



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 27 019 T2** 2006.02.02

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 011 752 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 27 019.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/10406**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 924 826.5**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/052629**

(86) PCT-Anmeldetag: **20.05.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **26.11.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **28.06.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **13.10.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **02.02.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61M 1/36** (2006.01)
C12M 3/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

47213 P 20.05.1997 US

(73) Patentinhaber:

Zymequest, Inc., Beverly, Mass., US

(74) Vertreter:

Schieber und Kollegen, 80469 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

BE, DE, FR, GB, IT, SE

(72) Erfinder:

JORGENSEN, Glen, Marlboro, US; BARRY, Donald, Norwood, US; EDWARDS, H., Bruce, Marlboro, US; FENNELLY, Jeremy, Ashland, US; O'BRIEN, P., John, Brighton, US; SACCO, Jr., Victor, Revere, US; MARTIN, E., Roy, Worcester, US; SUSSER, Mark, Weston, US

(54) Bezeichnung: **GERÄT UND VERFAHREN ZUR VERARBEITUNG VON BIOLOGISCHEN ZELLEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft automatisierte, interaktive Zellenverarbeitungssysteme und sie betrifft außerdem verschiedene neuartige Komponenten der Verarbeitungssysteme.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Zellenverarbeitung schließt Schritte ein, worin Zellen oder Zellen-Elemente mit unterschiedlichen Prozesschemikalien behandelt werden oder gewaschen werden und dann von einer flüssigen Phase abgetrennt werden. Zum Beispiel werden beim Präparieren von gefrorenen Erythrozyten zur Transfusion Erythrozyten aus Tieftemperaturkonserven und von anderen Blutkomponenten wie weißen Blutzellen, Blutplättchen und subzellulären Bruchstücken abgetrennt. Der gesamte Prozess muss unter sterilen Bedingungen durchgeführt werden, die das Risiko der Kontamination minimieren. Außerdem wird Vollblut in seine verschiedenen therapeutischen Komponenten wie rote Blutkörperchen, weiße Blutkörperchen, Blutplättchen und Plasma getrennt, welche später übertragen werden. Es gibt unterschiedliche Zellenverarbeitungssysteme, die biologische Zellen auf eine automatisierte oder teilautomatisierte Art und Weise verarbeiten. Diese Systeme können eine Steuerung verwenden, die an verschiedene Sensoren und Ventile angeschlossen ist, zur Kontrolle des Prozesses und zur Unterstützung eines Bedieners, um die Verarbeitungseffizienz zu maximieren. Jedoch passen diese Systeme den Prozess nicht basierend auf der Menge oder dem Typ der verarbeiteten Zellen oder unterschiedlichen Verarbeitungsbedingungen interaktiv an.

[0003] Krankenhäuser benötigen eine konstante Blutversorgung für Transfusionen. Nachdem Spender Blut bereitstellen, sind regionale Blutzentren verantwortlich für RB0-Typisierung, Testen auf Infektionskrankheiten, Komponentenherstellung und Verteilung von roten Blutkörperchen an Krankenhäuser. Die Krankenhäuser testen erneut die Blutgruppe A, B, AB, 0 und führen Kreuzproben für die verfügbaren Bluteinheiten mit den entsprechenden Patienten durch. Da Blut der Gruppe 0 universell übertragen werden kann, gibt es eine große Nachfrage nach Blut der Gruppe 0 allgemein und besonders in Notfallsituationen, wo die Verzögerung verursacht durch Typisierung und Anpassung nicht akzeptabel ist. Weiterhin hat das verarbeitete Blut eine relative kurze Haltbarkeitsdauer von 42 Tagen, nach der es nicht übertragen werden darf. Das Ausgleichen des Lagerbestands von roten Blutkörperchen ist außerordentlich komplex. Auf einer täglichen Basis müssen die regionalen Blutzentren die Nachfrage nach unterschiedlichen Blutgruppen mit dem verfügbaren Angebot ab-

gleichen, das in den Blutzentren und in den Örtlichkeiten der Krankenhauskunden überall im Landstrich gehalten wird. Die einzelnen Bluteinheiten werden ständig innerhalb des Systems verschoben, um die tägliche Schwankung bei Angebot und Nachfrage anzupassen. Tatsächlich werden einzelne Einheiten häufig drei bis vier Mal innerhalb des Systems verschoben, bevor sie endlich übertragen werden. Selbst bei den höchsten Anstrengungen der Teilnehmer sicherzustellen, dass jede gesammelte Einheit letztendlich übertragen wird, veralten 4% bis 8% aller gesammelten Einheiten vor der Transfusion und müssen verworfen werden. Ein Verarbeitungssystem, das Blut vom Typ A, B oder AB reproduzierbar zu Typ 0 konvertieren würde, würde einen kritischen Bedarf auf diesem Gebiet befriedigen. Die Verfügbarkeit von Blutzellen vom Typ 0 würde die Verfügbarkeit von roten Zellen verbessern, das Veralten von roten Zellen verursacht durch die Unfähigkeit, Einheiten mit Empfängern innerhalb des 42-Tage-Ablaufens abzugleichen, im Wesentlichen beseitigen, die Notwendigkeit für den häufigen Versand von Bluteinheiten, um das tägliche Angebot und die tägliche Nachfrage abzugleichen, beseitigen, und die Notwendigkeit für ein erneutes Testen auf den Bluttyp beseitigen.

[0004] Die europäische Patentanmeldung 0 682 593 A1 offenbart ein Verfahren zum Waschen von verwertbarem Blut durch Abtrennen von Blutkomponenten höherer Dichte von Blutkomponenten niedrigerer Dichte innerhalb einer rotierenden Zentrifugenschale. Die abgetrennten Blutkomponenten werden mit Waschlösung gewaschen, um freies Hämoglobin (Hgb), Gerinnungshemmer, Zellbruchstücke und andere unerwünschte Elemente von den Blutkomponenten zu entfernen. Die zuvor abgetrennten Blutkomponenten werden wieder suspendiert durch Abbremsen der Rotation der Zentrifugenschale, um das freie Hgb und andere unerwünschte Elemente, die in der roten Blutkörperchenschicht eingefangen sind, freizusetzen. Die Blutkomponenten höherer Dichte werden dann wieder von den Blutkomponenten niedrigerer Dichte innerhalb der Zentrifugenschale abgetrennt. Die erneut abgetrennten Blutkomponenten werden wieder mit Waschlösung gewaschen, um weiter freies Hgb und andere unerwünschte Elemente von den Blutkomponenten zu entfernen.

[0005] PCT Anmeldung PCT/US96/03211 offenbart ein Verfahren und einen Apparat für die Kapselung von biologisch aktiven Substanzen in roten Blutkörperchen. Wie in [Fig. 1](#) gezeigt umfasst der Apparat ein wahlweise automatisiertes, selbständiges Elektroporationssystem mit kontinuierlichem Durchfluss (5), welches Entnahme von Blut von einem Patienten, Abtrennung von roten Blutkörperchen und wahlweise Rekombination von Blutplasma mit den modifizierten roten Blutkörperchen ermöglicht, wodurch Blut mit modifizierten biologischen Merkmalen herge-

stellt wird. Die vorliegende Erfindung ist besonders geeignet für die Verwendung, um allosterische Effektoren von Hämoglobin einzukapseln, wodurch die Affinität von Erythrozyten für Sauerstoff verringert und die Freisetzung von Sauerstoff aus Erythrozyten in Gewebe verbessert wird. Das Blut wird in das System (5) an Einlass (11) eingeführt und mit einem Gerinnungshemmer (27) gemischt. Die Blut- und Gerinnungshemmernmischung wird durch ein Filter (18) hindurch und zu einer Bluttrennung und Waschschale (44) geleitet. Plasma und weiße Blutkörperchen werden in das Plasmareservoir (89) eingelassen, während die roten Blutkörperchen in der Waschschale (44) zurückgehalten werden. Die abgetrennten roten Blutkörperchen werden herausgepumpt und bei Verbindung (67) mit einer IHP-Lösung aus Reservoir (50) gemischt. Diese Mischung wird durch Kühlschlange (68) gekühlt und dann zur Elektroporationskammer (72) zur Behandlung gepumpt.

[0006] US-Patent 5.671.135 offenbart ein programmierbares Steuermodul, das an vorhandene Geräteausrüstung angeschlossen werden kann, um manuelle Operationen zu automatisieren und/oder neue Sequenzen von Funktionen durchzuführen. Als ein spezifisches Beispiel stellt das '135-Patent ein programmierbares Steuermodul bereit, das an eine kommerzielle Zellenwaschmaschine angeschlossen werden kann, und welches die automatische Durchführung von Schritten anweist, die benötigt werden, um Erythrozyten enzymatisch zu deantigenisieren. Es gibt viele Vorteile, die mit der vorliegenden Erfindung verbunden sind. Wertvolle nichtautomatisierte oder teilautomatisierte Messgeräte können durch ein Zusatz-Steuermodul programmierbar gemacht werden, wodurch die Reproduzierbarkeit der Funktion erhöht wird, während der Bedarf an Arbeitskräften verringert wird und die Folgen von menschlichem Fehler vermieden werden. Außerdem kann das Steuermodul zusätzlich an Hilfsvorrichtungen angeschlossen werden, welche die Funktion des Hauptmessgerätes verbessern, einschließlich zum Beispiel Pumpen, Ventile oder Sensoren (einschließlich Sicherheitsüberwachungsvorrichtungen).

Zusammenfassung der Erfindung

[0007] Die vorliegende Erfindung ist ein Verfahren oder ein Apparat für die interaktive Verarbeitung von biologischen Zellen, die in einer sterilen Umgebung gehalten werden. Außerdem stellt die Erfindung überlegene Mittel für die enzymatische Umwandlung roter Blutkörperchen der Gruppen A, B oder AB zu Gruppe 0 bereit. Der beschriebene Zellenverarbeitungsapparat und das beschriebene Zellenverarbeitungsverfahren stellen außerdem überlegene Mittel bereit für die Verarbeitung anderer Blutzellen wie weiße Blutkörperchen, Stammzellen, Blutplättchen oder Plasma für die Transfusion oder Transplantation. Die Erfindung kann außerdem verwendet werden zur Ab-

trennung von Kulturflüssigkeit von Mikroorganismen bei der Produktion von Biopharmazeutika. Auf jeden Fall kann das Zellenverarbeitungsverfahren oder der Zellenverarbeitungsapparat den Verarbeitungsalgorithmus basierend auf dem Typ der verarbeiteten Zellen oder der Zellen-Menge anpassen. Außerdem stellt das Zellenverarbeitungsverfahren oder der Zellenverarbeitungsapparat gleichförmige und reproduzierbare Verarbeitungsbedingungen für die verarbeiteten Zellen unabhängig von der verarbeiteten Zellen-Menge sicher.

[0008] Unter einem Gesichtspunkt umfasst ein Apparat für die interaktive Verarbeitung von biologischen Zellen, die in einer sterilen Umgebung gehalten werden, ein Zuführungsmodul, ein Zellen-Modul, ein Verarbeitungsmodul, einen Satz von Leitungen, eine Vielzahl von Ventilen, eine Vielzahl von Sensoren und ein Steuermodul. Das Zuführungsmodul ist ausgebildet und angeordnet, um ausgewählte Mengen von Prozesschemikalien bereitzustellen. Das Zellen-Modul schließt einen Zellen-Sensor ein zum Messen einer Menge von biologischen Zellen, die für die Verarbeitung in dem Verarbeitungsmodul zugeführt wird. Das Verarbeitungsmodul ist ausgebildet und angeordnet, um diese biologischen Zellen zu verarbeiten. Die Leitungen verbinden das Zuführungsmodul, das Zellen-Modul und das Verarbeitungsmodul auf eine sterile Art und Weise, und die Ventile steuern die Überführung der biologischen Zellen und der Prozesschemikalien zwischen den Modulen. Die Sensoren sind ausgebildet und angeordnet, um die Überführung der biologischen Zellen und der Prozesschemikalien zu erfassen. Das Steuermodul ist operativ mit den Ventilen, den Sensoren und dem Verarbeitungsmodul verbunden. Das Steuermodul empfängt außerdem Daten von dem Zellen-Sensor und steuert die Überführung und die Verarbeitung der biologischen Zellen basierend auf den Zellen-Sensordaten, wobei die Module ausgebildet und angeordnet sind, um die ungewollte Kontamination der Zellen zu verhindern.

[0009] Dieser Gesichtspunkt kann eines oder mehrere der folgenden Merkmale einschließen:

[0010] Der Zellen-Sensor schließt einen Gewichtssensor ein, der ausgebildet und angeordnet ist, um die zugeführte Menge der biologischen Zellen zu wiegen. Der Zellen-Sensor schließt einen Volumensensor ein, der ausgebildet und angeordnet ist, um das Volumen der zugeführten Menge an biologischen Zellen zu messen.

[0011] Das Steuermodul ist weiter angeordnet, um Mengen der Prozesschemikalien basierend auf den Zellen-Sensordaten zu berechnen. Das Steuermodul ist weiter angeordnet, um einen Algorithmus für die Verarbeitung der Zellen basierend auf den Zellen-Sensordaten auszuwählen.

[0012] Das Zuführungsmodul schließt mehrere Behälter ein, die ausgebildet und angeordnet sind, um die Prozesschemikalien aufzunehmen, wobei mindestens einige davon in einem flüssigen Zustand sind. Die Prozesschemikalien schließen eine Enzymlösung ein. Die Prozesschemikalien schließen eine Salzlösung ein.

[0013] Das Verarbeitungsmodul schließt ein Verarbeitungsgefäß ein, das ausgebildet und angeordnet ist, um sein Volumen relativ zu einem Volumen der Prozesschemikalien und der Zellen zu variieren, die zu dem Gefäß zur Verarbeitung überführt werden. Das Verarbeitungsmodul kann eine Zentrifuge einschließen. Die Zentrifuge ist ausgebildet und angeordnet, ihr Volumen durch den Erhalt eines Füllfluids zu variieren, das angeordnet ist, um ein ausgewähltes Volumen einzunehmen. Das Füllfluid kann ein Expressor-Fluid sein, das gestaltet ist, um die Prozesschemikalien oder die Zellen während der Zentrifugation selektiv auszupressen. Das Verarbeitungsmodul ist ausgebildet, um die Prozesschemikalien und die Zellen zu rühren, zu erhitzen, zu kühlen oder zu mischen.

[0014] Die Sensoren schließen einen optischen Sensor, einen Drucksensor, einen Massendurchflussmesser, einen Gewichtssensor, einen Temperatursensor, einen Sensor, einen Volumensensor, einen Dichtesensor, einen Viskositätssensor oder einen elektrischen Widerstandssensor ein.

[0015] Das interaktive System kann weiter eine Pumpe einschließen, die ausgebildet und angeordnet ist, um das Material von dem Zuführungsmodul zu dem Verarbeitungsmodul innerhalb der Leitungen vorwärts zu bringen.

[0016] Das Zuführungsmodul kann weiter mindestens einen Zuführungssensor einschließen, der ausgebildet und angeordnet ist, um die Menge von mindestens einer der Prozesschemikalien zu messen, die zu dem Verarbeitungsmodul überführt werden. Der Zuführungssensor schließt einen Massensensor, einen Massendurchflussmesser, einen Volumensensor oder einen Dichtesensor ein.

[0017] Ein anderer Gesichtspunkt ist ein Verfahren für die Steuerung des Betriebs eines Zellenverarbeitungssystems, das ein Steuermodul, ein Verarbeitungsmodul, das auf eine sterile Art durch einen Satz von Leitungen mit einem Zellen-Modul und einem Zuführungsmodul, das ausgewählte Prozesschemikalien bereitstellt, verbunden ist, und mehrere Sensoren umfasst, die Prozessdaten für das Steuermodul bereitstellen. Das Verfahren umfasst Bereitstellung von biologischen Zellen im Zellen-Modul; Messung einer Menge der Zellen, die dem Verarbeitungsmodul für die Verarbeitung zugeführt werden; Bereitstellung im Zuführungsmodul von Prozesschemikalien in Über-

einstimmung mit einem Verarbeitungsalgorithmus; Abgabe der Prozesschemikalien vom Zuführungsmodul zum Verarbeitungsmodul basierend auf der gemessenen Menge der Zellen; Verarbeitung der Zellen im Verarbeitungsmodul; und Lagerung der verarbeiteten Zelle, während ungewollte Kontamination der Zellen während der Abgabe und der Verarbeitung verhindert wird.

[0018] Dieses Verfahren kann die folgenden Merkmale einschließen: Die Abgabe von dem Zuführungsmodul schließt Berechnung von Mengen der Prozesschemikalien basierend auf der gemessenen Menge der Zellen ein. Die gemessene Menge der Zellen, die für die Verarbeitung zugeführt wird, kann kleiner sein als die Menge der biologischen Zellen, die in dem Zellen-Modul bereitgestellt wird.

[0019] Unter einem anderen Gesichtspunkt umfasst ein Verfahren für die Verarbeitung biologischer Zellen in einer sterilen Umgebung Bereitstellung biologischer Zellen; Messung einer Menge der Zellen, die für die Verarbeitung bereitgestellt wird; Bereitstellung von Prozesschemikalien in Übereinstimmung mit einem Verarbeitungsalgorithmus; Abgabe der Prozesschemikalien basierend auf der gemessenen Menge der Zellen; Verarbeitung der Zellen; und Lagerung der verarbeiteten Zelle, während ungewollte Kontamination der Zellen während der Abgabe und der Verarbeitung verhindert wird. Dieses Verfahren kann weiter das Auswählen des Verarbeitungsalgorithmus basierend auf den bereitgestellten Zellen einschließen.

[0020] Ein optischer Sensor wird in einem interaktiven Zellenverarbeitungssystem verwendet, das eine Vielzahl von Sensoren einschließt, die angeordnet sind für die Überwachung und Bereitstellung von Sensordaten an ein Steuermodul, das die Verarbeitung von biologischen Zellen leitet. Die Sensoren schließen einen optischen Sensor ein für die Charakterisierung eines Fluids, das auf eine sterile Art während der Verabreichung überführt wird. Der optische Sensor schließt eine Licht-Quelle, einen Licht-Detektor, eine Küvette und eine Steuerschaltung ein. Die Licht-Quelle ist mit einer Steuerschaltung verbunden und ist ausgebildet und angeordnet, um Licht von mindestens einer ausgewählten Wellenlänge, das in Richtung des Fluids gerichtet ist, auszusenden. Die Küvette ist als ein Teil eines Fluid-Verteilers ausgebildet, der mehrere Leitungen für die Überführung des sterilen Fluids während der Verabreichung einschließt, wobei die Küvette ausgebildet und angeordnet ist, das Fluid zu befördern. Der Licht-Detektor ist mit der Steuerschaltung verbunden und ist ausgebildet und angeordnet, um Licht zu erfassen, das von der Quelle emittiert wurde und mit dem Fluid, das innerhalb der Küvette fließt, in Wechselwirkung getreten ist. Die Steuerschaltung ist ausgebildet und angeordnet, um das Fluid in der Küvette basierend auf dem erfassten

Licht zu kennzeichnen.

[0021] Der optische Sensor kann eines oder mehrere der folgenden Merkmale einschließen:

[0022] Die Licht-Quelle und der Licht-Detektor können in einer Transmissionsgeometrie angeordnet sein. Die Licht-Quelle, der Licht-Detektor und die Steuerschaltung sind in einem Gehäuse eingeschlossen. Das Gehäuse ist geeignet für die Sterilisation durch Gammastrahlen oder durch andere Mittel.

[0023] Der Fluid-Verteiler schließt eine integrale Komponente ein, die ausgebildet ist, um in dichter Nähe zu dem Gehäuse platziert zu werden, und angeordnet ist, um die Position der Küvette relativ zu der Licht-Quelle und dem Licht-Detektor eindeutig zu definieren.

[0024] Die Küvette ist aus einem optischen Material gefertigt, das für die Sterilisation geeignet ist. Die Küvette ist aus einem optischen Material gefertigt, das für die Sterilisation unter Verwendung von Gammastrahlung geeignet ist. Die Küvette und der Fluid-Verteiler können wegwerfbar sein.

[0025] Die Licht-Quelle und der Licht-Detektor befinden sich in einem abgedichteten Gehäuse, das für Nassreinigung ausgelegt und angeordnet ist.

[0026] Die Licht-Quelle schließt eine Licht-emittierende Diode (LED) ein, die ausgebildet und angeordnet ist, um Licht von etwa 560 nm und etwa 640 nm zu emittieren. Der Licht-Detektor schließt eine Siliziumdiode ein. Der optische Sensor ist angeordnet, um rote Blutkörperchen in dem Fluid zu erfassen.

[0027] Die Steuerschaltung ist ausgebildet, um die Licht-Quelle und den Licht-Detektor zu aktivieren, um wiederholte Messungen über einen kurzen Zeitraum durchzuführen, um die Genauigkeit der Charakterisierung zu erhöhen. Die Steuerschaltung ist ausgebildet, um den Betrieb des optischen Sensors nach Platzierung der Küvette zu kalibrieren.

[0028] Der optische Sensor ist weiter angeordnet, um Daten für das Steuermodul bereitzustellen, um Neuverteilung von Fluiden, die in den Leitungen strömen, zu betätigen.

[0029] Außerdem offenbart wird ein Verfahren zur Charakterisierung eines Fluids, das auf eine sterile Art in einer Leitung überführt wird während der Verarbeitung von biologischen Zellen in einem Zellenverarbeitungssystem. Das Verfahren schließt Befördern des Fluids in eine Küvette während des Betriebs eines Zellenverarbeitungssystems ein, worin das Befördern Verteilung des Fluids in einem Fluid-Verteiler einschließt, der mehrere Leitungen einschließt zum Überführen von sterilem Fluid während der Verarbei-

tung, und worin mindestens eine der Leitungen permanent mit der Küvette verbunden ist. Das Verfahren schließt auch Emittieren von Licht von mindestens einer ausgewählten Wellenlänge ein, das durch eine Licht-Quelle erzeugt wird; Detektieren von Licht, das von der Quelle emittiert wurde und mit dem Fluid, das innerhalb der Küvette fließt, in Wechselwirkung getreten ist; und Charakterisieren des Fluids in der Küvette basierend auf dem detektierten Licht.

[0030] Es wird ein Verfahren beschrieben zur Steuerung des Betriebs eines Zellenverarbeitungssystems, das ein Steuermodul, ein Verarbeitungsmodul, das auf eine sterile Weise durch einen Satz von Leitungen mit einem Zellen-Modul und einem Zuführungsmodul für die Bereitstellung ausgewählter Prozesschemikalien verbunden ist, und eine Vielzahl von Sensoren umfasst, die Prozessdaten für das Steuermodul bereitstellen, das außerdem angeordnet ist, um eine Vielzahl von Ventilen zu betätigen, die den Fluss der Zellen und der Chemikalien in den Leitungen während des Betriebs regulieren. Das Verfahren umfasst Verarbeiten biologischer Zellen in dem Verarbeitungsmodul unter Verwendung von Prozesschemikalien einschließlich Salzlösung; Auspressen der Prozesschemikalien aus dem Verarbeitungsmodul; Überführen eines Stroms der ausgepressten Prozesschemikalien zu einem Abfallbehälter über die Leitungen, worin mindestens eine der Leitungen permanent an die Küvette angeschlossen und mit dieser in Verbindung ist. Das Verfahren umfasst Emittieren von Licht von mindestens einer ausgewählten Wellenlänge, das durch eine Licht-Quelle erzeugt wird; Detektieren des Lichts, das von der Quelle emittiert wurde und mit dem Fluid, das innerhalb der Küvette fließt, in Wechselwirkung getreten ist; Charakterisieren des Fluids in der Küvette basierend auf dem detektierten Licht; und nach Detektierung der Anwesenheit der verarbeiteten biologischen Zellen während der Charakterisierung Umleiten des Stroms, um die verarbeiteten biologischen Zellen zu einem Zellen-Behälter zu überführen.

[0031] Irgendeines der oben genannten Verfahren kann eines oder mehrere der folgenden Merkmale einschließen:

[0032] Das Emittieren schließt Erzeugen von Licht von etwa 560 und etwa 640 nm ein. Das Umleiten umfasst zeitweilige Umkehrung der Auspress-Aktion, die durch das Verarbeitungsmodul durchgeführt wird, um die detektierten biologischen Zellen zurückzuziehen, und Betätigen eines Ventils durch das Steuermodul. Die biologischen Zellen schließen rote Blutkörperchen ein.

[0033] Es wird eine Vorrichtung bereitgestellt für die Verteilung eines Fluids von unterschiedlichen Quellen zu unterschiedlichen Bestimmungsorten. Die Vorrichtung empfängt Fluide von einer Vielzahl unter-

schiedlicher Quellen und verteilt die Fluide aus einem Anschluss heraus zu einem Bestimmungsort. Die Vorrichtung empfängt auch Fluid von dem Bestimmungsort und überführt das Fluid über einen anderen Anschluss heraus zu einem anderen Bestimmungsort.

[0034] Es wird eine Vorrichtung bereitgestellt für die Verteilung einer Vielzahl von Fluiden. Die Vorrichtung schließt eine Vielzahl von Anschlüssen ein für die Aufnahme von einer Vielzahl von Fluiden. Die Vorrichtung schließt einen Kanal ein, der an die Vielzahl von Anschlüssen gekoppelt ist, und einen ersten Anschluss, der an diesen Kanal gekoppelt ist. Der erste Anschluss ist angepasst, Fluid von dieser Vielzahl von Anschlüssen zu einem ersten Bestimmungsort zu überführen und Fluid von diesem ersten Bestimmungsort zu empfangen. Die Vorrichtung schließt außerdem einen zweiten Anschluss ein, der an diesen Kanal gekoppelt ist, der angepasst ist, um Fluid, das an diesem ersten Anschluss von diesem ersten Bestimmungsort empfangen worden ist, an einen zweiten Bestimmungsort zu überführen.

[0035] Ein Verbindungsstück wird beschrieben, das einen ersten Anschluss einschließt zur Aufnahme eines ersten Quelle von Fluid, einen zweiten Anschluss zur Aufnahme einer zweiten Quelle von Fluid, einen ersten Auslass in Verbindung mit dem ersten Anschluss und einen zweiten Auslass in Verbindung mit dem zweiten Anschluss. Der erste und zweite Auslass sind angepasst, um an den ersten und zweiten Einlassanschluss einer Vorrichtung für die Verteilung des ersten und zweiten Fluids zu einem bestimmten Bestimmungsort angeschlossen zu werden.

[0036] Eine Vorrichtung wird bereitgestellt für die Lagerung von Fluiden, die eine erste Kammer zum Lagern eines ersten Fluids und eine zweite Kammer zum Lagern eines zweiten Fluids einschließt.

[0037] Es wird ein Apparat bereitgestellt zum selektiven Auspressen eines oder mehrerer ausgewählter Fluid-Materialien aus einem Fluid-Behälter heraus, worin jedes der ausgewählten Fluid-Materialien eine ausgewählte Dichte aufweist, und worin der Fluid-Behälter eine runde Einschließung mit einer flexiblen Wand und einen Austrittsanschluss umfasst, der abdichtbar mit dem Fluid-Behälter in Verbindung ist, um zu ermöglichen, dass die ausgewählten Fluid-Materialien, die darin enthalten sind, aus dem Fluid-Behälter heraus durch den Austrittsanschluss ausgepresst werden, wobei der Apparat folgendes umfasst: einen Zentrifugenrotor mit einer runden Zentrifugen-Kammer von ausgewähltem Volumen, wobei der Zentrifugen-Rotor um eine Mittelachse herum durch einen Motormechanismus steuerbar rotierbar ist; eine runde dehnbare Einschließung, die innerhalb der Zentrifugen-Kammer angeordnet ist, mit einer Rotationsachse, die mit der zentralen Rotationsachse zusam-

menfällt, und einer flexiblen Wand, wobei der Fluid-Behälter eine Rotationsachse hat und innerhalb der Zentrifugen-Kammer coaxial aufgenommen werden kann, wobei die dehnbare Einschließung abdichtbar mit einer Quelle eines Expressor-Fluids verbunden ist, welches eine Dichte hat, die gewählt ist, dass sie größer ist als die Dichte von jedem der ausgewählten einen oder mehreren Fluid-Materialien, die in dem Fluid-Behälter angeordnet sind; eine Pumpe zum steuerbaren Pumpen eines ausgewählten Volumens des Expressor-Fluids in die dehnbare Einschließung hinein und daraus heraus, worin der Fluid-Behälter innerhalb der Zentrifugen-Kammer aufgenommen werden kann; ein Rückhaltemechanismus zum Halten des Fluid-Behälters innerhalb der Zentrifugen-Kammer in einer coaxialen Position, worin die flexible Wand des Fluid-Behälters in Kontakt mit der flexiblen Wand der dehnbaren Einschließung ist.

[0038] Die dehnbare Einschließung umfasst vorzugsweise eine flexible Membran, die abdichtbar an eine Oberfläche des Rotors angelagert ist, so dass die Zentrifugen-Kammer in eine erste Kammer zur Aufnahme des Fluid-Behälters und eine zweite Fluid-dichte Kammer zur Aufnahme des Expressor-Fluids eingeteilt wird. Die flexible Wand der dehnbaren Einschließung umfasst typischerweise ein elastisches Folienmaterial. Der Apparat schließt weiter typischerweise einen Heizungsmechanismus ein mit einem Kontrollmechanismus für die selektive Kontrolle der Temperatur des Expressor-Fluids.

[0039] Wegen seiner hohen Dichte wandert das Expressor-Fluid, welches in die dehnbare Einschließung hineingepumpt wird, an eine Position auf dem Umfang innerhalb der dehnbaren Einschließung, welche radial weiter auswärts ist von der Mittelachse als eine Umfangposition, zu welcher das eine oder die mehreren ausgewählten Fluid-Materialien in dem Fluid-Behälter wandern, wenn der Rotor antreibbar um die Mittelachse herum rotiert wird.

[0040] Der Fluid-Behälter hat typischerweise einen ersten Radius und die zweite Fluid-dichte Kammer hat typischerweise einen zweiten Radius, welcher mindestens gleich dem ersten Radius des Fluid-Behälters ist, worin das Expressor-Fluid, welches in die zweite Fluid-dichte Kammer gepumpt wird, zu einer äußersten Umfangsposition wandert innerhalb der zweiten Fluid-dichten Kammer, welche von der Mittelachse radial weiter auswärts ist als eine Umfangsposition, zu welcher das eine oder die mehreren ausgewählten Fluid-Materialien in dem Fluid-Behälter wandern, wenn der Rotor antreibbar um die Mittelachse herum rotiert wird.

[0041] Es wird in einem Zentrifugen-Apparat, der einen Rotor umfasst mit einer Zentrifugen-Kammer, die steuerbar rotierbar um eine Mittelachse herum ist, ein Verfahren offenbart zum Auspressen eines oder

mehrerer ausgewählter Fluid-Materialien, die jeweils eine ausgewählte Dichte haben, aus einem Fluid-Behälter heraus, welcher die ausgewählten Fluid-Materialien enthält, worin der Fluid-Behälter eine runde Einschließung umfasst mit einem Radius, eine Rotationsachse, eine flexiblen Wand und einen Austrittsanschluss, der abdichtbar mit dem Fluid-Behälter in Verbindung steht, um zu ermöglichen, dass die ausgewählten Fluid-Materialien, die darin enthalten sind, aus dem Fluid-Behälter heraus durch den Austrittsanschluss ausgepresst werden, wobei das Verfahren folgendes umfasst: Bilden einer runden dehnbaren Einschließung innerhalb der Zentrifugen-Kammer, worin die dehnbare Einschließung eine flexible Wand hat, einen Radius und eine Rotationsachse, die mit der Mittelachse des Rotors zusammenfällt; Befestigen des Fluid-Behälters coaxial innerhalb der Zentrifugen-Kammer so, dass die flexible Wand des Fluid-Behälters der flexiblen Wand der dehnbaren Einschließung gegenüberliegt; Auswählen eines Expressor-Fluids mit einer Dichte, die größer ist als die Dichte von jedem der ausgewählten Fluid-Materialien; Pumpen des ausgewählten Expressor-Fluids in die dehnbare Einschließung hinein in einer Menge, die ausreichend ist, um die dehnbare Einschließung auszudehnen, so dass die flexible Wand der dehnbaren Einschließung die flexible Wand des Fluid-Behälters berührt; und antreibbar Rotieren des Rotors um die Mittelachse vor, während und nach dem Schritt Pumpen.

[0042] Es wird ein Apparat bereitgestellt zum selektiven Auspressen von einem oder mehreren Fluid-Materialien aus einem Fluid-Behälter heraus, worin jedes der ausgewählten Fluid-Materialien eine ausgewählte Dichte hat und worin der Fluid-Behälter eine runde Einschließung umfasst mit einer flexiblen Wand und einen Austrittsanschluss, der abdichtbar mit dem Fluid-Behälter in Verbindung steht, um zu ermöglichen, dass die ausgewählten Fluid-Materialien, die darin enthalten sind, aus dem Fluid-Behälter heraus durch den Austrittsanschluss ausgepresst werden, wobei der Apparat folgendes umfasst: ein Trenngehäuse mit einer runden Kammer von ausgewähltem Volumen, wobei das Gehäuse eine Mittelachse hat; eine runde dehnbare Einschließung, die innerhalb der runden Kammer angeordnet ist, mit einer Achse, die mit der Mittelachse der Trennkammer zusammenfällt, und einer flexiblen Wand, wobei der Fluid-Behälter eine Achse hat und coaxial innerhalb der runden Kammer aufgenommen werden kann, wobei die dehnbare Einschließung abdichtbar mit einer Quelle für ein Expressor-Fluid verbunden ist, welches eine Dichte hat, die so gewählt ist, dass sie größer ist als die Dichte von jedem der ausgewählten ein oder mehreren Fluid-Materialien, die in dem Fluid-Behälter angeordnet sind; eine Pumpe zum steuerbaren Pumpen eines ausgewählten Volumens des Expressor-Fluids in die dehnbare Einschließung hinein oder daraus heraus, worin der Fluid-Behälter in-

nerhalb der runden Kammer aufgenommen werden kann; ein Rückhaltemechanismus zum Halten des Fluid-Behälters innerhalb der runden Kammer in einer coaxialen Position, worin die flexible Wand des Fluid-Behälters in Kontakt mit der flexiblen Wand der dehnbaren Einschließung ist.

[0043] Es wird ein Apparat bereitgestellt zum selektiven Auspressen von einem oder mehreren Fluid-Materialien aus einem Fluid-Behälter heraus, worin jedes der ausgewählten Fluid-Materialien eine ausgewählte Dichte hat und worin der Fluid-Behälter eine runde Einschließung umfasst mit einer flexiblen Wand und einen Austrittsanschluss, der abdichtbar mit dem Fluid-Behälter in Verbindung steht, um zu ermöglichen, dass die ausgewählten Materialien, die darin enthalten sind, aus dem Fluid-Behälter heraus durch den Austrittsanschluss ausgepresst werden, wobei der Apparat folgendes umfasst: einen Zentrifugen-Rotor mit einer runden Zentrifugen-Kammer von ausgewähltem Volumen, wobei der Zentrifugen-Rotor durch einen Motormechanismus steuerbar rotierbar um eine Mittelachse herum ist; eine runde dehnbare Einschließung, die innerhalb der Zentrifugen-Kammer angeordnet ist, mit einer Rotationsachse, die mit der Mittelachse zusammenfällt, und einer flexiblen Wand, wobei der Fluid-Behälter eine Rotationsachse hat und coaxial innerhalb der Zentrifugen-Kammer aufgenommen werden kann, wobei die dehnbare Einschließung abdichtbar mit einer Quelle für ein Expressor-Fluid verbunden ist; eine Pumpe zum steuerbaren Pumpen eines ausgewählten Volumens des Expressor-Fluids in die dehnbare Einschließung hinein oder daraus heraus; worin der Fluid-Behälter eine flexible Wand hat und innerhalb der Zentrifugen-Kammer aufgenommen werden kann, so dass die flexible Wand des Fluid-Behälters der flexiblen Wand der dehnbaren Einschließung gegenüberliegt; ein Mechanismus zum Füllen des Fluid-Behälters mit jedem beliebigen vorgewählten variablen Volumen des einen oder der mehreren ausgewählten Fluid-Materialien, welches kleiner ist als das ausgewählte Volumen der Zentrifugen-Kammer; ein Rückhaltemechanismus zum Halten des Fluid-Behälters vollständig innerhalb der Zentrifugen-Kammer nach Expansion der dehnbaren Einschließung.

