(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월12일
(11) 등록번호 10-2819986
(24) 등록일자 2025년06월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12M 1/42 (2017.01) *C12M 1/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12M 35/04 (2013.01)
C12M 29/04 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7020303
(22) 출원일자(국제) 2021년11월18일
심사청구일자 2024년11월06일
(85) 번역문제출일자 2023년06월15일
(65) 공개번호 10-2023-0110308
(43) 공개일자 2023년07월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/059856
(87) 국제공개번호 WO 2022/109113
국제공개일자 2022년05월27일
(30) 우선권주장
63/115,507 2020년11월18일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2018089497 A1
WO2020037117 A1
US10039885 B2
US20110253224 A1

(73) 특허권자
셀에프이, 인크.
미국 94501 캘리포니아주 알라메다 아틀란틱 애비뉴 980 스위트 #110
(72) 발명자
한 세운
미국, 캘리포니아 94501, 알라메다, 스위트 넘버110, 980 아틀란틱 애비뉴
시커 이안
미국, 캘리포니아 94501, 알라메다, 스위트 넘버110, 980 아틀란틱 애비뉴
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

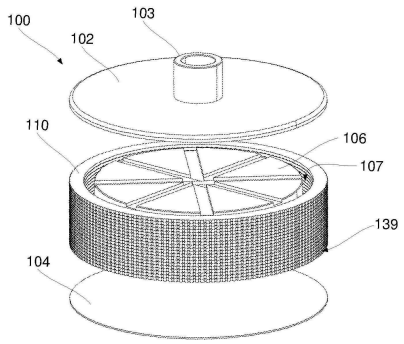
전체 청구항 수 : 총 20 항 심사관 : 권혁성

(54) 발명의 명칭 **생물학적 세포로 기계적 천공 기반 페이로드 전달을 위한 방법 및 시스템**

(57) 요 약

생물학적 세포로의 기계적 천공 기반 고처리량 페이로드 전달을 위한 방법 및 시스템이 여기에 설명되어 있다. 예를 들어, 하나의 시스템은 분당 최소 10억 개의 세포 또는 분당 최소 250억 개의 세포를 처리할 수 있으며, 이는 기존 방법보다 훨씬 더 많은 것이다. 세포 처리 장치는 다수의 처리 구성요소를 적층함으로써 형성된 처리 조립체를 포함한다. 각각의 처리 구성요소는 세포 배지에서 세포의 여과, 기계적 천공 및/또는 분리에 사용될 수 있는 채널을 포함한다. 이 기능은 각각의 채널의 구성에 따라 다르다. 예를 들어, 각각의 채널은 하나 이상의 릿지를 포함하여 각각의 릿지가 처리 구성요소들 중 인접한 하나와 처리 갭을 형성하도록 한다. 릿지는 측벽까지 연장되거나 벽과 함께 바이패스 갭을 형성할 수 있다. 처리 갭은 세포가 이러한 갭을 통과할 때 세포를 압축하도록 특별히 구성될 수 있으며, 이로써 기계천공 공정이 시작된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
C12N 2527/00 (2013.01)
(72) 발명자
알렉시브 알렉산더
미국, 캘리포니아 94501, 알라메다, 스위트 넘버110, 980 아틀란틱 애비뉴
김 옥철
미국, 캘리포니아 94501, 알라메다, 스위트 넘버110, 980 아틀란틱 애비뉴

명 세 서

청구범위

청구항 1

기계적 천공(mechanoporation)을 이용하여 세포를 처리하는 세포 처리 장치로서,

주축을 따라 적층된 처리 구성요소, 제 2 처리 구성요소, 및 제 3 처리 구성요소를 포함하는 다수의 처리 구성요소를 포함하는 처리 조립체(processing assembly)를 포함하고,

각각의 다수의 처리 구성요소는 분할기를 포함하고,

각각의 분할기는 제 1 분할기 벽(divider wall), 제 2 분할기 벽, 및 제 1 분할기 벽과 제 2 분할기 벽 사이에서 연장하는 제 1 표면을 포함하고,

각각의 다수의 처리 구성요소는 채널 벽, 채널 벽으로부터 돌출된 릿지(ridge), 및 제 2 표면을 더 포함하고,

처리 구성요소의 제 1 표면은 제 2 처리 구성요소의 제 2 표면과 직접 접촉하고,

처리 구성요소의 제 1 분할기 벽, 제 2 분할기 벽, 및 채널 벽과 제 2 처리 구성요소의 제 2 표면은 주축에 수직인 방향으로 연장되고 세포의 집단(population)을 포함하는 세포 배지(media)를 흐르게 하도록 구성된 다수의 채널을 정의하여 처리 구성요소의 릿지가 각각의 다수의 채널로 연장되게 하고,

처리 구성요소의 각각의 릿지는 제 2 처리 구성요소의 제 2 표면과 갭(gap)을 형성하여 갭이 세포의 집단에서 적어도 하나의 세포의 직경보다 작도록 하여 세포의 집단이 갭을 통과하는 동안 적어도 하나의 세포의 압축을 야기하는, 세포 처리 장치.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

각각의 다수의 처리 구성요소는 링 모양이고,

상기 주축은 상기 링의 중심 축이고,

각각의 채널은 상기 주축으로부터 방사상으로 연장하는, 세포 처리 장치.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

다수의 처리 구성요소의 채널은 서로 평행하게 연장하는, 세포 처리 장치.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

입구 구성요소 및 출구 구성요소를 더 포함하고

상기 출구 구성요소는 상기 입구 구성요소에 대해 밀봉되고 내부 공동을 형성하며, 상기 처리 조립체가 내부 공동 내에 포지셔닝(positioning)되는, 세포 처리 장치.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

각각의 다수의 처리 구성요소는 입구 개구 및 출구 개구 사이에서 연장되는 다수의 채널을 갖는 상기 출구 개구 및 상기 입구 개구를 포함하는, 세포 처리 장치.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 입구 개구 및 상기 출구 개구 각각은 상기 주축에 수직인 평면 내에서 삼각형 경계를 갖는, 세포 처리 장치.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

입구 플레이트 및 출구 플레이트 사이의 상기 주축을 따라 적층된 상기 다수의 처리 구성요소를 갖는 상기 출구 플레이트 및 상기 입구 플레이트를 더 포함하고,

상기 입구 플레이트는 각각의 다수의 처리 구성요소의 출구 개구 내로 연장되고 상이한 것인 다수의 처리 구성요소의 출구 개구에서 상이한 체적을 점유하는 입구 돌출부를 포함하고,

상기 출구 플레이트는 각각의 다수의 처리 구성요소의 입구 개구 내로 연장되고 상이한 것인 다수의 처리 구성요소의 출구 개구에서 상이한 체적을 차지하는 출구 돌출부를 포함하는, 세포 처리 장치.

청구항 8

제 5 항에 있어서,

상기 입구 개구 및 상기 출구 개구 각각은 세포의 집단을 포함하는 세포 배지의 흐름 방향을 따라 변화하는 단면적을 가짐으로써, 상기 세포 배지의 일정한 선형 유량(linear flow rate)을 유지하는, 세포 처리 장치.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

다수의 처리 구성요소는 함께 접합되어 다수의 처리 구성요소의 각 쌍 사이에 밀봉부를 형성하는,

세포 처리 장치.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

각각의 다중 처리 구성요소는 다중 시약 분배 경로를 포함하고, 상기 다중 시약 분배 경로 각각은 하나 이상의 릿지에 근접한 상기 채널 중 하나 내에 개방된 시약 분배 경로를 포함하는, 세포 처리 장치.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

상기 처리 조립체의 적어도 일부는 주 필터, 기계적 천공기(mechanoporator), 또는 분리기(separator) 중 하나 이상으로서 작동 가능한, 세포 처리 장치.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 처리 조립체가 상기 세포의 집단을 포함하는 상기 세포 배지의 선형 유량이 상기 주 필터를 통과하는 것보다 상기 기계적 천공기를 통과하는 것이 더 높도록 상기 주 필터 및 상기 기계적 천공기 모두로서 작동 가능한, 세포 처리 장치.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

다수의 처리 구성요소에 걸친 압력 강하를 모니터링하기 위해 입구 압력 센서 및 출구 압력 센서를 더 포함하는, 세포 처리 장치.

청구항 14

제 1 항에 있어서,

세포 배지 소스(source)에 연결하는 데 사용되는, 입구;

상기 다수의 채널 각각에 유체적으로 결합되고 세포 배지 수신기에 연결하기 위해 사용되는, 출구; 및

수집기 공동(collector cavity) 및 수집기 포트(collector port)를 포함하는, 세포 배지 수집기를 포함하고,

상기 수집기 공동은 상기 수집기 포트, 상기 입구, 및 각각의 다수의 채널과 유체적으로 결합(fluidically coupling)되며, 그리고

상기 수집기 포트는 가스 흐름 소스에 연결하기 위해 사용되는, 세포 처리 장치.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

상기 입구는 상기 수집기 포트보다 상기 처리 조립체에 더 가깝게 포지셔닝되는, 세포 처리 장치.

청구항 16

제 14 항에 있어서,

상기 입구는 상기 처리 조립체보다 상기 수집기 포트에 더 가깝게 포지셔닝되는, 세포 처리 장치.

청구항 17

제 14 항에 있어서,

상기 세포 배지 수집기가 상기 수집기 공동 내의 세포 배지의 하나 이상의 레벨을 측정하기 위해 하나 이상의 레벨 센서를 더 포함하는, 세포 처리 장치.

청구항 18

제 1 항에 있어서,

각각의 다수의 처리 구성요소는 실리콘으로 형성되는, 세포 처리 장치.

청구항 19

제 1 항에 있어서,

처리 구성요소와 제 2 처리 구성요소 사이에 위치되고 처리 구성요소와 제 2 처리 구성요소 사이에 밀봉부를 형성하는 개스킷(gasket)을 더 포함하는, 세포 처리 장치.

청구항 20

제 1 항에 있어서,

제 2 처리 구성요소는 처리 구성요소, 제 2 처리 구성요소 및 제 3 처리 구성요소에 의해 형성된 각각의 다수의 채널에 유체적으로 결합된 분배 경로를 포함하는, 세포 처리 장치.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2020년 11월 18일에 출원된 미국 가특허 출원 제 63/115,507호의 35 U.S.C. §119(e) 하에서의 이익을 청구하고, 이의 개시 내용은 인용에 의해 모든 목적을 위해 전체가 본원에 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 세포내 전달에는 유전자 형질감염, 편집, 세포 라벨링, 및 세포 심문과 같은 많은 유용한 응용 분야가 있습니다. 그러나, 기존의 전달 방법(예: 미세 주입, 전기 천공, 화학 천공, 및 초음파 천공)은 특히 큰 분자

(예: 크기가 적어도 2000kDa인 분자) 및 큰 입자(예: 적어도 50나노미터 크기의 입자)에 대해 낮은 전달 효율과 세포 생존력을 입증하였다. 게다가, 많은 종래의 전달 방법은 높은 속도로 세포를 처리할 수 없다. 예를 들어 세포는 종종 개별 취급이 필요하므로 처리 속도가 크게 느려진다. 필요한 것은 생물학적 세포로의 고처리량 페이로드 전달을 위한 새로운 방법과 시스템이다.

