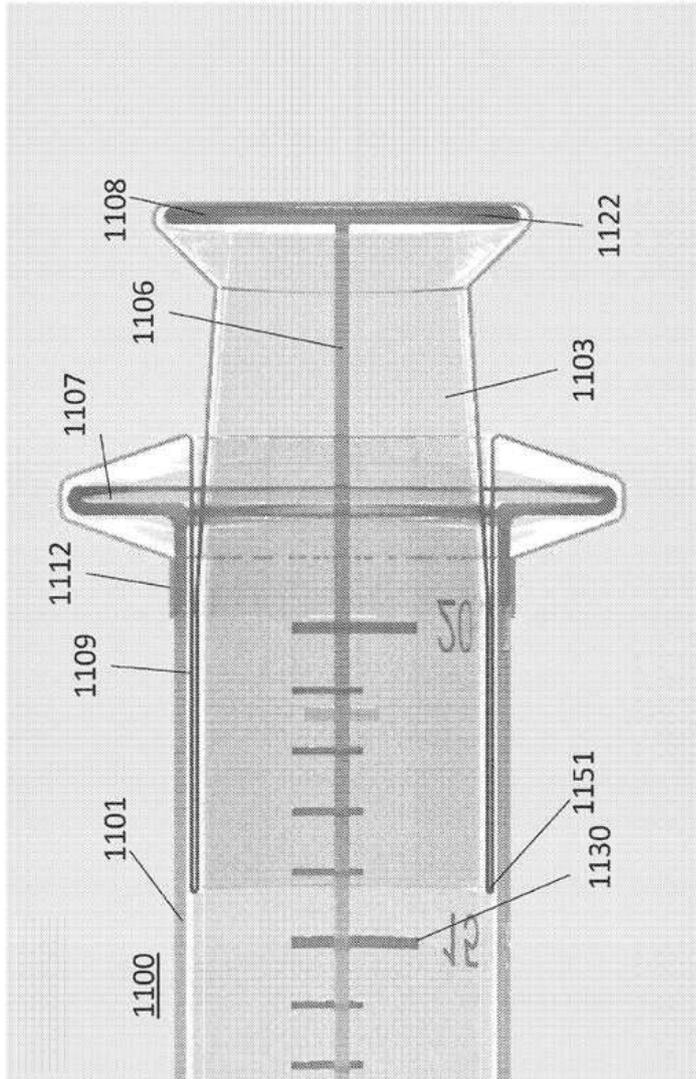
도면11c



도면11d



도면11e

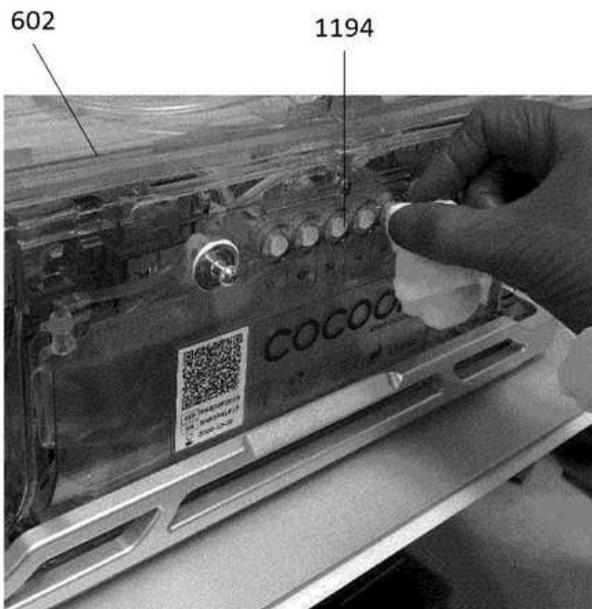


도면12