[0044] Es wird in einem Zentrifugen-Apparat, der einen Rotor mit einer Zentrifugen-Kammer von einem ausgewählten Volumen umfasst, welche steuerbar rotierbar um eine Mittelachse herum ist, ein Verfahren bereitgestellt zum Auspressen eines oder mehrerer Fluid-Materialien, die jeweils eine ausgewählte Dichte haben, aus einem Fluid-Behälter heraus, welcher die ausgewählten Fluid-Materialien enthält, worin der Fluid-Behälter eine runde Einschließung mit einer Rotationsachse, eine flexiblen Wand und einen Austrittsanschluss umfasst, der abdichtbar mit dem Fluid-Behälter in Verbindung steht, um zu ermöglichen, dass die ausgewählten Fluid-Materialien, die

darin enthalten sind, aus dem Fluid-Behälter heraus durch den Austrittsanschluss ausgepresst werden, wobei das Verfahren folgendes umfasst: Bilden einer runden dehnbaren Einschließung innerhalb der Zentrifugen-Kammer, worin die dehnbare Einschließung eine flexible Wand und eine Rotationsachse hat, die mit der Mittelachse des Rotors zusammenfällt; Befestigen des Fluid-Behälters koaxial innerhalb der Zentrifugen-Kammer so, dass die flexible Wand des Fluid-Behälters der flexiblen Wand der dehnbaren Einschließung gegenüberliegt; Füllen des Fluid-Behälters mit irgendeinem beliebigen vorgewählten Volumen des einen oder der mehreren ausgewählten Fluid-Materialien, welches kleiner ist als das ausgewählte Volumen der Zentrifugen-Kammer vor, während oder nach dem Schritt Befestigen; Pumpen eines ausgewählten Expressor-Fluids in die dehnbare Einschließung hinein in einer Menge, die ausreichend ist, um die dehnbare Einschließung so zu dehnen, dass die flexible Wand der dehnbaren Einschließung die flexible Wand des Fluid-Behälters berührt; Halten des Fluid-Behälters vollständig innerhalb der Zentrifugen-Kammer während des Schritts Pumpen und antreibbar Rotieren des Rotors um die Mittelachse herum vor oder während des Schritts Pumpen.

[0045] Der Schritt Pumpen umfasst typischerweise Vorauswählen des Expressor-Fluids, dass es eine größere Dichte hat als die Dichte von jedem der ausgewählten Fluid-Materialien. Das Verfahren kann weiter Platzieren des Expressor-Fluids bei einer oder mehreren ausgewählten Temperaturen vor oder während des Schritts Pumpen umfassen.

[0046] Ein Apparat wird beschrieben zum selektiven Auspressen von einem oder mehreren Fluid-Materialien aus einem Fluid-Behälter heraus, der einen IR-Temperatursensor (z. B. ein IR-Thermoelement) einschließt zum Messen der Temperatur der Fluid-Materialien, die sich in dem Fluid-Behälter befinden, vor dem selektiven Auspressen. Der Apparat schließt auch einen zweiten Auspresstemperatursensor ein zum Messen der Temperatur der Umgebung zwischen dem Fluid-Behälter und dem IR-Sensor. Alternativ kann der zweite Temperatursensor durch ein anderes Mittel ersetzt werden, das Änderungen des Brechungsindex der Infrarotstrahlung beschreibt, die von dem Fluid-Material emittiert wird, um die IR-Daten zu korrigieren.

[0047] Es wird in einem Zentrifugen-Apparat, der einen Rotor umfasst mit einer Zentrifugen-Kammer von einem ausgewählten Volumen, welcher steuerbar um eine Mittelachse herum rotierbar ist, ein Verfahren bereitgestellt zum gleichmäßigen Verarbeiten eines ausgewählten biologischen Zellmaterials zwischen separaten Verarbeitungszyklen in dem Zentrifugen-Apparat, wobei das Verfahren folgendes umfasst: Auswählen eines Fluid-Materials mit einer vorherbestimmten Zusammensetzung zur Behandlung

des ausgewählten biologischen Zellmaterials; Bilden einer runden dehnbaren Einschließung innerhalb der Zentrifugen-Kammer, worin die dehnbare Einschließung eine flexible Wand und eine Rotationsachse hat, die mit der Mittelachse des Rotors zusammenfällt; Befestigen eines runden Fluid-Behälters mit einer Rotationsachse, einer flexiblen Wand und einem Austrittsanschluss, der abdichtbar mit dem Fluid-Behälter in Verbindung steht, innerhalb der Zentrifugen-Kammer so, dass die flexible Wand des Fluid-Behälters der flexiblen Wand der dehnbaren Einschließung gegenüberliegt; Füllen des Fluid-Behälters mit einem Volumen der ausgewählten biologischen Zellen und einem Volumen des ausgewählten Fluid-Materials in einem vorherbestimmten Verhältnis vor, während oder nach dem Schritt Befestigen; Pumpen eines ausgewählten Expressor-Fluids in die dehnbare Einschließung hinein in einer Menge, die ausreichend ist, um die dehnbare Einschließung so zu dehnen, dass die flexible Wand der dehnbaren Einschließung die flexible Wand des Fluid-Behälters berührt; Halten des Fluid-Behälters vollständig innerhalb der Zentrifugen-Kammer während des Schritts Pumpen; antreibbar Rotieren des Rotors um die Mittelachse herum vor oder während des Schritts Pumpen; und Wiederholen der Schritte Befestigen, Füllen, Pumpen, Halten und antreibbar Rotieren mindestens ein Mal.

[0048] Der Heizungsregelmechanismus umfasst typischerweise ein Programm zur automatischen Regelung der Temperatur des Expressor-Fluids. Das Expressor-Fluid wird typischerweise durch einen Vorratsbehälter zirkuliert, innerhalb welchem das Fluid in thermischem Kontakt mit bestimmten Vorrichtungen ist, die thermische Energie zu oder von dem Fluid als Reaktion auf einen Regelalgorithmus übertragen. Diese thermische Vorrichtung kann Peltier-Vorrichtungen, elektrische Widerstandsstabheizungen, luftgekühlte Radiatoren oder andere ähnliche Vorrichtungen, oder eine Kombination von diesen Typen von thermischen Übertragungsvorrichtungen einschließen.

[0049] Eine verbesserte rotierende Dichtung stellt gesteigerte Antikontaminationseigenschaften bereit für die Verwendung insbesondere in Zentrifugen-Vorrichtungen für die Verarbeitung von biologischen Materialien. Die Dichtung umfasst mindestens zwei konzentrisch mit Abstand angeordnete rotierende Dichtungen, worin der Ringspalt zwischen den Dichtungen mindestens eine sterile Kammer bildet. Für den Fall eines Lecks in einer der beiden konzentrisch mit Abstand angeordneten rotierenden Dichtungen werden die zusätzliche Dichtung oder die zusätzlichen Dichtungen tätig, um die sterile Umgebung des Zellenverarbeitungssystems aufrecht zu erhalten, indem mikrobielle Kontamination verringert oder vermieden wird. Zusätzlich kann die sterile Ringkammer mit einer sterilen Zufuhr von Gas als einem zweiten Mittel

zum Verringern oder Vermeiden von mikrobieller Kontamination unter Druck gesetzt werden. Die unter Druck gesetzte Kammer fungiert als eine Barriere, um Mikroben daran zu hindern, in das Innere des Zellenverarbeitungssystems durch eine undichte Dichtung zu wandern. Die unter Druck gesetzte Kammer fungiert auch als eine Barriere, um die Wanderung von Fluiden oder Feststoffteilchen aus dem Innern des Zellenverarbeitungssystems durch die undichte Dichtung hindurch zu verringern oder zu verhindern.

[0050] Ein verbessertes Zellenverarbeitungssystem wird bereitgestellt, wobei die Verbesserung eine Vielzahl von ringförmigen rotierenden Dichtungen zwischen rotierenden und nicht rotierenden Abschnitten des Zellenverarbeitungssystems umfasst. Die Vielzahl der ringförmigen rotierenden Dichtungen bilden mindestens einen Ringspalt zwischen den ringförmigen rotierenden Dichtungen. Der mindestens eine Ringspalt ist ausgebildet und angeordnet zum Aufnehmen von druckbeaufschlagtem Gas. In einigen Ausführungsformen umfasst die Vielzahl der ringförmigen rotierenden Dichtungen eine Vielzahl von Dichtungsgliedern, die ringförmige Dichtflächen definieren, welche eine Vielzahl von konzentrischen ringförmigen, mit Abstand angeordneten rotierenden Dichtungen bilden, wobei die ringförmigen rotierenden Dichtungen mindestens einen Ringspalt definieren. Mindestens eines der Dichtungsglieder definiert einen Kanal in einer nicht dichtenden Oberfläche, wobei der Kanal in einer Gasverbindung mit dem mindestens einen Ringspalt ist. Vorzugsweise wird der mindestens eine Ringspalt mit Gas unter Druck gesetzt. In bestimmten bevorzugten Ausführungsformen sind die ringförmigen Dichtflächen im Wesentlichen planar. In anderen Ausführungsformen umfasst der Apparat außerdem einen Körper, der einen Gasanschluss definiert, worin der Gasanschluss in Gasverbindung mit dem Kanal steht. Der Apparat kann außerdem einen Drucksensor in Verbindung mit dem Gasanschluss einschließen zum Überwachen des Gasdrucks in dem Ringspalt.

[0051] Außerdem wird ein Dichtungsapparat bereitgestellt. Die Dichtung schließt eine Vielzahl von ringförmigen Dichtungsgliedern ein. Ein erstes ringförmiges rotierendes Dichtungsglied schließt eine Dichtfläche ein, welche eine Vielzahl von konzentrischen, mit Abstand angeordneten ringförmigen Dichtflächen definieren, und eine axiale Öffnung. Ein zweites ringförmiges rotierendes Dichtungsglied hat eine Dichtfläche, welche mindestens eine ringförmige Dichtfläche definiert, und eine axiale Öffnung. Das erste ringförmige rotierende Dichtungsglied und das zweite ringförmige rotierende Dichtungsglied sind axial ausgerichtet und die ringförmigen Dichtflächen sind in Kontakt platziert, um eine Vielzahl von mit Abstand voneinander angeordneten Dichtungen zu bilden. Vorzugsweise sind die ringförmigen Dichtflächen im Wesentlichen planar. In bestimmten Ausführungsformen

definiert die dichtende Oberfläche des ersten Dichtungselementes weiter einen Ringspalt zwischen den ringförmigen dichtenden Oberflächen. Die ringförmigen Dichtflächen können zusammen vorgespannt werden durch ein Vorspannelement, welches vorzugsweise ein elastisches Federelement ist. Die ringförmigen Dichtflächen werden bevorzugt aus einem Material geformt gewählt aus der Gruppe bestehend aus Keramiken, Kohlenstoff-Phenolharz und gleichwertigen Kohlenstoff-Verbundmaterialien: bevorzugter sind alle ringförmigen Dichtflächen aus keramischen Materialien geformt. In anderen Ausführungsformen definieren mindestens eine der nicht dichten Oberflächen des ersten ringförmigen rotierenden Dichtungsglieds und des zweiten ringförmigen rotierenden Dichtungsglieds einen Kanal in Gasverbindung mit dem Ringspalt.

[0052] Der Dichtungsapparat kann außerdem einen Körper einschließen, welcher einen ersten Anschluss einschließt, der in den axialen Öffnungen der ersten und zweiten ringförmigen rotierenden Dichtungsglieder angeordnet ist. Vorzugsweise mindestens eine der nicht dichtenden Oberflächen des ersten ringförmigen rotierenden Dichtungsglieds und des zweiten ringförmigen rotierenden Dichtungsglieds definieren einen Kanal in Gasverbindung mit dem Ringspalt, wobei der Körper einen Gasanschluss in Verbindung mit dem Kanal einschließt. Der Dichtungsapparat schließt in einigen Ausführungsformen eine Basis ein mit einer axialen Öffnung und einen Verarbeitungsbehälter mit einem Oberteil, das eine axiale Öffnung definiert. Die Basis ist in axialer Ausrichtung auf dem Oberteil des Verarbeitungsbehälters befestigt, und das zweite ringförmige rotierende Dichtungsglied ist in axialer Ausrichtung auf der Oberfläche der Basis befestigt. So zusammengebaut ist der erste Anschluss des Dichtungsapparats in einer Fluidverbindung mit dem Innern des Verarbeitungsbehälters. Vorzugsweise ragt der erste Anschluss durch die axialen Öffnungen der ersten und zweiten ringförmigen rotierenden Dichtungsglieder und der Basis. Der Körper kann außerdem einen Fluidanschluss in Fluidverbindung mit dem Raum einschließen, der durch den ersten Anschluss, die ersten und zweiten ringförmigen Rotationsdichtungsglieder und die axiale Öffnung der Basis definiert wird. In weiteren Ausführungsformen schließt der Dichtungsapparat ein äußeres Schutzschild ein, das einen Raum zwischen dem äußeren Schutzschild und dem Körper, der Basis und den ersten und zweiten ringförmigen rotierenden Dichtungsgliedern definiert. Vorzugsweise umfasst das äußere Schutzschild ein Schutzschild-Oberteil, einen Schutzschild-Boden und eine Schutzschild-Klammer, worin das Schutzschild-Oberteil lösbar auf dem Schutzschild-Boden befestigt ist, und worin der Schutzschild-Boden und die Schutzschild-Klammer überlappende Flansche haben, welche eine Serpentinendichtung bilden. In bestimmten Ausführungsformen ist der Durchmesser

des Schutzschild-Bodens kleiner als der Durchmesser der Schutzschild-Klammer, wobei der Schutzschild-Boden einen nach außen gerichteten Flansch hat, und die Schutzschild-Klammer einen überlappenden, nach innen gerichteten Flansch hat.

[0053] Der Dichtungsapparat kann außerdem in bestimmten Ausführungen ein elastisches Federelement einschließen, das zwischen dem Schutzschild-Oberteil und dem Körper angeordnet ist, worin die Klammer beweglich zwischen einer ersten Position und einer zweiten Position ist, worin die Schutzschild-Klammer in die Basis eingreift, worin das Federelement zusammengedrückt ist, wenn die Schutzschild-Klammer in der zweiten Position ist.

[0054] Ein Verfahren zum Abdichten eines rotierenden Verarbeitungsbehälters, welcher in einem Verarbeitungssystem rotiert, wird bereitgestellt. Das Verfahren umfasst Bereitstellen eines stationären Dichtungsglieds, das an einem Verarbeitungssystem befestigt ist, wobei die stationäre Dichtung eine Vielzahl von auf dem Umfang verteilt mit Abstand angeordneten ringförmigen Dichtungselementen aufweist. Das Verfahren umfasst außerdem Bereitstellen eines rotierenden Dichtungsglieds, das an dem rotierenden Verarbeitungsbehälter befestigt ist, wobei das rotierende Dichtungsglied mindestens ein ringförmiges Dichtungselement aufweist. Die Dichtungselemente des stationären Dichtungsglieds und das mindestens eine Dichtungselement des rotierenden Dichtungsglieds berühren sich, um eine rotierende Dichtung zwischen dem rotierenden Verarbeitungsbehälter und dem Verarbeitungssystem zu bilden.

[0055] Ein Verfahren zum Abdichten eines rotierenden Verarbeitungsbehälters wird bereitgestellt. Das Verfahren umfasst Bereitstellen einer Vielzahl von ringförmigen Dichtungen zwischen dem rotierenden Verarbeitungsbehälter und einem stationären Abschnitt eines Verarbeitungssystems, worin die Vielzahl der ringförmigen Dichtungen einen Ringspalt definieren. Der Ringspalt wird unter Druck gesetzt, um eine verbesserte Dichtung für den rotierenden Verarbeitungsbehälter bereitzustellen.

[0056] Ein Verfahren zum Heizen oder Kühlen einer Probe während des Transports der Probe in einen rotierenden Verarbeitungsbehälter hinein oder daraus heraus wird bereitgestellt. Ein Dichtungsapparat, der eine rotierende Dichtung und einen Anschluss zum Transport einer Probe in den rotierenden Verarbeitungsbehälter einschließt, wird bereitgestellt, worin die Dichtung und der Anschluss einen Raum in Kontakt mit dem Anschluss definieren. Der Raum zwischen der Dichtung und dem Anschluss wird mit einem Material gefüllt, das eine Temperatur hat, welche bei oder unter der Temperatur der Probe liegt, zum Kühlen der Probe, oder mit einem Material mit einer Temperatur, welche bei oder über der Temperatur der

Probe ist, zum Heizen der Probe. In bevorzugten Ausführungsformen sorgt das Verfahren für Kühlung der Probe durch Füllen des Raums mit Abfallmaterialien, die durch die Verarbeitungsverfahren erzeugt werden, wobei die Abfallmaterialien bei oder unterhalb der Raumtemperatur sind. In bestimmten Ausführungsformen liefert das Verfahren Kühlen des Dichtungsmaterials während des Transports von Prozessfluiden in den rotierenden Verarbeitungsbehälter hinein oder daraus heraus. Das Verfahren umfasst Bereitstellen einer Dichtung mit einem ringförmigen Einlass-/Auslassanschluss in Fluidverbindung mit den Prozessfluiden und Füllen des ringförmigen Raums mit Fluiden, die kälter als die Dichtungsmaterialien sind.

[0057] Eine Feder wird beschrieben. Die Feder schließt einen hohlen elastischen Zylinder ein mit gebogenen Seitenabschnitten. Die Feder kann ausgebildet sein mit einer bestimmten Höhe, Breite, Dicke und Seitenabschnittsbogen, um eine konstante Vorspannkraft nach Kompression der Feder bereitzustellen. Die Kompression der Feder ändert gleichzeitig die Höhe, die Breite und den Bogen. In bestimmten Ausführungsformen schließt die Feder ein elastisches Material von relativ dünnem Querschnitt ein, welches eine Geometrie hat, die eine relativ konstante Kraft über einen weiten Bereich von Biegungswerten liefert. Vorzugsweise hat die Feder eine Querschnittsform, die gebogene Seitenwände einschließt.

[0058] Folglich schließt der Dichtungsapparat eine Vielzahl von ringförmigen Dichtungen ein, und/oder der Dichtungsapparat schließt mindestens eine ringförmige Dichtung und einen druckbeaufschlagten Ringspalt ein, der konzentrisch mit Abstand zu der ringförmigen Dichtung angeordnet ist. Verfahren zur Verwendung der Dichtungsapparate zum Abdichten rotierender Behälter werden ebenfalls bereitgestellt.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0059] [Fig. 1](#) ist eine perspektivische Ansicht eines interaktiven Zellenverarbeitungssystems.

[0060] [Fig. 2](#) ist ein begriffliches Flussdiagramm, das den Betrieb eines interaktiven Zellenverarbeitungssystems anzeigt.

[0061] [Fig. 3](#) ist ein Blockdiagramm des interaktiven Zellenverarbeitungssystems von [Fig. 1](#).

[0062] [Fig. 4](#) und [Fig. 4A](#) zeigen ein Flussdiagramm von einem Prozess für die enzymatische Umwandlung von roten Blutkörperchen.

[0063] [Fig. 5](#) ist eine perspektivische Ansicht eines optischen Sensors, der in einem Zellenverarbeitungssystem von [Fig. 1](#) verwendet wird.

[0064] **Fig. 6** ist ein schematisches Diagramm der Elemente, die in dem optischen Sensor von **Fig. 5** verwendet werden.

[0065] **Fig. 7** ist eine perspektivische Ansicht eines Fluidverteilungsmoduls einschließlich einer Teilansicht des optischen Sensors von **Fig. 5**.

[0066] **Fig. 8** ist eine teilweise Explosionsdarstellung des Fluidverteilungsmoduls von **Fig. 7** mit einer anderen Ansicht des optischen Sensors von **Fig. 5**.

[0067] **Fig. 9** ist eine weitere Explosionsdarstellung des Fluidverteilungsmoduls von **Fig. 6**, die eine Pumpen-Ventil-Anordnung, ein Gehäuse, einen Fluid-Verteiler, ein Verbindungsstück und Federknöpfe von **Fig. 8** zeigt.

[0068] **Fig. 10** ist eine vordere Draufsicht des Verteilers von **Fig. 7–Fig. 9** und eine schematische Ansicht einer Pumpe und eines Filters.

[0069] **Fig. 10A** ist eine Explosionsdarstellung des Verteilers und des Filters von **Fig. 10**.

[0070] **Fig. 11** ist eine Explosionsdarstellung des Verteilers und des Verbindungsstücks von **Fig. 7–Fig. 10**.

[0071] **Fig. 12** ist eine rückwärtige Draufsicht der Frontplatte des Verteilers von **Fig. 11**.

[0072] **Fig. 13** ist eine rückwärtige Draufsicht der Membran des Verteilers von **Fig. 11**.

[0073] **Fig. 14** ist eine Querschnittsansicht von **Fig. 8**, genommen entlang Linie 12-12.

[0074] **Fig. 15** und **Fig. 16** sind vordere bzw. obere Draufsichten des Verbindungsstücks von **Fig. 7–Fig. 9**.

[0075] **Fig. 17** ist eine perspektivische Ansicht eines Mehr-Kammer-Beutels, der durch Rohrleitung an das Verbindungsstück von **Fig. 15** und **Fig. 16** angeschlossen ist.

[0076] **Fig. 18** ist eine linksseitige perspektivische Ansicht des Systems von **Fig. 1**.

[0077] **Fig. 19** ist eine isometrische Explosionsdarstellung von Komponenten einer Teilbaugruppe, die verwendet wird zum Auspressen ausgewählter Fluid-Materialien, die in einem flexiblen Behälter angeordnet sind.

[0078] **Fig. 20** ist eine isometrische Explosionsdarstellung von einigen der Elemente, die in **Fig. 19** gezeigt sind.

[0079] **Fig. 21** ist eine seitliche Querschnittsansicht von bestimmten Komponenten der Expressor-System-Teilbaugruppe, die in **Fig. 19** gezeigt ist, genommen entlang einer Ebene, welche keine der Fluidfluss-Rinnen **410** in Spannkopf **408** schneidet.

[0080] **Fig. 22** ist eine andere seitliche Querschnittsansicht von bestimmten Komponenten der Expressor-System-Teilbaugruppe, die in **Fig. 19** gezeigt ist, genommen entlang einer Ebene, welche keine der Fluidfluss-Rinnen **410** in Spannkopf **408** schneidet.

[0081] **Fig. 23** ist eine schematische seitliche Querschnittsansicht der Ansicht von **Fig. 22**, die die flexible Membrankomponente **411** zeigt, die anfänglich zu Beginn eines Verarbeitungszyklus entlang der gekrümmten Oberfläche der schalen- oder ringförmigen Trennkammer **421** von Spannkopf **408** eingesetzt wird.

[0082] **Fig. 24** ist eine vergrößerte seitliche Querschnittsansicht eines Abschnitts von **Fig. 23**, die die Expressor-Fluidkammer **420** zeigt, die teilweise mit Expressor-Fluid gefüllt ist, in einem späteren Stadium in einem typischen Verarbeitungszyklus.

[0083] **Fig. 25** ist eine Ansicht von **Fig. 24** in einem noch späteren Stadium eines typischen Verarbeitungszyklus, die die Expressor-Fluidkammer **420** zeigt, die in einem größeren Ausmaß/mit einem größeren Volumen gefüllt ist, als die Kammer in **Fig. 24** gefüllt ist.

[0084] **Fig. 26** ist eine andere schematische seitliche Querschnittsansicht der Expressor-System-Teilbaugruppe von **Fig. 18–Fig. 25**, die zusätzliche Komponenten zeigt, durch welche Expressor-Fluid zugeführt wird von einer Pumpquelle durch eine zentrale Antriebswelle, welche rotierbar angetrieben wird.

[0085] **Fig. 27** ist eine isometrische Ansicht der Komponenten von **Fig. 19** in zusammengebauter Form.

[0086] **Fig. 28** ist eine isometrische Explosionsdarstellung einer rotierenden Dichtung, die in Zusammenhang mit einem Expressor-System verwendet wird.

[0087] **Fig. 29** ist eine isometrische Ansicht der Komponenten von **Fig. 28** in zusammengebauter Form.

[0088] **Fig. 30** ist eine auseinander gezogene seitliche Querschnittsansicht der rotierenden Dichtungskomponenten von **Fig. 28**.

[0089] **Fig. 31** ist eine Querschnittsansicht des rotierenden Dichtungsapparates.

[0090] [Fig. 32](#) ist eine auseinander gezogene perspektivische Ansicht von oben des rotierenden Dichtungsapparats und des Verarbeitungsbehälters.

[0091] [Fig. 33](#) ist eine auseinander gezogene perspektivische Ansicht von unten des rotierenden Dichtungsapparates.

Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

[0092] Bezugnehmend auf [Fig. 1](#) und [Fig. 3](#) umfasst ein interaktives Zellenverarbeitungssystem **10** ein Zellen-Modul **12**, ein Zuführungsmodul **20**, ein Fluidverteilungsmodul **40**, ein Verarbeitungsmodul **60**, ein Sammel-Modul **70** (nicht gezeigt in [Fig. 1](#)) und ein Steuermodul **80**. Diese Module sind operativ miteinander verbunden für die Verarbeitung von biologischen Zellen in einer sterilen Umgebung. Zellen-Modul **12** ist ausgebildet für eine kurzfristige oder langfristige Lagerung von biologischen Zellen für die Verarbeitung. Zuführungsmodul **20** schließt mehrere Behälter ein zum Lagern unterschiedlicher Prozesschemikalien einschließlich Salzlösung oder anderer Fluide, die zum Waschen der verarbeiteten Zellen verwendet werden, und schließt außerdem sterile Luft ein. Die Behälter sind mit dem Fluidverteilungsmodul **40** durch einen Satz von Leitungen verbunden. Das Fluidverteilungsmodul **40** schließt mehrere Ventile und Sensoren ein für die Abgabe gesteuerter Mengen der Prozesschemikalien von Zuführungsmodul **20** an Verarbeitungsmodul **60** und für die Abgabe einer bekannten Menge der biologischen Zellen von Zellen-Modul **12** an Verarbeitungsmodul **60**. Außerdem ist das Fluidverteilungsmodul **40** ausgebildet, um den Prozessabfall von Verarbeitungsmodul **60** zu einem Abfall-Behälter **72** und die verarbeiteten Zellen zu einem Zellenlagerbehälter **74** zu leiten, welche sich beide in Sammel-Modul **70** befinden, während die Reinheit und Sterilität der Zellen beibehalten wird. Das Steuermodul **80** leitet den gesamten Prozess gemäß eines ausgewählten Algorithmus.

[0093] Im Allgemeinen ist der Betrieb von Zellenverarbeitungssystem **10** in [Fig. 2](#) gezeigt. Steuermodul **80** führt einen Verarbeitungsalgorithmus aus, der anfänglich ausgewählt wurde (**98**). Steuermodul **80** schließt eine logische Steuereinheit ein, die Echtzeitdaten von mehreren In-line Sensoren empfängt, die in einer Verarbeitungsschleife angeordnet sind. Ein Massensensor (oder ein Volumensensor) misst die Anfangsmenge der bereitgestellten biologischen Zellen (**94**) und sendet die Daten an Steuermodul **80**. Steuermodul **80** steuert die Menge der Zellen, die an Verarbeitungsmodul **60** abgegeben wird in Übereinstimmung mit dem Verarbeitungsalgorithmus. Basierend auf der bereitgestellten Menge der biologischen Zellen berechnet Steuermodul **80** außerdem die einzelnen Dosen der Prozesschemikalien (**100**) und weist einen Satz von Steuerventilen an, die Chemikalien in einer ausgewählten Reihenfolge an Verarbei-

tungsmodul **60** abzugeben (**102**), wieder in Übereinstimmung mit dem Verarbeitungsalgorithmus.

[0094] Steuermodul **80** führt iterativ den Verarbeitungsalgorithmus aus. Steuermodul **80** empfängt Daten von den einzelnen Sensoren (z. B. einem Gewichtssensor, einem Volumensensor, einem Temperatursensor, einem optischen Sensor, einem Widerstands- oder Kapazitätssensor, einem Strömungssensor, einem Drucksensor oder einem anderen Sensor, die angeordnet sind, um das überführte Material in einem flüssigen, gasförmigen oder festen Zustand zu überwachen). Nach Abgabe der ausgewählten Menge einer oder mehrerer Prozesschemikalien an Verarbeitungsmodul **60** reguliert Steuermodul **80** die Temperatur und die Zeit der Verarbeitung und weist das Verarbeitungsmodul an, die Zellen mit den Prozesschemikalien zu schütteln, zu mischen oder anderweitig zu behandeln. Je nach Verarbeitungsalgorithmus kann Steuermodul **80** einen oder mehrere Verarbeitungszyklen handhaben. Am Ende jedes Zyklus kann Verarbeitungsmodul **60** die verarbeiteten Zellen von Zwischenprodukten und von dem Prozessabfall abtrennen. Während des Trennprozesses detektiert Fluidverteilungsmodul **40** die Fluidkomponente, die gerade aus Verarbeitungsmodul **60** ausgepresst wird, und leitet die abgetrennten Komponenten in unterschiedliche Behälter zur Entsorgung (**110**) oder zur Lagerung (**112**). Jeder Verarbeitungszyklus kann eine andere Prozesschemikalie und unterschiedliche Verarbeitungsbedingungen verwenden. Zellenverarbeitungssystem **10** kann auch verschiedene Typen von Zellen gleichzeitig oder nacheinander verarbeiten. Außerdem kann Zellenverarbeitungssystem **10** biologische Zellen teilweise verarbeiten und sie dann in Zellenlagerbehälter **74** (gezeigt in [Fig. 3](#)) lagern, welcher ein Temperaturkontrollsystem einschließen kann. Die verarbeiteten Zellen können später automatisch aus Zellenlagerbehälter **74** abgegeben und unter Verwendung eines anderen Verarbeitungsalgorithmus verarbeitet werden. Die verarbeiteten Zellen können außerdem vor einer anderen Verwendung in Kultur aufgezogen werden.

[0095] Basierend auf dem Anfangsgewicht der biologischen Zellen berechnet die Steuereinheit die Dosierung der Prozesschemikalien. Zuführungsmodul **20** schließt einen Gewichtssensor **29** ein zum Bestimmen des Gewichts von jeder Prozesschemikalie für die Steuereinheit. Während des Prozesses bestätigt die Steuereinheit, dass die korrekte Menge von jeder Prozesschemikalie überführt worden ist, indem sie die Änderung zwischen dem Gewicht der Prozesschemikalie, die in Zuführungsmodul **20** gelagert ist, und dem Anfangsgewicht der Chemikalie misst. Die Prozesschemikalien in einem fließfähigen Zustand werden durch ein 0,2-Mikron-Filter gepumpt, um Sterilität sicherzustellen. Ein Druckwandler ist hinter dem Filter angebracht. Falls die Fluide, die gerade durch das Filter gepumpt werden, eine veränderliche Visko-

sität haben, wird die Steuereinheit die Pumpgeschwindigkeit anpassen, um einen konstanten Druckabfall über der Filtermembran zu ergeben.

[0096] Verarbeitungsmodul **60** ist gestaltet, um identische Verarbeitungsbedingungen (z. B. Druck, Temperatur, Mischung, Verarbeitungszeit oder andere) für große und kleine Mengen der biologischen Zellen, die für die Verabreichung bereitgestellt werden, sicherzustellen. Deswegen schließt Verarbeitungsmodul **60** eine Verarbeitungskammer ein, die eine variable Volumengestaltung aufweist. Abhängig von dem Volumen der verarbeiteten Zellen und der anderen Prozesschemikalien, die in die Verarbeitungskammer überführt werden, ändert die Steuereinheit das Kammervolumen. Die Volumenänderung wird erreicht durch eine bewegliche Wand, die eine Membran sein kann. Verarbeitungsmodul **60** schließt einen weiteren Drucksensor ein zum Messen des Drucks innerhalb der Verarbeitungskammer und schließt außerdem einen Temperatursensor ein zum Messen der Temperatur innerhalb der Verarbeitungskammer. Basierend auf den Daten des Temperatursensors kann ein Wärmeübertragungssystem Wärme bereitstellen oder aus der Verarbeitungskammer entfernen.

[0097] Zellenverarbeitungssystem **10** kann Zellen und/oder Zellen-Elemente aus verschiedenen Flüssigkeiten oder Feststoffen verarbeiten oder abtrennen. Solche Zellen oder Zellen-Elemente umfassen, sind aber nicht beschränkt auf, Erythrozyten (d. h. rote Blutkörperchen); Leukozyten (d. h. weiße Blutkörperchen einschließlich Lymphozyten, Granulozyten und Monozyten); Blutzellenvorläufer (z. B. primitive Stammzellen, Burst forming units (Vorläuferzellen für Erythrozyten), Retikulozyten, Megakaryozyten usw.); Zellfragmente (z. B. Blutplättchen, subzelluläre Elemente wie Kerne, Bruchstücke usw.); Epithelzellen; Endothelzellen; Mesothelzellen; Zellen von normalen Geweben (z. B. Leberzellen, Nierenzellen, Blasen Zellen, Lungenzellen, Pankreaszellen, Embryonalzellen, Fetalzellen usw.); Zellen von anomalen Geweben (z. B. maligne Zellen) und andere.

[0098] Bezugnehmend auf [Fig. 3](#) schließt in einer bevorzugten Ausführungsform des Zellenverarbeitungssystems Zellen-Modul **12** einen Gewichtssensor **14** ein, der angeordnet ist, um rote Blutkörperchen zu wiegen, die in einem PVC-Beutel **16** bereitgestellt werden. Rohrleitung **17** verbindet Beutel **16** mit einem Leukofilter **18** und mit Fluidverteilungsmodul **40**. Zuführungsmodul **20** schließt einen Beutel **21** ein mit Enzym A1/B, einen Beutel **22** mit Enzym A2, einen Beutel **23** mit 140-mmolarem dibasischen Kaliumphosphat (DPP), einen Beutel **24** mit Polyethylenglykol (PEG), einen Beutel **25** mit Lagerungslösung und einen Beutel **26** mit isotonischer Phosphat-Citrat-Lösung (PCI). Beutel **22**, **23**, ..., **26** sind aus Cryovac M312 gefertigt. Jeder Beutel ist durch Rohrlei-

tung **28** mit Fluidverteilungsmodul **40** verbunden. Gewichtssensor **29** ist ausgelegt, um jedes der oben genannten Fluide, die sich in dem Zuführungsmodul **20** befinden, zu wiegen. Zuführungsmodul **20** umfasst auch einen Kompressor **30**, der über ein Filter **31** und ein Rückschlagventil **32** mit einem Luftreservoir **33** verbunden ist, welches sterile Luft speichert, die für die Zellenverarbeitung verwendet wird. Druckschalter und Sensor **34** sind in Verbindung mit Luftrohrleitung **36**, welche sterile Luft an einen Luftfilter liefert, der sich in Fluidverteilungsmodul **40** befindet. Ein Regler **37**, der mit einem Magnetventil **38** verbunden ist, reguliert den Luftdruck, der für Fluidverteilungsmodul **40** und Verarbeitungsmodul **60** bereitgestellt wird. Fluidverteilungsmodul **40** schließt eine Peristaltikpumpe **42** und zwölf Kolbenventile **43**, **44**, ..., und **54** ein, die mit einem Satz von Leitungen verbunden sind zum Verteilen der Prozesschemikalien und der Zellen während des automatisierten Prozesses. Die logische Steuereinheit kann jede Kombination von den zwölf Ventilen schließen oder öffnen, um das Fluid, das innerhalb der Leitungen strömt, umzuleiten. Ein Drucksensor **55** misst den Fluidruck während des Prozesses, und ein optischer Detektor **58** überwacht das Fluid zu und von Verarbeitungsmodul **60**. Verarbeitungsmodul **60** schließt eine Zentrifuge **62** und ein Expressor-System **64** ein. Ein IR-Temperatursensor **66** überwacht die Temperatur der Prozesschemikalien oder der Zellen, die sich innerhalb der Zentrifuge **62** befinden. Sammel-Modul **70** schließt einen Abfall-Beutel **72**, einen Salzlösungsbeutel **74** und einen Produkt-Beutel **76** ein. Sammel-Modul **70** schließt außerdem einen Gewichtssensor **76** ein, der mit Produktbeutel **76** verbunden ist und angeordnet ist, um die verarbeiteten roten Blutkörperchen zu wiegen.

[0099] Die Steuereinheit steuert das Volumen der Verarbeitungskammer von Zentrifuge **62**, um identische Verarbeitungsbedingungen für große und kleine Mengen der roten Blutkörperchen sicherzustellen. Die Verarbeitungskammer schließt eine flexible Wand ein, um Expressor-Fluid innerhalb der Verarbeitungskammer zu enthalten. Bei kleinen Volumina pumpt Expressor-System **64** Expressor-Fluid in die Kammer hinein, bis der Druckwandler an der Kammer den Voll-Zustand signalisiert. Dieser Vorfüllschritt stellt sicher, dass unterschiedliche Mengen von roten Blutkörperchen der gleichen akkumulierten Zentrifugalkraft und den gleichen mechanischen Beanspruchungen aufgrund von Verdichtung unterworfen werden. Ansonsten würden kleinere Mengen länger gedreht und fester verdichtet werden, wenn das Expressor-Fluid die Verarbeitungskammer während des Auspressschritts füllt.

[0100] Während des Prozesses empfängt die Steuereinheit ein Eingangssignal von IR-Temperatursensor **66**, welcher die Temperatur der roten Blutkörperchen misst. Falls die Temperatur kleiner ist als der

Sollwert, erhöht der Expressor von System **64** die Temperatur des Expressor-Fluids. Umgekehrt, falls die Temperatur größer ist als der Sollwert, erniedrigt der Expressor von System **64** die Temperatur des Expressor-Fluids. Ein Regelkreis überwacht kontinuierlich die Temperatur der verarbeiteten Zellen.

[0101] Verarbeitungsmodul **60** schließt auch einen zweiten Druckwandler ein, der den Druck der sterilen Luft an der Rotationsdichtung überwacht. Wenn die Dichtung funktioniert, schwankt dieser Druck nur leicht zwischen festgelegten Grenzen. Wenn der Druck unter den festgelegten Schwellwert fällt, wird ein Warnzustand initiiert, der eine Überprüfung der rotierende Dichtung sowie anderer möglicher Fehlerursachen anfordert.