발명의 내용

[0004] 생물학적 세포로의 기계적 천공(mechanoporation) 기반 고처리량 페이로드 전달을 위한 방법 및 시스템이 여기에 설명되어 있다. 예를 들어, 하나의 시스템은 분당 최소 10억 개의 세포 또는 분당 최소 250억 개의 세포를 처리할 수 있으며, 이는 기존 방법보다 훨씬 더 많은 것이다. 세포 처리 장치는 다수의 처리 구성요소를 적층함으로써 형성된 처리 조립체(processing assembly)를 포함한다. 각각의 처리 구성요소는 세포 배지(media)에서 세포의 여과, 기계적 천공 및/또는 분리에 사용될 수 있는 채널을 포함한다. 이 기능은 각각의 채널의 구성에 따라 다르다. 예를 들어, 각각의 채널은 하나 이상의 릿지(ridge)를 포함하여 각각의 릿지가 처리 구성요소들 중 인접한 하나와 처리 갭(gap)을 형성하도록 한다. 릿지는 측벽까지 연장되거나 벽과 함께 바이패스 갭을 형성할 수 있다. 처리 갭은 세포가 이러한 갭을 통과할 때 세포를 압축하도록 특별히 구성될 수 있으며, 이로써 기계천공 공정이 시작된다.

도면의 간단한 설명

[0005] 도 1a는 일부 예에 따른 세포 처리 장치의 개략적인 사시도이다.

도 1b는 일부 예에 따라, 도 1a의 세포 처리 장치의 개략 분해도이다.

도 2a, 도 2b, 및 도 2c는 일부 예에 따라, 처리 채널에 초점을 맞춘 도 1a의 세포 처리 장치의 다양한 구성요소의 개략도이다.

도 2d 및 도 2e는 일부 예에 따라 처리 조립체를 형성하기 위해 적층 전후의 2개의 처리 구성요소의 개략도이다.

도 2f는 일부 예에 따른 처리 채널의 개략적인 측단면도이다.

도 2g 내지 도 2j는 일부 예에 따른 프로세싱 채널의 개략적인 상부 단면도이다.

도 3a는 서로 밀봉되고 다수의 처리 구성요소를 포함하는 처리 조립체를 둘러싸는 입구 구성요소 및 출구 구성요소에 의해 형성된 세포 처리 장치의 다른 예의 개략적인 분해도이다.

도 3b는 도 3a의 세포 처리 장치의 개략적인 단면도이다.

도 3c는 도 3a의 세포 처리 장치의 입구 구성요소의 개략적인 평면도이다.

도 3d는 처리 구성요소의 채널 및 릿지를 예시하는, 도 3c의 입구 구성요소의 일부에 대한 확대 평면도이다.

도 3e 및 도 3f는 도 3ㅊ의 입구 구성요소의 개략적인 단면도이고, 일부 예에 따라, 내부 공동의 일부 및 내부 공동 내에 포지셔닝(positioning)된 처리 구성요소를 도시한다.

도 4a는 입구 플레이트(plate)와 출구 플레이트 사이에 적층된 구성요소를 처리하여 형성된 세포 처리 장치의 또 다른 예의 개략적인 사시도이다.

도 4b는 도 4a의 세포 처리 장치의 개략적인 분해도이다.

도 4c는 도 4a의 세포 처리 장치에 사용되는 처리 구성요소의 개략적인 평면도이고, 입구 및 출구 개구 및 이들 개구 사이로 연장되는 다수의 채널을 도시한다.

도 4d는 입구 플레이트와 출구 플레이트 사이에 적층된 처리 구성요소를 갖는 세포 처리 장치의 다른 예의 개략적인 사시도이다.

도 4e는 도 4d의 세포 처리 장치의 개략적인 단면도이다.

도 4f는 도 4d의 세포 처리 장치의 분해 단면도이다.

도 4g는 도 4e의 세포 처리 장치의 일부의 확대도이고, 각각의 처리 구성요소의 입구 개구로 연장되고 각각의 상이한 처리 구성요소의 출구 개구에서 상이한 체적을 차지하는 출구 돌출부를 예시한다.

도 4h는 세포 처리 장치의 다른 예의 개략적인 단면도이다.

도 5a는 일부 예에 따라, 처리 구성요소를 통해 연장하는 전달 채널의 개략적인 상부 단면도이다.

도 5b는 일부 예에 따라, 2개의 처리 구성요소에서 전달 채널의 개략적인 측단면도이다.

도 5c는 프로세싱 구성요소의 또 다른 예로서, 이들 구성요소에서의 전달 채널을 보여준다.

도 6a는 일부 예에 따라, 처리 조립체에서 다양한 구성요소의 통합을 보여주는, 처리 시스템의 블록도이다.

도 6b는 일부 예에 따라, 처리 조립체 내의 다양한 구성요소의 통합을 보여주는, 처리 조립체의 개략적인 측단면도이다.

도 6c는 일부 예에 따라, 분리기(separator) 내의 채널의 개략적인 상부 단면도이다.

도 7a는 세포 처리 장치를 포함하는 처리 시스템의 또 다른 예의 개략도이다.

도 7b는 도 7a의 세포 처리 장치의 개략적인 사시도이다.

도 7c는 도 7b의 세포 처리 장치의 개략적인 단면도이다.

도 7d 및 도 7e는 세포 처리 장치의 다른 예의 개략적인 사시도 및 단면도를 도시한다.

도 8a 및 도 8b는 세포 처리 장치의 2개의 추가 예의 개략적인 사시도이다.

도 9는 일부 예에 따라, 세포 처리 장치를 사용하여 세포를 처리하는 기계적 천공 방법에 대응하는 공정 흐름도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0006] 이하의 설명에서, 본 발명의 완전한 이해를 제공하기 위해 다수의 구체적인 세부사항이 개괄된다. 본 발명은 이들 특정 세부사항의 일부 또는 전부 없이 실시될 수 있다. 다른 경우에, 본 발명을 불명확하게 하는 것을 피하기 위해 주지된 공정 동작은 상세히 설명되지 않았다. 본 발명은 특정 실시예와 관련하여 설명될 것이지만, 본 발명을 실시예로 제한하려는 의도가 아님을 이해할 것이다.

[0007] 도입

[0008] 미세 유체 기술은 유전자 공학 및 기타 응용을 위해 페이로드를 세포로 전달하는 것과 같은 생물학적 세포의 처리 및 조작을 위한 새로운 기회를 제공한다. 본 개시의 목적을 위해, "마이크로유체(microfluidic)" 기술은 1밀리미터 미만의 가장 작은 치수를 갖는 채널을 통해 유체를 통과시키는 공정으로 정의된다. 예를 들어, 장치는 1밀리미터 미만의 간격을 형성하는 하나 이상의 수축부(constriction)를 포함할 수 있다.

[0009] 미세유체 기술의 특정 예는 페이로드를 세포로 전달하기 위해 세포에 대한 기계적 작용을 포함하는 기계적 천공(mechanoporation)이다. 예를 들어, 세포는 좁은 갭(수축부라고도 함)을 통과한다. 갭은 예를 들어 하나의 벽에서 다른 벽을 향해 연장되는 릿지(ridge)에 의해 형성된다. 릿지(및 결과적으로 갭)는 특정 형상(예: 날카로운 릿지)을 가질 수 있다. 또한 세포는 특정 처리 조건(예: 높은 선형 유량)에서 흐를 수 있다. 이러한 구조 및 처리 조건의 다양한 조합은 빠른 세포 압축을 일으켜 일부 세포 체적 손실을 초래할 수 있다. 세포가 각각의 수축부를 통과하고 회복될 때, 세포는 페이로드를 포함하는 주변 배지를 흡수하여 원래 체적으로 돌아간다. 이와 같이, 체적 증가가 후속하는 체적 손실의 조합은 세포로의 매우 효율적인 페이로드 이동을 초래한다. 이 페이로드 이동은 예를 들어 페이로드가 농도 구배에 의해 세포막을 통해 구동되는 확산-기반 전달과 구별하기 위해 대류 전달이라고 할 수 있다. 그러나 확산-기반 전달은 시간이 오래 걸리고 작은 크기의 페이로드로 제한된다. 기계적 천공은 훨씬 더 빠른 이동을 제공하고 페이로드 크기의 영향을 덜 받는다.

[0010] 세포 압축은 각각 하나 이상의 릿지를 포함하는 흐름 채널에서 달성된다. 위에서 언급한 바와 같이, 적어도 이완 상태/비압축 상태의 세포에 대해 각각의 릿지는 갭 크기(G)가 세포 직경(D)보다 작은 갭을 형성한다. 갭 크기, 릿지 형상 및 선형 유량의 조합으로 세포 압축 및 체적 손실이 발생한다. 체적 변화가 있는 기계적 천공은 체적 변화를 기반으로 하지 않는 다른 미세유체 기술과 구별되어야 하며 그 중 하나는 위에서 간략하게 언급되었다. 예를 들어, 다른 미세 유체 기술(예: 멤브레인 전단)은 세포막의 다공성을 변경하여 확산 기반 페이로드 전달을 가능하게 한다. 보다 구체적으로, 멤브레인 전단은 급격한 압축 및 체적 변화를 포함하지 않는다. 대신, 세포는 세포막과 완전한 원주 접촉을 형성하는 테이퍼진 깔때기를 통과한다. 이 완전한 원주 접촉은 세포막의 많은 부분이 전단을 경험하도록 하여 세포 내부의 페이로드 확산을 위해 충분히 큰 구멍이 있는 멤브레인 천공

을 초래한다.

[0011] 미세 유체 기술의 하나의 양태는 작은 크기의 흐름 채널로, 낮은 레이놀즈 수(예: 1 미만)로 표현되는 흐름 조건을 초래한다. 이와 같이, 유체 점도는 이러한 흐름 조건의 지배적인 요소이다. 또한, 단일 채널의 전체 처리량이 제한된다. 예를 들어, 폭이 1㎜인 단일 채널의 체적 유량은 1ml/min 미만일 수 있다. 이 유량은 시간당 약 10^7세포의 처리 속도에 해당한다. 동시에, 산업용 애플리케이션은 시간당 10^9 또는 10^{10} 세포과 같이 훨씬 더 큰 처리 속도를 필요로 하므로, 과거에는 미세유체 기술의 채택이 크게 제한되었다.

[0012] 또한, 처리 속도는 가능한 모든 공정 및 재료 변동에도 불구하고 설정 값 또는 설정 값에 근접하게 유지되어야 한다. 예를 들어, 세포 배지에는 종종 원하지 않는 입자, 비정상 세포, 및 기타 구성요소가 포함되어 있어 마이크로 채널, 특히 채널 내 릿지에 의해 형성된 갭을 통과할 수 없다. 이러한 배지 구성요소는 일부 채널에 축적되고 채널을 통한 흐름을 차단하여 전체 디바이스의 처리 용량을 감소시킬 수 있다.