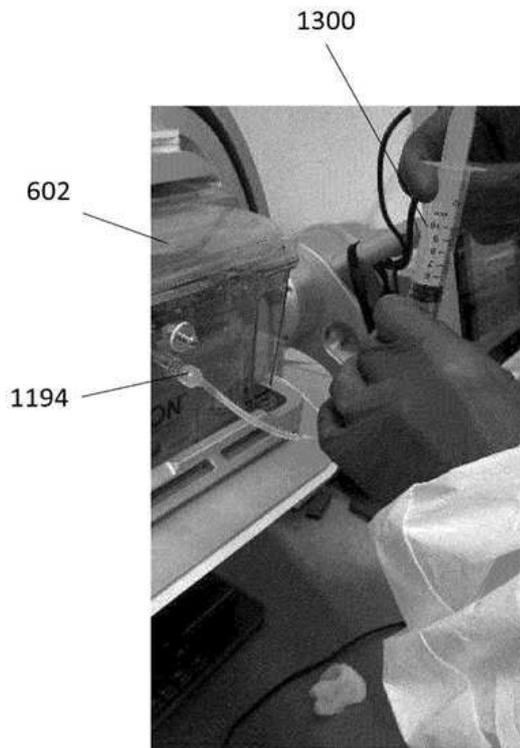
1200



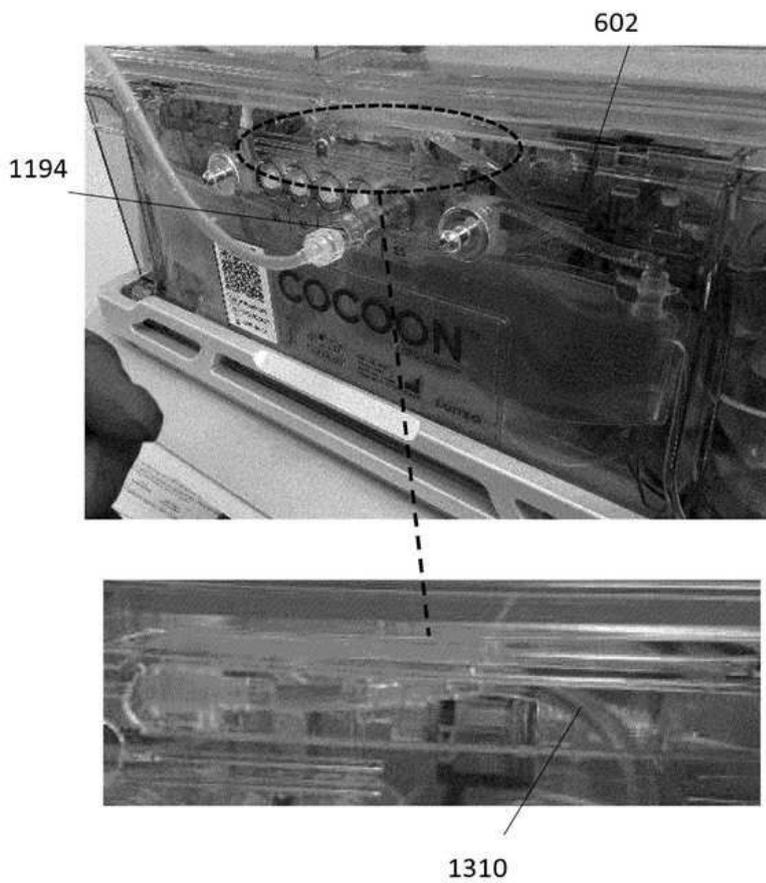
도면13a



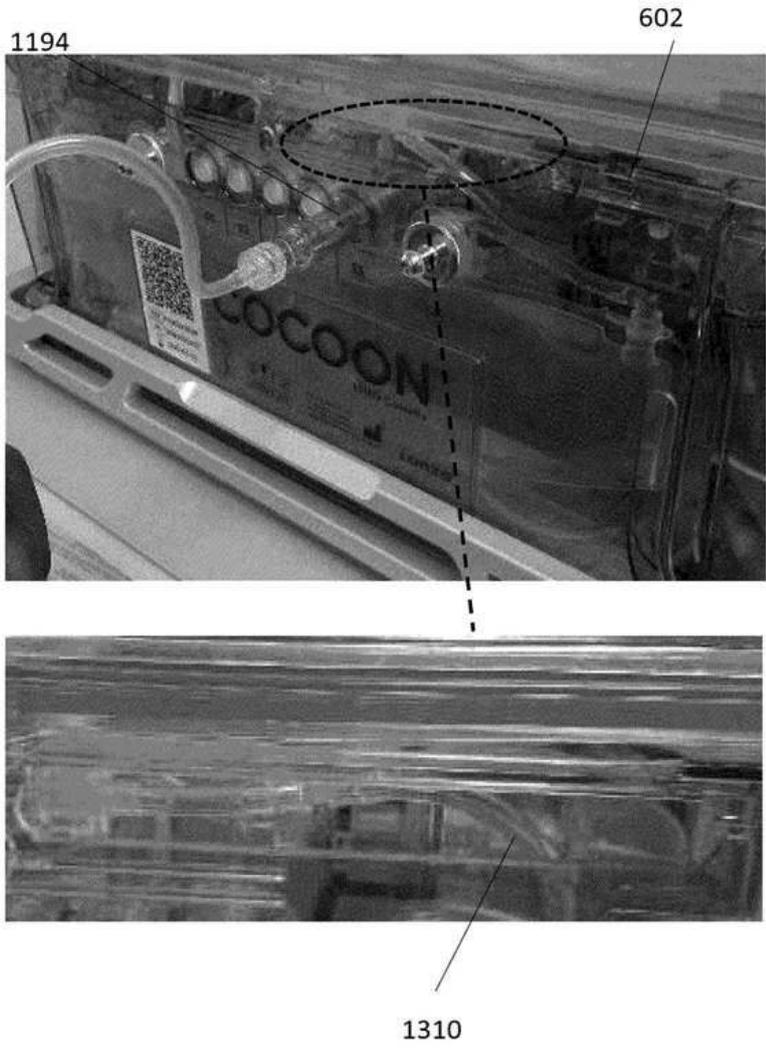