[0102] Expressor-Fluidsystem **64** schließt einen dritten Druckwandler ein, der den Druck des Expressor-Fluids misst, welcher ein indirektes Maß für den Druck auf die roten Blutkörperchen ist. Die Steuereinheit passt die Expressor-Pumpengeschwindigkeit an, um sicherzustellen, dass der Druck innerhalb akzeptabler Grenzen liegt und Zellen vor Schäden geschützt werden. Falls der Druck zu niedrig ist, wird die Pumpengeschwindigkeit erhöht, um den Auspresszyklus zu beschleunigen. Falls der Druck zu hoch ist, wird die Pumpe heruntergebremst, um die Zellen vor übermäßigem Druck zu schützen. Dadurch wird außerdem die Dichtung vor übermäßigem Druck geschützt.

[0103] Der optische Sensor **58** überwacht die Farbe und die Trübung der überführten Fluide. Speziell überwacht der optische Sensor **58** außerdem den Überstand, der aus der Zentrifugen-Kammer ausgepresst wurde. Wenn rote Zellen in dem Überstand detektiert werden, reagiert die Steuereinheit, indem sie die Expressor-Pumpe anhält, um zu verhindern, dass irgendwelche Zellen an den Abfall verloren gehen, oder reagiert durch Schalten von Ventilen, um die Zellen in einem separaten Lagerbeutel zu sammeln, abhängig davon, welcher Zyklus gerade ausgeführt wird.

[0104] Bezugnehmend auf [Fig. 4](#) und [Fig. 4A](#) wird in der bevorzugten Ausführungsform das Zellenverarbeitungssystem von [Fig. 3](#) für die enzymatische Umwandlung von roten Blutkörperchen zu roten Blutkörperchen von Typ 0 verwendet. Der enzymatische Umwandlungsprozess beginnt in Schritt **115** durch Wiegen der bereitgestellten Menge an roten Blutkörperchen. In Schritt **117** verdünnt basierend auf dem Anfangsgewicht der bereitgestellten roten Blutkörperchen das System die roten Blutkörperchen, die an den Verarbeitungsbeutel abgegeben werden, der sich innerhalb der Zentrifuge **62** befindet, gezeigt in [Fig. 3](#), mit Salzlösung im Verhältnis 1 : 1 und spült außerdem den Beutel mit 100 ml Salzlösung (Schritt **119**). In Schritt **121** berechnet die Steuereinheit die

korrekte Dosierung von PCI, um das Verhältnis von 65 ml PCI auf 100 ml rote Blutkörperchen zu erhalten. Die Steuereinheit berechnet außerdem die korrekte Dosierung von DPP, um das Verhältnis von 110 ml DPP auf 100 ml rote Blutkörperchen zu erhalten. Vor dem Ausführungsschritt **123** bestätigt die Steuereinheit, dass die korrekte Menge Salzlösung zu Zentrifuge **62** überführt wurde. In Schritt **123** dreht die Zentrifuge bei 3000 Upm etwa 2,5 Minuten lang, und bremst dann herunter auf etwa 1500 Upm und drückt den Salzlösungsabfall aus, während die gewaschenen roten Blutkörperchen in dem Verarbeitungsbeutel zurückbleiben.

[0105] Als nächstes spült in Schritt **127** das System die Rohrleitung mit PCI und gibt die in Schritt **121** berechnete Dosis von PCI an den Verarbeitungsbeutel ab. PCI (isotonische Phosphat-Citrat-Lösung) umfasst 10,7 g/l Citronensäuremonohydrat, 2,7 g/l dibasisches Natriumphosphat (wasserfrei), 6,4 g/l Natriumchlorid, die suspendiert sind in einem Liter sterilem Wasser mit pH = 2,8 ± 0,05. Die erforderliche Dosis beträgt 65 ml PCI-Puffer mit pH 2,8 für jeweils 100 ml der 85-Crit-Zellmasse. In Schritt **129** mischt die Zentrifuge gründlich die Lösung während Zugabe von PCI und schüttelt dann gelegentlich die Mischung aus roten Blutkörperchen und PCI etwa 10 Minuten lang zur Gleichgewichtseinstellung, um den pH der verdichteten roten Blutkörperchen von ungefähr 7,0 auf 5,5 zu reduzieren. Dann presst in Schritt **123** die Zentrifuge die abgetrennten Abfallmaterialien (auch Überstand genannt) aus, während die roten Blutkörperchen in dem Verarbeitungsbeutel zurückbleiben.

[0106] In Schritt **131** spült das System die Rohrleitung mit PEG und gibt die berechnete Dosis an den Verarbeitungsbeutel ab. In Schritt **133** fügt das System außerdem Enzyme zu dem Verarbeitungsbeutel hinzu, basierend auf der Menge an roten Blutkörperchen, die in Schritt **115** gemessen wurde. Das Enzym umfasst 12,5 ml rB-Zyme oder 25 ml einer Suspension von exo- und endo-rA-zym, und die PEG-Dosis ist 23 ml pro 250 ml 85-Crit-Zellsuspension. Die Zentrifuge schüttelt 60 Minuten lang bei der Inkubationstemperatur von 26°C für rB-zym und bei 37°C für rA-zym. Das Enzym ist in PCI-Puffer von pH 5,5 suspendiert, PEG, 1450 Molekulargewicht, ist suspendiert in PCI von pH 5,5. Das System prüft außerdem die Dosis, die Zeit und die Temperatur in Übereinstimmung mit dem Algorithmus (Schritt **135**) und setzt die rote Blutkörperchenumwandlung fort, wenn alle Parameter zufriedenstellend sind. Dann spült das System die Rohrleitung mit Salzlösung und füllt den Verarbeitungsbeutel mit Salzlösung auf. In Schritt **123** dreht die Zentrifuge die Lösung bei 3000 Upm etwa 2,5 Minuten lang, und bremst dann herunter auf 1500 Upm und drückt die überstehenden Abfallmaterialien aus, während die gewaschenen roten Blutkörperchen in dem Verarbeitungsbeutel zurück-

bleiben.

[0107] Nach der roten Blutkörperchenumwandlung drückt die Zentrifuge den Überstand aus (Schritt **123**). Als nächstes, in Schritt **141**, gibt das System Salzlösung an den Verarbeitungsbeutel ab, schüttelt die Mischung und dreht die Mischung bei etwa 3000 Upm etwa 2,5 Minuten lang. Die Zentrifuge drückt die Abfallmaterialien aus und das System gibt die 85-Crit-Zellmasse zurück. In Schritt **145** spült das System die Rohrleitung mit DPP, um anschließend den pH der umgewandelten roten Blutkörperchen wiederherzustellen. In Schritt **147** gibt das System DPP ab, indem 110 ml DPP-Puffer für jeweils 100 ml der 85-Crit-Zellsuspension abgemessen werden. Das System gibt 140 mM dibasisches Kaliumphosphat mit $\text{pH } 9,0 \pm 0,1$ (DPP) ab, das 24,4 g/l dibasisches Kaliumphosphat (wasserfrei) suspendiert in einem Liter sterilem Wasser umfasst. Die Zentrifuge mischt gründlich die Flüssigkeit während der Zugabe des Puffers und bringt die Mischung bei 26°C 10 Minuten lang ins Gleichgewicht, wobei auch gelegentlich während der Gleichgewichtseinstellung gemischt wird. Als nächstes füllt das System in Schritt **141** den Verarbeitungsbeutel mit Salzlösung, schüttelt die Mischung und drückt die Abfallmaterialien aus, während die roten Blutkörperchen in dem Verarbeitungsbeutel zurückbleiben.

[0108] Als nächstes spült das System die Leitungen mit Salzlösung und wäscht die roten Blutkörperchen mehrmals, indem der Verarbeitungsbeutel mit Salzlösung gefüllt und anschließend die Abfallmaterialien ausgepresst werden (Schritte **141**, **143** und **149**). Diese Schritte entfernen restlichen Puffer, Enzym, PEG und Phosphat bis zu einem Gehalt, der ungefähr 99,9999% entspricht. Nach Ausdrücken der verwendeten Salzlösung in dem letzten Waschzyklus (Schritt **153**) stellt das System die 85-Crit-Zellmasse wieder her.

[0109] Die Steuereinheit weist Fluidverteilungsmodul **40** an, die Rohrleitung umzuschalten, um die verarbeiteten roten Blutkörperchen in Lagerbeutel **74** zu sammeln. Dieser Prozess wird durch den optischen Sensor **58** gesteuert (gezeigt in [Fig. 3](#)). Nachdem der optische Detektor rote Blutkörperchen detektiert, in Schritt **155**, kehrt die Expressor-Pumpe ihre Pumprichtung um, um die roten Blutkörperchen aus der Rohrleitung, die sich zwischen dem Verarbeitungsbeutel und dem optischen Detektor befindet, zurück in den Verarbeitungsbeutel zu ziehen. Das geschieht, um den Verlust von roten Blutkörperchen zu minimieren. Dann leitet das Fluidverteilungssystem **40** die ausgepressten roten Blutkörperchen wieder an Lagerbeutel **74** zurück. Wenn der Verarbeitungszyklus abgeschlossen ist (Schritt **157**), misst die Steuereinheit 100 ml Nutracell-Lagerungslösung je 250 ml der 85-Crit-Zellsuspension ab. Diese Lösung wird dann in dem Lagerbehälter gelagert, der aus ei-

nem Material gefertigt ist, das für eine Lagerung von 42 Tagen genehmigt ist (Schritt **163**).

[0110] Diese Ausführungsform des Zellenverarbeitungssystems wird für die enzymatische Umwandlung des Bluttyps verwendet, wie beschrieben zum Beispiel in den US-Patenten 4.330.619, 4.427.777 und 4.609.627, die an Goldstein erteilt wurden.

[0111] Der optische Sensor **58** überwacht die Farbe und die Trübung der überführten Fluide. Spezieller überwacht der optische Sensor **58** auch den Überstand, der aus der Zentrifugen-Kammer ausgedrückt wird. In Schritt **153**, wenn rote Zellen in dem Überstand detektiert werden, reagiert die Steuereinheit, indem sie die Expressor-Pumpe anhält, um zu verhindern, dass irgendwelche Zellen in den Abfall verloren gehen. In Schritt **155** schaltet die Steuereinheit Ventile um, um die Zellen in dem Zellenlagerbehälter **74** zu sammeln.

[0112] Der optische Sensor **58** ist ausgebildet und angeordnet, um ein Fluid, das gerade innerhalb Fluidverteilungssystem **40** überführt wird, optisch zu bestimmen. Da die verarbeiteten Zellen in einer sterilen Umgebung während des gesamten Prozesses gehalten werden müssen, hat der optische Sensor die entsprechenden Anforderungen zu befriedigen. Die Anforderungen schließen eine sterile und leicht ersetzbare optische Kammer ein. Die gesamte Gestaltung ist wasserdicht und ermöglicht leichte Sterilisation aller äußeren Oberflächen in Übereinstimmung mit den entsprechenden Bestimmungen.

[0113] Im Allgemeinen ist der optische Sensor **58** ausgebildet und angeordnet, um eine In-line-Charakterisierung von Fluiden, die gerade überführt werden, während des Betriebs von Zellenverarbeitungssystem **10** durchzuführen. Der optische Sensor **58** tastet periodisch Fluide ab, die durch eine optische Kammer strömen, und stellt Steuermodul **80** Daten bereit. Wenn der optische Sensor **58** eine ausgewählte Qualität des optisch abgetasteten Fluids detektiert, liefert er die entsprechenden Daten an Steuermodul **80**, welches wiederum ein ausgewähltes Ventil innerhalb Fluidverteilungssystem **40** aktiviert. Das aktivierte Ventil leitet die Strömung in Übereinstimmung mit dem Prozess um.

[0114] Eine spezielle, aktuell bevorzugte Ausführungsform des optischen Sensors **58** ist in [Fig. 5](#) gezeigt. Bezugnehmend auf [Fig. 5](#) umfasst der optische Sensor **200** eine Leiterplatte **202**, eine Kunststoffhalterung **204**, ein Quellengehäuse **206**, ein Detektorgehäuse **208** und eine weiche Dichtung **210**. Eine zweifarbige Licht-emittierende Diode **212** (gezeigt in [Fig. 6](#)) ist an einer Quellen-Halterung **214** befestigt und innerhalb des Quellen-Gehäuses **206** platziert. Ein Siliziumdiodendetektor **216** (gezeigt in [Fig. 6](#)) ist an einer Detektor-Halterung **218** befestigt

und befindet sich innerhalb des Detektor-Gehäuses **208**. Ebenfalls innerhalb des Quellen-Gehäuses **206** befestigt ist eine Quellen-Blende **213** mit einem 1 mm großem Loch. Quellenblende **213**, die sich vor LED **212** befindet, ist ausgerichtet mit einer Detektor-Blende **217**, die sich vor Siliziumdiodendetektor **216** befindet.

[0115] Die Licht-emittierende Diode ist ausgebildet, um Licht von etwa 560 nm und etwa 640 nm zu emittieren. Vorzugsweise ist die LED AND176RAG, hergestellt durch Purdy Electronics Corp., 720 Palomar Ave., Sunnyvale, CA. Der Siliziumdiodendetektor ist OPT210, hergestellt durch Burr-Brown Corp., 6730 S. Tucson Blvd., Tucson, AZ 85706. Auf der Leiterplatte **202** befindet sich Elektronik **225**, die in **Fig. 6** gezeigt ist.

[0116] Nach jedem Einschalten kalibriert Steuermodul **80** den optischen Sensor **200**, indem die Übertragungsdaten entweder ohne die Küvette oder mit der leeren Küvette genommen werden und diese mit Kalibrierdaten verglichen werden, die im Speicher abgelegt sind. Außerdem kalibriert eine lokale Steuereinheit **230** Quelle **212** oder Detektor **216** jedes Mal, wenn eine neue Kassette in Fluidverteilungssystem **40** ausfindig gemacht wird.

[0117] **Fig. 7** und **Fig. 8** zeigen die Anordnung des optischen Sensors **200** bezüglich Fluidverteilungsmodul **40**. Das Fluidverteilungsmodul ist Teil eines Fluidverwaltungssystems, das die Lieferung von biologischen Zellen, Prozesschemikalien, Lösungen, Fluiden, Reagenzien usw. koordiniert, um einem Verarbeitungsalgorithmus zu entsprechen, der durch Steuermodul **80** ausgeführt wird. Im Allgemeinen steuert das Fluidverteilungsmodul die Lieferung von Fluiden von Zuführungsmodul **20** und Zellen-Modul **12** an das Verarbeitungsmodul **60** (siehe **Fig. 1** und **Fig. 3**) sowie das Auspressen von Fluiden aus dem Verarbeitungsmodul **60**. Das Fluidverteilungsmodul ist eine Vorrichtung, die aus Pumpen, Ventilen, Druckverwaltungsvorrichtungen und anderen Komponenten besteht, die für die Verwaltung einer Vielfalt von Fluiden nützlich sind.

[0118] Fluidverteilungsmodul **40** ist gezeigt in **Fig. 7–Fig. 9**. Das Fluidverteilungsmodul ist Teil eines Fluidverwaltungssystems, das die Lieferfluide koordiniert einschließlic: biologische Zellen, Prozesschemikalien, Lösungen, Fluide, Reagenzien usw., um einem Verarbeitungsalgorithmus zu entsprechen, der durch Steuermodul **80** ausgeführt wird. Im Allgemeinen steuert das Fluidverteilungsmodul die Lieferung von Fluiden von Zuführungsmodul **20** und Zellen-Modul **12** an das Verarbeitungsmodul **60** (siehe **Fig. 1** und **Fig. 3**) sowie das Auspressen von Fluiden aus dem Verarbeitungsmodul **60**. Das Fluidverteilungsmodul ist eine Vorrichtung, die aus Pumpen, Ventilen, Druckverwaltungsvorrichtungen und ande-

ren Komponenten besteht, die für die Verwaltung einer Vielfalt von unterschiedlichen Fluiden von verschiedenen Quellen nützlich sind.

[0119] Bezugnehmend auf **Fig. 7–Fig. 9** sind die Hauptkomponenten des Fluidverteilungsmoduls ein Gehäuse **250**, eine Pumpenventil-Baugruppe **252**, die in dem Gehäuse eingebaut ist, und ein Verteiler **256**, der an dem Gehäuse an Trägerplatte **262** befestigt wird. Das Gehäuse **252** kann aus Blech geformt sein. Ebenfalls an das Gehäuse **250** angebaut ist eine Peristaltik("Roll")pumpe **42**. Ein Verbindungsstück **260** ist an den Verteiler anschließbar und nimmt Rohrleitungen (siehe **Fig. 16**) auf von verschiedenen Quellen von Fluiden, die zu dem Verteiler zu überführen sind.

[0120] Der Verteiler **256** umfasst eine Vielzahl von Anschlüssen, die mit Innenlaufkanälen verbunden sind zum Überführen von Fluid von einem Anschluss zu einem anderen. Die Anschlüsse sind mit unterschiedlichen Quellen oder Zielen von Fluiden verbindbar.

[0121] Das Verteilungsmodul **40** ist so angeordnet, dass der Verteiler **256** leicht an das Gehäuse **252** anschließbar ist, so dass es eine Wegwerfvorrichtung zur einmaligen Verwendung sein kann, welche ersetzt werden kann, nachdem der Verarbeitungszyklus für einen Beutel **16** von biologischen Zellen abgeschlossen ist. Der Verteiler **256** ist durch die Verwendung von Federknöpfen **258** (siehe **Fig. 8**) an das Gehäuse leicht anschließbar und von diesem leicht lösbar. Um den Verteiler anzuschließen, werden die Federknöpfe horizontal gedreht, der Verteiler wird an Trägerplatte **262** angeordnet, die Federknöpfe werden herausgezogen, vertikal gedreht und losgelassen, um den Verteiler gegen die Trägerplatte vorzuspannen.

[0122] Die Trägerplatte **262** sitzt in einer Vertiefung **265** von Gehäuse **250**. Die Trägerplatte **262** ist ein Zwischenstück zwischen dem Verteiler **256** und der Pumpen-Ventil-Baugruppe **252**. Die Pumpen-Ventil-Baugruppe umfasst eine Reihe von Magnetventilen, welche erregt werden können, um normalerweise ausgestreckte Tauchkolben **264**, **266**, **268**, **270**, **272**, **274**, **276**, **278**, **280**, **282**, **284** und **286** zurückzuziehen und dadurch entsprechende Ventile **43–48** und **49–54** (**Fig. 3**) zu öffnen, die in Verbindung stehen mit entsprechenden Anschlüsse **302**, **304**, **306**, **308**, **310**, **312**, **324**, **326**, **328**, **330**, **332**, **334** (**Fig. 10**) an dem Verteiler, die verwendet werden, um Fluide zu und von dem Verteiler **256** zu überführen. Wie ausführlich unten erklärt wird lenkt ein Tauchkolben, wenn er ausgestreckt ist, eine flexible Membran innerhalb Verteiler **256** aus, um einen bestimmten Anschluss zu schließen, so dass Fluid nicht durch den jeweiligen Anschluss eintreten oder austreten kann; wenn das Magnetventil, das mit einem Tauchkolben

in Verbindung steht, erregt wird, wird der Tauchkolben zurückgezogen, um den damit verbundenen Anschluss oder Kanal zu öffnen und Fluid-Eintritt oder -austritt zu ermöglichen.

[0123] Ebenfalls getragen durch die Pumpen-Ventil-Baugruppe **252** werden: Kraftmessdosen **288** und **290**, welche verwendet werden, um den Fluiddruck an zwei Punkten innerhalb des Verteilers **256** zu erfassen; ein Sterilluft-Schlauch und Filter **293**; und optischer Sensor **58** einschließlich einem Emitter **294** und einem Detektor **296**. Halleffekt-Sensoren **298** werden verwendet, um die Position der Tauchkolben **264–286** zu detektieren.

[0124] Trägerplatte **262** schließt verschieden geformte Löcher **300** ein, um die Tauchkolben **264–286**, Kraftmessdosen **288** und **290**, Emitter **294** und Detektor **296** des optischen Sensors und Sterilluftschlauch **293** aufzunehmen (siehe [Fig. 8](#) und [Fig. 9](#)). Um zu verhindern, dass Fluid in die Pumpen-Ventil-Baugruppe **252** eintritt, können einzelne Silikonkolbenmembranen über jedem Tauchkolben sowie den zwei Kraftmessdosen angebracht werden, und sie werden die jeweiligen Löcher **300** der Trägerplatte **262** abdichten.

[0125] Folglich sind die Tauchkolben **264** und **266**, die in [Fig. 8](#) zu sehen sind, durch solche Membranen abgedeckt. In [Fig. 8](#) sind Tauchkolben **264** und **266** gezeigt in ihrer normalen (d. h. nicht erregten) Position, in welcher die Anschlüsse, die mit den Tauchkolben **264–266** in Verbindung stehen, abgesperrt sind. Wenn der Verteiler an die Trägerplatte **262** angelagert wird, sind alle Magnetventile erregt, so dass die Tauchkolben das Platzieren des Verteilers nicht stören.

[0126] Der Verteiler **256** setzt sich aus drei Hauptteilen zusammen: einer Frontplatte **301**, einer flexiblen Membran **303** und einer Rückwand **305**. Die Membran wird zwischen der Frontplatte und der Rückwand zusammengepresst, um dichte Kanäle in dem Verteiler zu bilden. Die Rückwand wird an die Frontplatte durch Ultraschall geschweißt, jedoch können auch andere Verfahren zum Verbinden von Kunststoffen verwendet werden, zum Beispiel mechanische Schnapper, Klebstoffe, Lösungsmittel usw. Wie die Trägerplatte **262** enthält die Rückwand **305** ebenfalls Löcher **307**, welche mit den Löchern der Trägerplatte **300** zusammenpassen, um den verschiedenen Elementen der Pumpen-Ventil-Baugruppe **252** Platz zu bieten und Abschnitte der flexiblen Membran **303** zu exponieren. Um zum Beispiel das Ventil, das mit einem bestimmten Anschluss in Verbindung steht, zu schließen, geht ein Tauchanker durch Loch **307** der Rückwand **305** hindurch und lenkt die flexible Membran **303** gegen die Frontplatte aus, um Fluidfluss in einem Anschluss oder einem Kanal der Frontplatte **301** abzusperren.

[0127] Wie in [Fig. 10](#) zu sehen ist, speisen Anschlüsse **302**, **304**, **306**, **308**, **310** und **312** in einen ersten Verteiler-Kanal **314** ein. Wie oben angegeben ist werden diese Anschlüsse durch Tauchkolben **264**, **266**, **268**, **270**, **272** und **274** geöffnet und geschlossen. Unterschiedliche Prozesschemikalien können über Rohrleitung zu jedem Anschluss **302–312** gespeist werden. Wie zum Beispiel in der bevorzugten Ausführungsform mit Bezug auf [Fig. 3](#) und [Fig. 4](#) oben beschrieben ist, können Enzyme A1/B und A2 an Anschluss **302** (von Beutel **21** und **22**), DPP an Anschluss **304** (von Beutel **23**), PEG an Anschluss **306** (von Beutel **24**), Lagerungslösung an Anschluss **308** (von Beutel **25**), PCI an Anschluss **310** (von Beutel **26**) und Salzlösung an Anschluss **312** (von Beutel **74**) angeschlossen werden. Anschlüsse **302–310** sind angepasst, um ein Verbindungsstück **260** (unten beschrieben) aufzunehmen, an welches Schläuche von Zuführungsmodul **20** angeschlossen werden.

[0128] Fluid wird von einer Quelle, die mit irgendeinem dieser Anschlüsse verbunden ist, in Kanal **314** hinein fließen (falls der Tauchkolben für diesen Anschluss zurückgezogen ist) und an Auslass **316** austreten, wenn Pumpe **42** in Betrieb ist. Rohrleitung verbindet Auslass **316** mit Einlass **318**. Wie schematisch durch Pfeile "a" in [Fig. 8](#) gezeigt ist, ist die Bewegung von Fluid aus Verteiler-Kanal **314** heraus. Fluid wird von **316** zu **318** überführt durch eine Peristaltikpumpe (siehe [Fig. 7](#)), durch welche die Schlauchleitung hindurchgeht, die Auslass **316** mit Einlass **318** verbindet. Die Pumpe hat Einlässe **315** und **317**, welche die Schlauchleitung aufnehmen, und eine rotierende Rolle **323**, die gegen den Uhrzeigersinn rotiert und kontinuierlich den Schlauch entlang seiner Länge quetscht, um einen Vakuumeffekt zu erzeugen, wodurch Fluid von Auslass **316** zu Einlass **318** gesaugt wird. Motor **386** verursacht, dass Rolle **323** rotiert.

[0129] Das Fluid wird sich zu Anschluss **320** begeben und aus dem Verteiler über Rohrleitung austreten, welche an ein Filter **321** angeschlossen ist. Der Filter ist ein bakteriostatischer Filter, zum Beispiel mit einer Porengröße von 0,2 Mikron, hergestellt durch Pall Inc., und filtert Verunreinigungen aus, welche in dem Fluid sein können. Zwei Filter können parallel verwendet werden, um die Geschwindigkeit der Fluidströmung zu erhöhen, die durch den Filter verlangt wird. Der Ausgang des Filters **321** wird über Rohrleitung an einen anderen Anschluss **322** gekoppelt, wo das Fluid in einen zweiten Verteiler-Kanal **319** des Verteilers eintritt. Mit den Anschlüssen **320** und **322** sind keine Tauchanker verbunden und sie sind somit keine mit Ventil ausgestatteten Anschlüsse. Der Filter ist mit Anschlüssen **320** und **322** unter Verwendung von Ellbogenverbindungsstück **331** und kleinen Stücken Kunststoffrohrleitung **333** verbunden.

[0130] Anschlüsse **324**, **326**, **328**, **330**, **332** und **334**

sind außerdem mit Verteiler-Kanal **319** verbunden. Strömung durch diese Anschlüsse wird jeweils gesteuert durch Tauchanker **276–286**, was Ventilen **49–54** entspricht ([Fig. 3](#)). Diese Anschlüsse (und Anschluss **312**) sind angepasst, um direkt mit Rohrleitung verbunden zu werden, anders als Anschlüsse **302–310**, welche angepasst sind, um Verbindungsstück **260** aufzunehmen, aus Gründen, die unten angegeben werden. Anschlüsse **324–332** sind Zwei-Wege-Anschlüsse insofern, als das Fluid in diese Anschlüsse eintreten oder daraus austreten kann. In der Verarbeitungsmethodik, die oben mit Bezug auf [Fig. 3](#) beschrieben wurde, sind die Anschlüsse folgendermaßen verbunden: Anschluss **324** ist mit Produkt-Beutel **76** verbunden, Anschluss **326** ist mit dem Verarbeitungsmodul verbunden, um eine Spülsalzlösung bereitzustellen, Anschluss **328** ist an den Abfall-Beutel **72** gekoppelt, Anschluss **330** ist an Zellen-Beutel **16** gekoppelt (unter Umgehung des Leukozytenfilters **18**), und Anschluss **332** ist an Zellen-Modul **12** gekoppelt, um unverarbeitete biologische Zellen aufzunehmen.

[0131] Unter Verwendung des Verteilers **256** kann jedes Fluid, das an Anschlüssen **302–312** aufgenommen wird, verteilt werden auf jeden beliebigen der Anschlüsse **324, 326, 328, 330, 332** und **336**. Um ein Fluid von Anschlüssen **302–312** auf Anschlüsse **324, 326, 328, 330** oder **332** zu verteilen, wird Absperrschieber **334** durch Tauchkolben **286** geschlossen und der Tauchanker, der mit dem gewünschten Anschluss **324, 326, 328, 330** oder **332** in Verbindung steht, wird erregt und zurückgezogen, um den Anschluss zu öffnen, so dass Fluid hindurch gelangen kann. Zum Beispiel kann Salzlösung, die an Anschluss **312** aufgenommen wird, aus Anschluss **330** herausgepumpt werden, um biologische Zellen zu verdünnen, die in Zellen-Beutel **16** enthalten sind (unter Umgehung von Leukozytenfilter **18**), oder sie kann aus Anschluss **326** herausgepumpt werden, um das Verarbeitungsmodul **60** zu spülen. Das Spülwasser aus Anschluss **326** wird in das Verarbeitungsmodul hinein geschickt und daraus herausgepresst und drückt die restlichen Zellen in der Leitung durch Anschluss **336**, Ventil **334** und aus Anschluss **324** heraus zu dem Produkt-Beutel.

[0132] Alternativ könnten Anschlüsse **324–332** geschlossen gehalten werden, Absperrschieber **334** offen gehalten werden, und Fluid von irgendeinem der Anschlüsse **302–312** könnte aus Anschluss **336** heraus zu Verarbeitungsmodul **60** austreten. Während der oben beschriebenen Zellenverarbeitung wird jede Fluidquelle, die mit Anschlüssen **302–312** verbunden ist, in das Verarbeitungsmodul **60** zu unterschiedlichen Zeiten während der Verarbeitungsprozedur gepumpt (siehe [Fig. 4](#)).

[0133] Eine Quelle von Fluid, die an einem der Anschlüsse **324–332** aufgenommen wurde, könnte

auch durch Absperrschieber **334** zu einem dritten Verteiler-Kanal **335** und Austrittsanschluss **336** zu Verarbeitungsmodul **60** hindurchgehen. Zum Beispiel werden biologische Zellen, die von Zellen-Beutel **16**, der mit Anschluss **332** verbunden ist, aufgenommen werden, durch den Verteiler **335** und aus Anschluss **336** heraus zu dem Verarbeitungsmodul **60** wandern. Ebenso wie bei Fluiden, die über irgendeinen der Anschlüsse **324–332** aufgenommen wurden, wandern die Zellen aus dem Beutel **16** heraus durch den Verteiler **256** und zu dem Verarbeitungsmodul **60** durch Schwerkraft, da der Zellen-Beutel über dem Verteiler platziert ist und der Verteiler über dem Verarbeitungsmodul **60** ist.

[0134] Fluide können außerdem aus der Zentrifuge **62** des Verarbeitungsmoduls **60** ausgepresst werden, wobei sie in Anschluss **336** hinein, durch Kanal **335** und Absperrventil **334** hindurch zu irgendeinem der Anschlüsse **324–332** wandern. Zum Beispiel wird in der bevorzugten Ausführungsform, die oben beschrieben wurde, die Zentrifuge **62** Abfallmaterial und Produkt aus Anschluss **328** bzw. **324** herauspressen.

[0135] Der dritte Verteiler-Kanal **335** schließt eine Küvette **348** ein, die zu Anschluss **336** führt, welcher über Rohrleitung direkt mit Verarbeitungsmodul **60** verbunden ist. Die Küvette **348** ist dort, wo verarbeitetes Fluid aus dem Verarbeitungsmodul durch den optischen Sensor **58** detektiert wird. Der Emitter des optischen Detektors **294** wird in einem Gehäuse **338** der Frontplatte **301** auf einer Seite der Küvette aufgenommen, während der Detektor **296** in Vertiefung **340** auf der gegenüberliegenden Seite der Küvette angeordnet ist. Somit kann der Detektor infrarotes Licht detektieren, das durch das Fluid innerhalb der Küvette hindurch emittiert wird, und die Änderung der roten Blutkörperchen detektieren, die sich ereignet, nachdem Abfallmaterial durch die Zentrifuge des Verarbeitungsmoduls **60** herausgepresst worden ist. Wenn die Änderung detektiert wird, wird Anschluss **328**, der mit dem Abfall-Beutel **72** verbunden ist, geschlossen und der Prozess kann entweder rote Blutkörperchen zurück zu dem Verarbeitungsmodul **60** schicken für eine weitere Bearbeitung, oder, falls der Prozess beendet ist, diese zu dem Produkt-Beutel schicken, indem Anschluss **324** geöffnet wird.

[0136] Die Kraftmessdose **288** der Pumpen-Ventil-Baugruppe **252** (siehe [Fig. 10](#)) ist unterhalb Einlass **318** und Anschluss **320** angeordnet, um den Fluidruck zu erfassen, der in Einlass **318** aufgenommen wird. Kraftmessdose **288** erfasst Hochdruckzustände, welche zum Beispiel auftreten, wenn das Verarbeitungsmodul mit Fluid gefüllt wird. Wenn zum Beispiel Fluid von einem der Anschlüsse **302–312** gerade zu dem Verarbeitungsmodul **60** gepumpt wird, wenn das Verarbeitungsmodul gefüllt ist, wird der Druck dramatisch ansteigen und durch die Kraft-

messdose erfasst werden. Das erhöhte Drucksignal wird zurück zu dem Steuermodul gesendet, welches die Pumpe **42** abschaltet. Sensor **288** erfasst außerdem Alarmzustände, welche auftreten können, falls es ein Hindernis hinter dem Einlass **318** und Anschluss **320** gibt. Eine zweite Kraftmessdose **290** ist unterhalb von Anschluss **336** platziert und erfasst den Druck in der Zentrifugen-Dichtung des Verarbeitungsmoduls **60**. Folglich kann, wenn der Druck in der Dichtung an der Zentrifuge zu groß ist, die Verarbeitung unterbrochen oder die Zentrifugengeschwindigkeit reduziert werden.

[0137] Der verbleibende Anschluss **342** nimmt einen Sterilluft-Schlauch **293** und Filter von Pumpen-Ventil-Baugruppe **252** auf und wird von Frontplatte **301** über eine Rohrleitung mit Verarbeitungsmodul **60** verbunden, welches die sterile Luft verwendet, um eine druckbeaufschlagte sterile Umgebung zu erzeugen. Öffnungen **346** und **344** nehmen Befestigungsfinger **373** und **374** (siehe [Fig. 16](#)) von Verbindungsstück **260** auf. Es sollte beachtet werden, dass die spezielle Anordnung der Anschlüsse, Vertiefungen und Verteiler-Kanäle des Verteilers auf zahlreiche unterschiedliche Arten konfiguriert werden kann, um die Übertragung von unterschiedlichen Fluiden zu verschiedenen Orten zu erreichen, und die Erfindung ist nicht beschränkt auf die besondere Anordnung, die in den Figuren gezeigt ist.

[0138] Bezugnehmend auf [Fig. 11–Fig. 13](#) hat der Verteiler drei Hauptkomponenten, eine Frontplatte **301**, eine flexible Membran **303** und eine Rückwand **305**. Die Frontplatte und die Rückwand sind Spritzgusskunststoffkomponenten, die gefertigt sind aus amorphem transparentem Polymer mit hohem E-Modul für Biegebelastung und guter Schlagfestigkeit wie Acryl. Andere Materialien können verwendet werden, zum Beispiel Polycarbonat (PC), Styrenacrylnitril (SAN), Polyester und Copolyester, transparentes Acrylnitrilbutadienstyrol (ABS), Polystyrol, Polymethylpenten (TPX).

[0139] Die flexible Membran **303** ist aus einem weichen Silikonmaterial hergestellt, das gewählt wird wegen seiner Fähigkeit, auferlegtem Druck zu widerstehen, und seines E-Moduls für Zugbelastung. Andere Materialien können verwendet werden, um die Membran zu bilden, wie thermoplastische Elastomere (TPE). Der Verteiler **256** wird zusammengebaut, indem die Membran **303** zwischen Frontplatte **301** und Rückwand **305** gelegt wird und Frontplatte und Rückwand miteinander durch Ultraschall verschweißt werden. Die Frontplatte und die Rückwand üben eine Druckkraft auf die Membran aus.

[0140] [Fig. 12](#) zeigt eine Rückansicht der Frontplatte **301**. Membran **303** bedeckt die Frontplatte **301** und verschweißt mit dieser, um Verteiler-Kanäle **319**, **314** und **335** zu bilden. Die Membran **303** wird durch

die Rückwand **305** gepresst, um eine gute Dichtung mit der Frontplatte **301** zu bilden, um Fluidleckage aus Verteiler-Kanälen **314**, **319** und **335** oder irgendeinem der Anschlüsse heraus zu verhindern.

[0141] Der Verteiler **256** wird ausgebildet, indem die Membran **303** (wie sie in [Fig. 13](#) ausgerichtet ist) über die Rückseite der Frontplatte **301** (wie sie in [Fig. 12](#) ausgerichtet ist) gelegt wird. Die Seite der Membran, die die Frontplatte berührt, ist flach, während die gegenüberliegende Seite, die die Rückwand **305** berührt, Höcker **355** einschließt, auf welche die Tauchanker **264–284** angepasst sind, um sie auszu lenken, um die Anschlüsse zu schließen, die mit den Höckern **355** auf der Membran in Verbindung stehen und durch diese bedeckt werden. Wie durch Vergleich von [Fig. 11](#) und [Fig. 12](#) zu sehen ist, bedecken Höcker **355** Anschlüsse **302–312** sowie Anschlüsse **324–332**. Ein Abschnitt **360** der Membran ist ohne einen Höcker geformt und wird verwendet, um Absperrschieber **334** zu schließen, und nimmt einen Tauchanker (**286**) auf, der etwas anders geformt ist, um den Absperrschieber **334** abzusperren, der Verteiler-Kanäle **319** und **335** verbindet. Die Rückwand **305** und die Membran **303** umfassen die Öffnungen **388** und **361**, durch welche der optische Emitter hindurch gelangt.

[0142] Die Rückseite von Frontplatte **301** umfasst auch eine Vielzahl von Schweißrippen **351**, wo die Rückwand **305** an die Frontplatte durch Ultraschall anzuschweißen ist. Die Membran ist geformt, dass sie die Schweißrippen nicht stört, und umfasst Löcher **356** und **357**, welche den Rippen Platz bieten, so dass sie an die Rückwand geschweißt werden können. Die Schweißnaht ist in [Fig. 14](#) gezeigt, worin Rippe **351** an die Rückwand **305** geschweißt ist. Die Schweißnaht ist an Rippenverbindung **367** ausgebildet, in welchem Teil die Rippe **351** in die Rückwand eingeschmolzen ist.