[0013] 채널의 처리 속도를 증가시키기 위해 다양한 접근법이 이용 가능하다. 예를 들어, 채널을 통해 흐르는 제공된 세포 배지의 세포 농도를 높일 수 있다. 그러나, 더 높은 세포 농도(예: 1천만 개 초과의 세포/mL)는 바람직하지 않은 세포 간 충돌을 유발할 수 있다. 이러한 세포 간 충돌은 세포를 손상시켜 세포 회복 및 생존력을 감소시킬 수 있다. 또한, 이러한 충돌로 인해 채널 막힘이 발생하여 처리 속도가 저하될 수 있다.

[0014] 또 다른 접근법은 채널을 가로지르는 압력 차이를 증가시켜 선형 유량을 증가시키는 것이다. 예를 들어, 1m/s의 선형 속도는 일부 채널에서 10^6Pa만큼 높은 차압을 필요로 할 수 있다. 이러한 높은 차압에는 복잡하고 값비싼 장비가 필요하다. 또한, 높은 유속은 세포에 손상을 줄 수 있다.

[0015] 처리 속도를 증가시키기 위한 또 다른 접근법은 다중 병렬 채널을 사용하는 것을 포함한다. 이 접근법은 선형 유량/차압, 세포 농도 및 기타 유사한 방법을 증가시키지 않고도 체적 유량을 비례적으로 증가한다. 그러나, 이러한 다수의 채널 접근 방식은 병렬로 작동하는 모든 채널에서 동일하거나 유사한 조건을 유지하기 위해 특별한 고려가 필요하다. 이 처리 조건 균일성을 유지하는 것은 어려울 수 있다. 예를 들어, 모든 채널은 배지의 유사한 선형 유량, 배지의 세포 농도, 배지의 페이로드 농도 등을 가져야 한다. 또한 이러한 조건은 여러 처리 실행/다른 배치에 걸쳐 유지되어야 한다.

[0016] 전술한 다양한 문제를 해결하는 생물학적 세포의 집단(population)으로의 기계적 천공 기반 고처리량 페이로드 전달을 위한 방법 및 시스템이 본원에 기술된다. 구체적으로, 세포 처리 장치는 일부 예에서 교체 가능 및/또는 폐기 가능할 수 있는 처리 조립체를 포함한다. 처리 조립체의 적어도 개별 구성요소는 예를 들어 처리 후에 용이하게 교체될 수 있으며, 이는 일부 경우에 채널의 부분적 막힘을 유발할 수 있다. 예를 들어, 압력 차이(주어진 체적 흐름에 대한)는 처리 조립체와 전체 처리 조립체에서 측정되거나, 이 압력 차이가 특정 임계값에 도달하거나 초과할 때 조립체의 일부 구성요소가 교체된다. 또한, 처리 조립체의 구성요소는 처리 조립체의 다른 구성, 예를 들어 다른 기계적 천공 특성을 형성하기 위해 교체될 수 있다. 마지막으로, 개별 구성요소는 예를 들어 사출 성형을 사용하여 제조하기 쉽다.

[0017] 세포 처리 장치 예

[0018] 도 1a 및 도 1b는 일부 예에 따른 세포 처리 장치(100)의 개략도(조립된 형태 및 분해도)이다. 세포 처리 장치(100)는 처리 조립체(110), 입구 구성요소(102), 및 스토퍼(104)를 포함한다. 처리 조립체(110)는 입구 구성요소(102)와 스토퍼(104) 사이에 배치된다. 보다 구체적으로, 각각의 입구 구성요소(102) 및 스토퍼(104)는 처리 조립체(110)에 대해 밀봉된다. 총괄적으로, 처리 조립체(110), 입구 구성요소(102), 및 스토퍼(104)는 세포 처리 장치(100)의 공동(107)을 규정하고 둘러싼다. 공동(107)은 또한 입구 개구로 지칭될 수 있다. 일부 예에서, 세포 처리 장치(100)는 또한 공동(107) 내부에 포지셔닝된 분배 구성요소(106)를 포함한다.

[0019] 도 1a 및 도 1b를 참조하면, 입구 구성요소(102)는 공동(107)에 대한 유체 접근을 제공하는 입구(103)를 포함한다. 세포 처리 장치(100)의 작동 동안, 세포의 집단을 포함하는 세포 배지는 입구(103)를 통해 공동(107)으로 전달된다. 분배 구성요소(106)는 세포 배지를 공동(107)의 다른 부분과 처리 조립체(110) 쪽으로 균일하게 분배한다.

[0020] 처리 조립체(110)는 세포 배지가 처리 조립체(110)를 통과하는 동안 각각의 채널에서 기계적 천공을 거치도록 하는 다수의 채널(139)을 포함한다. 일부 예에서, 처리 조립체(110)는 적어도 약 100개의 채널, 적어도 약 500개의 채널, 또는 심지어 적어도 약 1000개의 채널을 포함한다. 도 1a 및 도 1b의 예를 참조하면, 각각의 채널(139)은 세포 처리 장치(100)의 주축(101)으로부터 처리 조립체(110)를 통해 방사상으로 연장된다. 그러나, 다

른 예(예를 들어, 채널(139)이 서로 평행하게 연장하는 경우)도 범위 내에 있다.

[0021] 도 2a는 하부 투시도로 지칭될 수 있는 다른 각도로부터의 세포 처리 장치(100)의 또 다른 개략도이다. 이 예에서, 스토퍼(104)는 어떠한 출구도 포함하지 않는다. 대신에 출구가 인클로저에 제공될 수 있다(도 1a, 도 1b, 및 도 2a에는 도시되지 않음). 입구 및 출구의 다양한 예는 아래에 추가로 설명되어 있다.

[0022] 도 2b는 처리 조립체(110)를 형성하는 처리 구성요소(119)를 보여주는, 도 2a의 처리 조립체(110)의 확대도이다. 예를 들어, 처리 구성요소(119)은 세포 처리 장치(100)의 주축(101)을 따라(Z 방향으로) 함께 적층된다. 이 예에서, 주축(101)은 중심 축으로도 지칭될 수 있다. 구체적으로, 처리 구성요소(119)는 이러한 링의 중심을 통해 연장하는 주축(101)을 갖는 링으로 형상화된다.

[0023] 보다 구체적으로, 도 2b는 Z축을 따라 함께 적층된 처리 구성요소(111), 제 2 처리 구성요소(112), 및 제 3 처리 구성요소(113)를 도시한다. 처리 구성요소(119)는 임의의 개수의 처리 구성요소(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 그 초과)를 포함할 수 있다. 이 개수는 이하에서 추가로 설명되는 바와 같이 세포 처리 장치(100)의 원하는 처리 속도/처리 처리량에 의존한다. 더 많은 수의 처리 구성요소(119)는 또한 더 긴 기간 동안 세포 처리 장치(100)를 사용할 수 있게 한다는 점에 유의해야 한다. 구체적으로, 이러한 처리 구성요소(119)의 채널은 시간이 지남에 따라 막힐 수 있다. 더 많은 수의 처리 구성요소(119)는 더 많은 수의 채널에 대응하며, 이는 막히는 데 더 오래 걸린다(예를 들어, 감소된 용량의 세포 처리 장치(100)는 채널이 계속 막힐 때 계속 작동할 수 있음). 그러나, 처리 구성요소(119)의 수를 증가시키는 것은 각각의 채널에 대한 세포 배지의 균일한 분포에 대한 다양한 도전을 제시할 수 있다. 전술한 바와 같이, 각각의 채널은 실질적으로 동일한 방식으로, 예를 들어 동일한 유량, 압력, 배지 농도 등에서 세포를 처리할 필요가 있다.

[0024] 도 2c를 참조하면, 처리 구성요소(111)는 채널(139)을 포함한다. 각각의 처리 구성요소(111)는 임의 개수의 채널을 포함할 수 있다. 처리 구성요소의 수와 유사하게, 이 채널 수는 세포 처리 장치(100)의 원하는 처리 속도/처리량에 따라 달라진다. 따라서, 세포 처리 장치(100)의 전체 처리의 처리량은 각각의 채널의 처리량, 장치의 처리 구성요소 및 처리 구성요소의 수에 따라 달라진다(다음 공식으로 표시됨):

[0025] 장치 처리량 = 채널 처리량 x 구성요소당 채널 x 구성요소 수

[0026] 일부 예에서, 처리 구성요소(119) 각각은 예를 들어 프로세싱 일관성 및 상호 운용성을 보장하기 위해 동일한 디자인을 갖는다. 예를 들어, 처리 구성요소(119)는 소모품으로서 공급되고 세포 처리 장치(100)를 사용하기 전에 처리 구성요소(111)로 조립될 수 있다.

[0027] 일부 예에서, 각각의 처리 구성요소(119)는 예를 들어 사출 성형 및/또는 열 엠보싱을 사용하여 개별적으로 제조된다. 사출 성형 도구는 CNC 가공 및/또는 니켈 도금(예를 들어, 릿지(140)를 형성하는 데 사용되는 도구 부분)에 의해 형성될 수 있다. 처리 구성요소(119)의 다른 구성요소와 달리, 릿지(140)는 상당한 정밀도를 요구하는 많은 작은 특징부를 갖는다.

[0028] 이러한 처리 구성요소(119)를 적층하기 전에, 각각의 처리 구성요소(119)는 채널의 바닥에 포지셔닝하고 개구를 향해 연장하는 릿지(140)를 갖는 개방 채널을 포함한다. 일단 이 처리 구성요소(119)가 다른 처리 구성요소(119)와 적층되면, 채널은 폐쇄되고 릿지(140)는 이들 릿지(140) 각각과 갭을 형성하는 그의 다른 처리 구성요소(119)와 대면한다. 일부 예에서, 각각의 처리 구성요소(119)는 예를 들어, 도 2f에 개략적으로 도시된 바와 같이 모든 채널 벽을 포함한다. 예를 들어, 각각의 처리 구성요소(119)는 밀폐된 채널(130)을 형성하기 위해 함께 접합되는 두 부분으로 형성될 수 있다. 이러한 처리 구성요소(119)는 함께 적층되어 세포 처리 장치(100)를 형성할 수 있다. 일부 예에서, 각각 다수의 동봉된 채널을 포함하는 개별적으로 형성된 처리 구성요소(119)는 채널을 사용하여 채널 치수의 균일성을 향상시킬 수 있다. 채널(139)에 사용되는 재료는 사이클릭 올레핀 공중합체(COC), 사이클릭 올레핀 중합체(COP), 폴리메타크릴산 메틸(PMMA), 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET), 및 폴리스티렌(PS)과 같은 열가소성 플라스틱일 수 있다. 또한, 유리, 실리콘, 금속 등과 같은 비열가소성 재료가 사용될 수 있다.