도면13b



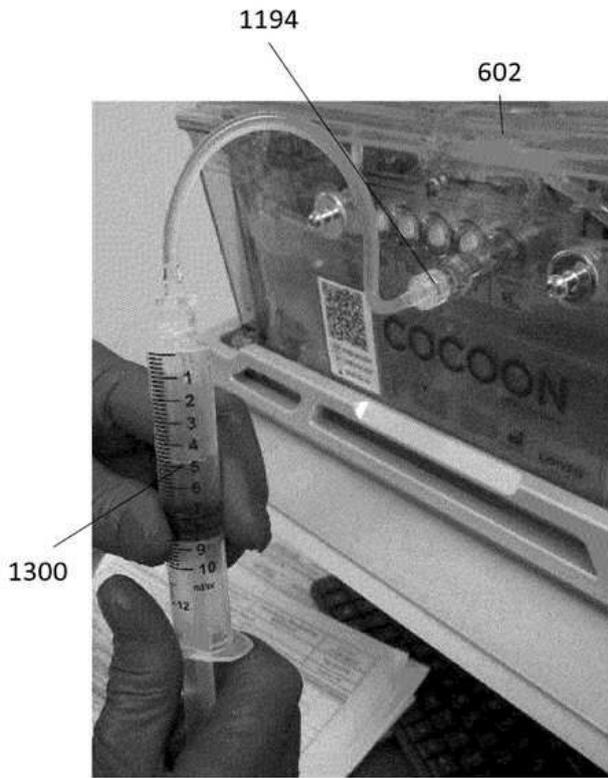
도면13c



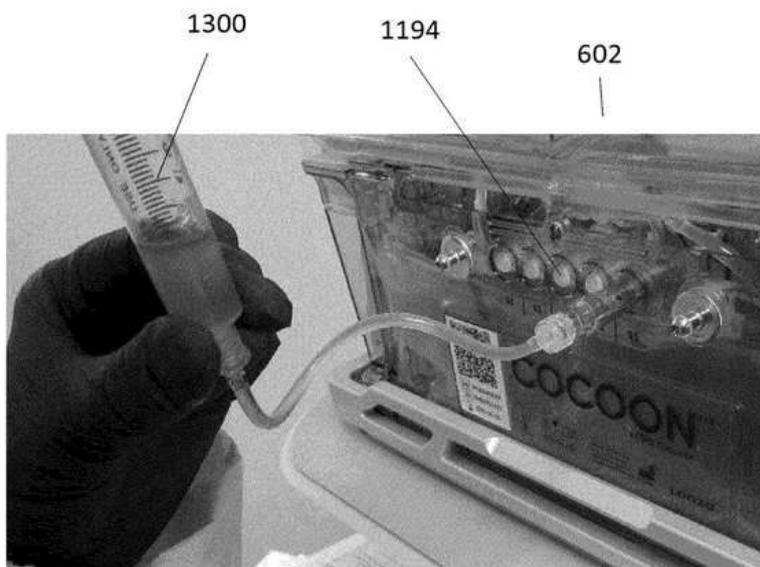
도면13d