[0143] Die Flächen **362** und **363** der Membran **303** liegen über Flächen **388** und **389** auf der Rückseite der Frontplatte. Die Kraftmessdosen **288** und **290** berühren die Membran bei **362** und **363** durch Rückwandlöcher **390** bzw. **391**, um den Fluidruck von Fluid, das in Einlass **318** hineinströmt, und von Fluid, das in Anschluss **336** hinein oder dort heraus gelangt, zu erfassen.

[0144] Die Frontplatte schließt auch Zapfen **350** und **353** ein, die angepasst sind, um durch die Membran **303** (durch Löcher **358** und **359**) und Rückwand **305** (durch Löcher **365** und **352**) hindurchzuragen, um die Membran **303** und Rückwand **305** richtig auf der Frontplatte **301** zu zentrieren. Die Zapfen sind hohl (siehe [Fig. 11](#) und [Fig. 13](#)), um Befestigungszapfen **398** und **399** von Pumpen-Ventil-Baugruppe **252** aufzunehmen, welche durch die Trägerplatte **262** hindurchragen. Zapfen **350** und Zapfen **353** sind ge-

schlitz, um sich Fertigungstoleranzen anzupassen. Der Schlitz von Zapfen **353** (siehe [Fig. 12](#)) ist länglich, um sich größeren horizontalen Toleranzen aufgrund der Form des Verteilers **256** anzupassen.

[0145] Die Frontplatte schließt weitere Öffnungen **346** und **344** ein zur Aufnahme von Befestigungsfin-
gern **373** und **374** von Verbindungsstück **260**. Um die Membran richtig an Ort und Stelle zu positionieren und zu halten und auch um eine Dichtung zu bilden umfasst die Frontplatte erhöhte Grate **364** (siehe [Fig. 14](#)), welche in Membran **303** versinken, wenn sie zwischen Frontplatte **301** und Rückwand **305** zusammengedrückt wird. Tauchanker werden in Löchern **307** in der Rückwand aufgenommen und werden die ausgesetzte Membran an Hügeln **355** niederdrücken und auslenken, um einen jeweiligen Anschluss zu schließen. Der Tauchkolben sperrt den Anschluss ab durch Auslenken der Membran bis zur Dichtheit mit Oberfläche **392** (siehe [Fig. 14](#)) des Frontplattenanschlusses. Die Membran ist leicht verdünnt um den Knopf **355** herum bei **393**, um die Membran beim Verformen zu unterstützen, um den Anschluss zu schließen.

[0146] Der in [Fig. 12](#) gezeigte Querschnitt zeigt außerdem einen Verbindungsstückanschluss **366**, mit dem ein Teil des Verbindungsstücks **260** (siehe [Fig. 7](#)) verbunden ist, welches auf die Vorderseite der Frontplatte angelagert ist. Wie in [Fig. 8](#) zu sehen ist, sind Anschlüsse **302**, **304**, **306**, **308** und **310** geformt, um Verbindungsstück **260** Platz zu bieten anstatt direkt Rohrleitung aufzunehmen, wie es Anschlüsse **324**, **326**, **328**, **330**, **332** und **336** tun. Alternativ können die Anschlüsse **302–310** wie Anschlüsse **324–336** ausgebildet sein, um direkt Rohrleitung aufzunehmen, wenn es nicht erwünscht ist, Verbindungsstück **260** zu verwenden.

[0147] Wie in [Fig. 15](#) und [Fig. 16](#) zu sehen ist, umfasst das Verbindungsstück **260**, das aus Spritzgusskunststoff hergestellt wird, zylindrische Ansatzstücke **375–378**, welche angepasst sind, um innen zu sitzen und in eine innere Oberfläche von Anschlüssen **304**, **306**, **308** bzw. **310** einzugreifen. Das Verbindungsstück stellt sicher, dass die Prozessfluide von unterschiedlichen Quellen mit dem richtigen Anschluss des Verteilers verbunden werden. Die zylindrischen Ansatzstücke sind ausgebildet, um zwischen einem Innenring **394** und einem Außenring **395** des Anschlusses zu sitzen (siehe [Fig. 10](#) und [Fig. 14](#)). O-Ringe **379** (siehe [Fig. 11](#)) sind angepasst, um zwischen den Ansatzstücken **375–378** und Anschlüssen **304–310** zu sitzen, um eine Dichtung bereitzustellen. Befestigungsfinger **373** und **374** schnappen in die Frontplatten-Öffnungen **344** und **346** ein.

[0148] Anschlüsse **368**, **369**, **370** und **371** von Verbindungsstück **260** speisen in entsprechende Ansatzstücke **375–378** ein und sind an Rohrleitung an-

schließbar, welche mit einem Mehr-Kammer-Beutel **380** verbunden ist, wie in [Fig. 17](#) gezeigt. Der Beutel **380** enthält Kammern **381**, **382**, **383** und **384**, welche unterschiedliche Arten von Prozesschemikalien enthalten können wie DPP, PEG, Lagerungslösung (AS3) bzw. PCI. Der Beutel kann ausgeliefert werden mit angeschlossenem Verbindungsstück **260**, wie in [Fig. 17](#) gezeigt. Das Verbindungsstück **260** wird sicherstellen, dass Rohre **385** in der richtigen Reihenfolge mit Anschlüssen **302**, **304**, **306**, **308** und **310** der Frontplatte **301** verbunden werden. Der Beutel **380** ist aus Cryovac M312 gefertigt, welches beständig gegen Chemikalien mit einem hohen pH ist, wie zum Beispiel DPP und PCI. Die Kammern werden gebildet, indem zwei Bögen Cryovac M312 miteinander heißverschweißt werden. Löcher **396** werden verwendet, um den Beutel aufzuhängen.

[0149] Anschluss **366** (siehe [Fig. 14](#)) sitzt auf Anschluss **302** und ist zum Aufnehmen eines weiteren Verbindungsstücks, das mit einem Beutel verbunden ist, der das Enzym zum Verarbeiten biologischer Zellen enthält. Das Enzymbeutel-Verbindungsstück schnappt in Schlitz **397** von Anschluss **366** ein und dichtet mit einem O-Ring in Anschluss **302** auf eine ähnliche Art und Weise wie zylindrische Ansatzstücke **375–378**.

[0150] [Fig. 18](#) veranschaulicht Apparat **10** in einer linksseitigen perspektivischen Ansicht und zeigt die Expressor-Systemkomponenten deutlicher in zusammengebaute und montierte Verhältnis bezüglich des Gesamtapparats **10**. Insbesondere sind ein Motor **400** zum rotierbaren Antrieb eines Spannkopfs oder Rotors (ausführlich unten beschrieben), Trennpfosten **401**, Lagergehäuse **402**, Montageplatte **403**, Becher **404**, ein Schiebedeckel **405** und eine Infrarotsensor-Gehäusebaugruppe **406** in [Fig. 18](#) gezeigt.

[0151] Wie in [Fig. 19–Fig. 27](#) gezeigt ist nimmt der Becher **404** einen Spannkopf oder Rotor **408** auf, welcher rotierbar um die Mittelachse **430** herum antreibbar ist durch Verbindung mit Motor **400** über Welle **450**, welche innerhalb von Lagergehäusen **451–453** und Kupplung **452** untergebracht ist. Wie in [Fig. 12](#) gezeigt treibt Motor **400** rotierbar Welle **455** an, welche mit Welle **450** verbunden ist, welche mit Spannkopf **408** verbunden ist, welcher über Hohlkehlen **456** und Pfosten **457** ([Fig. 21](#) und [Fig. 22](#)) innerhalb Becher **404** zur Rotation darin montiert ist.

[0152] Wie am Besten in [Fig. 28](#) gezeigt ist, wird Expressor-Fluid gepumpt aus einer externen Quelle **425**, d. h. extern zu den Rotor-, Wellen- und Motor-komponenten, in einen dichten Ringspalt **458** hinein, welcher in Verbindung steht mit einem axialen Fluid-durchgang **416** durch Antriebswellen **455** und **450**. Der axiale Fluiddurchgang **416** steht in Verbindung mit einem Durchgang in Spannkopf **408**, welcher in Verbindung steht mit Rinnen **410** auf der Innenseite

von Spannkopf **408** ([Fig. 19](#) und [Fig. 20](#)). Wie am Besten in [Fig. 20](#) gezeigt ist, ragen die Fluidabgaberrinnen radial nach außen entlang einer zentralen flachen Kreisfläche **460** und weiter radial nach außen entlang der gekrümmten Innenfläche von Spannkopf **408**.

[0153] Ein Paar an Lagerdichtungen **462**, [Fig. 26](#), ermöglicht die Lieferung von Fluid von (und zu) einer stationären Quelle **425** in Raum **458** hinein und durch den Achsendruchgang **416** der Rotationswellen **455** und **450**. Lager **464**, [Fig. 26](#), befestigen Welle **450** rotierbar innerhalb von Gehäuse **451**.

[0154] Der Spannkopf **408** hat eine runde ringförmige oder scheibenförmige Kammer **421** ([Fig. 21](#), [Fig. 22](#), [Fig. 23](#) und [Fig. 24](#)), innerhalb der sich der Trennvorgang ereignet. Die Gesamtkammer **421** ist unterteilt in zwei getrennte Einschließungen, wobei eine der Raum unter der flexiblen Membran **411**, die andere der Raum innerhalb Kammer **421** über der Membran **411** ist. Der Raum unter Membran **411** ist abdichtbar eingeschlossen über die dichte Paarung der Unterseite des äußeren Umfangs der Membran mit Umfangsrand **409** ([Fig. 19](#) und [Fig. 20](#)) von Spannkopf **408**, welche erreicht wird durch Verschraubung von Ring **412** ([Fig. 21](#) und [Fig. 23](#)) auf Rand **409**, wobei die Membran **411** dazwischen gelegt ist. Membran **411** ist außerdem abdichtbar gepaart mit der zentralen flachen Oberfläche **460** von Spannkopf **408** über Verschraubung von Spannkopf-Platte **413** ([Fig. 20](#) und [Fig. 21](#)) auf der Mitte von Spannkopf **408**, wobei die Mitte der Membran **411** dazwischen gelegt ist ([Fig. 20](#) und [Fig. 21](#)).

[0155] Die flexible Membran **411** umfasst ein elastisches dehnbares oder flexibles Material, typischerweise ein elastomeres Material wie Silikon, Urethan und andere geeignete technische Elastomere wie Eastman Eedel oder DuPont Hytrel. Die Membran **411** ist für Fluid oder Gas undurchlässig und für herkömmliche wässrige oder organische Fluide und biologische Zellen wie Blutzellen inert und/oder nicht-reaktiv und/oder nicht porös. Das Material der Membran **411** wird gewählt als ein Material, welches sich dehnt und zusammenzieht, elastisch ist, robust, und das nach Dehnen oder Zusammenziehen nicht zerknittert oder sich nicht verformt.

[0156] In dem Kammerhohlraum **426** über der Oberfläche von Membran **411** ist innerhalb Kammer **421** die runde Fluid-Einschließung **604** ([Fig. 19](#), [Fig. 21](#) und [Fig. 22](#)) montiert, innerhalb welcher ein oder mehrere Fluid-Materialien, die auf irgendeine Weise verarbeitet werden sollen, abgelegt sind. Die Fluid-Einschließung **604** umfasst ein flexibles Material, typischerweise eine Folie aus Kunststoff, welches nichtporös und inert für wässrige und biologische Fluide im Allgemeinen ist. Das Kunststoffmaterial der Fluid-Einschließung **604** umfasst typischerweise Po-

lyvinylchlorid (PVC), Polyethylen, inerte mehrschichtige koextrudierte Kunststoffe wie Cryovac M312, Eastman Eedel Elastomer oder ein anderes gleichwertiges flexibles inertes Kunststofffolienmaterial. Die Fluid-Einschließung **604** umfasst typischerweise eine Einschließung wie einen Beutel (welcher wegwerfbar sein kann) oder eine andere ringförmige Einschließung mit mindestens einer Wand oder Seite, die aus einer Folie aus dem flexiblen Kunststoffmaterial besteht, deren Außenfläche der Ober-/Außenfläche von Membran **411** gegenüberliegt.

[0157] Die Fluid-Einschließung **604** ist typischerweise mit zwei oder mehr Fluiden wie eine wässrige Lösung und eine Ansammlung von biologischen Zellen gefüllt, welche über Zentrifugalkraft oder über Schwerkraft/Sedimentation von einander zu trennen sind. Deshalb wird eine Ansammlung von Zellen, welche in der Lage ist, relativ glatt durch herkömmliche Fluidströmungsrohrleitungen (z. B. mit einem Durchmesser von mindestens etwa 0,10 Zoll (2,54 mm)) zu strömen, als ein Fluid oder Fluid-Material betrachtet.

[0158] Wenn zwei oder mehr Fluid-Materialien in die Fluid-Einschließung **604** eingespeist oder darin abgelegt werden, hat jedes Fluid-Material eine andere Dichte. Die Dichte von irgendeinem oder allen Materialien, welche in die Fluid-Einschließung **604** eingespeist oder darin abgelegt werden, wird am besten gewählt, kleiner zu sein als die Dichte des Expressor-Fluids, welches für die Eingabe in den Expressor-Raum oder die Expressorkammer **420** hinein gewählt wird ([Fig. 21](#)–[Fig. 25](#)).

[0159] Die Dichte des Expressor-Fluids wird vorzugsweise gewählt, größer zu sein als die Dichte von jedem der Materialien, die in der Einschließung **604** abgelegt sind, so dass nach Rotation von Spannkopf oder Rotor **408** das Expressor-Fluid vorzugsweise zu dem äußersten Umfang der Kammer **421** wandern wird unter der Zentrifugalkraft, wie am Besten in [Fig. 24](#) und [Fig. 25](#) gezeigt, wobei in [Fig. 24](#) ein erstes gewähltes Volumen von Expressor-Fluid in Raum/Einschließung **420** hinein gepumpt worden ist und wobei in [Fig. 25](#) ein zweites größeres Volumen Expressor-Fluid in Raum/Einschließung **420** hinein gepumpt worden ist. [Fig. 24](#) und [Fig. 25](#) zeigen, dass wenn das Volumen von Expressor-Fluid innerhalb Einschließung **420** erhöht wird, während des Verlaufs der Rotation von Spannkopf oder Rotor **408**, sich die flexible Membran **411** von der äußersten Umfangskante der flexiblen Einschließung **604** radial nach innen dehnt/ausdehnt, so dass Einschließung **604** radial nach Innen gedrückt wird und die Fluide gezwungen werden, aus der Einschließung **604** herauszufließen durch Austrittsanschluss **470**, nacheinander entsprechend der Dichte der Fluid-Materialien, geringste Dichte zuerst bis größte Dichte zuletzt.

[0160] In einem typischen Verarbeitungszyklus wird

zu Beginn die Membran **411** in einer Position angeordnet, wo die Membran **411** unter Saugdruck dicht neben der gekrümmten Innenfläche der Verarbeitungskammer **421** gehalten wird, wie in [Fig. 13](#) gezeigt. Ein Verarbeitungsbeutel/eine Verarbeitungseinschließung **604** mit einem Füllvolumen, das Raum **426** entspricht ([Fig. 13](#)), wird mit einem Fluid gefüllt, das biologische Zellen enthält, angeordnet in einer wässrigen Lösung, die Prozessmaterialien wie Enzyme oder Puffer enthält. Die gefüllte Einschließung **604** ist in Raum **426** angeordnet ([Fig. 13](#)) und die Einschließung **604** wird zurückgehalten oder fest gehalten innerhalb Raum **426** über Deckplatten oder Deckklappen **415** ([Fig. 19–Fig. 23](#)), welche klappbar an Spannkopf oder Rotor **408** befestigt sind. Mindestens eine Unterseite **472** von Einschließung **604** ([Fig. 19](#)) umfasst ein flexibles Folienmaterial. Die Einschließung **604** ist innerhalb Raum **426** so positioniert, dass die flexible Unterseite **472** von Einschließung **604** der Membran gegenüberliegt und/oder einen äußeren Oberflächen-Oberflächen-Kontakt mit Membran **411** herstellt, wie in [Fig. 23](#) gezeigt. Expressor-Fluid wird dann steuerbar von Quelle **425** ([Fig. 22](#) und [Fig. 26](#)) in den axialen Kanal **416** gepumpt und strömt nach oben in Kanalraum **475** und dann durch Rinnen **410** in den dichten Raum **420** hinein ([Fig. 22](#)). Während des Verlaufs des Pumpens des Expressor-Fluids in Raum **420** hinein wird der Spannkopf/Rotor **408** typischerweise antreibbar rotiert, das Expressor-Fluid wandert in das äußerste Umfangsvolumen des dichten Raums **420** unter Zentrifugalkraft ([Fig. 24](#)) und die Membran **411** wird radial nach innen gedehnt/expandiert und expandiert weiter radial nach innen (wie in [Fig. 25](#) gezeigt). Wie ohne weiteres sich vorgestellt werden kann wird, wenn das Volumen von Expressor-Fluid innerhalb des Raums **420** zunimmt ([Fig. 24](#) und [Fig. 25](#)), der Beutel oder die Einschließung **604** zusammengedrückt und die Fluide, die innerhalb des Beutels/der Einschließung **604** enthalten sind, werden radial nach innen gezwungen, um aus einem Austrittskanal **632** oder **636** heraus zu strömen, welche abdichtbar mit dem Innenraum von Einschließung **604** verbunden sind und mit diesem in Verbindung stehen.

[0161] In einer anderen Ausführungsform, die nur auf Schwerkraft beruht, kann der Rotor/Spannkopf **408** nicht notwendigerweise rotiert werden während Eingabe/Einpumpen des Expressor-Fluids. In einer solchen Ausführungsform kann das Expressor-Fluid den skalierten Expressor-Raum **420** von dem Schwerkraftboden der Kammer **421** füllen und den Raum **420** von dem Boden nach oben erweitern, wobei der Beutel/die Einschließung **604** von dem Boden nach oben zusammengedrückt wird. Da die zwei oder mehr Materialien, die innerhalb des Beutels/der Einschließung **604** angeordnet sind, unterschiedliche Dichten haben, werden sich die zwei oder mehr Materialien innerhalb des Beutels/der Einschließung **604** über einen bestimmten Zeitraum (abhängig von

den Dichten der Fluid-Materialien) unter der Schwerkraft voneinander trennen. Sobald den Materialien erlaubt wurde, sich mit der Zeit zu trennen, kann das Expressor-Fluid in Raum **420** hinein gepumpt werden und die durch Schwerkraft getrennten Materialien können aus einem Austrittskanal **632**, **636** herausgepresst werden, nacheinander, entsprechend ihrer Dichte, geringste Dichte zuerst bis größte Dichte zuletzt.

[0162] Das Expressor-Fluid wird vorzugsweise gewählt, dass es eine Schmierwirkung auf die Rotationslagerdichtungen **462** ([Fig. 26](#)) hat, und gewählt, nicht korrosiv und nicht allzu viskos zu sein. Am Besten ist das Expressor-Fluid eine Mischung aus Glycerin und Ethylenglykol in einem Verhältnis von zwischen etwa 40 : 60 und etwa 60 : 40, besser etwa 50 : 50 (mit einer Dichte von etwa 1,15), welche für die riesige Mehrheit von biologischen Fluid-Anwendungen eine Dichte hat, die größer ist als die Dichte der biologischen Fluide. Andere Beispiele für Expressor-Fluide mit einer Dichte größer als die meisten biologischen Fluide sind Glycerol und Ethylenglykoldiacetat, welche weniger bevorzugt sind. Jedes stabile, nicht korrosive, relativ nichtviskose Fluid, das vorzugsweise eine Dichte größer als die Dichte von jedem der Fluid-Materialien aufweist, die in der Einschließung **604** abgelegt sind, kann als ein Expressor-Fluid verwendet werden.

[0163] Die Einschließung **604**, welche die zu verarbeitenden Fluide aufnimmt, ist eine dichte Einschließung, vorzugsweise mit einem Fluid-Eingangsanschluss **632**, **636**, welcher ohne weiteres abdichtbar anschließbar an eine ohne weiteres auswählbare Quelle von Fluid ist, wie Wasch- oder Konservierungs- oder Verdichtungsfluid oder Puffer oder biologische Zellen enthaltendes oder Enzym enthaltendes Fluid. Solche auswählbaren Quellen von Eingangsfluiden können jeweils mit einem Verteiler oder Fluidverwaltungsapparat (z. B. eine Teilbaugruppe oder ein Teilsystem von Modul **40**, [Fig. 1](#)) verbunden sein, welcher programmiert oder anderweitig ohne weiteres gesteuert werden kann, um ein ausgewähltes Fluid für die Eingabe in die Einschließung **604** zu liefern. Ein Ausgangsanschluss von solch einem Verteiler oder Fluidverwaltungsapparat ist ohne weiteres abdichtbar anschließbar an einen Eingangsanschluss **632**, **636** der Einschließung **604**.

[0164] In der Ausführungsform, die in den [Fig. 13](#), [Fig. 28](#), [Fig. 29](#) und der [Fig. 30](#) gezeigt ist, werden mehrere Fluidverbindungsanschlüsse **632**, **636** bereitgestellt, wobei jeder Anschluss sowohl ein Eingangs- als auch ein Austritts-/Ausgangsanschluss ist. In der speziellen Ausführungsform, die gezeigt wird, kann ein Fluidverbindungsanschluss **632** genutzt werden zur Eingabe und Ausgabe eines biologischen Zellmaterials und der andere Anschluss **636** kann genutzt werden zur Eingabe/Ausgabe eines

Verarbeitungsfluids (z. B. Puffer oder Enzym-haltige wässrige Lösung). Die Anschlüsse **632**, **636** können abdichtbar mit einem Fluidverwaltungsapparat verbunden werden, wie mit Bezug auf [Fig. 1](#) besprochen wurde, worin eine Reihe von Ventilen genutzt werden, um Strömung in, aus oder durch einen Anschluss oder einen anderen Anschluss zu jeder beliebigen Zeit getrennt zu ermöglichen. Die Eingangs-/Ausgangsanschlüsse **632**, **636** der Einschließung **604** kommunizieren abdichtbar mit dem Innern von Einschließung **604** über den Zusammenbau und die Befestigung von Rotationsdichtungskomponenten **630** (Körper), **610** (obere Dichtung), **620** (untere Dichtung), **670** (Kopfklammer), **680** (Basis), **681** (Zapfen) ([Fig. 28–Fig. 30](#)) aneinander zusammen mit Beutel/Einschließung **604**, um mehrere dichte Fluidverbindungsanschlüsse **632**, **636** in das Innere **426** der Einschließung **604** hinein und daraus heraus bereitzustellen ([Fig. 13](#)). Ein anderer Kanal **634**, wie gezeigt, wird in den rotierenden Dichtungskomponenten **630** und **610** ([Fig. 28](#) und [Fig. 30](#)) bereitgestellt für die Eingabe von sterilem Gas zwischen die Unterseite **612** und die Oberseite **622** von Dichtungskomponenten **610**, **620** und darum herum, welche zueinander passen und bezüglich zueinander rotieren.

[0165] Am meisten bevorzugt wird, wenn biologische Zellen in Einschließung **604** hinein zusammen mit einem ausgewählten Verarbeitungsfluid mit einer vorherbestimmten Zusammensetzung eingegeben werden, das Verhältnis der Menge von biologischen Zellen und Verarbeitungsfluid konstant gehalten zwischen allen zwei oder mehr Verarbeitungszyklen, d. h. die Verarbeitungsbedingungen, welchen alle zwei separaten Aliquote von biologischen Zellen unterworfen werden, sind identisch wie zwischen separaten Verarbeitungszyklen.

[0166] Wie ohne weiteres vorstellbar ist, kann das Volumen der Fluid-Eingabe in die Verarbeitungseinschließung **604** hinein am Anfang von jedem einzelnen Verarbeitungszyklus selektiv variiert werden, d. h. die Verarbeitungseinschließung **604** kann irgendwo zwischen 0–100% ihrer Volumenkapazität gefüllt werden, wobei das restliche ungefüllte Volumen der Verarbeitungskammer **421** selektiv aufgefüllt wird durch Eingabe oder Hereinpumpen von Expresor-Fluid in einer geeigneten Menge in Einschließung **420** hinein. Am Besten ist das maximale Volumen oder die maximale Kapazität der Verarbeitungseinschließung **604** ungefähr gleich oder etwas kleiner als das Volumen der Kammer **421**. Wie oben beschrieben sind die Deckklappen **415** drehbar **490** ([Fig. 21](#)) zwischen offenen und geschlossenen Positionen, wobei die Klappen **415** in der geschlossenen Position in [Fig. 21–Fig. 23](#) gezeigt sind. Wenn die Klappen geöffnet sind, kann der Beutel/die Einschließung **604** in Kammer **421** hinein eingesetzt werden, und wenn die Klappen geschlossen sind, wie in [Fig. 21–Fig. 23](#) gezeigt, wird der Beutel/die Ein-

schließung **604** innerhalb des Volumens der Kammer **421** fest gehalten. Die Klappen sind arretierbar in der geschlossenen Position, die in [Fig. 21–Fig. 23](#) gezeigt ist, durch herkömmliche Mittel wie über federbelastete Gelenke **492** oder andere herkömmliche Mittel wie Haken, Klemmen oder dergleichen. Die Unterseite **494** der Klappen hält den Beutel/die Einschließung **604** innerhalb der Kammer **421** zurück und stellt eine stationäre Oberfläche bereit, gegen welche der Beutel/die Einschließung **604** einrastet und dadurch gezwungen wird, unter dem gegenüberliegenden Druck, der durch die flexible Membran **411** auf die flexible Wand des Beutels/der Einschließung **604** ausgeübt wird, sich zusammenzudrücken, wenn der Raum **420** expandiert wird, wie zum Beispiel oben mit Bezug auf [Fig. 24](#) und [Fig. 25](#) beschrieben wurde. Geeignete alternative Mechanismen für Klappen **415** können zum Beispiel eine Platte oder Scheibe umfassen, welche gleitbar in eine stationäre Position ist, die der geschlossenen Position der Klappen **415** entspricht ([Fig. 21–Fig. 23](#)).

[0167] Der Apparat schließt einen Sensor ein zum Überwachen der Temperatur der Fluide, die in der Verarbeitungseinschließung **604** abgelegt sind. In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst der Temperatursensor ein infrarotes IR-Thermoelement **406** ([Fig. 19](#)), welches IR-Strahlung in einem Bereich von etwa 2 µm bis 10 µm detektiert, die durch ein IR-transparentes Fenster emittiert wird, das über dem Beutel/der Einschließung **604** angeordnet ist. Das transparente Fenster besteht typischerweise aus ZnSe und ist beschichtet mit einer 0,5-Mill-Schicht aus Parylene N. Die Parylene N-Beschichtung wird verwendet, um das transparente Fenster zu schützen, auch wenn sie etwas Absorption der IR-Strahlung aufweist. Andere herkömmliche Temperatursensoren können ebenfalls verwendet werden.

[0168] In einer bevorzugten Ausführungsform integriert das IR-Thermoelement (z. B. IR t/c.03-J-80F/27C, hergestellt von Exergen, Corp., 51 Walter Street, Watertown, MA 02172) die detektierte IR-Energie, um die Temperatur der Fluide zu bestimmen. Diese Temperatur wird korrigiert um die lokale Lufttemperatur oder Umgebungstemperatur zwischen dem transparenten Fenster und der Verarbeitungseinschließung **604**. Diese Lufttemperatur wird gemessen durch einen zweiten Temperatursensor, der ein Si-Dioden-Temperatursensor ist. Die Daten von der Si-Diode werden verwendet, um die IR-Daten zu korrigieren.

[0169] Am meisten bevorzugt wird die Temperatur der Fluide, die in der Verarbeitungseinschließung **604** angeordnet sind, gesteuert, indem die Temperatur des Expresor-Fluids gesteuert wird, welches in die Expresorkammer/den Expresor-Raum **420** eingefüllt wird. Vorzugsweise wird die Quelle für Expres-

sor-Fluid **425** ([Fig. 21–Fig. 23](#) und [Fig. 26](#)), welches über Pumpe **502** in Ringspalt **458** ([Fig. 26](#)) und durch Kanal **416** und letztendlich in Kammerraum **420** gepumpt wird, an eine Fluidheiz- und/oder -kühlvorrichtung **506** angeschlossen ([Fig. 21–Fig. 23](#) und [Fig. 26](#)), welche gesteuert wird durch eine Heiz- und/oder Kühlsteuereinheit **504**. Das Expressor-Fluid wird typischerweise durch ein Reservoir zirkuliert, innerhalb welchem das Fluid in thermischem Kontakt mit bestimmten Vorrichtungen ist, die thermische Energie zu dem Fluid oder von diesem weg transportieren als Reaktion auf einen Regelalgorithmus. Diese thermische Vorrichtung kann Peltier-Vorrichtungen, elektrische Widerstandheizstäbe, luftgekühlte Radiatoren oder andere ähnliche Vorrichtungen oder irgendeine Kombination dieser Typen von Wärmeübertragungsvorrichtungen einschließen. Das Expressor-Fluid, welches durch Kanal **416** und Rinnen **410** wandert, berührt die Oberflächen von Rotor oder Spannkopf **408** und der Membran **411** und der Wellen **450**, **455**. Rotor **408** und Wellen **450**, **455** sind typischerweise zusammengesetzt aus einem wärmeleitfähigen Material wie Metall (z. B. Stahl, Eisen, Kupfer, Aluminium oder dergleichen) und sind folglich schnell erwärmt oder abgekühlt auf die Temperatur des Expressor-Fluids, mit welchem sie in Kontakt sind. Die Temperatur des Expressor-Fluids wird somit schnell zu den Fluiden, die in dem Verarbeitungsbeutel/der Verarbeitungseinschließung **604** angeordnet sind, geleitet über den Rotor **408**, Wellen **450**, **455** und durch die flexible Membran **411**, welche die flexible Wand des Beutels/der Einschließung **604** innerhalb Kammer **421** berührt. Folglich kann durch Regelung der Temperatur der externen Quelle **425** für das Expressor-Fluid die Temperatur des gesamten Verarbeitungssystems einschließlich Innenkammer **421** geregelt werden.

[0170] Die Temperatur des Fluids, die durch Sensor **406** überwacht wird, kann in ein Programm oder einen Schaltkreis **508** eingespeist werden, der an eine Steuereinheit **504** angeschlossen ist ([Fig. 18](#), [Fig. 21–Fig. 23](#) und [Fig. 26](#)). Das Programm oder der Schaltkreis **508** umfassen vorzugsweise eine Subroutine, um die Temperatursteuereinheit automatisch anzuweisen, die Temperatur der Expressor-Fluidquelle **425** auf eine vorherbestimmte konstante Temperatur oder eine Reihe von Temperaturen über einem vorherbestimmten Zeitraum anzuheben oder zu senken. Das Programm **508** schließt vorzugsweise einen vorherbestimmten Algorithmus ein, welcher das Temperaturinformationssignal verwendet, welches von Sensor **406** eingegeben wird, um Steuerung der Temperatursteuereinheit **504** und des Heiz- und/oder Kühlelements **506** anzuweisen, so dass die Temperatur der externen Quelle **425** von Expressor-Fluid variiert wird abhängig von der Temperatur-signaleingabe von Sensor **406**. In einer Ausführungsform kann die Temperatur der Quelle **425** herabgesetzt werden, indem das Erwärmen des Expressor-

Fluids **425** einfach beendet wird, so dass es folglich dem Fluid **425** ermöglicht wird, passiv abzukühlen durch eigene Abstrahlung von Wärme anstatt durch aktives Kühlen.

[0171] Verarbeitungsmodul **60** schließt eine "rotierende Dichtung" ein, das ist eine Dichtung, die erzeugt wird zwischen beweglichen und stationären Komponenten des Zentrifugalelements. Die Dichtung fungiert als eine Barriere zwischen dem Innenabschnitt des Systems, in welchem Verarbeitung stattfindet, der wünschenswerter Weise so mikrobefrei wie möglich gehalten wird, und einer nicht sterilen Umgebung, welche mindestens während eines Abschnitts des Betriebs des Systems in Verbindung mit der Umgebung außerhalb des Systems ist. Die rotierende Dichtung verhindert außerdem die Streuung von Mikroben (z. B. Viren), welche in einer Zellprobe vorhanden sein können, in die äußere Umgebung.

[0172] Die rotierende Dichtung umfasst ein oberes Element und ein unteres Element, wobei ein Element sich während mindestens eines Abschnitts des Betriebs des Zellenverarbeitungssystems dreht. Die rotierende Dichtung umgibt eine axiale Öffnung, welche beabsichtigt ist, dass Zellen und/oder Zellen-Elemente und Verarbeitungsmaterialien während der Verarbeitung hindurchgehen.

[0173] Wieder bezugnehmend auf [Fig. 21](#) ragen der erste Anschluss **632**, das Kopfschutzschild-Oberteil **660** und das Kopfschutzschild-Unterteil **650** aus der Oberseite des Zentrifugen-Bechers heraus. Der rotierende Dichtungsapparat wird an dem Spannkopf durch Befestigungselemente **686** befestigt, die aus der Basis **680** herausragen. Die Befestigungselemente verbinden sich mit gegenüberliegenden Vorsprüngen, die an dem Spannkopf fest angebracht sind, wodurch die Rotationskraft des Spannkopfs auf die unteren Abschnitte des rotierenden Dichtungsapparats und den Verarbeitungsbehälter übertragen wird, an welchem die Basis **680** befestigt ist.

[0174] Wie oben beschrieben zeigt die [Fig. 29](#) einen zusammengesetzten rotierenden Dichtungsapparat. Die Kopfschutzschild-Baugruppe ist zusammengesetzt aus dem Schutzschild-Oberteil **660**, dem Schutzschild-Unterteil **650** und der Schutzschild-Klammer **670**. Die Schutzschild-Klammer schließt einen nach innen gerichteten Flansch **672** ein, welcher einen entgegengesetzt gerichteten Flansch an dem Schutzschild-Unterteil überlappt. In alternativen Ausführungsformen kann die Schutzschild-Klammer einen kleineren Durchmesser als das Schutzschild-Unterteil haben und einen nach außen gerichteten Flansch haben, um einen nach innen gerichteten Flansch des Schutzschild-Unterteils zu überlappen: Die Schutzschild-Klammer wird an der Basis **680** angebracht, welche wiederum an einem Verarbeitungsbehälter angebracht wird. Wie ange-

zeigt in [Fig. 31](#) umfasst die Basis **680** einen Flansch **682**, welcher eine nach außen gerichtete Vorwölbung **684** einschließt. Wenn die Schutzschild-Klammer an der Basis befestigt wird, passt die Vorwölbung **684** in die Einbuchtung **674** auf der Innenseite der Schutzschild-Klammer, wodurch die Kopfschutzschild-Baugruppe zusammengehalten wird und die Feder **640** vorgespannt wird, um Kontakt zwischen den Dichtflächen zu erzeugen. Anschlüsse **632**, **634** und **636** sind als Einlässe und Auslässe eingeschlossen für Materialien, die durch den rotierenden Dichtungsapparat zu einem Verarbeitungsbehälter hindurch gelangen, und zum Bereitstellen von Materialien zu inneren Abschnitten des rotierenden Dichtungsapparates. Diese werden ausführlicher unten beschrieben.

[0175] Bezugnehmend auf [Fig. 30–Fig. 33](#) umfasst die Rotationsdichtung ein oberes Dichtungsglied **610** und ein unteres Dichtungsglied **620**. Wie in [Fig. 31](#) gezeigt erzeugt der Kontakt der Dichtungsglieder, wenn sie gegeneinander vorgespannt sind, eine Vielzahl von Kreisdichtungen. Eine erste Dichtung **700** wird gebildet zwischen Dichtflächen **612** und **622**, und eine zweite Dichtung **702** wird gebildet zwischen Dichtflächen **613** und **622**. Wie in [Fig. 31](#), [Fig. 32](#) und [Fig. 34](#) gezeigt ist die dichtende Oberfläche des oberen Dichtungsglieds **610** in zwei Dichtflächen **612** und **613** ausgebildet als hervorstehende Flächen, die eine Hohlkehle **618** umgeben. Die Hohlkehle bildet die oberen Begrenzungen eines Ringspalts **710** zwischen den konzentrischen Dichtungen **700**, **702**. Die Hohlkehle kann aus dem oberen Dichtungsglied auf Wunsch herausgeschnitten oder darin hinein gegossen werden.

[0176] In der Ausführungsform, die in [Fig. 30–Fig. 33](#) abgebildet ist, ist die dichtende Oberfläche des unteren Dichtungsglieds **620** nicht in hervorstehenden Flächen und Hohlkehlen ausgeformt; vielmehr bildet die Dichtfläche **622** die Vielzahl von konzentrischen Dichtungen in Verbindung mit den Dichtflächen **612** und **613** und bildet den Ringspalt in Verbindung mit der Hohlkehle **618**. In alternativen Konfigurationen der rotierenden Dichtung kann das untere Dichtungsglied die Topographie von hervorstehenden Flächen und Hohlkehlen einschließen und das obere Dichtungsglied kann planar sein. In noch anderen Ausführungsformen können sowohl das obere als auch das untere Dichtungsglied hervorstehende Flächen und Hohlkehlen einschließen. Die Dichtflächen sind vorzugsweise planar, auch wenn andere Geometrien verwendet werden können, vorausgesetzt, dass eine dichte Passung erreicht werden kann zwischen stationären und rotierenden Gliedern der rotierenden Dichtung.