[0029] 일부 예에서, 2개의 인접한 처리 구성요소(119)는 열 접합, 접착 접합, 용매 접합, 초음파 접합, 레이저 용접, 감압 접착제 및 자외선(UV) 접착제와 같은 상이한 방법을 사용하여 함께 접합된다. 또한, 일부 예에서, 2개의 인접한 처리 구성요소(119) 사이에 밀봉부(seal)가 형성되어 이들 구성요소 사이에서 세포 배지가 흐르는 것을 방지한다. 밀봉부는 구성요소 결합에 추가로 또는 또는 구성요소 결합 대신에 형성될 수 있다. 일부 예에서 밀봉부는 접합(bonding)에 의해 형성된다. 일부 예에서 밀봉부는 개스킷으로 형성된다. 밀봉부의 일 예가 도 2d 및 도 2e에 도시되어 있다. 구체적으로, 처리 구성요소(111)는 밀봉 채널(125)을 포함하는 반면, 제 2 처리 구

성요소(112)는 밀봉 돌출부(126)를 포함한다. 처리 구성요소(111)가 제 2 처리 구성요소(112)와 적층될 때, 밀봉 돌출부(126)가 밀봉 채널(125)에 삽입되어 밀봉부를 형성한다. 밀봉 돌출부(126) 및 밀봉 채널(125) 각각(또한 이들 구성요소에 의해 형성된 밀봉부)은 원주방향으로 폐쇄된다는 점에 유의해야 한다. 도 2b는 임의의 중간 구성요소 없이, 처리 구성요소(119)의 2개의 인접한 처리 구성요소가 서로 직접 인터페이싱(interfacing)하는 예를 도시한다.

[0030] 각각의 채널에 포지셔닝하는 기계적 천공 기능의 예

[0031] 도 2c를 참조하면, 각각의 채널(130)은 하나 이상의 릿지(140)를 포함한다. 이들 릿지(140)의 각각은 세포가 이 릿지에 의해 형성된 갭을 통과할 때 세포를 압축하도록 구성된다. 일부 예에서, 릿지(140)는 1개 세포 내지 100개 세포 또는 100개 초과의 세포과 같이 릿지 길이를 따라 분포된 다중 세포를 동시에 압축하도록 구성된다. 즉, 릿지의 길이가 릿지의 직경보다 훨씬 크기 때문에 여러 세포를 동일하게 압축될 수 있다. 이와 같이, 각각의 채널(130)의 릿지(140)의 수는 세포 처리 장치(100)를 통과하는 각각의 통과 동안 필요한 압축의 수에 따라 달라진다. 일부 예에서, 각각의 채널(130)의 릿지(140)의 수는 1 내지 50 또는, 더 구체적으로, 2 내지 20, 예컨대 5 내지 15이다. 일부 예에서, 각각의 채널(130)의 릿지의 수는 세포 처리 장치(100)의 모든 채널에 대해 동일하다. 일부 예에서, 각각의 채널(130)의 전체 길이는 약 0.05㎜ 내지 100㎜, 보다 구체적으로는, 약 1㎜ 내지 10㎜이다. 더 짧은 채널 길이는 원하는 유속을 생성하는 데 필요한 압력을 줄이는 데 유용한다. 일부 예에서, 릿지(140)는 채널 길이를 따라 균일하게 분포된다. 대안적으로, 릿지(140)는 예를 들어 세포가 릿지(140)와 상호작용하기 전에 세포 집속을 가능하게 하기 위해 채널 출구에 더 가깝게 군집될 수 있다. 일부 예에서, 릿지(140)는 예를 들어 릿지(140)와의 상호 작용 후에 세포가 더 긴 시간을 더 빠른 속도로 유체에 남아 있도록 세포가 채널 입구에 더 가깝게 군집된다. 일부 예에서 채널 입구 및/또는 채널 출구는 처리 구성요소(119)의 전방 및 후방 에지에 위치한다. 일부 예에서 채널 입구 및/또는 출구는 예를 들어 제조 공정으로 인해 각각의 채널(130)에 들어가는 먼지의 양을 줄이기 위해 처리 구성요소(119)의 채널 벽(132)을 통해 배열될 수 있다.

[0032] 추가로 도 2c에서, 각각의 채널(130)은 2개의 디바이더(120) 사이에 포지셔닝된다. 일부 예에서, 디바이더(120)의 폭은 1 마이크로미터 내지 100 마이크로미터, 또는 0.1 ㎜ 내지 0.5 ㎜, 또는 0.5 ㎜ 내지 10 ㎜이다. 또한, 각각의 채널(130)은 제 1 분할기 벽(divider wall; 121), 제 2 분할기 벽(122) 및 채널벽(132)에 의해 정의된다. 릿지(140)는 채널벽(132)으로부터 돌출하고 제 1 분할기 벽(121)과 제 2 분할기 벽(122) 사이에서 연장할 수 있다. 그러나, 릿지(140)의 높이는 제 1 분할기 벽(121) 및 제 2 분할기 벽(122)의 높이보다 작다. 일부 예에서, 제 1 분할기 벽(121)의 높이는 제 2 분할기 벽(122)의 높이와 동일하다. 일부 예에서, 디바이더(120)의 높이는 1마이크로미터 내지 50마이크로미터, 또는 20마이크로미터 내지 500마이크로미터, 또는 0.1밀리미터 내지 10밀리미터, 또는 10밀리미터 초과이다. Y 방향의 채널 폭은 압축 릿지(140)에 의해 동시에 처리되는 세포의 수를 정의한다. 더 넓은 채널을 사용하면 더 많은 양의 세포를 병렬로 압축할 수 있다. 그러나 더 넓은 채널은 릿지(140)에 의해 형성된 갭의 균일성에 영향을 미치는 (예를 들어, 채널 내의 내부 압력 하에서) 변형될 가능성이 더 크다. 반면에 좁은 채널은 막히기 쉽다. 일부 예에서, 채널 폭은 약 10마이크로미터 내지 약 1밀리미터, 보다 구체적으로 약 0.1밀리미터 내지 0.5밀리미터, 또는 약 0.4밀리미터 내지 0.8밀리미터이다. 일부 예에서, 채널 폭은 약 1밀리미터 내지 약 10밀리미터이거나 5밀리미터보다 더 넓다.

[0033] 도 2d는 이들 구성요소를 적층하기 전의 처리 구성요소(111) 및 제 2 처리 구성요소(112)의 측단면도를 예시한다. 처리 구성요소(111)는 디바이더(120)에 의해 형성되고 제 2 처리 구성요소(112)와 대향하는 제 1 표면(123)을 포함한다. 제 2 처리 구성요소(112)는 이 구성요소의 디바이더(120)로부터 멀리 대향하고 제 1 처리 구성요소(111)와 대면하는 제 2 표면(124)을 포함한다.

[0034] 도 2e는 이들 구성요소를 적층한 후/처리 조립체(110)를 형성한 후의 처리 구성요소(111) 및 제 2 처리 구성요소(112)의 측단면도를 도시한다. 이 단계에서, 처리 구성요소(111)의 체 1 표면(123)은 제 2 처리 구성요소(112)의 제 2 표면(124)와 접촉하여, 인접 채널(130)을 격리한다. 일부 예에서, 제 1 표면(123)은 제 2 표면(124)에 접착 및/또는 밀봉된다. 이러한 채널의 높이(Z 방향)는 분할기 벽(예: 도 2d에 도시된 제 1 분할기 벽(121))의 높이에 의해 정의된다. 릿지(140)가 분할기 벽보다 짧기 때문에, 처리 구성요소(111)의 릿지(140)는 제 2 처리 구성요소(112)의 제 2 표면(124)과 갭(141)을 형성한다. 이러한 세포가 각각의 갭(141)을 통과하고 각각의 셀에서 체적 변화를 유발할 때 이러한 갭(141)은 구체적으로 세포를 압축하도록 구성된다. 부가적인 갭 특징은 도 2f를 참조하여 지금부터 설명될 것이다.

[0035] 도 2f를 참조하면, 각각의 갭(141)은 "H"로 표시된 대응하는 높이로 식별된다. 갭 높이는 세포가 압축되어 갭

(141)을 통과하도록 선택된다. 즉, 갭 높이는 세포 크기보다 작다(H<D). 도 2f가 릿지(140)의 단면 프로파일이 직사각형인 예를 도시한다는 점에 유의해야 한다. 그러나, 프로필의 다른 모양(예: 원통형, 사다리꼴, 또는 삼각형)도 범위 내에 있다. 일부 실시예에서, 복수의 압축 표면은 직교할 수 있다.

[0036] 적어도 직사각형 릿지(140)의 또 다른 특징은 릿지 두께라고도 지칭될 수 있는 X 방향("L"로 식별됨)에서의 릿지 표면(142)의 길이이다. 일부 예에서, 릿지 표면 길이는 약 1마이크로미터 내지 100마이크론, 보다 구체적으로는 약 20마이크로미터 내지 50마이크로미터이다. 이 길이는, 선형 유량과 함께, 세포가 릿지에 의해 압축되는 기간을 정의한다. 일부 예에서, 릿지 표면(142)은 제 2 표면(124)에 평행하다. 즉, 갭(141)은 2개의 평행한 표면에 의해 정의된다. 이러한 평행 압축 표면은 전체 세포에 대해 균일한 압축을 허용한다. 또한, 압축 표면은 수렴 및/또는 발산할 수 있다. 세포 압축에 추가하여, 릿지(140)는 또한 세포 배지 내에서 유체역학적 혼합을 생성한다는 점에 유의해야 한다.

[0037] 도 2f를 참조하면, 갭(141)은 세포 크기, 필요한 압축, 및 기타 기계적 천공 특성에 기초하여 선택된다. 일부 예에서, 갭 높이(H)는 1마이크로미터 내지 20마이크로미터, 또는 10마이크로미터 내지 100마이크로미터, 또는 보다 구체적으로 3마이크로미터 내지 8마이크로미터이다. 또한, 갭 높이(H)는 세포의 평균 최대 단면 치수로 정의되는 세포 크기(D)와 관련하여 정의될 수도 있다. 보다 구체적으로 세포 크기(H/D)에 대한 갭 높이의 비율은 세포 압축을 정의한다. 일부 예에서, 이 H/D 비율은 25% 내지 75%, 보다 구체적으로 30% 내지 60%이다. 내부 채널 높이(IH)는 릿지 사이의 흐름 속도와 세포가 연속 압축 사이에 소요하는 시간을 정의한다. 일부 예에서, IH는 약 2마이크로미터 내지 100마이크로미터, 보다 구체적으로는 5마이크로미터 내지 10마이크로미터 또는 10마이크로미터 내지 15마이크로미터이다. 일부 예에서, IH는 약 10마이크로미터 내지 1㎜ 또는 보다 구체적으로 50마이크로미터 내지 100마이크로미터이다.