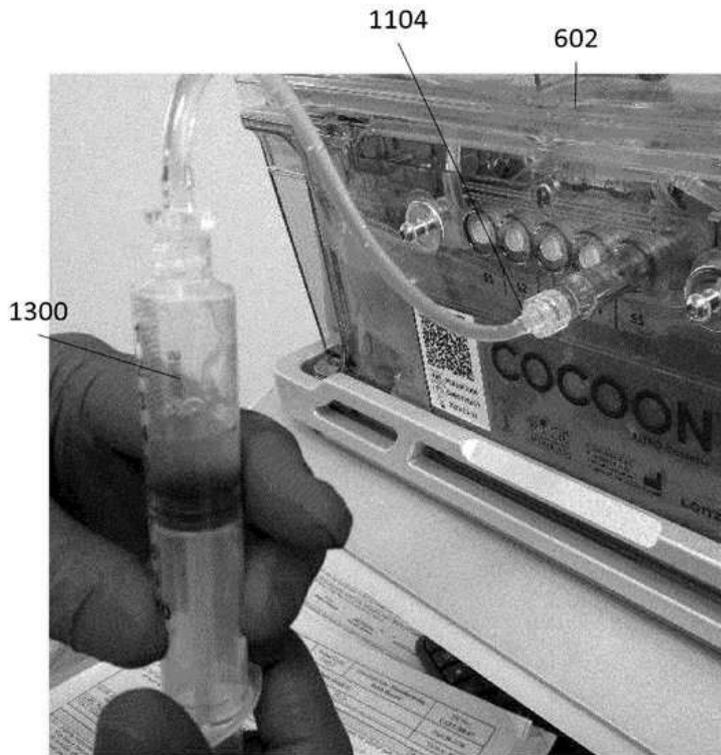
도면13e



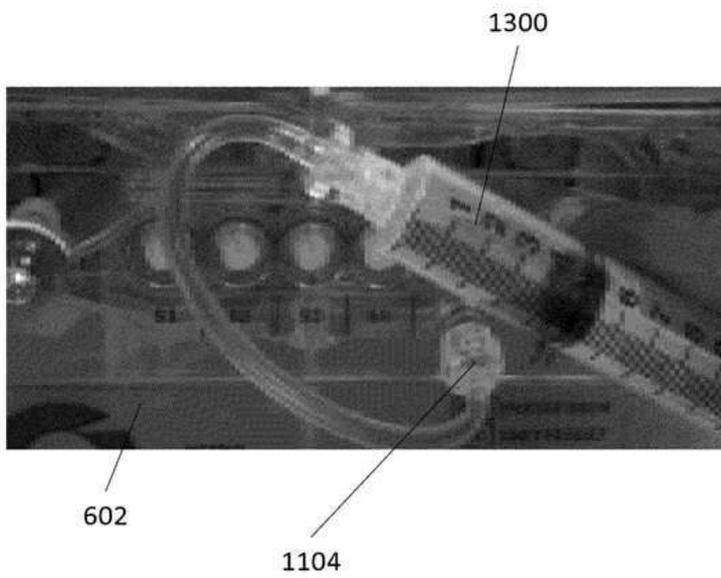
도면13f



도면13g



도면13h



도면13i



1300