[0177] Die oberen und unteren Dichtungsglieder **610**, **620** können außerdem jeweils axiale Öffnungen **619** bzw. **629** definieren. Nach Zusammenbau der Dichtungsglieder in axialer Ausrichtung sind die axia-

len Öffnungen, die erste Dichtung, der Ringspalt und die zweite Dichtung konzentrisch relativ zueinander positioniert.

[0178] Der Ringspalt **710** kann in Verbindung sein mit der äußeren Umgebung, und vorzugsweise ist er in Gasverbindung durch den Kanal **616**. Der Kanal kann in jedem der beiden Dichtungsglieder **610**, **620** ausgebildet sein. In bevorzugten Ausführungsformen bildet der Ringspalt **710** eine sterile Kammer. Weitere Dichtungen, getrennt durch zusätzliche Ringspalten, können außerdem in dem rotierenden Dichtungsapparat eingeschlossen sein.

[0179] Der rotierende Dichtungsapparat, der in [Fig. 29–Fig. 33](#) abgebildet ist, schließt auch einen Körper **630** ein mit Anschlüssen **632**, **634** und **636**, welche als Einlässe und/oder Auslässe für Material dienen, das in einen Verarbeitungsbehälter hinein und daraus heraus gelangt, an welchem der rotierende Dichtungsapparat befestigt ist. Der erste Anschluss **632** durchzieht die Axialöffnung des rotierenden Dichtungsapparates, die an Zapfen **690** endet. Der erste Anschluss dient vorzugsweise als ein Einlass in die Verarbeitungskammer hinein für Zellen, welche zu verarbeiten sind. Der erste Anschluss dient zusätzlich als der Auslass für verarbeitete Zellen im Anschluss an die Ausführung von Verarbeitungsschritten. Der erste Anschluss kann verbunden werden mit einigen Rohrleitungen, Fluidhandhabungsverteiltern, Ventilen usw., wie dem Durchschnitfachmann bekannt sein wird.

[0180] Der Fluidanschluss **636** ist in Fluidverbindung mit dem Ringspalt **638**, der durch die äußere Oberfläche des ersten Anschlusses und die Wände der axialen Öffnungen **619**, **629**, **689**, **699** des oberen Dichtungsglieds **610**, des unteren Dichtungsglieds **620**, der Basis **680** und des Zapfens **690** begrenzt wird. Der Fluidanschluss **636** bindet an den Ringspalt unten an. In bestimmten Ausführungsformen werden der Fluidanschluss **636** und der Ringspalt **638** verwendet für den Durchgang von Prozessmaterialien wie Waschlösungen, Puffer, Enzyme und dergleichen in den Verarbeitungsbehälter hinein. Der Fluidanschluss **636** und der Ringspalt **638** werden außerdem verwendet für den Durchgang von Abfallmaterialien aus dem Verarbeitungsbehälter heraus. Diese Auslassfunktion dient außerdem als eine Temperaturregelfunktion. Da die Dichtungsglieder des rotierenden Dichtungsapparats jeweils gegeneinander drehen, kommt es zu lokaler Reibungserwärmung des rotierenden Dichtungsapparats über Raumtemperatur. Beim Durchgang von Abfallmaterialien, welche bei Temperaturen bei oder unterhalb der Raumtemperatur sind, aus dem Verarbeitungsbehälter hinaus durch den Ringspalt **638** und Fluidanschluss **636** berühren diese den ersten Anschluss **632** und senken dadurch die Temperatur des ersten Anschlusses. Der gekühlte erste Anschluss erwärmt keine Zellen, wie

es ein ungekühlter Anschluss bei Durchgang von verarbeiteten Zellen aus dem Verarbeitungsbehälter heraus durch den ersten Anschluss tun würde. Wie bei dem ersten Anschluss kann der Fluidanschluss mit einigen Rohrleitungen, Fluidhandhabungsverteiltern, Ventilen usw. verbunden werden, wie dem Durchschnittsfachmann bekannt sein wird.

[0181] Der Gasanschluss **634** ist in Gasverbindung mit dem Ringspalt **710** zwischen den konzentrisch mit Abstand angeordneten Dichtungen **700**, **702**. Der Gasanschluss dient vorzugsweise als der Einlass zum Bereitstellen steriler Luft (oder eines anderen Gases), um den Ringspalt **710** mit Druck zu beaufschlagen. Der Gasanschluss kann mit einigen Rohrleitungen, Fluidhandhabungsverteiltern, Ventilen usw. verbunden werden, um eine sterile Zufuhr von Gas bereitzustellen, wie dem Durchschnittsfachmann bekannt sein wird.

[0182] Die Basis **680** und der Zapfen **690** passen zusammen, wie in [Fig. 31](#) abgebildet ist. Eine einzelne einheitliche Basis/Zapfen-Kombination könnte bei Bedarf ebenfalls verwendet werden. Die Basis **680** dient sowohl als eine Befestigung für das untere Dichtungsglied **620** als auch als eine Befestigung für die Schutzschild-Klammer **670** mittels des Flanschs **682** und der Vorwölbung **684**. Die Basis wird an dem Verarbeitungsbehälter befestigt, um Fluidverbindung des ersten Anschlusses **632** und des Fluidanschlusses **636** mit dem Innern des Verarbeitungsbehälters bereitzustellen. Eine Vielzahl von Befestigungselementen **686** kann durch dichte Abschnitte des Verarbeitungsbehälters hindurchgehen und kann diesen an dem Spannkopf einer Zentrifuge befestigen, um die Rotation des Zentrifugenspannkopfs mit der Basis, dem Verarbeitungsbehälter und dem unteren Dichtungsglied des rotierenden Dichtungsapparats zu verbinden. Andere Mittel zum Sichern des rotierenden Dichtungsapparats und des Verarbeitungsbehälters an der Zentrifuge zum Bereitstellen von Rotation für den Verarbeitungsbehälter sind dem Durchschnittsfachmann gut bekannt.

[0183] Die Feder **640** ist in [Fig. 30–Fig. 33](#) abgebildet und umfasst ein hohles, allgemein zylindrisch geformtes elastisches Glied mit gewölbten Seiten. Die Feder ist zwischen dem Kopfschutzschild-Oberteil **660** und dem Körper **630** angeordnet. Wie abgebildet ist die Feder mit Flanschen **642**, **644** an ihrem oberen und unteren Ende versehen. Der untere Flansch **644** passt in eine ringförmige Vertiefung **631**, die im Körper ausgeformt ist. Der obere Flansch **642** passt gegen das Kopfschutzschild-Oberteil. Nach Zusammenbau des rotierenden Dichtungsapparats durch Einschnappen der Kopfschutzschild-Klammer an der Basis ist die Feder ausgelenkt aus einer ersten Position in eine zweite Position, welche eine "Vorbelastung" von Kontaktkräften auf die Dichtungsglieder bereitstellt. Wenn der rotierende Dichtungsapparat in ei-

ner Zentrifuge eingeschlossen ist, kann die Feder in eine dritte Position größerer Auslenkung ausgelenkt werden, wodurch eine erhöhte Kontaktkraft auf die Dichtungsglieder bereitgestellt wird, wodurch eine gesteigerte Dichtung erzeugt wird.

[0184] Im Gegensatz zu den Schraubenfedern liefert die zylindrische Feder eine konstante Vorspannkraft über einen weiten Kompressionsbereich. Die Feder hat eine Höhe h , welche die Achse der Auslenkung oder Kompression beschreibt, eine Breite w , welche den Durchmesser der Feder in nicht ausgelenkter oder ausgelenkter Position beschreibt, eine Dicke t und einen Bogen a . Die Höhe wird, wenn die Feder aus der ersten Position komprimiert wird, reduziert von h_1 auf h_2 . Ähnlich wird die Federbreite vergrößert von w_1 auf w_2 . Die Feder liefert konstante Vorspannkraft über ein Dh von mindestens 10%, vorzugsweise mindestens 20%, besser mindestens 30% und am besten mindestens 50%. Weiter liefert die Feder konstante Vorspannkraft über ein Dw von mindestens 1%, vorzugsweise mindestens 2%, besser mindestens 5% und am besten mindestens 10%. Der Bereich der Kompression, über welchen die Vorspannkraft konstant ist, kann außerdem beschrieben werden durch das Verhältnis $Dh : Dw$, wobei die Feder ein relativ großes Dw bei einem entsprechenden Dh erfährt. Die Dicke t der Feder sollte nicht zu groß sein, um die Wölbung der zylindrischen Seiten bei Kompression der Feder zu behindern. Ein Bereich der Dicke und Bögen wird nützlich sein, um richtiges Wölben bereitzustellen; dieser Bereich kann von einem Durchschnittsfachmann leicht bestimmt werden durch nicht mehr als Routineexperimentation, und kann abhängig sein von dem einzelnen elastomeren Material, das für die Herstellung der Feder gewählt wurde. Die geeignete Dicke und geeigneten Bögen können ausgedrückt werden in Form von Verhältnissen $h : t$ und $h : a$, wenn h , t und a in ausgelenkten oder nicht ausgelenkten Positionen gemessen werden.

[0185] Der rotierende Dichtungsapparat kann als "geschlossene" Vorrichtungen bestätigt werden und produziert dadurch ein Produkt mit längerer Lagerfähigkeit als rotierende Dichtungsapparaturen früherer Technik. Eine zweite Ringdichtung, die auf dem Umfang um die erste oder innere Dichtung herum bereitgestellt wird, liefert eine weitere Sicherstellung der Dichtungsintegrität. Um die Sterilität des Inneren der Dichtung und des Verarbeitungsbehälters noch weiter zu fördern, kann der Ringspalt **710** mit steriler Luft gefüllt werden, und weiter kann eine Druckdifferenz erzeugt werden, so dass die sterile Luft in dem Ringspalt bei einem Druck ist, der höher ist als der Druck in der umgebenden Kammer, die durch das Kopfschutzschild gebildet wird. Deshalb kann das Strömungsmuster des hydrodynamischen Films weg von dem sterilen Innern und in Richtung der Räume außerhalb der rotierenden Dichtungen gerichtet wer-

den. Weiter kann die Kammer, die durch das Kopfschutzschild gebildet wird, versehen werden mit einer regelmäßigen Zufuhr von steriler Luft bei einem Druck, der kleiner ist als der in dem Ringspalt **710**, aber höher als der Umgebungsdruck. Diese "doppelte Redundanz" der zwei sich umgebenden sterilen Kammern bei abgestuften Drücken ist theoretisch analog zu dem, was bei dem Entwurf von Reinräumen zum sterilen Abfüllen von Pharmazeutika verwendet wird.

[0186] Der Ringspalt **710** kann mit einem Gas oder einer Flüssigkeit gefüllt werden; vorzugsweise ist das Gas oder die Flüssigkeit im Wesentlichen steril. Der eingeschlossene Raum erzeugt dadurch eine Barriere für Mikroben oder andere partikelförmige Materialien, die in das Innere des Zellenverarbeitungssystems hinein oder daraus heraus gelangen. Das Gas oder die Flüssigkeit können in den eingeschlossenen Raum durch einen Kanal eingeführt werden, welcher durch die oberen und unteren Elemente hindurch oder zwischen diesen hindurchgeht. Zum Beispiel kann bezugnehmend auf [Fig. 31](#) Luft durch ein 0,2-Mikron-Filter gepumpt werden, um Sterilität sicherzustellen, und dann durch den Gasanschluss **634** gepumpt werden zu dem Kanal **616** und in den Ringspalt **710**. Wahlweise kann der Ringspalt **638**, der zwischen der Innendichtung **700** und dem ersten Anschluss **632** gebildet wird, unter Druck gesetzt werden, zum Beispiel wenn der Ringspalt **638** keine Reagenzien in den Verarbeitungsbehälter **604** befördert oder Abfallflüssigkeiten aus dem Verarbeitungsbehälter heraus befördert. Vorzugsweise wird der Ringspalt **710** mit steriler Luft unter Druck gesetzt bei einem Druck, der leicht über dem Atmosphärendruck liegt. Zum Beispiel ist bestimmt worden, dass ein Luftdruck von ungefähr 1723,6 Pa (0,25 PSIG) ausreicht, um eine druckbeaufschlagte Umgebung in dem Ringspalt bereitzustellen, um die Dichtfunktion der Dichtungsglieder zu verbessern. Andere Drücke und Gase können ebenfalls verwendet werden auf eine ähnliche Weise, wie dem Durchschnittsfachmann ersichtlich sein wird. In alternativen Ausführungsformen wird der Ringspalt unter Druck gesetzt relativ zu dem Äußeren und dem Inneren des rotierenden Dichtungsapparates, indem der Außenraum und/oder Innenraum (z. B. der Raum innerhalb des Kopfschutzschildes und/oder der Ringspalt **638**) evakuiert wird mittels einer Vakuumpumpe oder einer anderen Vorrichtung, welche eine Druckdifferenz erzeugt.

[0187] In bestimmten Ausführungsformen kann die sterile Luft bereitgestellt werden von einem druckbeaufschlagtem Tank, der ein genaues Druckregelventil verwendet, um den Tankdruck auf einen Pegel zu reduzieren, der leicht positiv relativ zum Umgebungsdruck ist (z. B. 1723,6 Pa (0,25 PSIG)). Ein Computer-Software-gesteuerter "Watchdog-Schaltkreis" kann in Verbindung mit dem Ringspalt **710** gesetzt

werden, um auf eine detektierbare Weise anzuzeigen, falls und wann unerwünschte Druckpegel im Innern des Zellenverarbeitungssystems auftreten. Außerdem können Änderungen des Drucks in dem Ringspalt, die durch einen Druckmonitor detektierbar sind, einen Systembediener warnen, dass eines der Dichtungselemente durchgebrochen ist und/oder die Barrierefunktion des Ringspalts gestört worden ist.

[0188] Eine zweite redundante sterile Kammer kann erzeugt werden durch die Kopfschutzschild-Baugruppe (Schutzschild-Oberteil, Schutzschild-Unterteil und Schutzschild-Klammer), die sowohl das erste als auch das zweite Dichtungsglied umgibt. Sterile Luft kann zu dieser Kammer zugeführt werden bei einem Druck, der kleiner ist als der des Ringspalts zwischen den Dichtungen, aber größer als die umgebende Raumbedingung. Die Strömung der Luft ist von Bereichen höheren Drucks zu Bereichen niedrigeren Drucks. Deshalb kann die Strömung von steriler Luft aus dem Innern der Dichtung und in eine nach außen gerichtete Richtung geleitet werden. Eine potenzielle mikrobielle Verunreinigung kann somit aus dem sterilen Innenraum der Dichtung durch diesen Strömungsvektor weggespült werden.

[0189] Eine Serpentinendichtung **676** ist ausgebildet zwischen der engen Toleranz der gegenüberliegenden Flansche **672**, **652** des Schutzschild-Oberteils und der Schutzschild-Klammer. Die Serpentinendichtung kann Scherkräfte erzeugen zwischen den Oberflächen der Flansche, welche verhindern, dass partikelförmiges Material von der Außenseite des Schutzschildes in das Schutzschild und somit in die Dichtungsbaugruppe eindringt. Im Allgemeinen fungiert die Serpentinendichtung als eine physikalische Barriere, wenn nicht eine Dichtung, für Verunreinigungsstoffe außerhalb des rotierenden Dichtungsapparates.

[0190] In zusätzlichen Ausführungsformen kann der rotierende Dichtungsapparat aus zwei konzentrischen Lippendichtungen oder zwei konzentrischen Zylinderdichtungen gebildet werden. Zwischen Lippendichtungen oder Zylinderdichtungen ist ein Ringspalt analog zu Ringspalt **710**. Der Ringspalt steht in Verbindung mit einer Quelle von Gas oder Flüssigkeit (z. B. sterile Druckluft). Zusätzliche Dichtungstypen werden dem Durchschnittsfachmann bekannt sein.

[0191] In Betrieb wird der rotierende Dichtungsapparat als eine teilmontierte Vorrichtung bereitgestellt, korrekt vorbelastet durch eine Federvorspannkraft, um Dichtungen zwischen den oberen und unteren Dichtungsgliedern zu erzeugen. Der rotierende Dichtungsapparat wird in einer Zellenverarbeitungssystem-Zentrifugalvorrichtung platziert, zum Beispiel indem er an einem Zentrifugenspannkopf durch die Befestigungselemente **686** befestigt wird. Schließen der

Zentrifugalvorrichtung verursacht die Kompression der Feder bis zu einer dritten Position, wodurch die Dichtungen in näheren Kontakt als den Vorlastkontakt gezwungen werden und der enge Kontakt während der Rotation beibehalten wird. Die Anschlüsse **632**, **634** und **636** sind mit einem geeigneten Satz von Rohrleitungen, wahlweise über Verbindungsstücke, verbunden, um Zellen, Prozessmaterialien, sterile Luft usw. zu dem rotierenden Dichtungsapparat und dem Verarbeitungsbehälter zu liefern. Bei Rotation der Zentrifugalvorrichtung bleiben das obere Dichtungsglied, der Körper, das Kopfschutzschild-Oberteil und -unterteil stationär, und das untere Dichtungsglied, die Basis (und angelagerter Verarbeitungsbehälter) und Kopfschutzschild-Klammer rotieren, während die Integrität der Dichtungen beibehalten wird.

[0192] Die Dichtflächen der oberen und unteren Dichtungsglieder können aus einer Vielzahl von Materialien geformt oder hergestellt werden, die dem Durchschnittsfachmann gut bekannt sind. Geeignete Materialien umfassen Keramik, Kohlenstoff-Phenolharz, Graphit und Graphitderivate, schmierende Kunststoffmaterialien wie Nylon, Delrin, Teflon, Rulon, Bronze und Legierungen davon, Edelstahl, Kohlenstoffnitride usw. Die Dichtungsglieder können als ein einziges Stück oder als separate Dichtungsabschnitte und Trägerabschnitte des Dichtungsglieds gefertigt werden. Die Dichtungsglieder können zum Beispiel durch Spritzgießen oder ein anderes Herstellungsverfahren gefertigt werden, gefolgt von eben machen der Dichtflächen (z. B. durch schleifen oder läppen) und polieren. Die so behandelten Dichtungsglieder haben Dichtflächen, welche, wenn sie sich berühren, Fluiddurchgang im Wesentlichen verhindern. Bevorzugte Materialien umfassen Keramik und Kohlenstoff-Phenolverbindungen. In einer bevorzugten Ausführungsform sind die oberen und unteren Dichtungselemente aus Keramik gebildet, welche geläppt und poliert ist.

[0193] Andere Teile des Apparats werden aus verschiedenen Polymermaterialien ausgebildet, welche vorzugsweise FDA-zugelassen sind für medizinische Vorrichtungen. Das Kopfschutzschild-Oberteil **660**, das Kopfschutzschild-Unterteil **650** und die Kopfschutzschild-Klammer **670** sind vorzugsweise aus hochschlagfestem Polystyrol (HIPS) ausgebildet, auch wenn jeder beliebige feste Kunststoff, der dem Durchschnittsfachmann bekannt ist, welcher einige elastomere Eigenschaften hat, verwendet werden kann. Der Körper **630** und die Basis **680** sind bevorzugt aus Polycarbonat ausgebildet, welches gute Festigkeit und Stabilität liefert. Andere ähnliche Materialien können ebenfalls verwendet werden.

[0194] Die Feder **640** ist aus einem elastomeren Material ausgebildet, und ist vorzugsweise aus einem Silikonmaterial mittlerer Härte (Durometer) aus-

gebildet wie thermisch härtpbares Silikon oder Flüssigdruckguss (Liquid Injection molding)-Silikon. Man könnte außerdem verschiedene Gummimaterialien für die Feder verwenden, vorzugsweise Materialien, welche FDA-zugelassen sind für medizinische Vorrichtungen.

[0195] Die vorliegende Erfindung kann in einer Vielzahl von Zellen- und Zellen-Elementverarbeitungsverfahren verwendet werden, einschließlich Sammeln und/oder Waschen von roten Blutkörperchen, Blutplättchen, Lymphozyten, Granulozyten, Monozyten und Stammzellen (z. B. aus peripherem Blut, Knochenmark oder Nabelschnurblut) sowie andere Verfahren wie Virusinaktivierung. In bevorzugten Ausführungsformen kann das Zellenverarbeitungssystem in Verfahren zum enzymatischen Umwandeln des Bluttyps verwendet werden. Andere Verwendungen für den rotierenden Dichtungsabschnitt des Apparats werden dem Durchschnittsfachmann bekannt sein.

[0196] Wo technischen Merkmalen, die in irgendeinem Anspruch erwähnt sind, Bezugszeichen folgen, sind diese Bezugszeichen aufgenommen worden für den alleinigen Zweck, die Verständlichkeit der Ansprüche zu erhöhen, und dementsprechend haben solche Bezugszeichen keine einschränkende Wirkung auf die Auslegung von jedem Element, das beispielhaft durch solche Bezugszeichen gekennzeichnet ist.

[0197] Weitere Ausführungsformen sind innerhalb der folgenden Ansprüche.

Patentansprüche

1. Ein interaktives System für die Verarbeitung von biologischen Zellen, die in einer sterilen Umgebung gehalten werden, das folgendes umfasst: ein Zuführungsmodul (**20**), das ausgebildet und angeordnet ist, um ausgewählte Mengen von verschiedenen Prozesschemikalien bereitzustellen; ein Zellen-Modul (**12**), das einen Zellen-Sensor (**14**) und einen Behälter (**16**) mit biologischen Zellen einschließt, wobei der Zellen-Sensor ausgebildet und angeordnet ist, um eine Menge der biologischen Zellen zu messen, die im Zellen-Behälter für die Verarbeitung bereitgestellt sind; ein Verarbeitungsmodul (**60**), das ausgebildet und angeordnet ist, um die bereitgestellte Menge an biologischen Zellen in Übereinstimmung mit einem Verarbeitungsalgorithmus zu verarbeiten; ein Satz von Leitungen (**17**, **28**) für die Verbindung des Zuführungsmoduls (**20**), des Zellen-Moduls (**12**) und des Verarbeitungsmoduls (**60**) auf eine sterile Art; ein Verteilungsmodul (**40**), das ausgebildet und angeordnet ist, um die Überführung der biologischen Zellen zu steuern und um individuell die Überführung

der Prozesschemikalien vom Zuführungsmodul (20) zum Verarbeitungsmodul (60) zu steuern; mehrere Sensoren (14, 29, 55, 58, 66, 76), die ausgebildet und angeordnet sind, um einen Zustand der biologischen Zellen und mindestens einige der Prozesschemikalien zu erfassen; und ein Steuermodul (80), das operativ mit dem Verteilungsmodul (40), den Sensoren und dem Verarbeitungsmodul (60) verbunden ist, wobei das Steuermodul ausgebildet und angeordnet ist, um vom Zellen-Sensor (14) die gemessene Menge der biologischen Zellen zu erhalten und um, unter Verwendung des Verarbeitungsalgorithmus, die Mengen von mindestens einigen der Prozesschemikalien zu berechnen, die vom Zuführungsmodul zum Verarbeitungsmodul überführt werden sollen, wobei das Steuermodul auch ausgebildet ist, um die Überführung und die Verarbeitung der biologischen Zellen im Verarbeitungsmodul zu steuern; worin die Module ausgebildet und angeordnet sind, um die ungewollte Kontamination der Zellen während der Verarbeitung zu verhindern.

2. Das interaktive System nach Anspruch 1, worin der Zellen-Sensor einen Gewichtssensor (14) einschließt, der ausgebildet und angeordnet ist, um die zugeführte Menge an biologischen Zellen zu wiegen.

3. Das interaktive System nach Anspruch 1, worin der Zellen-Sensor einen Volumensensor einschließt, der ausgebildet und angeordnet ist, um das Volumen der zugeführten Menge an biologischen Zellen zu messen.

4. Das interaktive System nach Anspruch 1, worin die Sensoren einen Temperatursensor (66) einschließen.

5. Das interaktive System nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, worin das Steuermodul (80) weiterhin angeordnet ist, um einen Algorithmus für die Verarbeitung basierend auf den Zellen-Sensor-Daten auszuwählen.

6. Das interaktive System nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, worin das Verarbeitungsmodul (60) einen Verarbeitungsgefäß einschließt, das ausgebildet und angeordnet ist, um sein Volumen relativ zu einem Volumen der Prozesschemikalien und der Zellen zu variieren, die zum Gefäß zur Verarbeitung überführt werden.

7. Das interaktive System nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, worin das Verarbeitungsmodul (60) eine Zentrifuge (62) einschließt.

8. Das interaktive System nach Anspruch 7, worin die Zentrifuge (62) ausgebildet und angeordnet ist, um ihr Volumen durch das Erhalten eines Füllfluids zu variieren, das angeordnet ist, um ein ausgewähl-

tes Volumen einzunehmen.

9. Das interaktive System nach Anspruch 8, worin das Füllfluid ein Expressor-Fluid ist, das gestaltet ist, um die Prozesschemikalien oder die Zellen während der Zentrifugation selektiv auszupressen.

10. Das interaktive System nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9, worin das Verarbeitungsmodul (60) ausgebildet ist, um die Prozesschemikalien und die Zellen zu rühren, zu erhitzen, zu kühlen oder zu mischen.

11. Das interaktive System nach Anspruch 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10, worin die Sensoren einen optischen Sensor (58) einschließen.

12. Ein Verfahren für die interaktive Steuerung des Betriebs eines Zellenverarbeitungssystems, das ein Steuermodul (80), ein Verarbeitungsmodul (60), das auf eine sterilen Art durch einen Satz von Leitungen mit einem Zellen-Modul (12) und einem Zuführungsmodul (20) verbunden ist, das ausgewählte Prozesschemikalien bereitstellt, und mehrere Sensoren (14, 29, 55, 58, 66, 76) umfasst, die Prozessdaten für das Steuermodul bereitstellen, wobei das Verfahren folgendes einschließt:

Bereitstellung von biologischen Zellen im Zellen-Modul (12);

Messung einer Menge der bereitgestellten Zellen und Zuführung der Menge an biologischen Zellen zum Verarbeitungsmodul (60) für die Verarbeitung;

Bereitstellung im Zuführungsmodul (20) von verschiedenen Prozesschemikalien in Übereinstimmung mit einem Verarbeitungsalgorithmus;

Berechnung, basierend auf der gemessenen Menge der biologischen Zellen, von Mengen von mindestens einigen der Prozesschemikalien unter Verwendung des Verarbeitungsalgorithmus;

individuelle Abgabe vom Zuführungsmodul (20) der berechneten Mengen der Prozesschemikalien zum Verarbeitungsmodul (60);

Verarbeitung der Zellen im Verarbeitungsmodul (60) unter Verwendung des Verarbeitungsalgorithmus; und

Lagerung der verarbeiteten Zelle, wodurch die ungewollte Kontamination der Zellen während der Abgabe und der Verarbeitung verhindert wird.

13. Das Verfahren nach Anspruch 12, worin die Abgabe der Prozesschemikalien vom Zuführungsmodul (20) in mehreren Schritten in Übereinstimmung mit dem Verarbeitungsalgorithmus durchgeführt wird.

14. Das Verfahren nach Anspruch 13, worin die Zuführung der Menge an biologischen Zellen für die Verarbeitung im Zellen-Modul interaktiv mit der Abgabe durchgeführt wird.

15. Ein Verfahren für die Verarbeitung biologischer Zellen in einer sterilen Umgebung, das folgendes umfasst:

Bereitstellung von biologischen Zellen;

Messung einer Menge der Zellen, die für die Verarbeitung zugeführt wird;

Bereitstellung von verschiedenen Prozesschemikalien in Übereinstimmung mit einem Verarbeitungsalgorithmus;

Berechnung, basierend auf der gemessenen Menge der biologischen Zellen, von Mengen von mindestens einigen der Prozesschemikalien, die im Verarbeitungsalgorithmus verwendet werden;

individuelle Abgabe der berechneten Mengen der Prozesschemikalien;

Verarbeitung der Zellen; und

Lagerung der verarbeiteten Zelle, wobei die ungewollte Kontamination der Zellen während der Abgabe und der Verarbeitung verhindert wird.

16. Das Verfahren nach den Ansprüchen 12 oder 15, das weiterhin das Auswählen des Verarbeitungsalgorithmus basierend auf den bereitgestellten Zellen umfasst.

Es folgen 35 Blatt Zeichnungen

FIG. 1

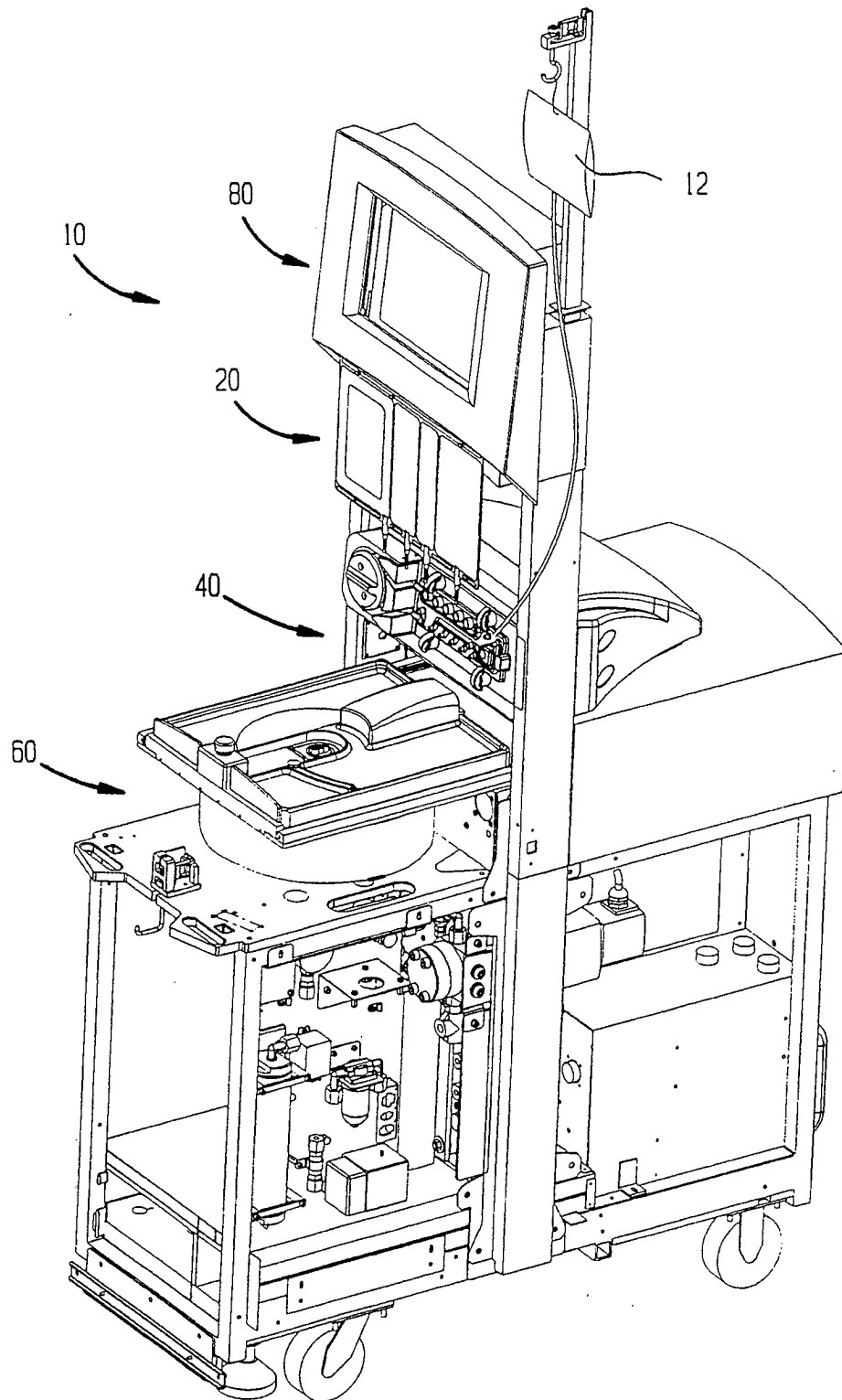
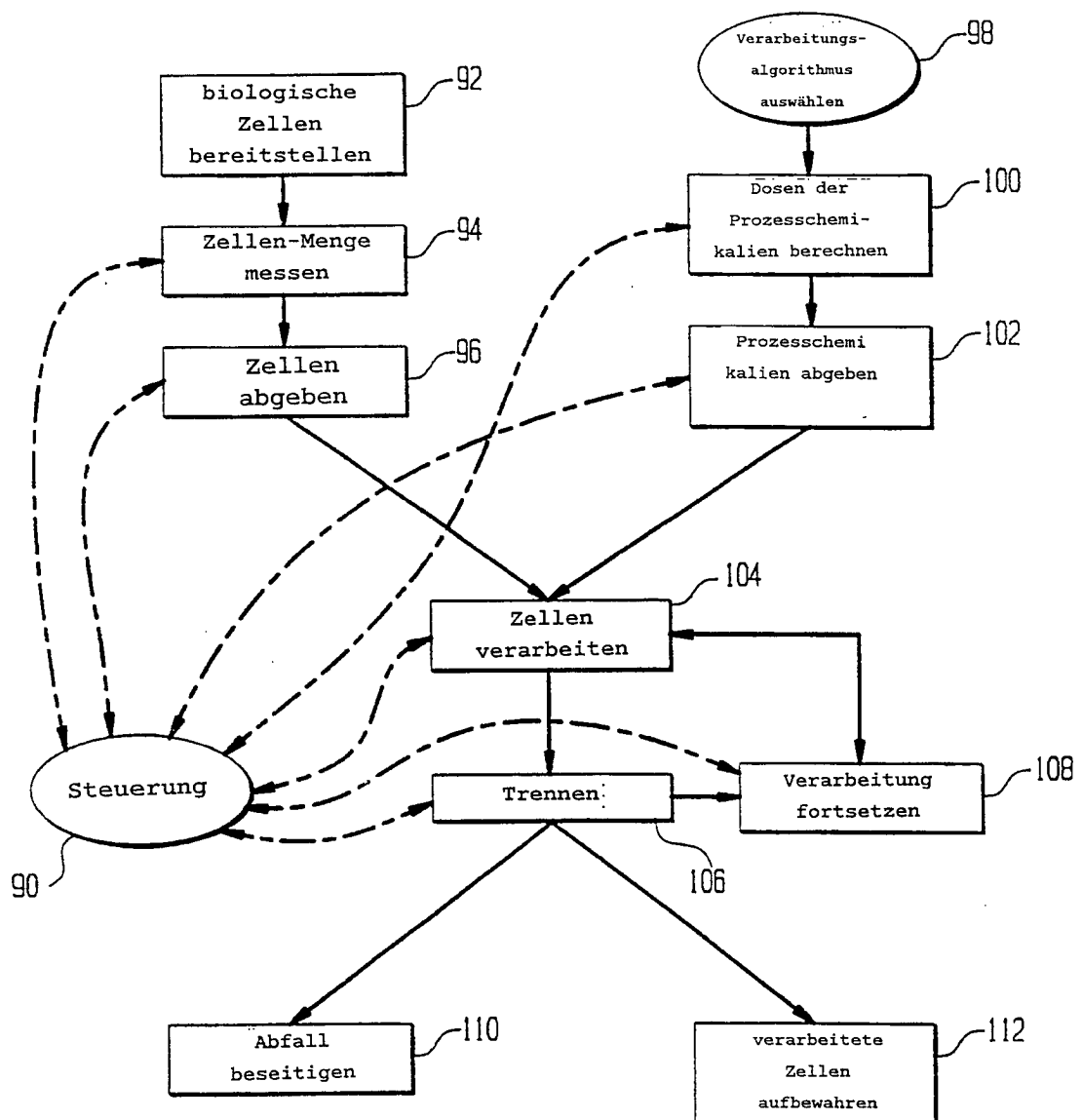