[0038] 갭 높이(H)는 동일한 채널 내의 모든 릿지(140)에 대해 동일할 수 있다. 대안적으로 그리고 도 2f를 참조하여, 갭 높이(H)는 상이한 릿지(140)에 대해 상이할 수 있다. 예를 들어, 갭 높이는 흐름의 방향을 따라 감소하여 세포가 세포 처리 장치(100)를 통해 흐를 때 세포가 더 높은 압축을 받게 한다. 일부 예에서, 더 큰 세포가 더 큰 간격으로 압축될 때, 이러한 세포는 평평한(팬케이크와 같은) 모양을 유지할 수 있으며 다시 흐름에서 제거되지 않고 더 작은 갭을 통과할 수 있다. 이 기능은 단계별 압축이라고 할 수 있다. 또한, 더 작은 갭은 존재하는 경우 더 작은 세포를 처리하기 시작할 수 있다(예: 다양한 모집단에서). 따라서, 채널을 따라 변화하는 갭 크기를 사용하면, 이종 세포의 집단에 대한 대류 세포내 전달을 향상시킬 수 있다. 또한 다양한 압축 갭을 가진 이러한 채널은 세포 크기 이질성의 영향을 줄임으로써 세포 정렬을 개선하는 데 사용할 수 있다.

[0039] 세포 내 전달은 릿지에 의해 형성된 갭을 통과하기 위해 세포가 체적을 감소시키는 비율인 세포 압축률에 의해 제어된다. 세포 압축률은 유량, 릿지 형상, 세포 크기에 대한 갭 높이의 비율, 릿지 폭, 릿지 각도, 및 압축 표면 코팅에 의해 결정될 수 있다. 또한 세포 압축률이 증가함에 따라 체적 손실(Vloss)이 증가하는 것으로 나타났다. 원하는 세포 압축률을 달성하기 위해 다양한 처리 및 디바이스 특성을 구체적으로 선택할 수 있다. 일부 예에서, 릿지(140)는 예를 들어 도 2g 및 도 2j에 개략적으로 도시된 바와 같이 각각의 채널에서 중심 흐름 축(109)에 대해 0도 내지 90도의 각도(α)로 배향된다. 보다 구체적으로, 릿지 각도(α)는 10도 내지 30도, 또는 30도 내지 90도, 보다 구체적으로 약 45도이다. 일부 예에서, 릿지(140)는 예를 들어 도 2g에 도시된 바와 같이 쉐브론을 형성한다. 대안적으로, 릿지(140)는 예를 들어 도 2h에 도시된 바와 같이 직선이다. 일부 예에서, 릿지(140)는 예를 들어 도 2i 및 도 2j에 도시된 바와 같이 만곡된다. 또한, 일부 예에서, 릿지(140)는 예를 들어 도 2g에 도시된 바와 같이 양 측벽을 연장할 수 있거나, 예를 들어 도 2h 내지 도 2j에 도시된 바와 같이 측벽 중 적어도 하나와 측벽 갭을 형성한다. 이 측벽 갭은 거터(gutter)로 지칭될 수 있고 비압축성 세포(예를 들어, 릿지(140)을 따라 측벽 갭 내로 밀려남)를 수용할 수 있어 채널 막힘의 위험을 감소시킬 수 있다.

[0040] 릿지(140)(도 2f에 도시됨)의 단면 형상이 세포 압축 프로파일을 정의한다는 점에 유의해야 한다. 일부 예에서, 형상은 직사각형(도 2f에 도시됨), 또는 사다리꼴, 또는 삼각형이다. 일부 예에서, 압축 갭(141)을 형성하는 릿지 표면(142)은 실질적으로 평평하거나(예를 들어, 제 2 표면(124)에 평행함) 기울어져 X-축을 따라 변하는 갭을 형성한다. 일부 예에서, 릿지 표면(142)은 거의 원통형이다.

[0041] 도 2f를 참조하면, 인접한 릿지(140) 사이의 채널 내의 공간 및 마지막 릿지 및 출구 이후의 공간은 복구 공간(145)으로 지칭될 수 있다. 2개의 인접한 릿지 사이의 복구 공간(145)의 길이(X 방향)는 릿지 간격(S)으로 지칭될 수 있다. 릿지 간격은 유량, 세포 특성, 이전 압축 수준 등에 따라 달라진다. 일부 예에서, 릿지 간격은 1마이크로미터 내지 100 마이크로미터 또는 50 마이크로미터 내지 10000 마이크로미터, 예컨대 200 마이크로미터 내지 500 마이크로미터이다. 각각의 복구 공간(145)의 체적 및 유량은 평균 회수 시간, 즉 세포가 다른 압축을

받기 전에 복구 공간(145)에서 소비하는 시간을 결정한다. 복구 시간이 증가하면 체적 증가(Vgain)가 발생하는 것으로 나타났다. 복구 공간(145)의 길이를 늘려 복구 시간을 늘릴 수 있다.

[0042] 처리 조립체 인클로저 예

[0043] 전술한 바와 같이, 처리 조립체(110)는 주축(101)을 따라 적층된 다수의 처리 구성요소(119)를 포함한다. 각각의 처리 구성요소(119)는 주축(101)에 수직인 방향으로 연장되고 세포 흐름을 위해 구성된 다수의 채널(139)을 포함한다. 처리 조립체(110)는 처리 조립체(110)를 환경으로부터 격리하고, 처리 조립체(110)에 대한 지지를 제공하고, 각각의 채널(139)로의 세포 배지의 균일한 흐름을 보장하는 다양한 인클로저 예에 둘러싸일 수 있다.

[0044] 도 3a는 서로 밀봉된 입구 구성요소(310)(입구(103) 포함) 및 출구 구성요소(320)(출구(105) 포함) 및 다수의 처리 구성요소(119)를 포함하는 둘러싸는 처리 조립체(110)를 포함하는 세포 처리 장치(100)의 일 예의 개략 분해도이다. 도 3b는 도 3a의 세포 처리 장치(100)의 개략적인 단면도이다. 구체적으로, 입구 구성요소(310) 및 출구 구성요소(320)는 처리 조립체(110)를 수용하는 내부 공동(330)을 정의한다. 내부 공동(330)의 형상은 세포 배지(일반적으로 Z-축을 따라 세포 처리 장치(100)를 통해 흐름)가 처리 조립체(110)의 각각의 채널(139)에 고르게 분배되는 것을 보장하도록 구체적으로 정의된다. 다수의 채널(139)이 각각의 처리 구성요소(119) 상에 포지셔닝되고 X-축을 따라 서로에 대해 오프셋된다는 점에 유의해야 한다. 또한, 다수의 처리 구성요소(119)가 Y-축을 따라 함께 적층되어 처리 조립체(110)를 형성한다. 이와 같이, 내부 공동(330)의 형상은 Y-축뿐만 아니라 X-축을 따라 균일한 세포 배지 분포를 제공하는 반면, 세포 배지는 예를 들어 각각의 채널(139)을 통해 동일한 흐름을 보장하기 위해 입구(103)에서 각각의 채널(139)로 전달된다. 유사하게, 내부 공동(330)의 형상은 Y-축뿐만 아니라 X-축을 따라 균일한 세포 배지 수집을 제공하는 반면 세포 배지는 각각의 채널(139)에서 빠져나와 출구(105)로 향한다(예를 들어, 전체 흐름에 대한 균일한 저항을 보장하기 위해). 세포 배지는 일반적으로 Z-축을 따라 흐른다는 점에 유의해야 한다. 내부 공동(330) 및 채널(139)의 추가 특징이 도 3c 내지 도 3f에 도시되어 입구 구성요소(310)를 예시한다. 입구 구성요소(310)와 출구 구성요소(320)는 예를 들어 도 3b에 도시된 바와 같이 대칭 설계를 가질 수 있다는 점에 유의해야 한다.

[0045] 도 3c는 도 3a의 세포 처리 장치(100)의 입구 구성요소(310)의 개략적인 평면도이다. 입구 구성요소(310)는 처리 조립체(110)를 지지하는 것으로 도시되어 있다. 예를 들어, 처리 조립체(110)는 세포 처리 장치(100)의 조립 동안 입구 구성요소(310)와 출구 구성요소(320)를 서로 부착하고 밀봉하기 전에 입구 구성요소(310)(또는 출구 구성요소(320))에 삽입될 수 있다. 도 3d는 도 3c의 입구 구성요소(310)의 일부의 확대된 평면도이고, 처리 구성요소(119)의 채널(139) 및 릿지(ridge)(140)를 도시한다. 상부 처리 구성요소(119) 만이 도 3c 및 3d에서 가시적인 반면, 임의의 개수의 처리 구성요소(119)가 Y-축을 따라 적층될 수 있다. 도 3e 및 도 3f는 도 3c의 입구 구성요소(310)의 개략적인 단면도이고, 일부 예에 따라, 내부 공동(330) 및 내부 공동(330) 내에 포지셔닝된 처리 구성요소(119)의 일부를 도시한다.

[0046] 도 4a는 입구 플레이트(430)와 출구 플레이트(440) 사이에 적층된 처리 구성요소(119)에 의해 형성된 세포 처리 장치(100)의 또 다른 예의 개략적인 사시도이다. 도 4b는 도 4a의 세포 처리 장치(100)의 개략적인 분해도이다. 이 예에서, 처리 조립체(110)는 8개의 처리 구성요소(119)에 의해 형성된다. 그러나, 임의의 수의 처리 구성요소(119)가 범위 내에 있다. 도 4c는 도 4a의 세포 처리 장치에 사용되는 처리 구성요소(119)의 평면 개략도이고, 입구 개구(410) 및 출구 개구(420)를 도시한다. 도 4c는 또한 입구 개구(410)와 출구 개구(420) 사이에서 연장되는 다수의 채널(139)을 도시한다. 이 예에서, 각각의 입구 개구(410) 및 출구 개구(420)는 주축(101)에 수직하게 (그리고 도 4c에서 X-Z 평면에 대해 평행한) 평면 내에 삼각형 경계를 갖는다. 일부 예에서 삼각형 경계 모양은 흐름에서 정체 영역이 형성되는 것을 방지한다.

[0047] 세포 처리 장치(100)의 작동 동안, 세포 배지는 입구 플레이트(430)를 통해 세포 처리 장치(100)로 들어가고 입구 플레이트(430)에 인접한 처리 구성요소(119)의 입구 개구(410)로 향한다. 모든 처리 구성요소(119)의 출구 개구(420)는 일치할 수 있고 입구 플레이트(430)와 출구 플레이트(440) 사이에서 세포 처리 장치(100)를 통과하는 연속적인 터널을 형성할 수 있다. 일부 예에서, 입구 개구(410)의 단면은 동일하고, 출구 개구(420)의 단면의 거울 이미지는 예를 들어 도 4c에 도시되어 있다.

[0048] 작동 예로 돌아가서, 일단 세포 배지가 입구 플레이트(430)에 인접한 처리 구성요소(119)의 입구 개구(410) 내에 있으면, 세포 배지의 일부는 이 처리 구성요소(119)의 채널(139)을 통해 출구 개구(420)로 흐른다. 나머지 세포 배지는 다른 처리 구성요소(119)의 입구 개구(410)로 향한다. 결국, 모든 세포 배지는 처리 구성요소(119)의 채널(139)을 통과하여 처리 구성요소(119)의 출구 개구(420)에 의해 형성된 터널로 들어간 다음 세포 처리 장치(100)로부터 제거된다.