FIG. 2



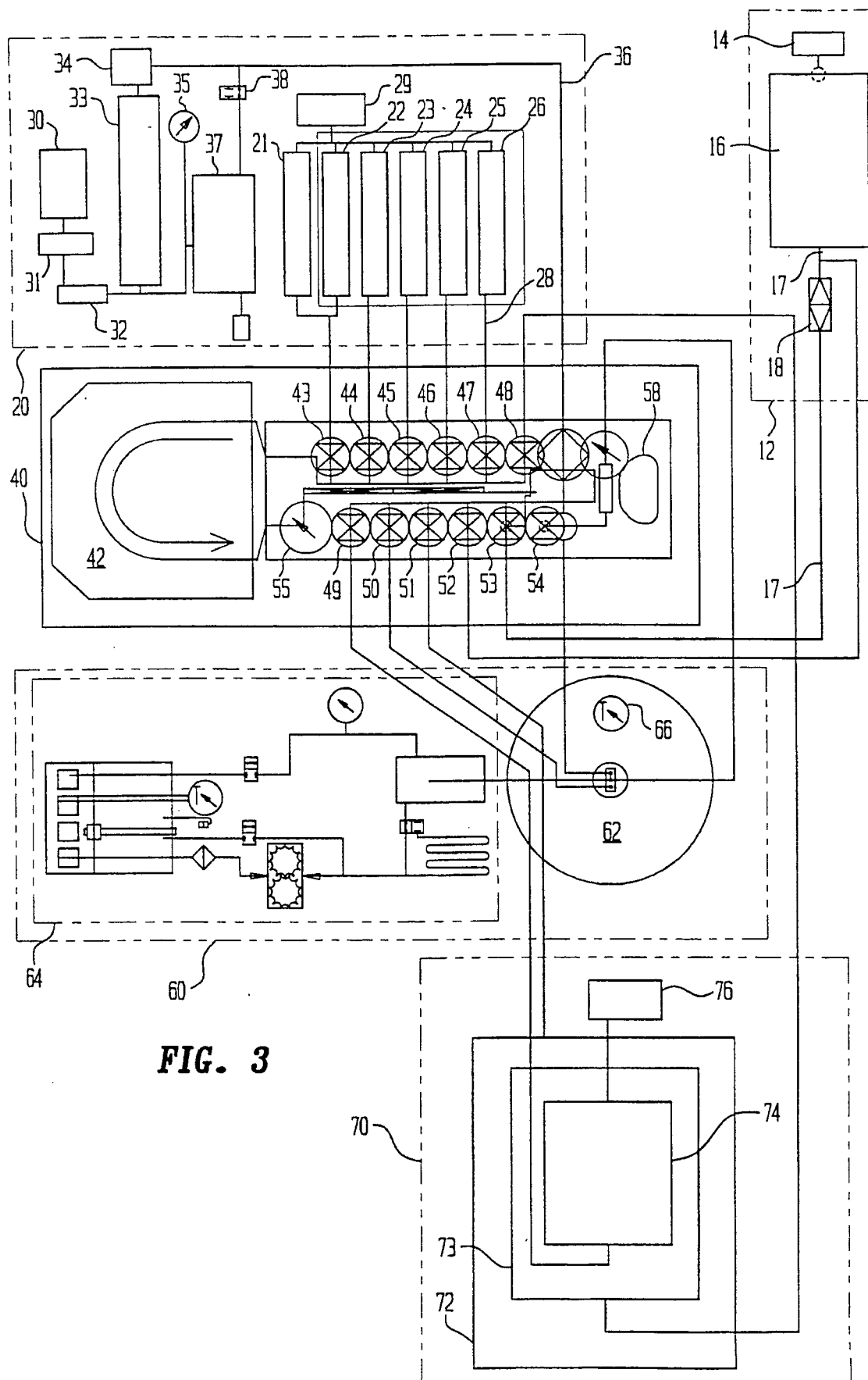


FIG. 3

FIG. 4

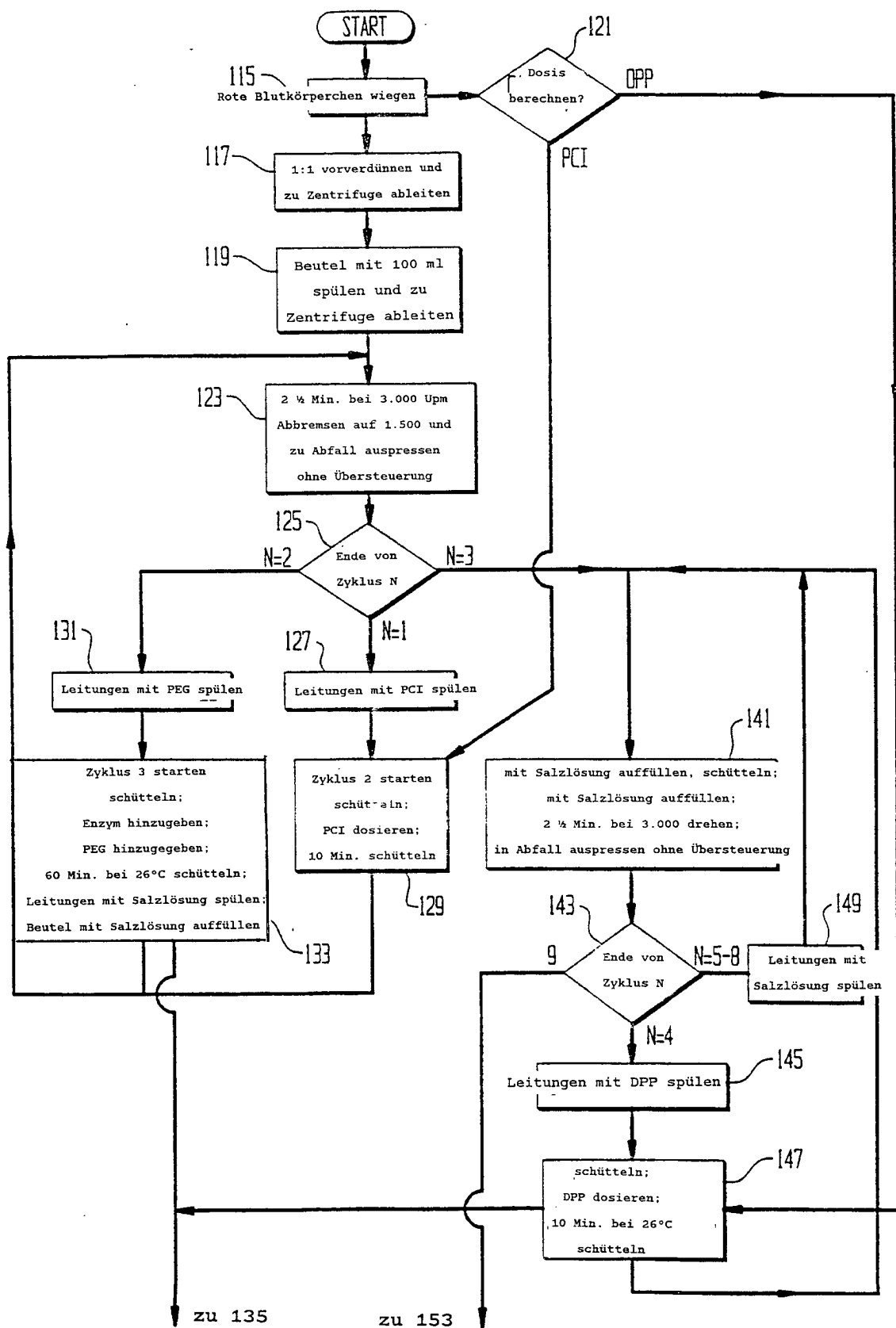


FIG. 4A

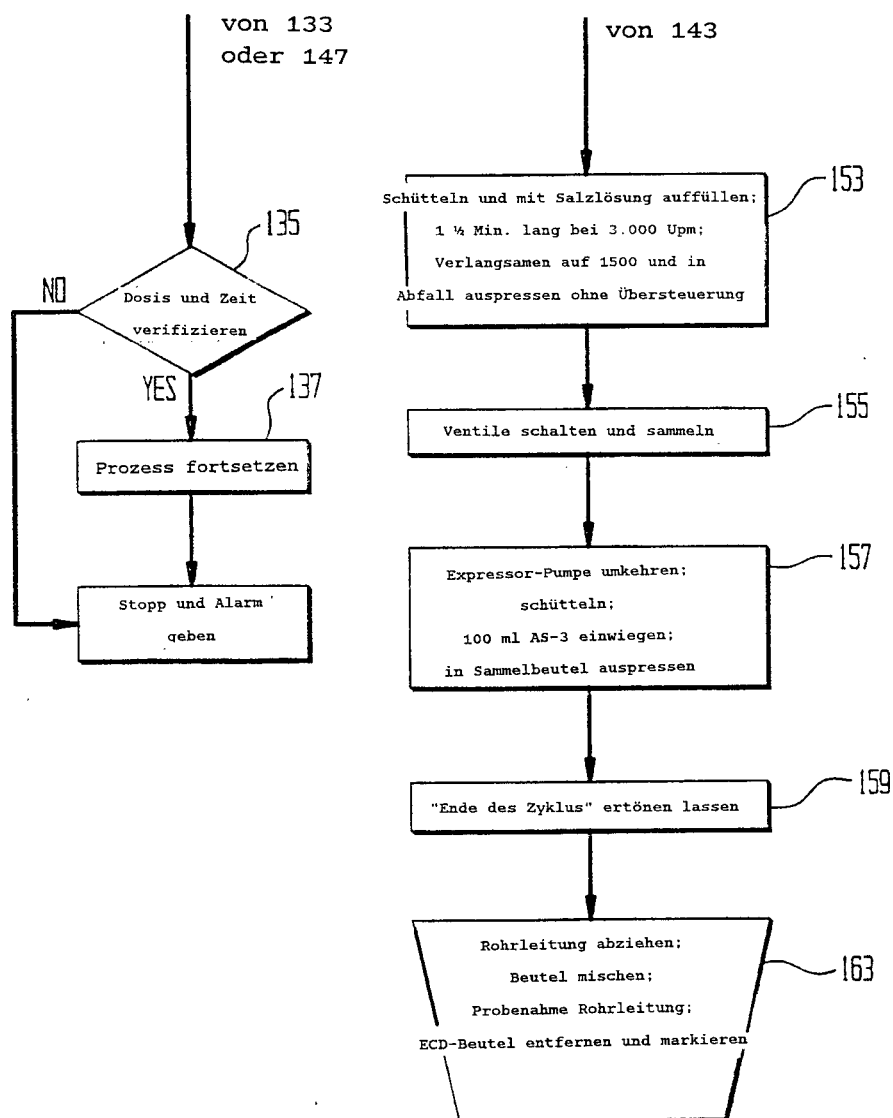


FIG. 5

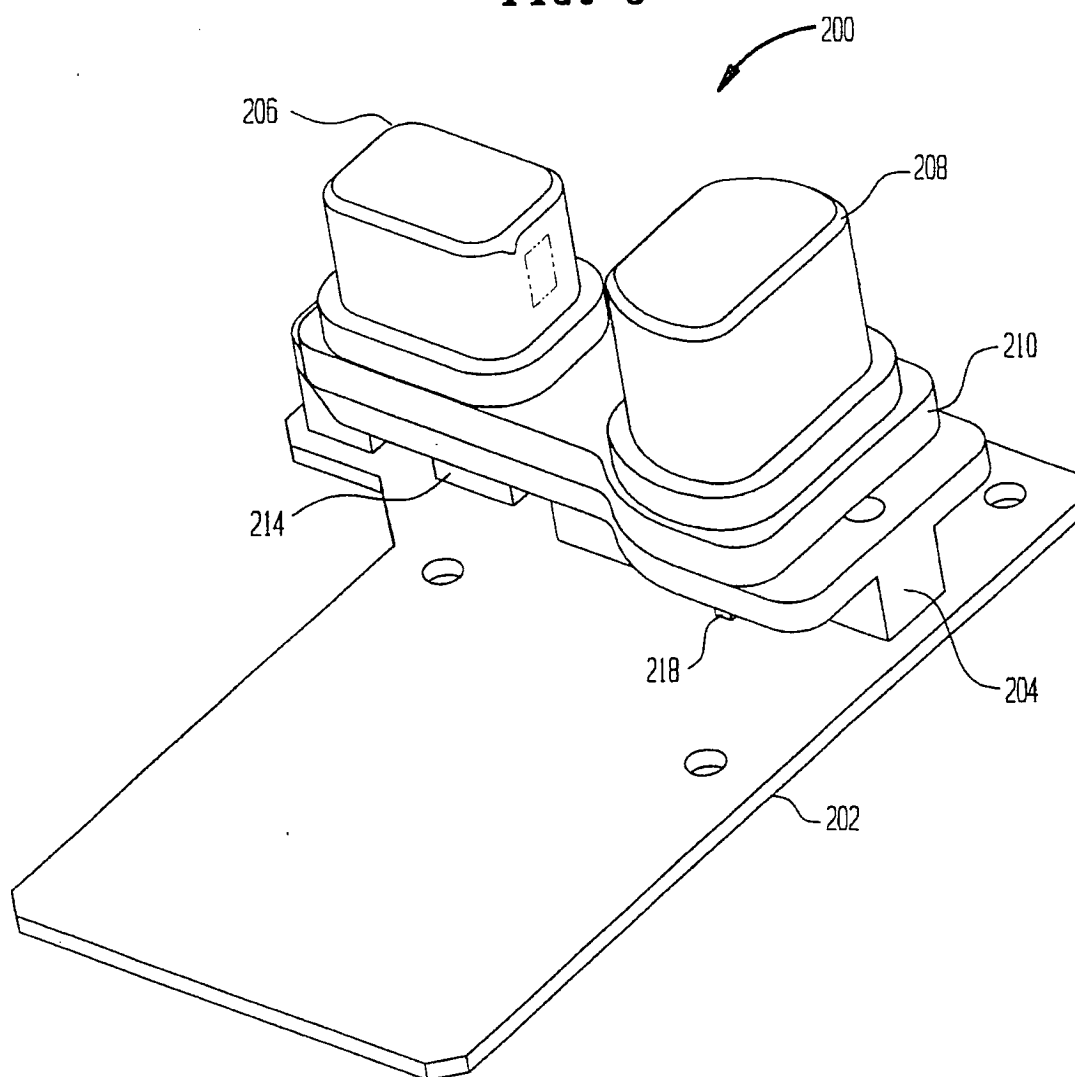


FIG. 6A

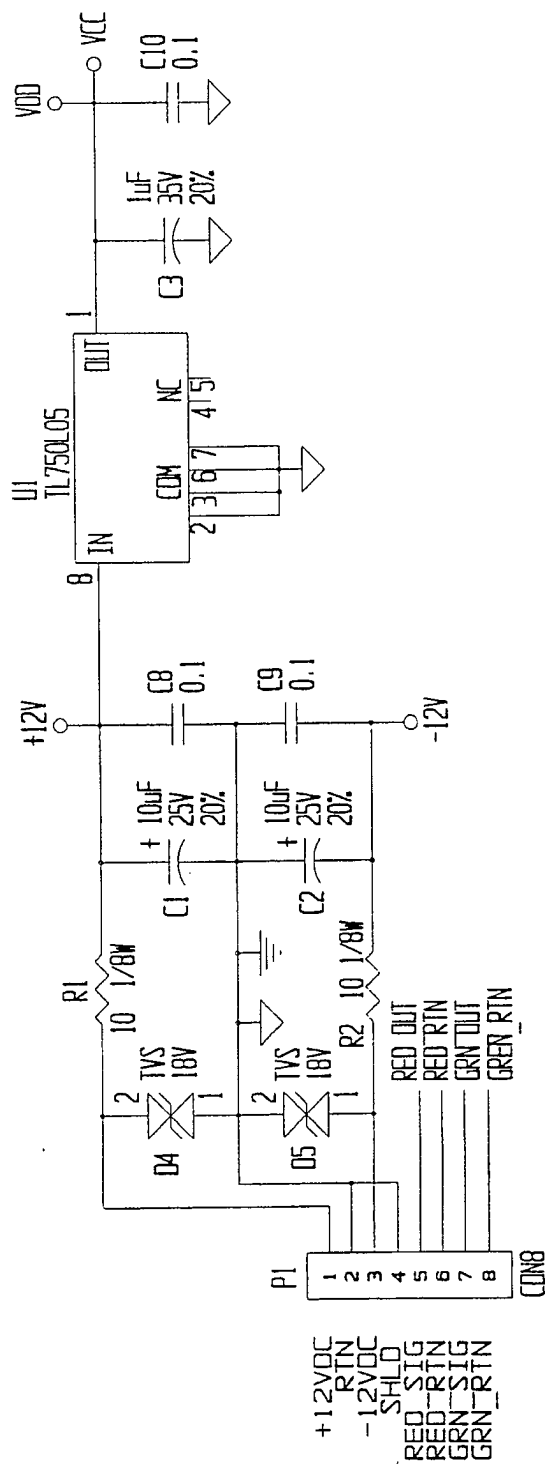


FIG. 6B

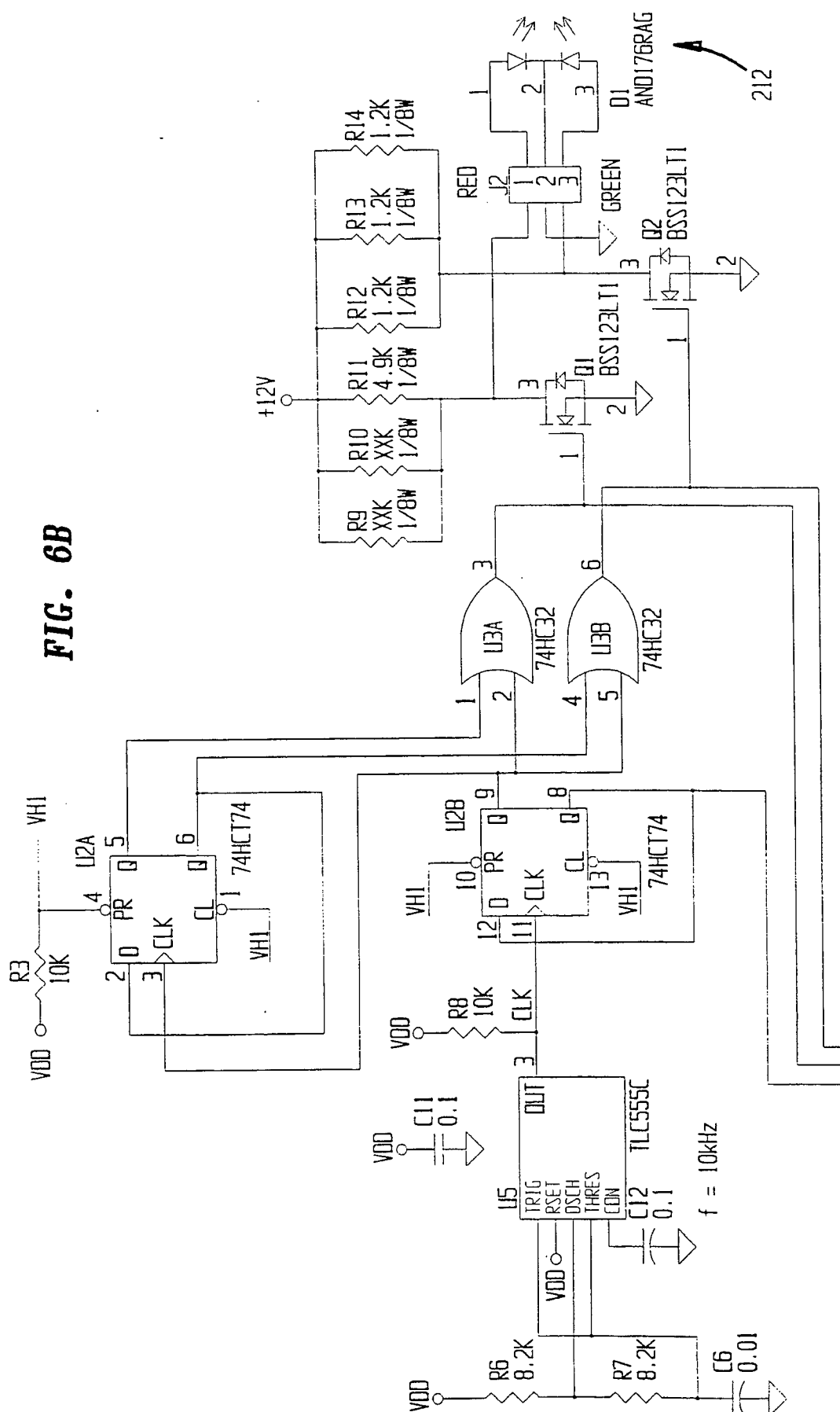


FIG. 6C

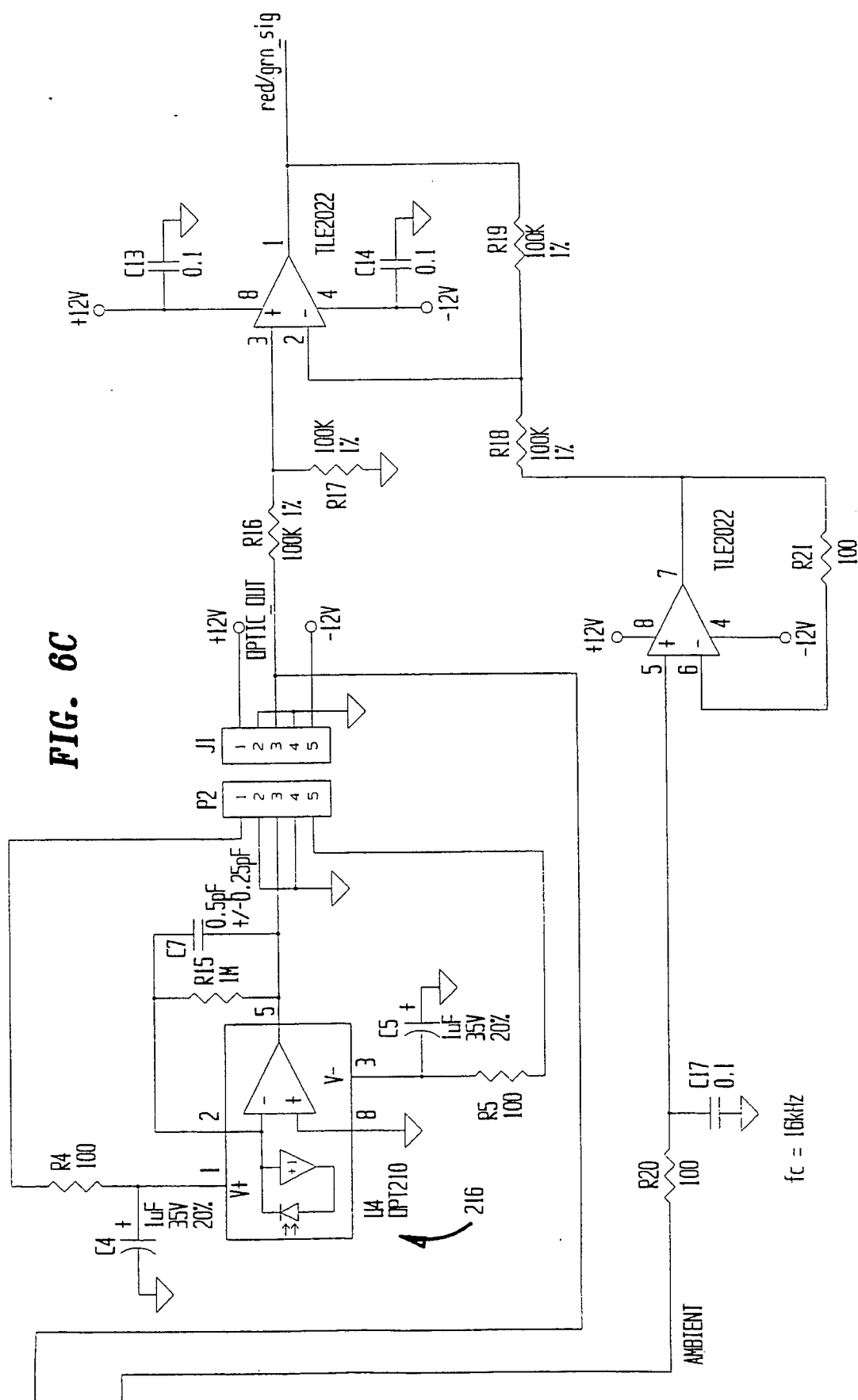


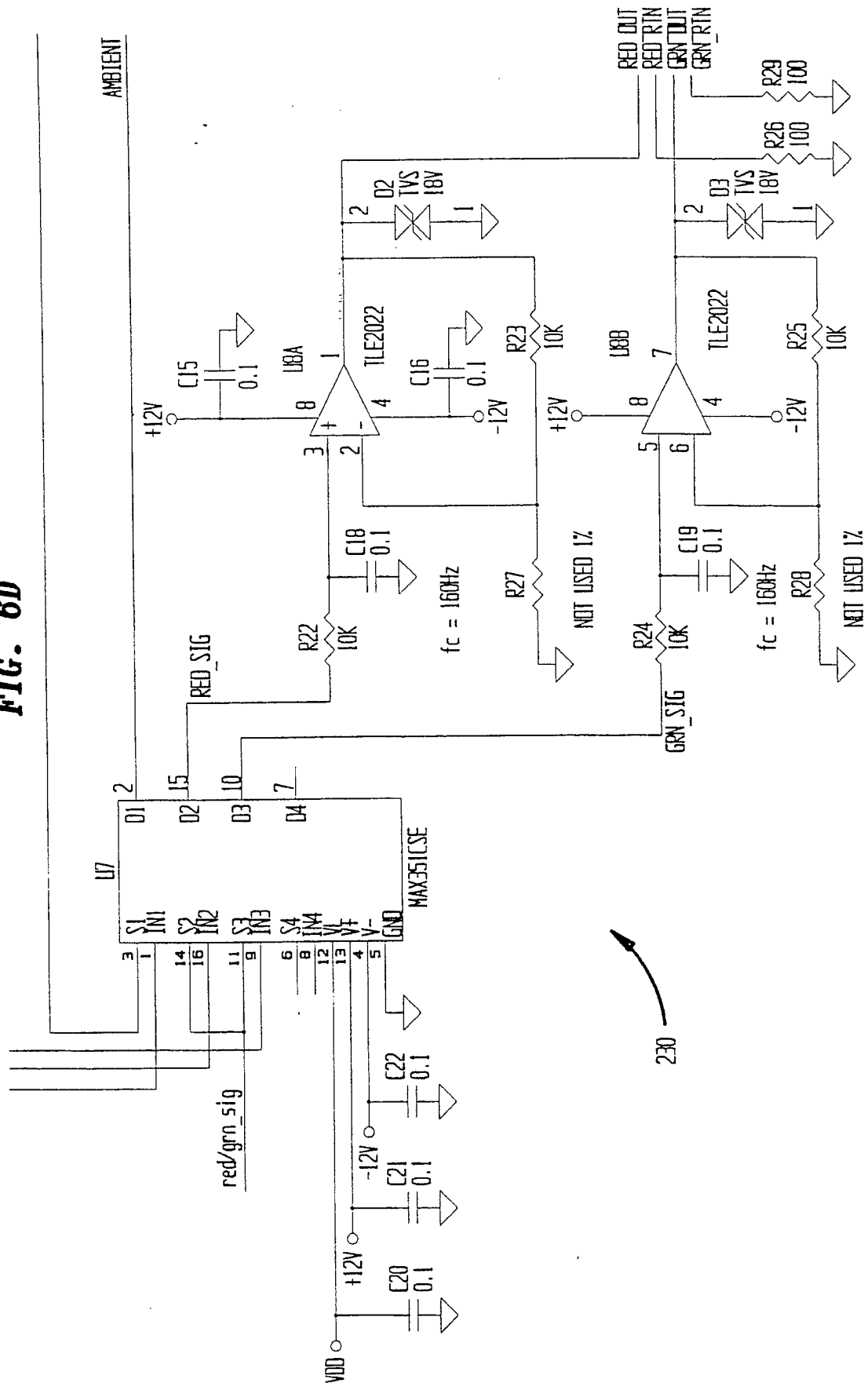
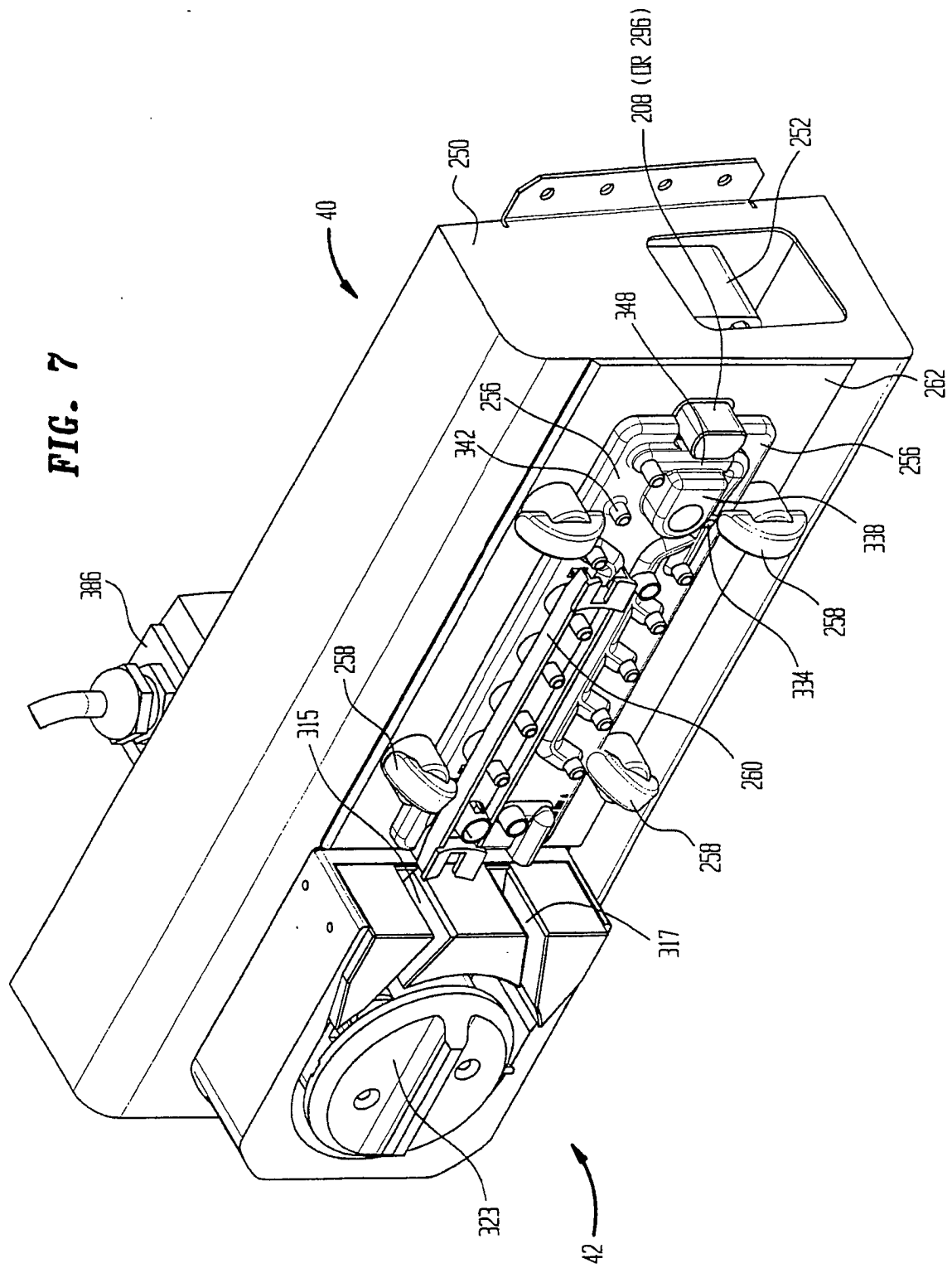
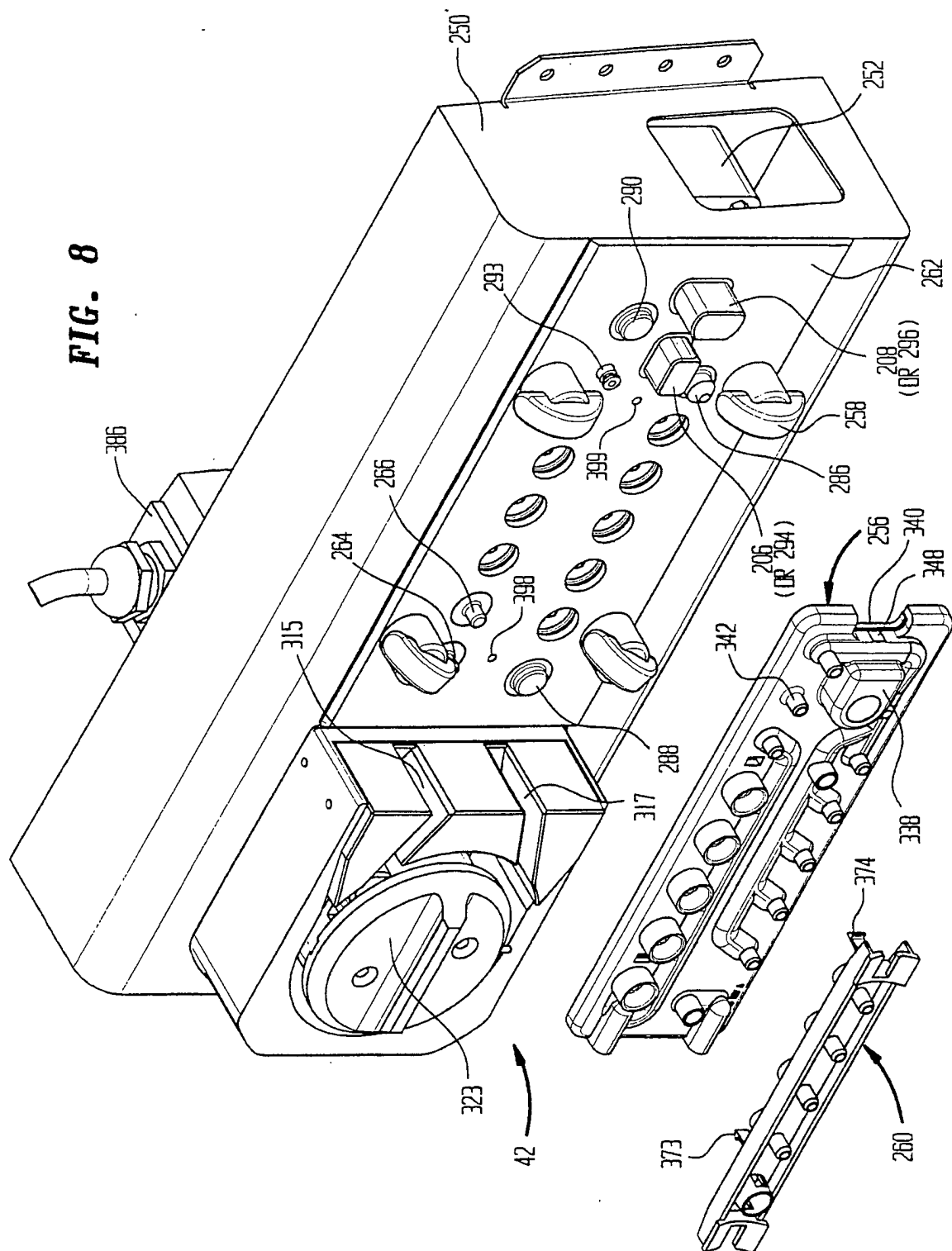
FIG. 6D