[0049] 일부 예에서, 세포 처리 장치(100)는 몇 개의 실질적으로 동일한 세포 처리 구성요소(119)를 적층함으로써 조립된다. 처리 구성요소(119)의 입구 개구(410) 및 출구 개구(420)에 의해 형성된 터널은 세포 배지의 균일한 분배 및 수집을 제공하며, 이러한 터널은 또한 터널을 채우기 위해 상당한 양의 세포 배지가 필요하다. 이 세포 배지의 적어도 일부(또는 전부)를 터널에서 복구할 수 없다. 이와 같이, 터널은 세포 처리 장치(100) 내의 "무용 체적(dead volume)"을 나타낸다. 이 "무용 체적"은 이러한 터널로 연장하는 특수 돌출부에 의해 감소될 수 있다. 구체적으로, 이러한 외부 돌출부(예를 들어, 입구 플레이트(430) 및 출구 플레이트(440)의 일부로서 제공됨)는 처리 구성요소(119)가 동일하고 필요할 때(예를 들어, 처리 구성요소(119)의 채널(139)이 막힐 때) 교체되도록 허용한다. 이러한 돌출부 특징은 지금부터 도 4d 내지 도 4g를 참조하여 설명될 것이다.

[0050] 구체적으로, 도 4d는 입구 플레이트(430)와 출구 플레이트(440) 사이에 적층된 처리 구성요소(119)를 갖는 세포 처리 장치(100)의 개략적인 사시도이다. 도 4e는 도 4d의 세포 처리 장치(100)의 개략적인 단면도이다. 도 4f는 도 4a의 세포 처리 장치(100)의 분해 단면도이고, 일부 구성요소 및 특징의 추가 표현을 제공한다. 입구 플레이트(430)는 각각의 처리 구성요소(119)의 출구 개구(420) 내로 연장하고 다른 처리 구성요소(119)의 출구 개구에서 상이한 체적을 차지하는 입구 돌출부(432)를 포함한다. 구체적으로, 입구 돌출부(432)는 가장 가까운(인접한) 처리 구성요소(119)의 출구 개구(420)의 대부분의 체적 및 가장 멀리 있는 처리 구성요소(119)의 출구 개구(420)에서 최소 체적을 테이퍼링하고 차단한다. 이와 같이, 출구 개구(420)가 세포 배지(모든 처리 구성요소(119)로부터)의 최소 양, 즉 이러한 가장 가까운(인접한) 처리 구성요소(119)를 통하여 흐르는 세포 배지만을 운반하기 때문에, 차단하지 않은 체적은 가장 가까운(인접한) 처리 구성요소(119)에서 가장 크다. 다음 처리 구성요소(119)의 출구 개구(420)는 또한 가장 가까운(인접한) 처리 구성요소(119)로부터 수신되는 이러한 다음 처리 구성요소(119)를 통해 흐르는 세포 배지를 운반한다. 마지막으로, 가장 멀리 있는 처리 구성요소(119)의 출구 개구(420)는 모든 처리 구성요소(119)를 통과하는 모든 세포 배지를 운반하여, 가장 막히지 않은 체적을 필요로 한다. 유사한 방식으로 그리고 도 4g를 참조하여, 출구 플레이트(440)는 각각의 처리 구성요소(119)의 입구 개구(410) 내로 연장하고 상이한 처리 구성요소(119)의 출구 개구(420)에서 상이한 체적을 차지하는 출구 돌출부(442)를 포함한다. 각각의 입구 개구(410)를 통한 상이한 체적 유량의 동일한 원리가 입구쪽에 적용된다. 상이한 체적 유량(입구 및 출구 터널 내에 상이한 포지셔닝에서)과 이들 터널의 상이한 단면적(입구 돌출부(432) 및 출구 돌출부(442)에 의해 상이한 차단 체적에 의해 제공됨)의 이러한 매칭은 세포 처리 장치(100) 내에서 보다 균일한 선형 유량을 생성하고 지금부터 도 4h를 참조하여 설명될 것이다.

[0051] 세포 배지는 다양한 분배 경로를 사용하여 각각의 채널(139)로 공급된다. 이들 경로는 각각의 채널(139)을 통한 선형 유량이 실질적으로 동일하도록 특별히 설계된다. 이러한 유량 균일성은 모든 세포가 유사한 방식으로, 예를 들어, 동일한 기간 동안 동일한 압축률을 적용하여 처리되고 동일한 이완 시간을 허용한다. 이들 경로는 분배 구성요소(106), 처리 조립체(110) 및/또는 다른 구성요소와 같은 세포 처리 장치(100)의 다양한 구성요소에 의해 제공된다.

[0052] 도 4h는 일부 예에 따라 세포 처리 장치(100)의 일부의 측단면을 도시한다. 구체적으로, 도 4h는 분배 구성요소(106), 외벽(150), 및 분배 구성요소(106)와 외벽(150) 사이에 포지셔닝된 처리 조립체(110)를 도시한다. 분배 구성요소(106)와 처리 조립체(110) 사이의 공간은 처리 조립체(110) 내의 채널(139)에 세포 배지를 공급하는 데 사용된다. 외벽(150)과 처리 조립체(110) 사이의 공간은 채널(139)을 통과한 세포 배지를 제거하는 데 사용된다. 도 4h는 또한 세포 배지가 입구 구성요소(102)에 인접한 세포 처리 장치(100)의 상부에 있는 분배 구성요소(106)와 처리 조립체(110) 사이의 공간으로 전달되는 것을 도시한다. 세포 배지는 외벽(150)과 스토퍼(104)에 인접한 세포 처리 장치(100)의 바닥에 있는 처리 조립체(110) 사이의 공간으로부터 제거된다.

[0053] 도 4h의 단면은 입구 구성요소(102)와 스토퍼(104) 사이에 수직으로 적층된 6개의 채널(139)을 도시한다. 세포 배지가 분배 구성요소(106)와 처리 조립체(110) 사이의 공간에 진입 시 세포 배지는 채널(139)로 향하게 된다. 처리 구성요소(111)와 제 2 처리 구성요소(112)에 의해 형성된 채널은 제 1 채널로 지칭될 수 있는 반면, 제 2 처리 구성요소(112)와 제 3 처리 구성요소(113) 사이에 형성된 채널은 제 2 채널로 지칭될 수 있다. 세포 배지가 제 1 채널 내로의 진입 시, 제 1 채널을 지나 분배 구성요소(106)와 처리 조립체(110) 사이의 공간으로 이동하는 세포 배지의 체적 유량은 더 적다. 체적 유량의 추가 감소는 각각의 채널이 일부 세포 배지가 채널을 통해 흐르도록 허용하기 때문에 각각의 새로운 채널 이후에 나타난다. 분배 구성요소(106)와 처리 조립체(110) 사이의 공간 단면이 일정하게 유지되면, 세포 배지의 선형 유량은 체적 유량에 비례하여 떨어질 것이다. 도 4h에 도시된 폭 감소($W_1 > W_2 > W_3$)는 분배 구성요소(106)와 처리 조립체(110) 사이의 공간 내에서 세포 배지의 선형 유량을 실질적으로 일정하게 유지하도록 한다. 유사하지만 역 공정이 외벽(150)과 처리 조립체(110) 사이의 공간에서 발생한다. 상기 공간에서 체적 유량은 각각의 새로운 채널에서 추가 세포 배지가 수신됨에 따라 위에서 아

래로 증가한다. 따라서 이 공간의 폭은 위에서 아래로 증가한다($W'_1 < W'_2 < W'_3$). 전반적으로, 공급 채널의 단면적은 선형 흐름 속도가 세포 처리 장치(100)의 모든 부분에 걸쳐 균일하도록 채널 층 사이에서 변한다. 이것은 흐름에서 정체 구역의 형성을 방지할 수 있다.

[0054] 일부 예에서, 처리 구성요소 중 하나 이상은 분배 및/또는 수집 경로를 포함한다. 이러한 경로는 압축 릿지를 포함하는 처리 채널과 구별되어야 한다. 도 5a는 나무형 구조로 배열된 분배 경로(160)의 예를 도시한다. 각각의 분배 경로 채널은 각각의 분기 수준에서 두 개의 동일한 하위 경로로 분기되어 각 분기에 대해 동일한 흐름 조건을 제공한다(예: 이러한 경로의 각각의 분기에서 특정 직경 사용). 이러한 하위 경로는 분기 경로라고도 할 수 있다. 이러한 분기 구조는 각각의 채널(139)이 동일한 선형 유량을 갖도록 보장한다. 또한, 모든 채널(139)의 단면이 동일하면, 체적 유량도 동일한다. 도 5a는 양방향 분할을 예시하지만, 당업자는 분할이 임의의 수의 하위 경로(2, 3, 4 등)를 포함한다는 것을 이해할 것이다. 또한, 도 5a는 2개 레벨의 분할을 도시하며, 당업자는 분할이 이러한 분할 레벨(2개, 3개, 4개 등) 중 임의의 수를 포함한다는 것을 이해할 것이다.

[0055] 전반적으로, 구성은 도 5a에 도시되고 기타 유사한 구성을 사용하여 제품 품질 및 일관성을 유지하는 데 필요한 동일한 양의 배지, 시약 및 세포가 모든 처리 채널에 공급되도록 할 수 있다. 분배 및 수집 채널에서 유사한 흐름 속도를 유지하기 위해, 총 채널 단면적(즉, 각각의 분기 수준에서 채널 단면적의 합)을 각각의 분기 수준(분배 및 수집)에서 일정하게 유지할 수 있다. A_{total} = N*A, 여기서 A=H*W이고 N은 채널 수가 되도록 한다. 채널이 지나치게 넓을 때, 벽 처짐과 같은 제조 제약으로 인해 W/H가 20을 초과하지 않도록 채널 치수를 설정할 수 있다. 병렬 마이크로채널의 수는 제조 공정, 분배 및 수집 채널 네트워크가 있는 마이크로채널 레이아웃의 풋프린트, 유체 흐름을 방지하거나 변경하는 마이크로채널의 기포 형성 및 공급 채널의 단면 치수에 의해 제한될 수 있다. 유사하게 분기 채널(branching channel) 구조는 출구에서 배지 및 처리된 세포를 수집하는 데 사용될 수 있다. 출구 섹션의 이러한 배열은 각각의 처리 채널(139)에 걸쳐 유사한 흐름 저항을 보장하기 위해 사용될 수 있다.

[0056] 도 5b는 처리 구성요소, 보다 구체적으로는 처리 구성요소(111)와 제 3 처리 구성요소(113) 사이에 적층된 제 2 처리 구성요소(112)에 제공되는 분배 경로(160)의 다른 예를 도시한다. 이 예에서, 분배 경로(160)가 두 개의 채널, 처리 구성요소(111) 및 제 2 처리 구성요소(112)에 의해 형성되는 채널(130) 및 또한 제 2 처리 구성요소(112) 및 제 3 처리 구성요소(113)에 의해 형성되는 채널(130)로 유체 소통된다. 이와 같이, 분배 경로(160)는 다른 모든 처리 구성요소에 제공될 수 있다. 도 5c는 분배 경로(160)가 각각의 처리 구성요소에 제공되는 또 다른 구성요소를 도시한다.