FIG. 7





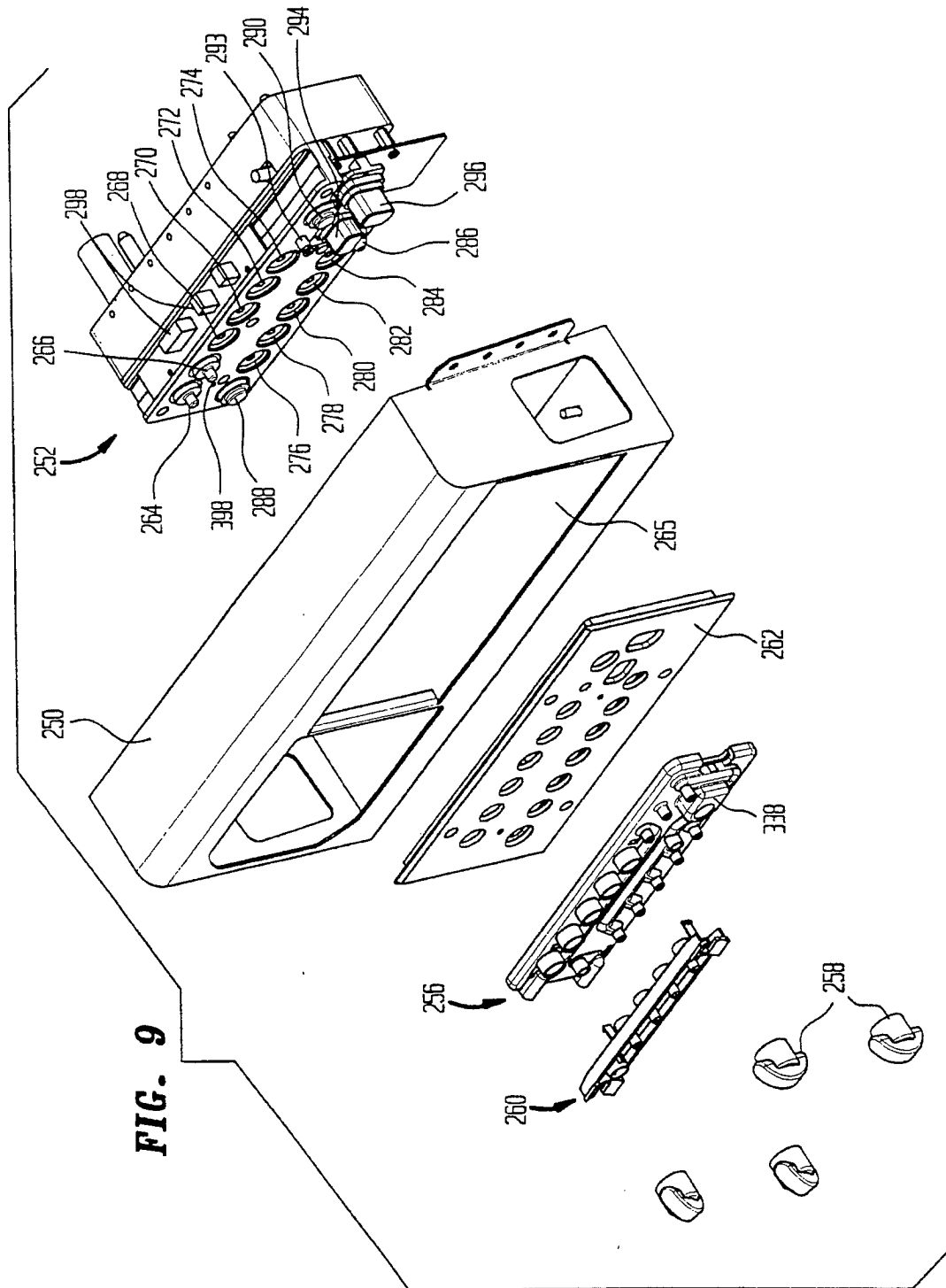


FIG. 10

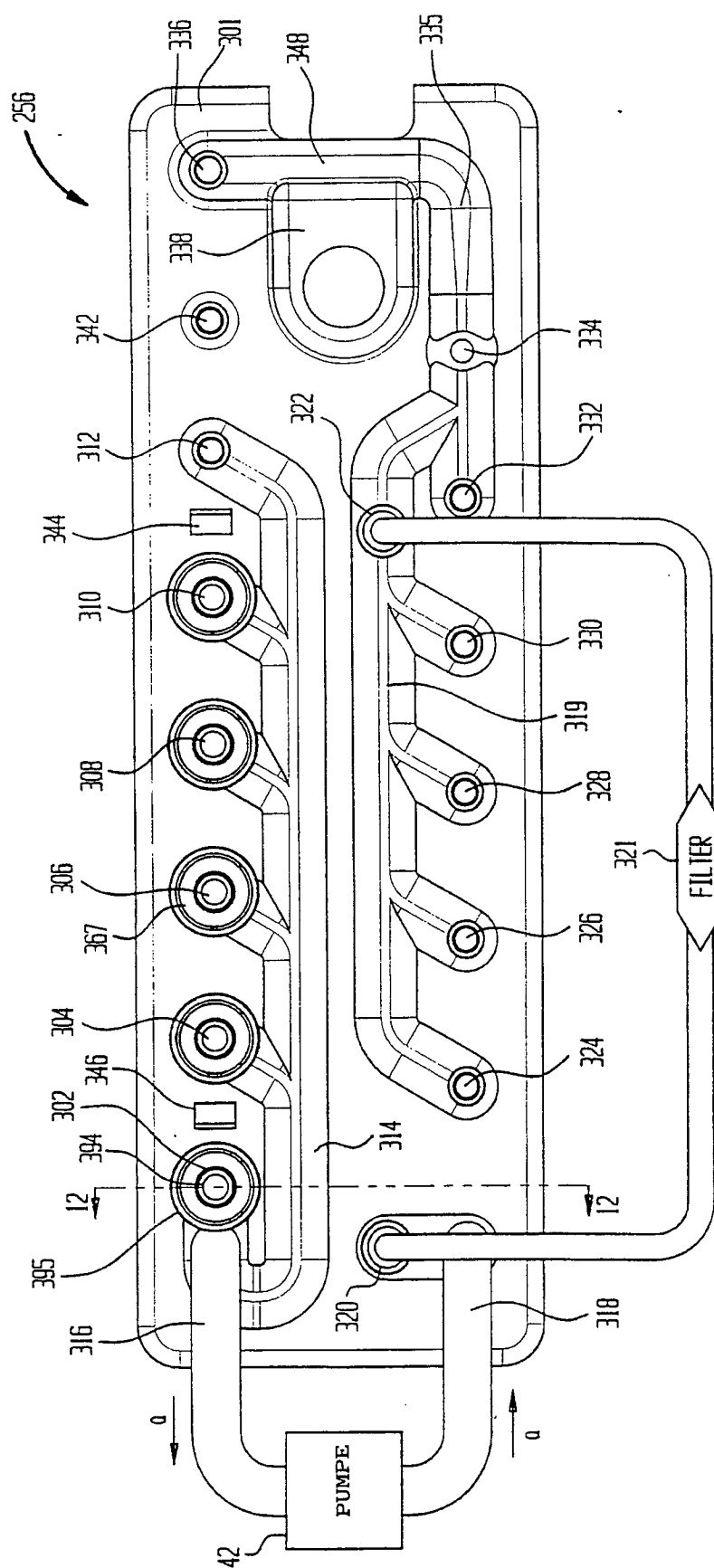
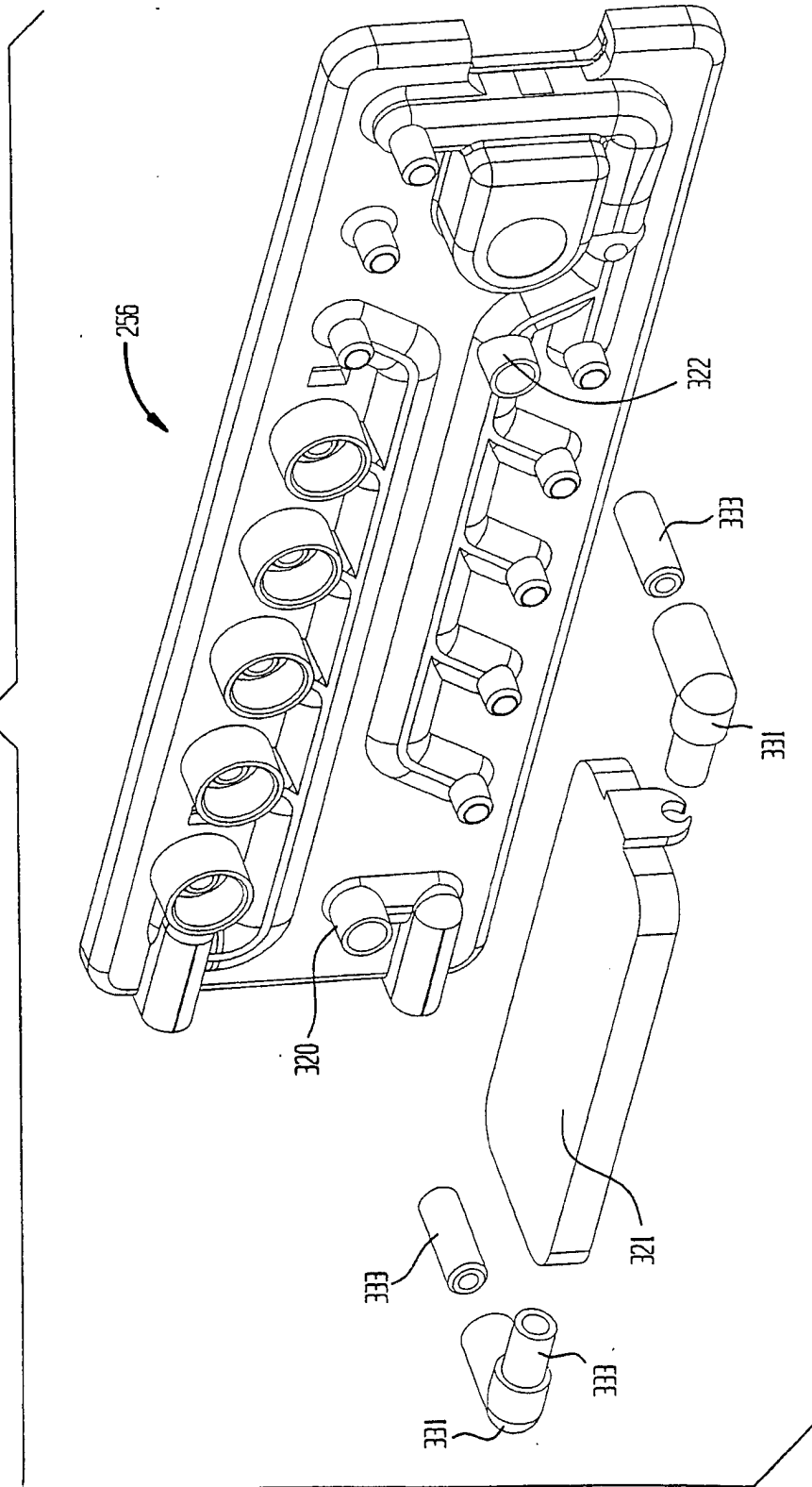


FIG. 10A



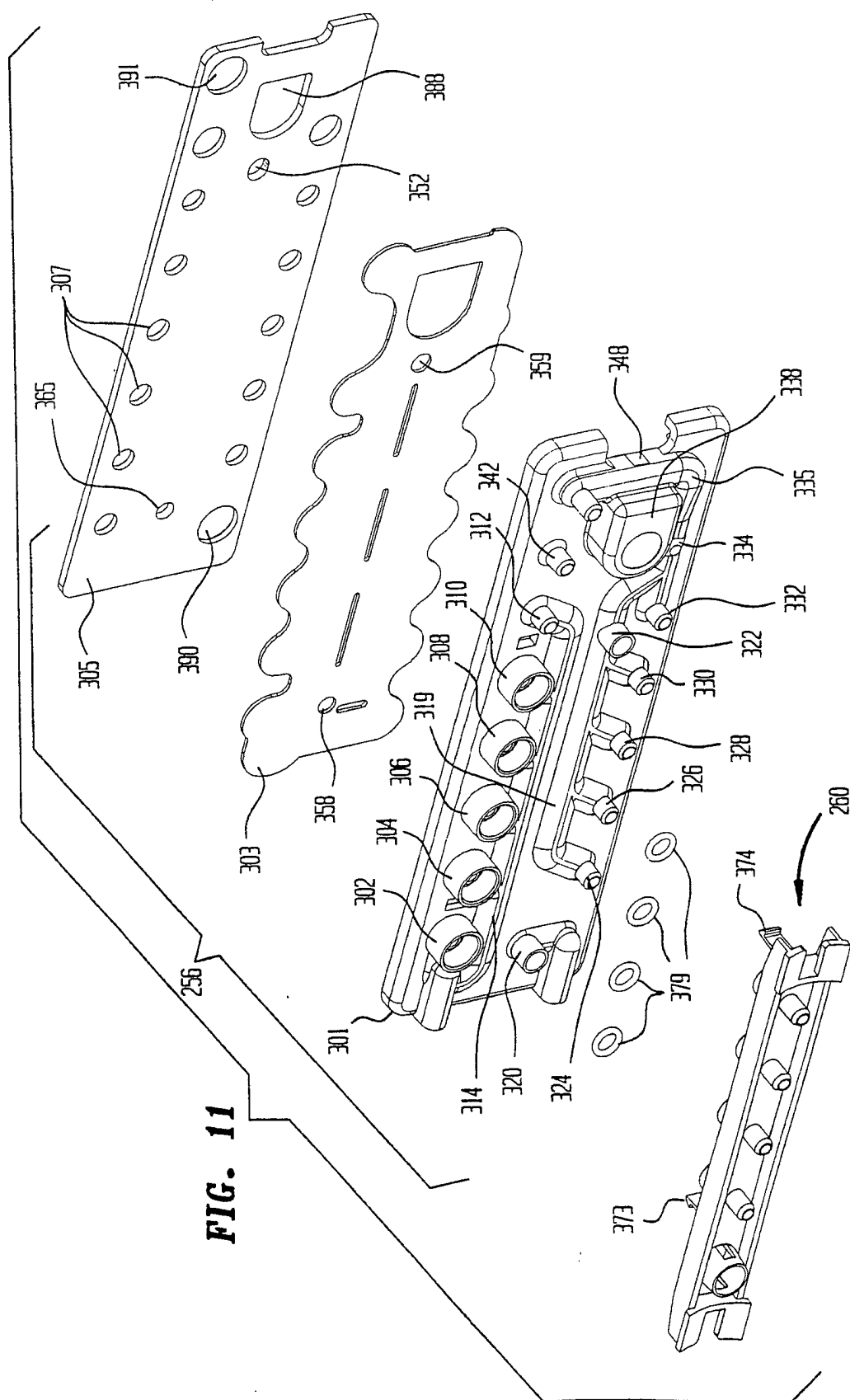


FIG. 12

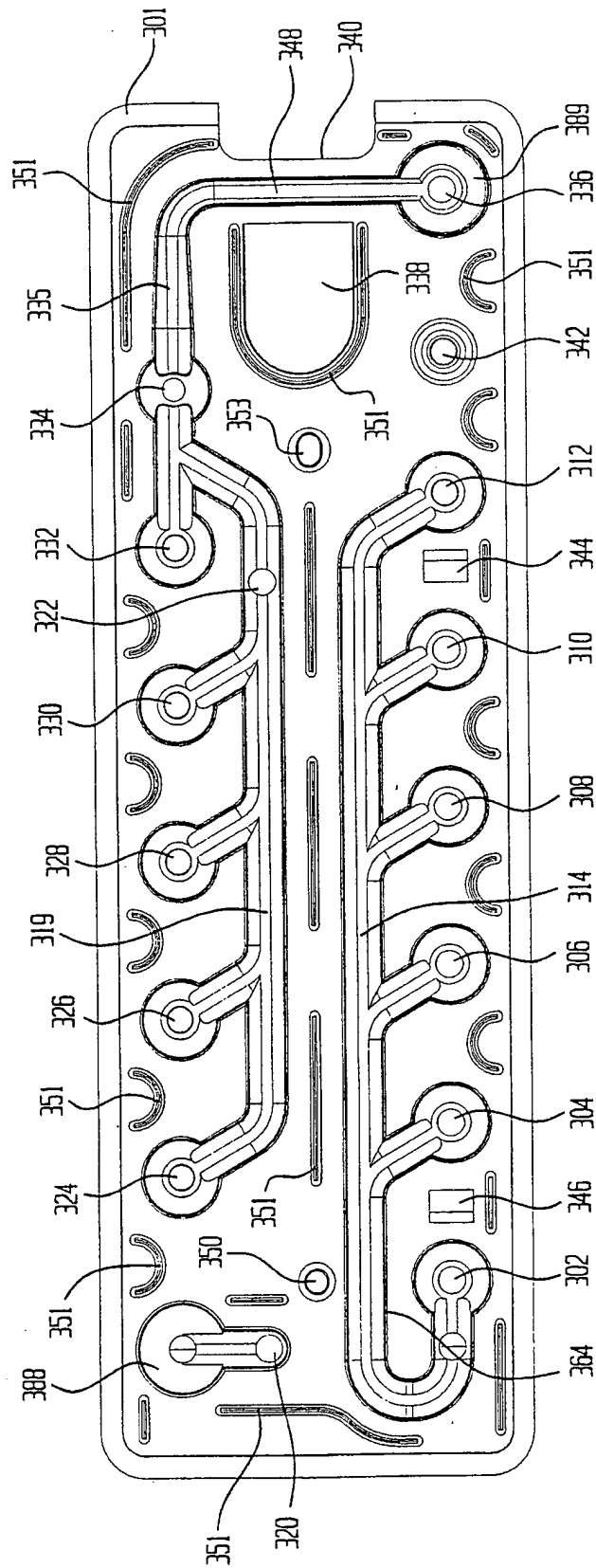


FIG. 13

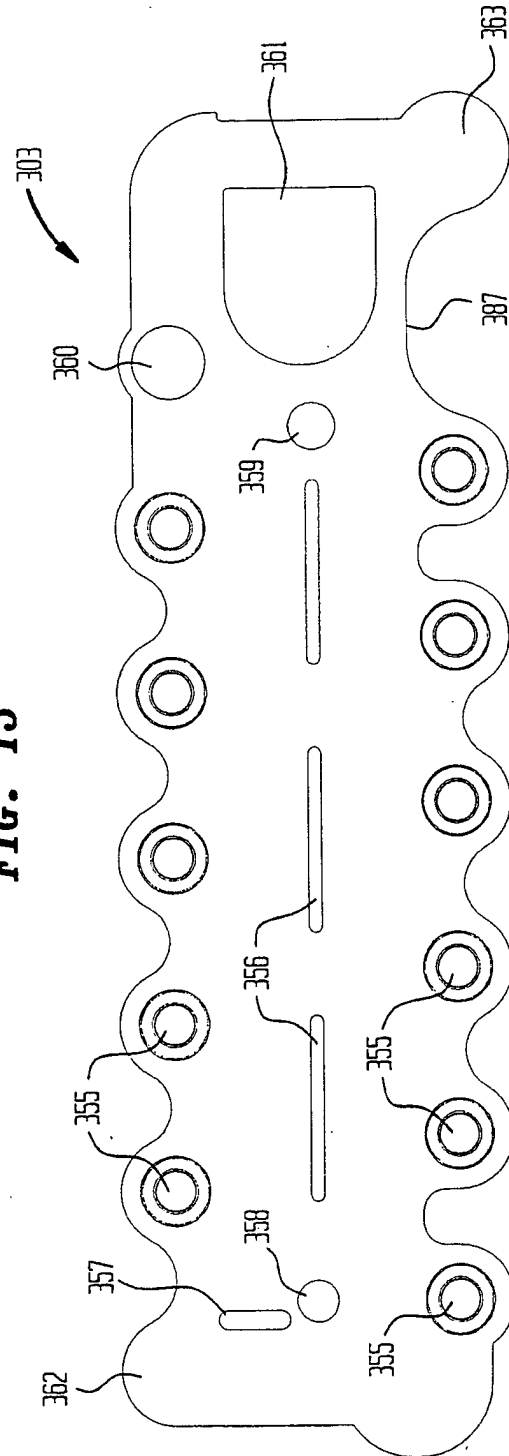


FIG. 14

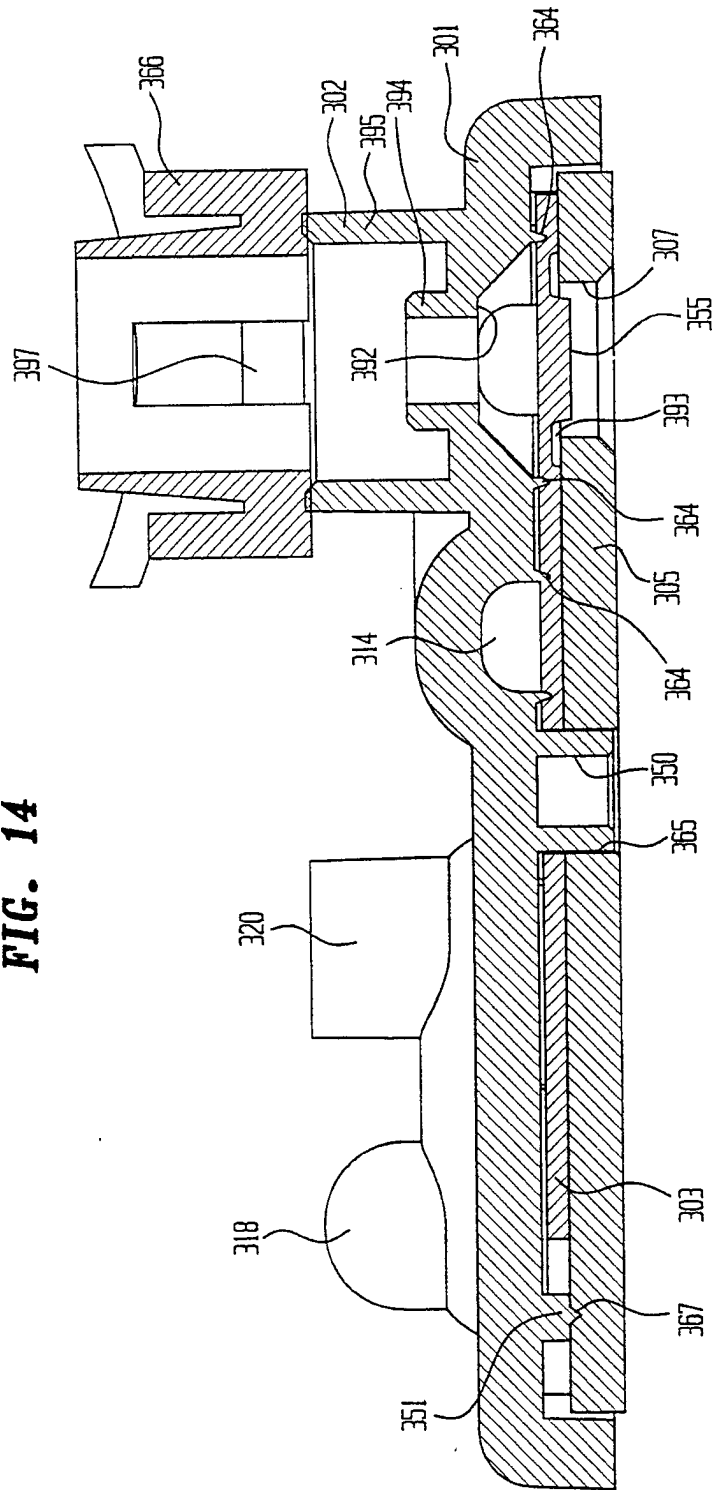


FIG. 15

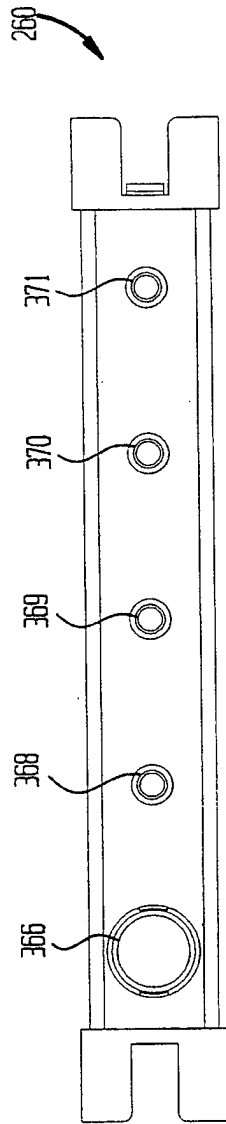
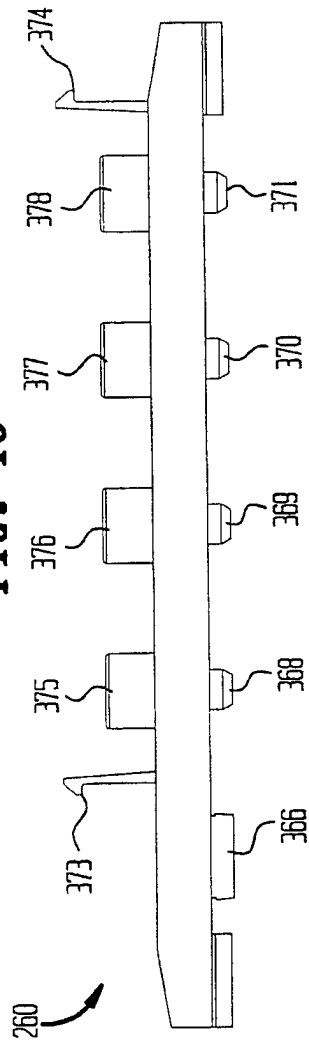


FIG. 16



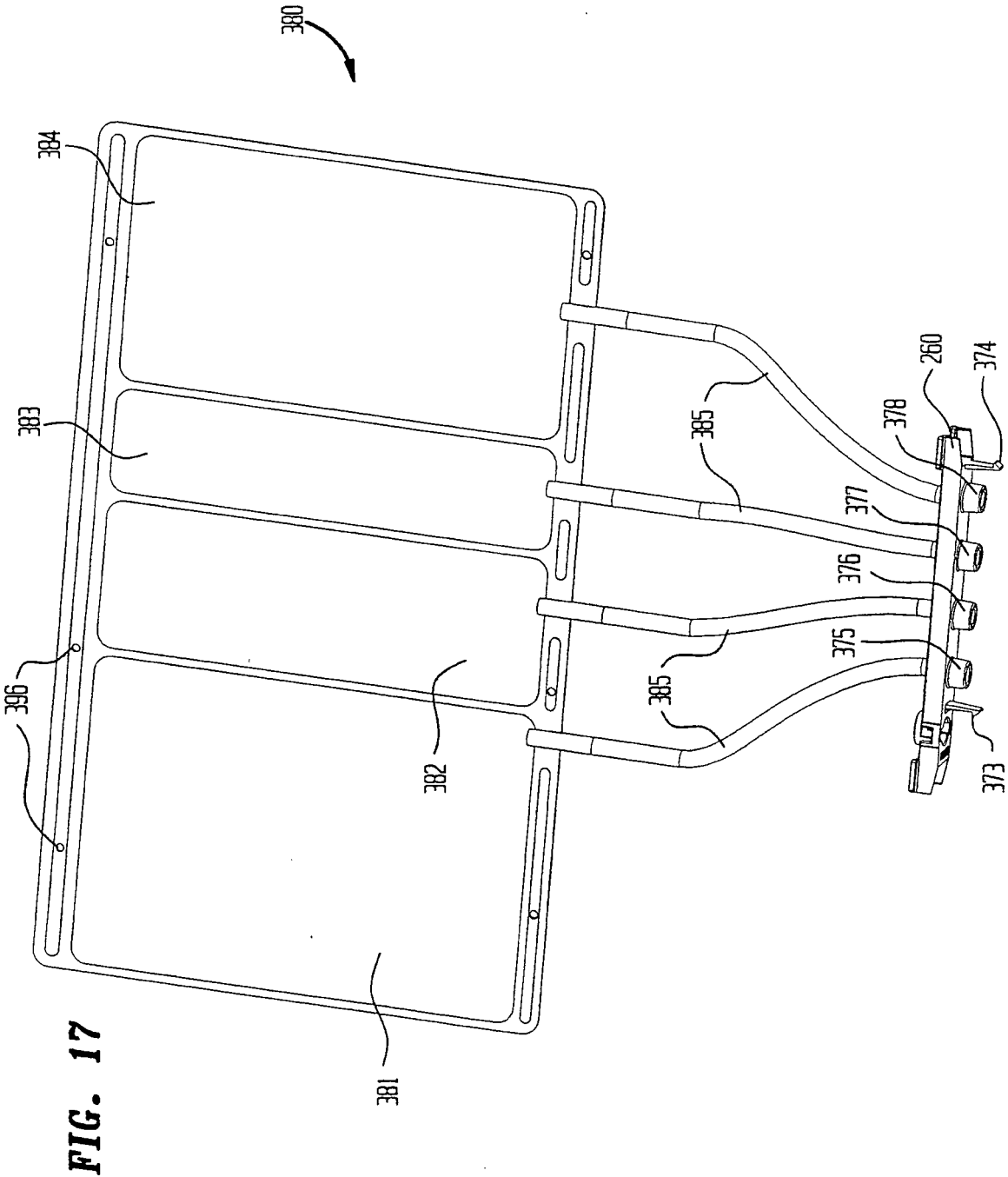


FIG. 18

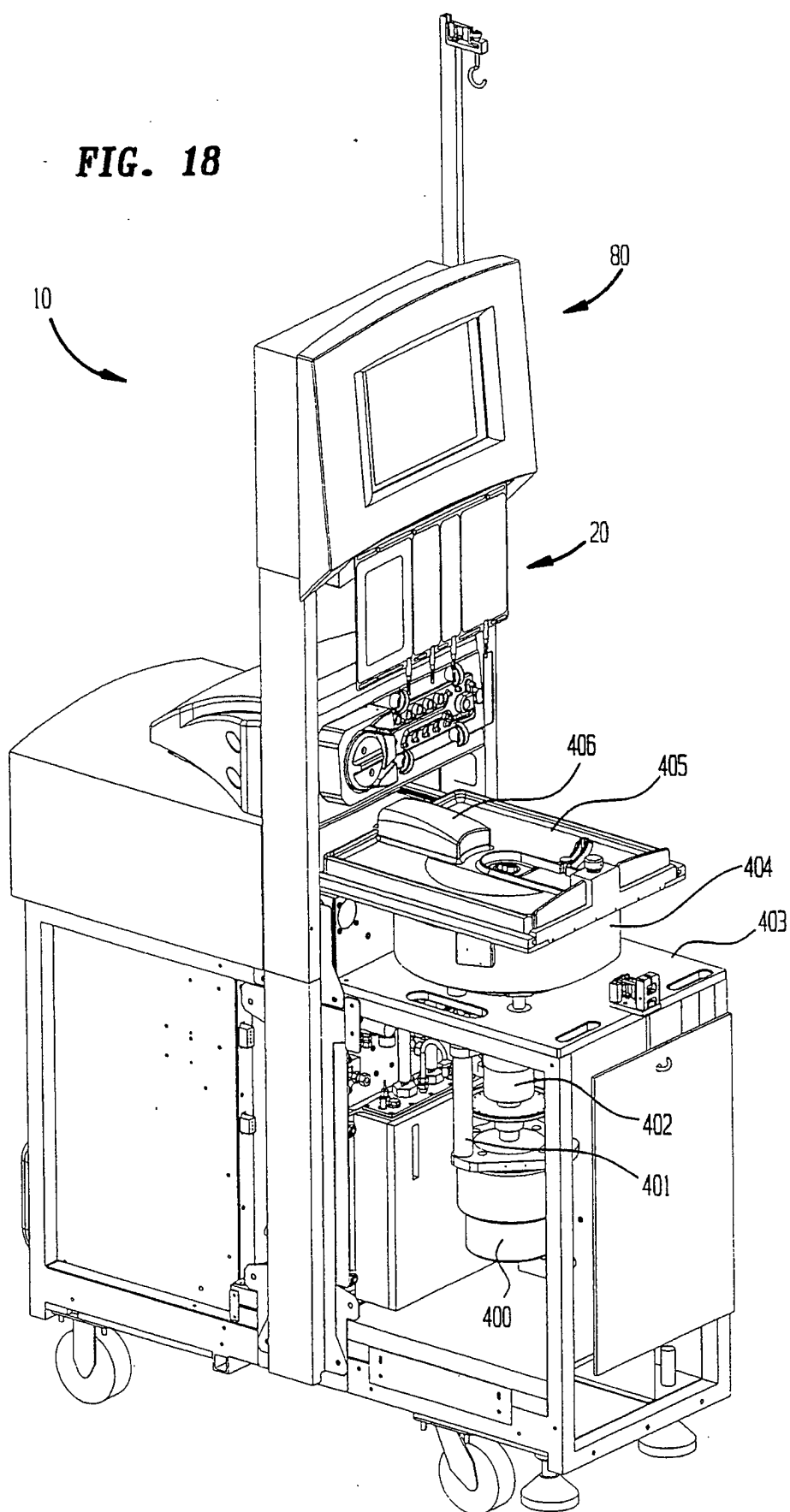


FIG. 19

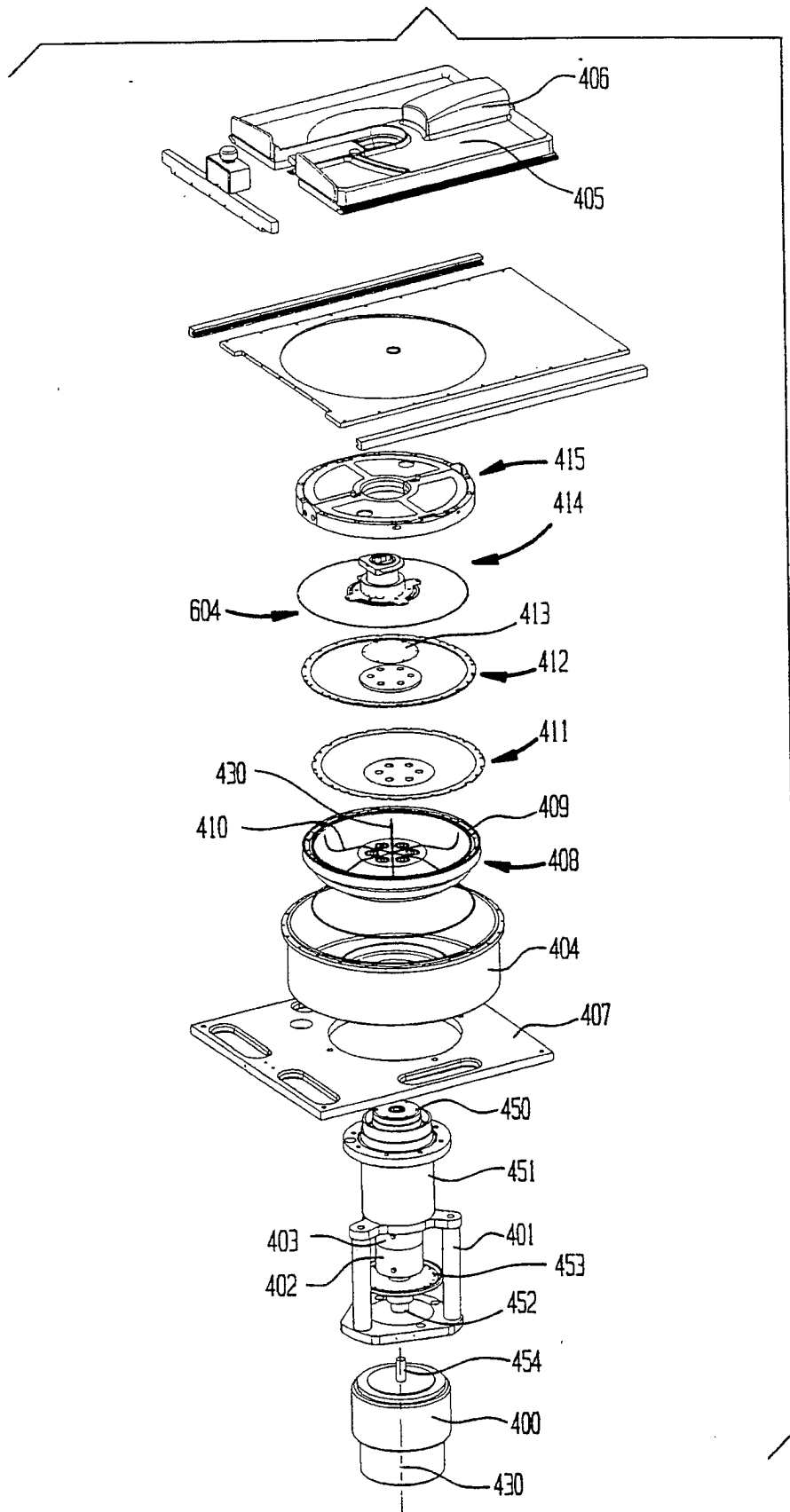
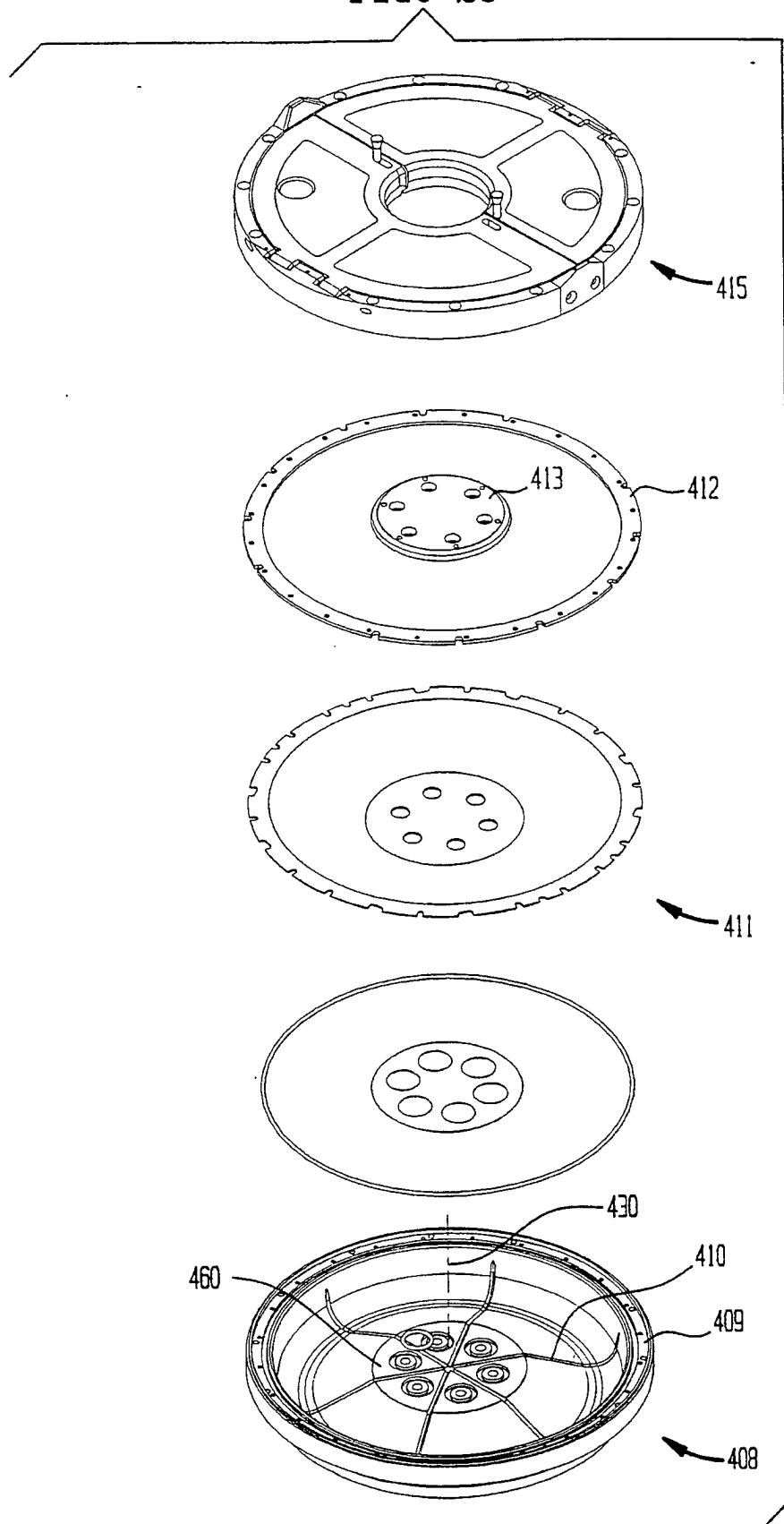
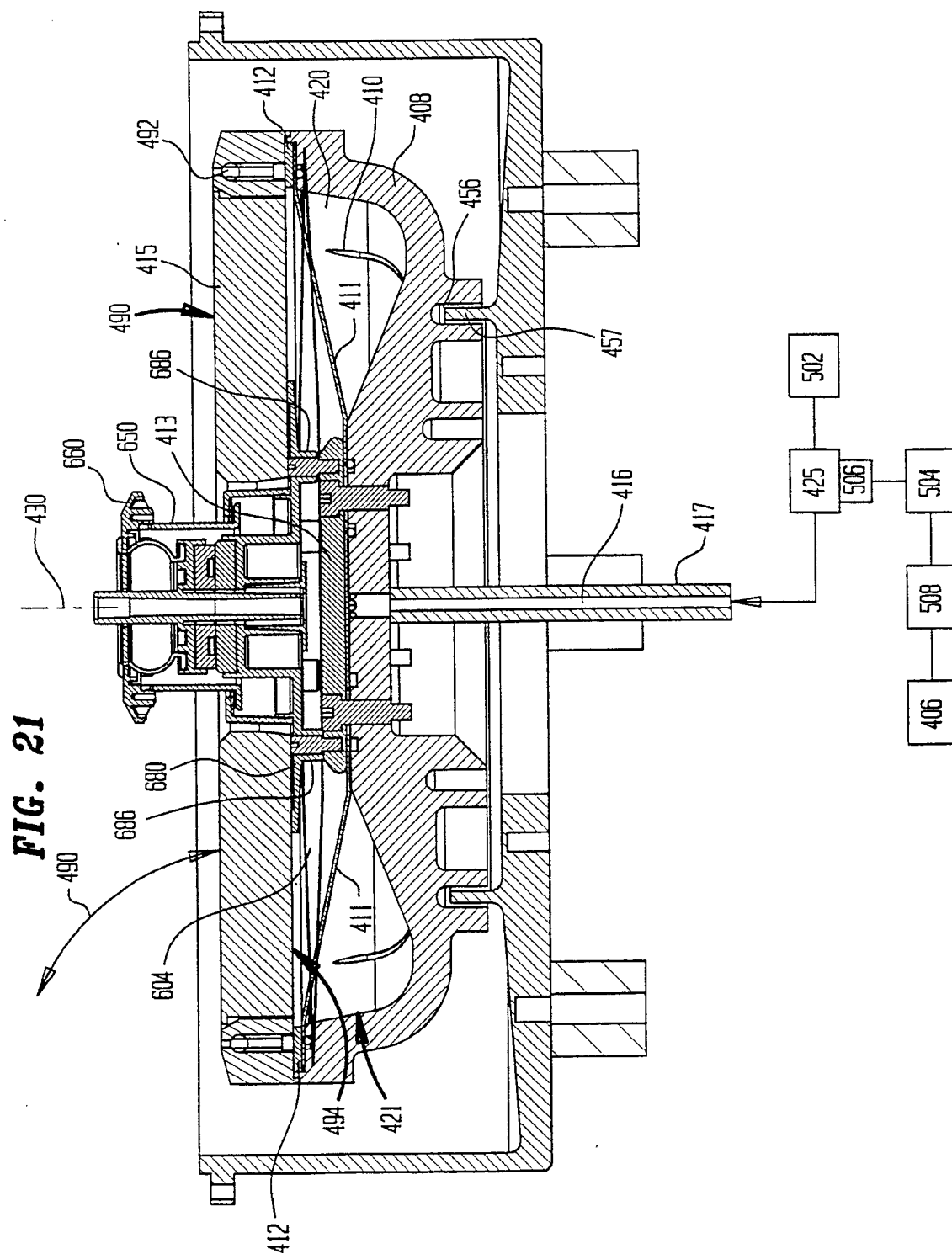