[0057] 분배 경로(160)는 도 5b 및 도 5c에 도시되어 있고 시약을 보다 효율적인 용도로 사용될 수 있다(예: 필요한 값비싼 시약의 양을 줄임). 이러한 예에서, 시약은 적어도 처리 조립체(110)의 외부 사전 혼합에서, 세포를 포함하는 배지와 사전 혼합 없이 분배 경로(160)를 사용하여 처리 채널(130)로 직접 공급될 수 있다. 이 접근법은 시약이 불안정하고 세포 배지에서 분해될 때에도 사용될 수 있다. 일부 예에서, 시약의 유량은 세포 배지의 유량보다 적어도 약 10, 100, 또는 심지어 1000배 더 낮다. 이러한 예에서, 분배 경로(160)는 처리 채널(130)에 비해 훨씬 더 작은 단면적을 가질 수 있다. 또한, 분배 경로(160)의 압력은 분배 경로(160)로 세포 배지의 역류를 방지하기 위해 처리 채널(130)의 압력과 일치하거나 초과한다.

[0058] 처리 구성요소(119) 내의 처리 채널(130)의 배열은 처리 구성요소(119) 및 전체 처리 조립체(110)의 형상에 의존할 수 있다. 예를 들어, 도 2a는 둥근 처리 구성요소(119)를 도시한다. 이 예에서, 처리 채널(130)은 예를 들어 세포 처리 장치(100)의 주축(101)으로부터 방사상으로 연장한다. 처리 구성요소가 직사각형일 때, 처리 채널(130)은 서로 평행하게 연장될 수 있다. 원형 층을 사용하면 개별 층 사이에 배치된 링 모양의 고무 개스킷을 사용하여 누출을 방지할 수 있는 단순한 스택 설계의 이점이 있다. 그에 반하여, 직사각형 모양의 층을 사용하면 누출되기 쉬운 조립체 모서리의 유체 리드를 방지하기 위해 개스킷을 사용해야 할 수 있다.

[0059] 일부 예에서, 릿지(140)를 포함하는 처리 구성요소(119)는 릿지가 없는 시약 전달 구성요소와 교대된다. 이러한 예에서, 처리 채널(130)은 전체적으로 처리 구성요소(119)에 의해 또는 처리 구성요소(119)를 시약 전달 구성요소와 적층함으로써 형성될 수 있다.

[0060] 채널 설계는 기둥, 릿지, 채널 수축부와 같은 배지와 시약의 혼합을 향상시키는 구조적 요소를 포함할 수 있다. 자기 비드, 자기 필라멘트 및 음향 구동 필라멘트와 같은 작동식 혼합 요소가 포함될 수 있다. 혼합은 배지의 균일성을 보장한다.

[0061] 일부 예에서, 장치는 병렬로 배열된 복수의 세포 처리 장치(100)를 포함할 수 있다. 여러 병렬 디바이스를 동시

에 사용하는 것은 장치의 전체 유량에 대한 요구 사항에 의해 제한될 수 있다. 일부 예에서, 흐름은 다른 장치에 순차적으로 공급된다. 상당한 막힘이 검출되면 흐름이 다음 디바이스로 향하여 유량을 감소시킨다. 일부 예에서, 상기 흐름은 상이한 디바이스로 순차적으로 공급된다. 하나의 디바이스에서 다른 디바이스로 전환되는 흐름은 공급 채널 내의 유량을 모니터링하여 제어된다. 일부 예에서, 복수의 세포 처리 장치(100)가 직렬로 연결되어 다단계 기계적 천공을 제공한다. 일부 예에서, 다수의 세포 처리 장치(100)의 직렬 연결은 전달 효율을 향상시키거나 상이한 페이로드를 세포의 집단으로 순차적으로 전달하기 위해 구현된다.

[0062] 필터 및 분리 통합 예

[0063] 일부 예에서, 세포 처리 장치(100)는 기계적 천공 외에 추가 기능을 수행하도록 구성된다. 또한 이러한 추가 기능 중 하나는 기계적 천공이 수행되는 동일한 처리 조립체에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 처리 구성요소는 여과 및 세포 분리를 수행하도록 구성될 수 있다.

[0064] 도 6a는 처리 조립체(110)를 포함하는 세포 처리 장치(100)의 개략도이며, 처리 조립체는 차례로 주 필터(510), 기계적 천공기(mechanoporator; 520) 및 분리기(530)를 포함한다. 주 필터(510), 기계적 천공기(520), 및 분리기(530) 각각은 하나 이상의 처리 구성요소에 의해 형성된다. 그러나, 이들 처리 구성요소의 구성은 도 6b 및 도 6c를 참조하여 아래에서 추가로 설명되는 바와 같이 주 필터(510), 기계적 천공기(520), 및 분리기(530) 각각에 대해 상이하다. 도 6a는 또한 세포 처리 장치(100)의 추가 구성요소로서 사전-필터(502) 및 혼합기(504)를 도시한다. 이들 구성요소는 처리 조립체(110)와 별개일 수 있다.

[0065] 세포는 초기에 사전-필터(502)로 전달된다. 사전-필터의 목적은 평균 세포 크기보다 상당히 크고 공정 마이크로채널의 막힘을 초래할 수 있는 임의의 합성 및 생물학적 입자를 (배지로부터) 제거하는 것이다. 사전-필터의 일부 예는 평균 세포 크기에 필적하는 간격을 갖는 포스트 어레이, 처리 채널의 갭과 유사한 갭을 형성하는 교차 채널 릿지를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0066] 그런 다음 사전 여과된 세포는 사전 필터(502)에서 혼합기(504)로 전달된다. 일부 예에서, 배지(예: 액체 베이스) 및/또는 페이로드도 혼합기(504)로 전달된다. 혼합기(504)는 세포를 배지 및 페이로드와 조합하여 세포 배지를 형성한다. 이어서 세포 배지는 처리 조립체(110)로 전달된다. 보다 구체적으로, 세포 배지는 먼저 세포가 압축성에 기초하여 여과되는 주 필터(510)로 전달된다. 일부 예에서, 세포는 주 필터(510) 다음에 혼합기(504)를 사용하여 페이로드와 혼합된다. 주 필터(510)를 통과한 세포는 이어서 기계적 천공기(520)로 전달된다. 기계적 천공기의 기능은 위에 설명되어 있다. 처리된 전지는 그 다음 기계적 천공기(520)로부터 분리기(530)로 이동된다. 이들 각각의 구성요소는 이제 보다 상세히 설명될 것이다.

[0067] 기계적 천공기(520)와 유사하게, 주 필터(510)는 세포 처리 장치(100)의 주축(101)을 따라 함께 적층되는 처리 구성요소로 형성된다. 주 필터(510)의 처리 구성요소는 기계적 천공기(520)의 처리 구성요소와 함께 적층될 수 있다. 그러나, 주 필터(510)의 처리 구성요소는 도 6b 및 도 6c를 참조하여 아래에서 더 설명되는 바와 같이 기계적 천공기(520)의 처리 구성요소와 상이하다. 주 필터(510)는 비정상 세포 및 크기 또는 기계적 특성으로 인해 기계적 천공기(520)의 갭을 통과할 수 없고 기계적 천공기(520)의 처리 채널에 달라붙어 기계적 천공기(520)의 막힘을 유발할 수 있는 다른 입자를 포획하도록 구성된다.

[0068] 일부 예에서, 주 필터(510)를 통과하는 세포 배지의 선형 유량은 기계화기(520)를 통과하는 선형 유량보다 작다(예를 들어, 적어도 약 2배 미만, 적어도 약 5배 미만, 또는 심지어 약 10배 미만). 주 필터(510)를 통한 더 낮은 유량은 세포가 주 필터(510)에서 포획된 입자 및 비압축성 세포 근처를 통과할 때 세포의 손상을 방지하는 데 사용된다. 일부 예에서, 선형 유량의 차이는 예를 들어 도 6b에 개략적으로 도시된 바와 같이 기계적 천공기(520)에서보다 주 필터(510)에서 (및 대응하는 채널) 더 많은 수의 처리 구성요소를 사용하여 달성된다. 도 6b는 주 필터(510) 및 기계적 천공기(520)에 의해 형성된 처리 조립체(110)를 포함하는 세포 처리 장치(100)를 도시한다. 주 필터(510) 내의 처리 구성요소의 수는 기계적 천공기(520)에서보다 더 많고 예를 들어, 적어도 약 2배, 적어도 약 5배, 또는 심지어 약 10배 더 크다. 주 필터(510) 및 기계적 천공기(520)의 각각의 처리 구성요소가 동일한 수의 채널을 갖고 이들 채널이 동일한 평균 단면적을 갖는다고 가정하면, 주 필터(510)의 각각의 채널을 통과하는 선형 유량과 각각의 채널을 통과하는 선형 유량의 비율은 기계적 천공기(520)에서의 처리 성분의 수에 대한 주 필터(510)의 처리 구성요소의 수의 비에 반비례한다. 이와 같이, 주 필터(510)의 다수의 처리 구성요소, 기계적 천공기(520), 및 처리 조립체(110)의 다른 하위 조립체는 이들 하위 조립체 각각을 통한 선형 유량을 제어하는 데 사용될 수 있다. 이러한 하위 조립체 각각을 통과하는 체적 유량은 동일하다는 점에 유의해야 한다. 전반적으로, 주 필터(510), 기계적 천공기(520) 및 기타 하위-조립체는 동일한 처리 조립체(110)에 통합될 수 있다. 대안적으로, 이들 하위-조립체는 독립형 구성요소일 수 있다.

[0069] 도 6a를 참조하면, 기계적 천공기(520)를 통과한 후, 세포 배지는 처리된 세포를 분리하고 나머지 세포 배지(예를 들어, 배지 및 나머지 페이로드)로부터 분리하는 분리기(530)에 공급될 수 있다. 이러한 배지 및 나머지 페이로드는 재활용될 수 있으며(예를 들어, 혼합기(504)에 다시 공급됨) 여기서 이러한 구성요소는 새로운 세포, 추가 페이로드, 및/또는 추가 배지와 조합된다(예를 들어, 처리 조립체에 공급되는 세포 배지의 원하는 구성을 달성하기 위해). 새로운 시약의 양은 분리기(530)의 분리 효율에 기초하여 정의될 수 있다.

[0070] 도 6c를 참조하면, 일부 예에서 분리기(530)는 채널의 한 측면, 예를 들어 제 1 분할기 벽(121),을 따라 세포를 집중시키는 대각선 릿지(140)를 포함한다. 릿지(140)의 단부와 제 1 분할기 벽(121) 사이의 간격은 측벽 갭(143)(또는 "거터(gutter)")으로 지칭될 수 있다. 세포가 채널을 통해 흐르고 릿지(140)와 만나면, 릿지(140)는 세포를 측벽 갭(143)으로 향하게 하면서 나머지 배지(나머지 페이로드 포함)가 릿지(140)와 채널의 다른 벽 사이의 분리 갭을 통해 흐르도록 한다. 분리 갭은 도 2f를 참조하여 전술한 갭(141)과 유사하고 세포를 압축하는 데 사용된다. 분리기(530)는 또한 측벽 갭(143)과 정렬되고 분리기(530)로부터 공정 세포를 제거하는 데 사용되는 제 1 출구(146)를 포함한다. 또한, 분리기(530)는 (처리된 세포로부터 분리된) 나머지 배지를 제거하기 위한 제 2 출구(147)를 포함한다. 전술한 바와 같이, 이 배지는 다시 믹서(504)로 반환될 수 있다.