FIG. 20





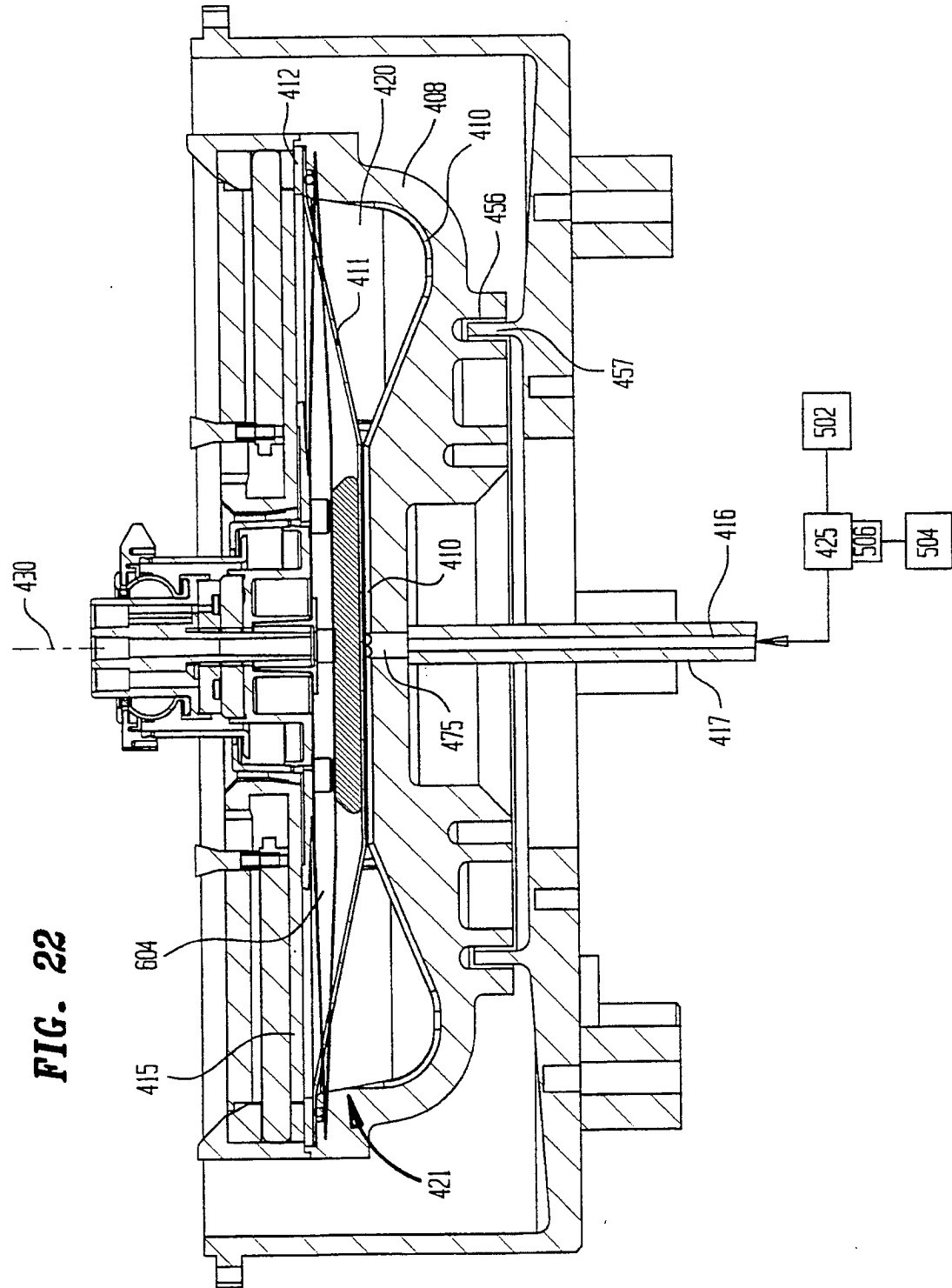


FIG. 23

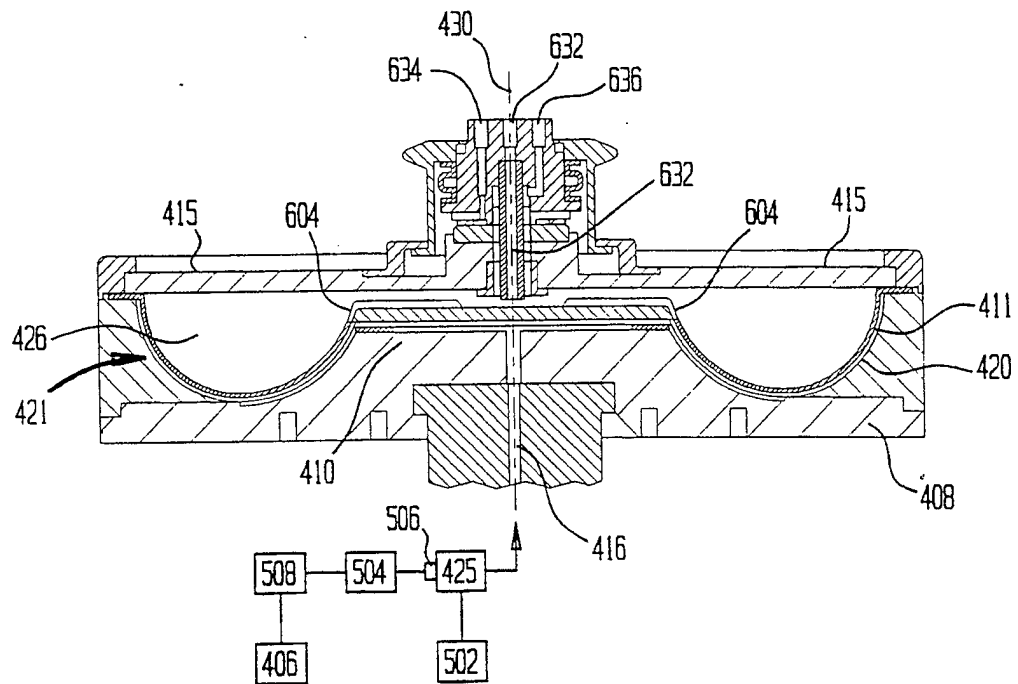


FIG. 24

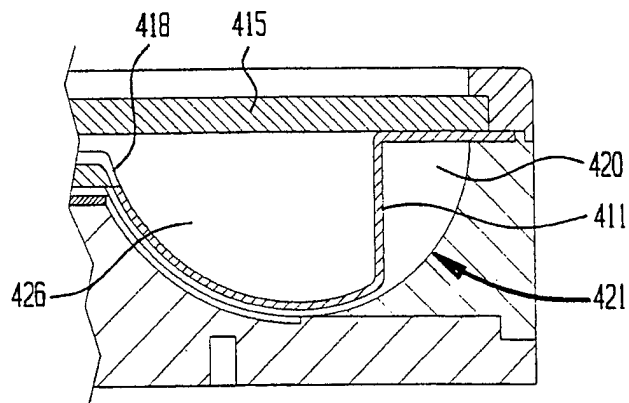


FIG. 25

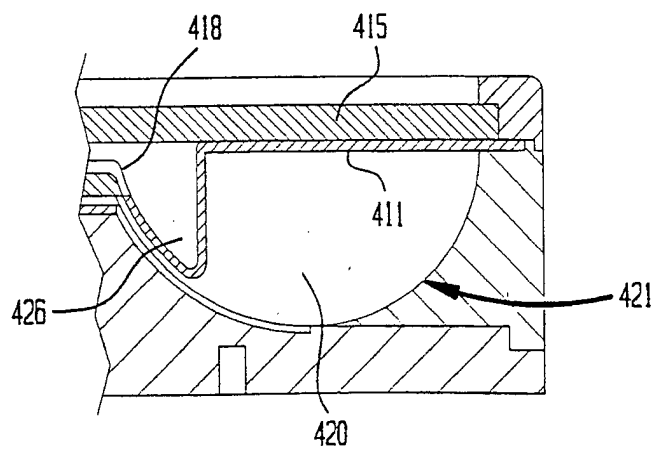


FIG. 26

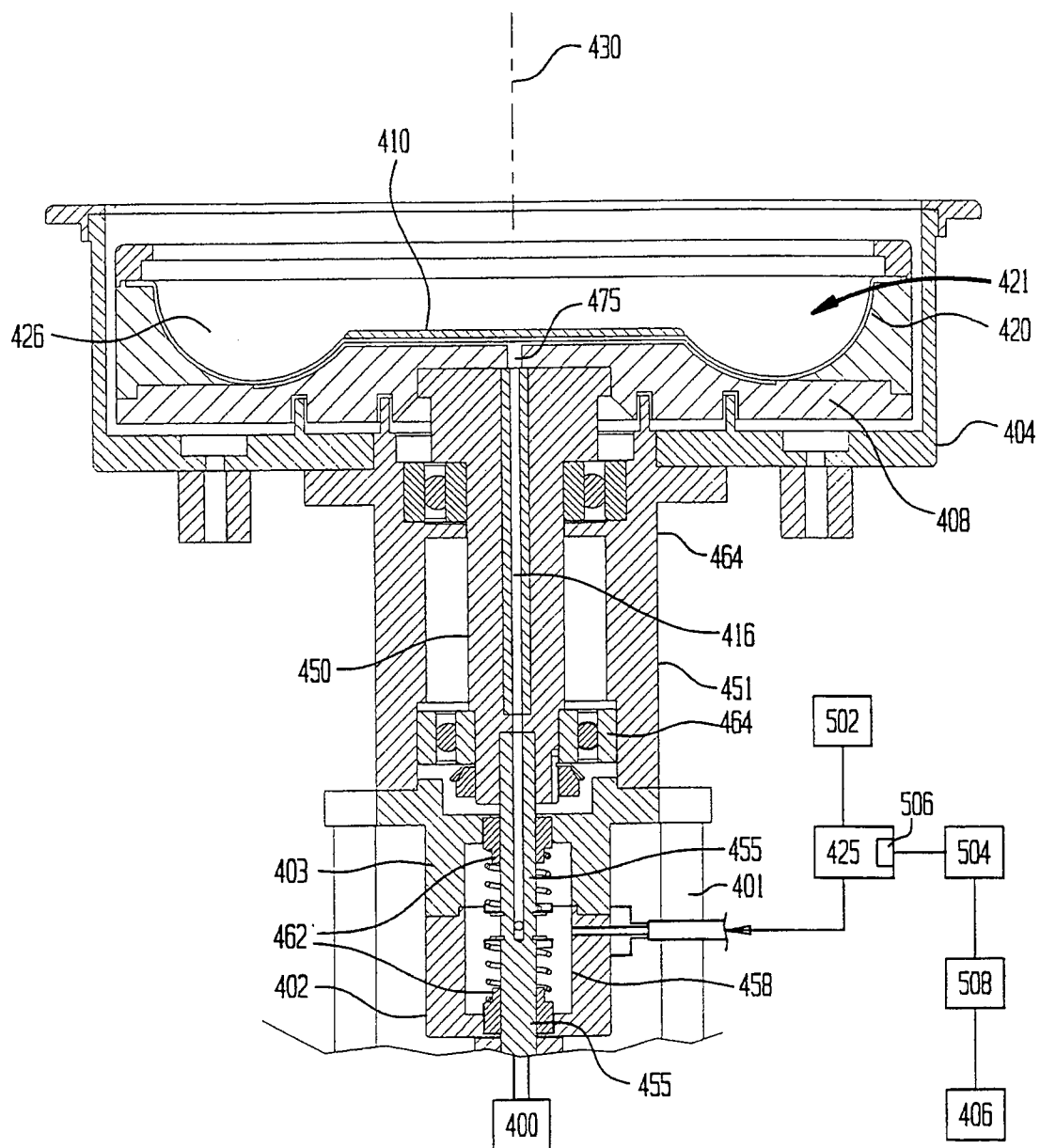


FIG. 27

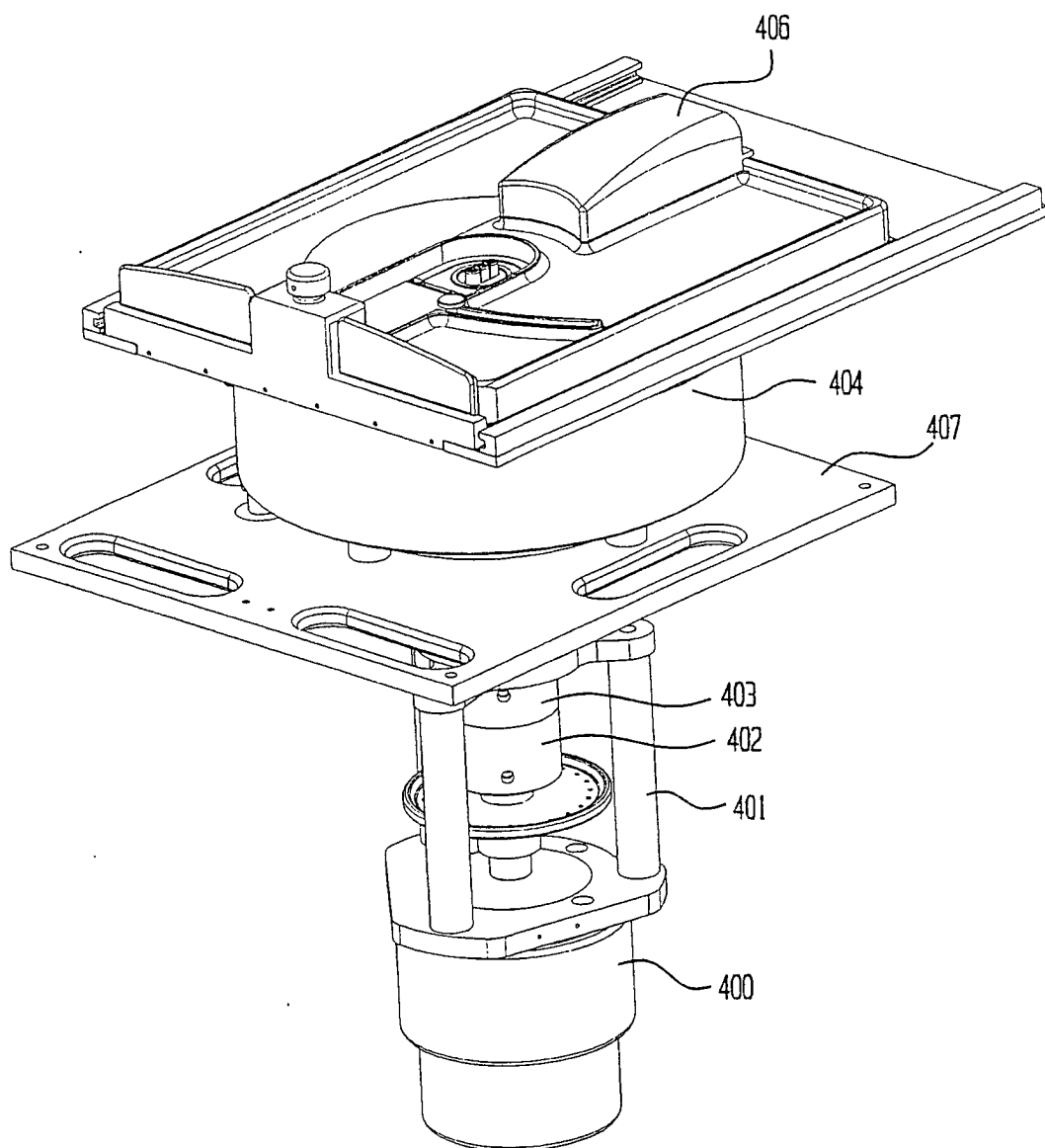


FIG. 28

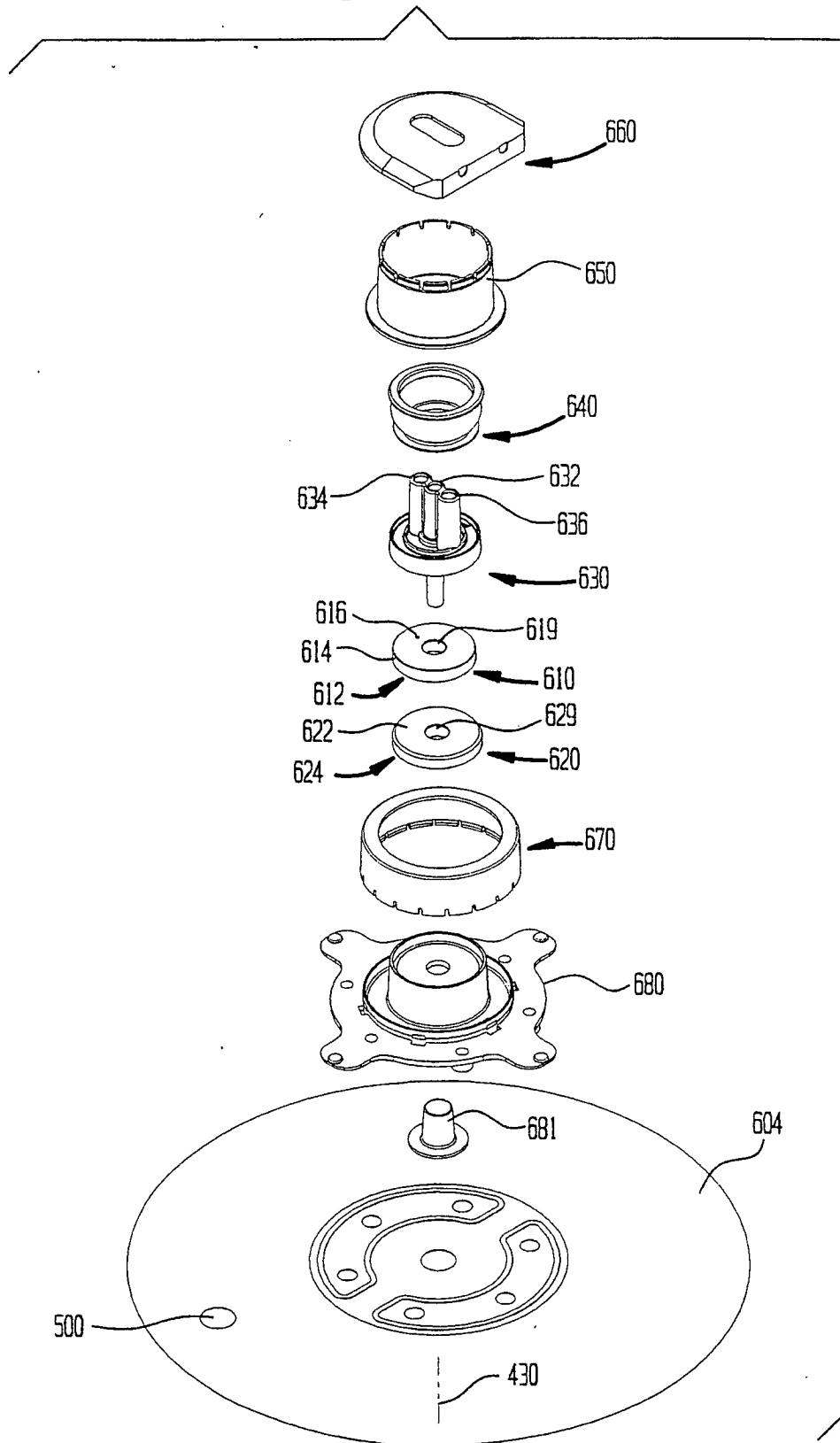


FIG. 29

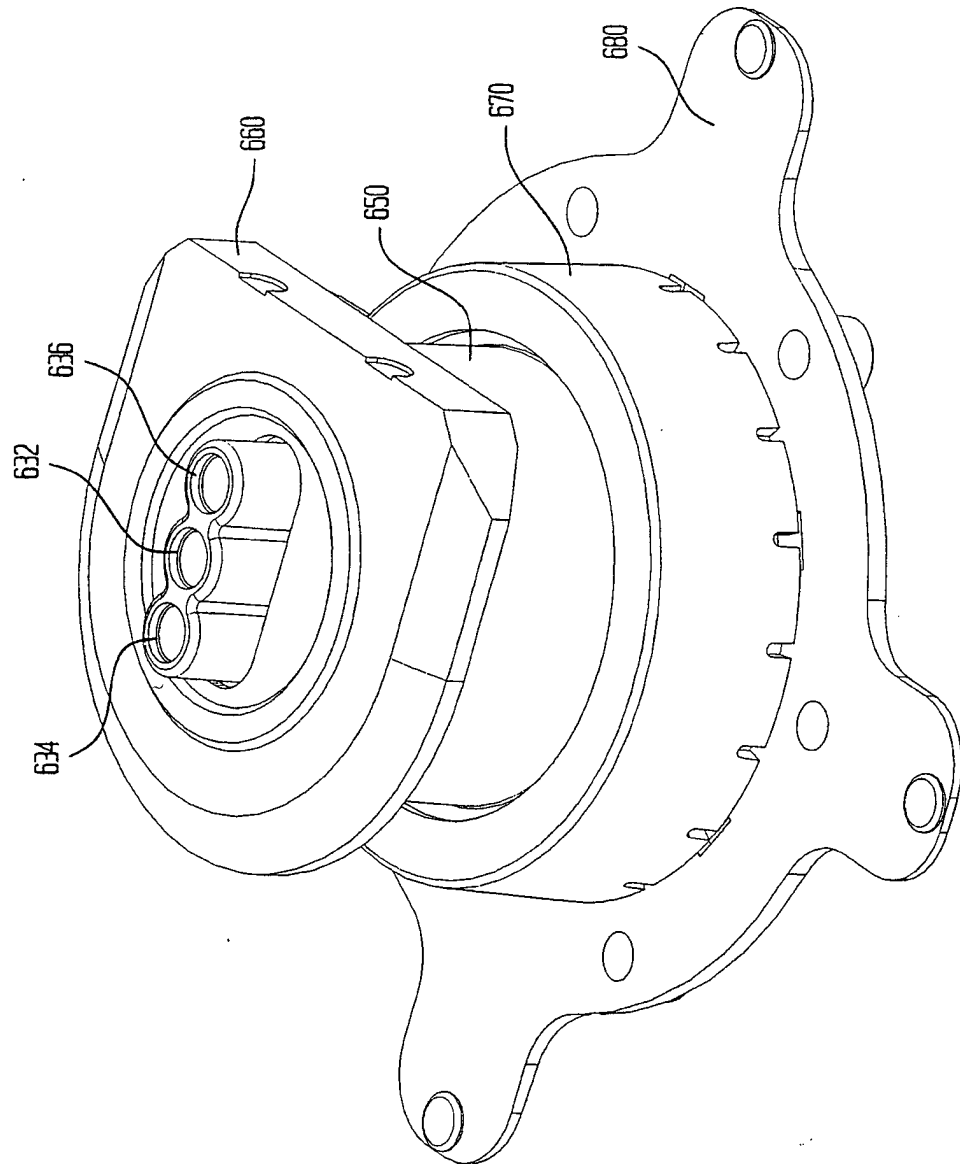


FIG. 30

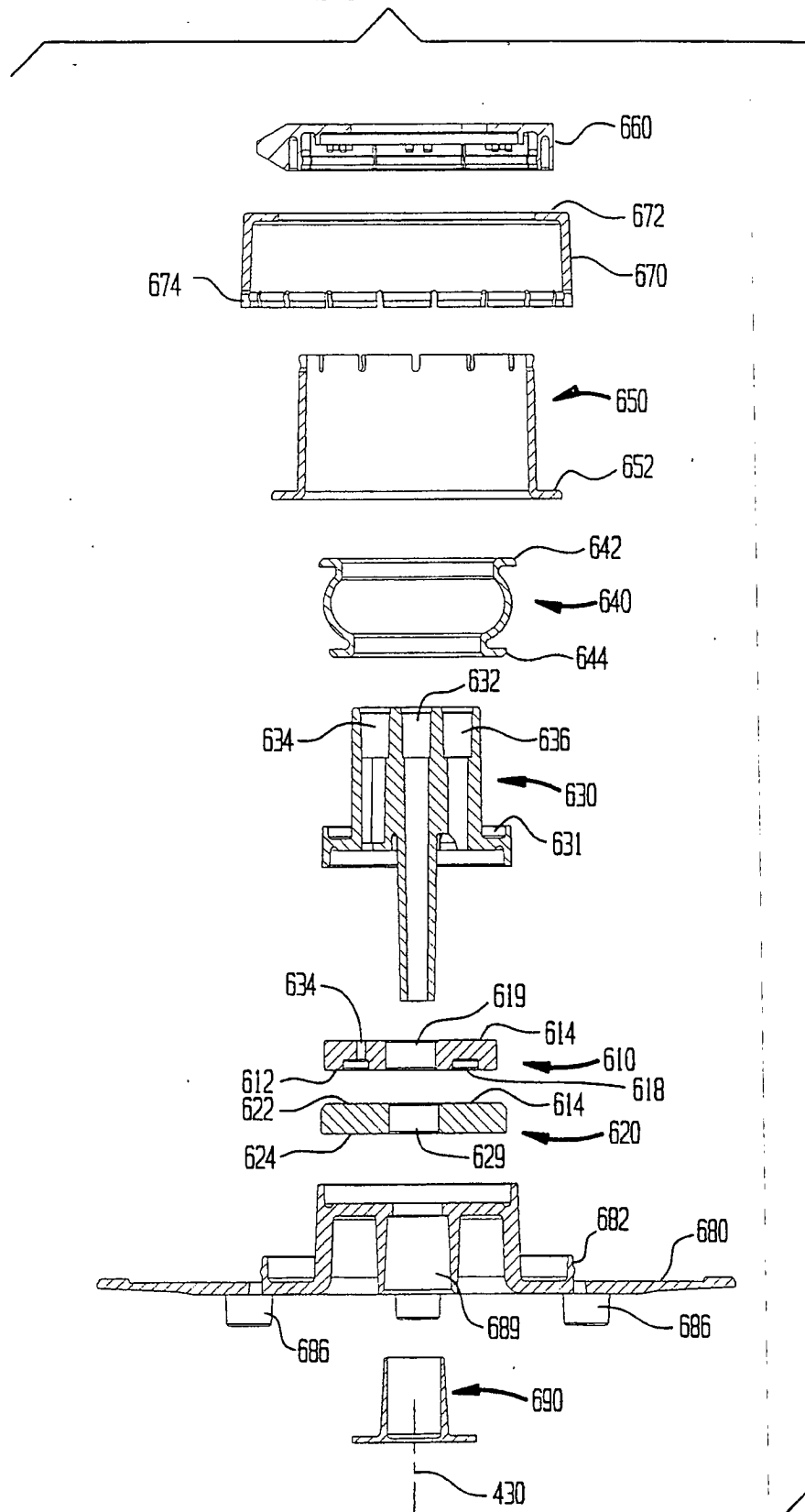


FIG. 31

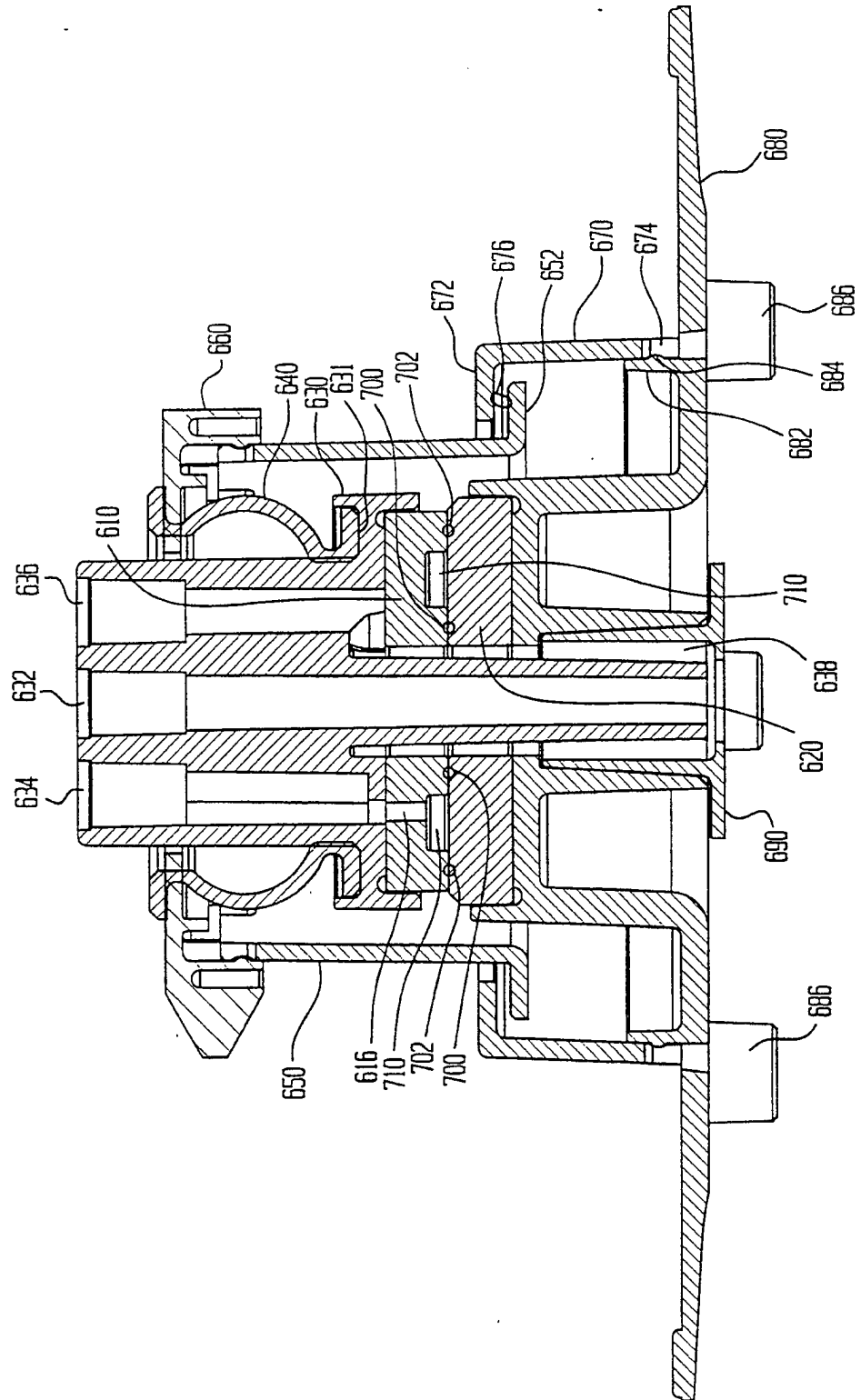


FIG. 32

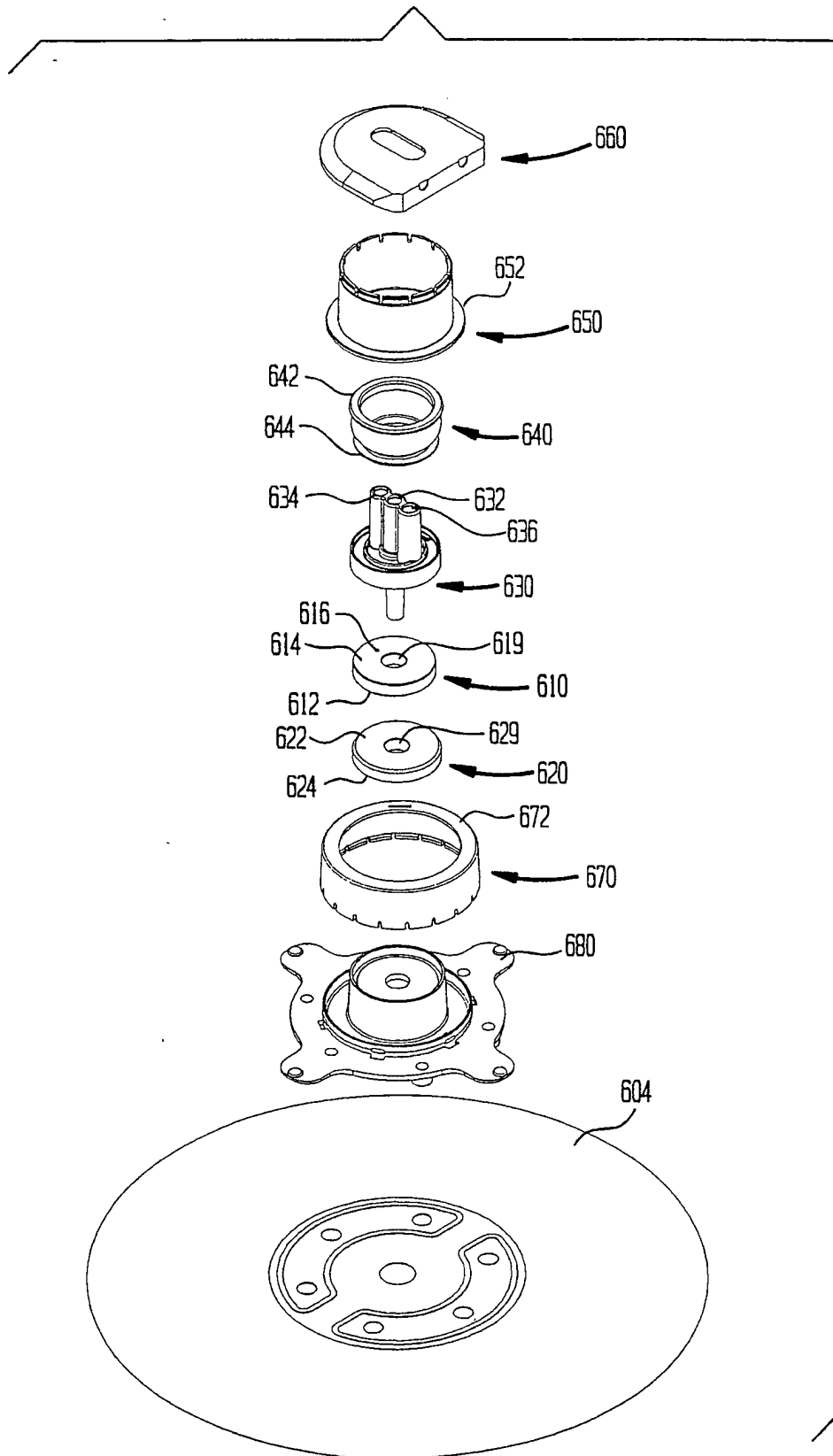


FIG. 33