[0071] 일부 예에서, 세포 처리 장치(100)는 압력, 온도, 산소 센서와 같은 공정 제어용 센서를 포함한다. 예를 들어, 압력 센서는 (처리 채널 이전에) 입구와 (처리 채널 이후에) 출구에 포지셔닝되어 처리 채널을 가로지르는 압력 강하, 보다 구체적으로는 주 필터(510) 및/또는 기계적 천공기(520)를 가로질러 압력 강하를 결정한다. 모니터링 차압을 사용하여 막힘을 판단할 수 있다. 일부 예에서, 화학 센서는 세포 상태를 제어하는 데 사용된다. 유량 센서를 사용하여 유량을 제어할 수 있다. 센서의 신호는 다양한 디바이스(예: 펌프, 세포 배지 공급 등)의 작동을 제어하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 압력 및 유량 데이터를 사용하여 여과 요소의 기능을 제어할 수 있다. 여과 요소가 상당한 양의 입자와 비정상적인 세포를 가두는 경우 감소된 유량 또는 증가된 압력을 사용하여 처리를 중단하고 여과 요소를 교체하거나 세척할 수 있다.

[0072] 도 7a는 세포 처리 장치(100)를 포함하는 처리 시스템(190)의 또 다른 예의 개략도이다. 세포 처리 장치(100)는 입구(103) 및 출구(105)를 포함한다. 입구(103)는 멸균 백과 같은 세포 배지 소스(source; 191)에 연결하기 위해 사용된다. 출구(105)는 멸균 백과 같은 세포 배지 수신기(192)에 연결하기 위해 사용된다. 도 7a에서 구체적으로 식별되지는 않았지만, 처리 시스템(190)은 또한 다양한 밸브, 커넥터 등을 포함할 수 있다.

[0073] 도 7b 및 도 7c를 참조하면, 세포 처리 장치(100)는 수집기 공동(collector cavity; 712) 및 수집기 포트(collector port; 720)를 포함하는 세포 배지 수집기(710)를 포함한다. 처리 시스템(190)의 작동 동안, 수집기 공동(712)은 먼저 (예를 들어, 세포 배지 소스(191)로부터의) 세포 배지로 채워진다. 예를 들어, 감소된 압력(예를 들어, 1 Pa 내지 1 kPa)은 수집기 포트(720)에 유체적으로 결합(coupling)된 디바이스(예를 들어, 진공 펌프)를 사용하여 수집기 공동(712)에서 생성될 수 있다. 이러한 감소된 압력은 세포 배지가 수집기 포트(72)를 채우도록 한다. 이러한 공동-충전 작업 동안, 출구(105)를 통한 흐름이 차단된다(예를 들어, 유출 밸브를 사용하여)는 점에 유의해야 한다. 일단 수집기 공동(712)이 채워지면, 입구(103)를 통한 흐름은 (예를 들어, 유입 밸브를 사용하여) 차단되는 반면, 흐름-관통 출구(105)는 활성화된다. 수집기 공동(712)은 수집기 포트(720)에 유체적으로 결합된 동일하거나 상이한 디바이스를 사용하여 가압될 수 있다(예를 들어, 10^5Pa 내지 10^6Pa 사이). 이 압력은 세포 배지가 처리 구성요소(119)를 통해 또는 보다 구체적으로 처리 구성요소(119)의 채널(139)을 통해 흐르도록 한다.

[0074] 도 7c를 참조하면, 출구(105)는 각각의 다수의 채널(139)에 유체적으로 결합된다. 수집기 공동(712)은 수집기 포트(720), 입구(103), 및 각각의 다수의 채널(139)과 유체적으로 결합된다. 수집기 포트(720)는 기체 흐름 소스에 대한 연결을 위해 사용될 수 있다. 이 예에서, 입구(103)는 수집기 포트(720)보다 처리 조립체(110)에 더 가깝게 포지셔닝된다. 이러한 접근법은 상부 충전과 비교하여 세포 배지에 기계적 응력을 덜 가한다(더 완만한 충전). 또한 바닥 충전은 거품 발생이 적다. 일부 예에서, 상부-충전 디바이스에는 세포 배지(액체)가 수집기 공동에서 떨어지거나 튀는 것을 방지하기 위해 액체 가이드 기능이 구비되어 있다.

[0075] 도 7d 및 도 7e뿐만 아니라 도 8a 및 도 8b는 세포 처리 장치(100)의 추가 예의 개략도이며, 입구(103)는 처리 조립체(110)보다 수집기 포트(720)에 더 가깝게 포지셔닝된다. 충전 동안, 일부 기포가 세포 처리 장치(100)에 도입될 수 있음에 유의해야 한다. 상부 충전 방식은 상단에서 공기를 방출하여 기포 형성을 최소화한다. 액체가 바닥에서 채워지고 처음에 액체 내부에 약간의 공기가 있는 경우, 공기가 빠져나가기 위해 액체를 통과해야 하므로 기포가 발생하고 액체 레벨 센서를 혼동시킬 수 있다. 상부 충전 접근 방식은 기포 형성을 방지하는 데 도움이 된다(예: 공기가 상부에서 빠져나가 기포 포획을 방지한다).

[0076] 도 7e를 참조하면, 일부 예에서, 세포 배지 수집기(710)는 수집기 공동(712) 내의 세포 배지의 하나 이상의 레벨을 측정하기 위한 하나 이상의 레벨 센서(714)를 더 포함한다. 레벨 센서(714)의 일부 예는 커패시턴스 센서, 초음파 센서, 및 자기 센서를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 자기 센서를 사용하는 경우, 자석을 구비한 플로터가 공동에 포지셔닝될 수 있다. 플로터는 세포 배지의 레벨에 따라 위치를 변경한다.

[0077] 작동 방법 예

[0078] 도 9는 일부 예에 따라 세포 처리 장치(100)를 사용하여 세포를 처리하는 기계식 천공 방법(900)에 대응하는 공정 흐름도이다. 세포 처리 장치(100)의 다양한 예가 위에서 설명되었다.

[0079] 기계적 천공 방법(900)은 세포 처리 장치(100)의 입구(103)를 통해 세포를 포함하는 세포 배지를 흐르게 하는 단계를 포함한다(블록 910). 일부 예에서, 세포 배지는 세포 중력 침강을 방지하기 위해 세포 배지 소스(191)에서 교반된다. 이러한 교반은 세포 배지 소스(191)에서 일시적 또는 연속적인 배지 운동을 일으키는 기계적 또는 자기 교반기에 의해 달성될 수 있다.

[0080] 기계적 천공 방법(900)은 또한 세포 처리 장치(100)의 주축(101)을 따라 적층된 각각의 처리 구성요소(119)의 다수의 채널(139) 중에서 세포 처리 장치(100) 내의 세포 배지를 분배하는 단계를 포함한다(블록 920).

[0081] 기계적 천공 방법(900)은 다수의 채널(139)을 통해 세포 배지를 흐르게 하는 단계(블록 930)를 더 포함한다. 각각의 채널(139)은 하나 이상의 릿지(140)를 포함한다. 갭(141)이 세포 배지의 세포 직경보다 작도록 각각의 릿지(140)는 처리 구성요소(119) 중 인접한 것과 갭(141)을 형성한다. 다수의 채널(139)을 통해 세포 배지를 흐르게 하면 세포가 예를 들어 도 2f를 참조하여 위에서 설명한 바와 같이 갭(141)을 통과하는 동안 세포가 압축된다.

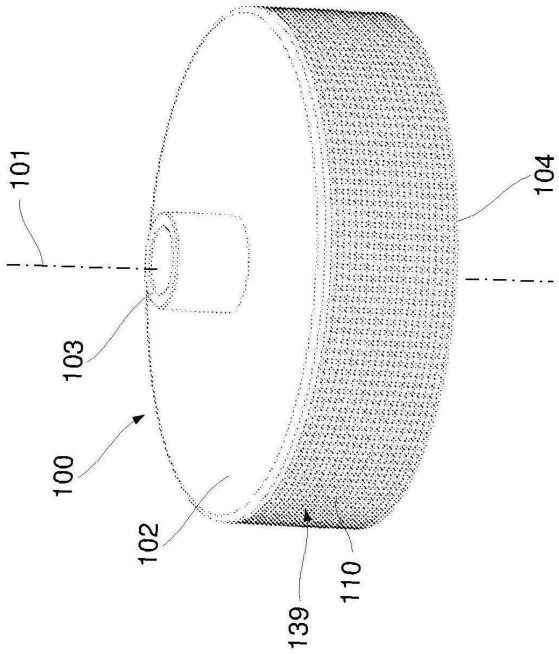
[0082] 또한, 다수의 채널(139)을 통해 세포 배지를 흐르게 하는 단계는 세포 배지의 일부가 다수의 채널(139) 각각에 진입 시 동일한 압력을 경험하는 동안 수행된다. 이러한 동일한 가압 특징은 공기 펌프 또는 다른 압력 소스에 의해 달성된다.

[0083] 결론

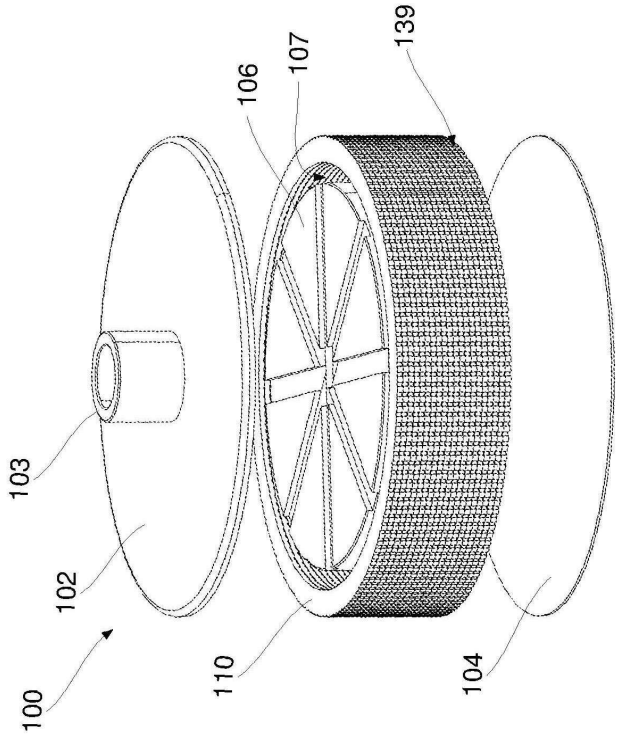
[0084] 전술한 개념은 명확한 이해를 위해 어느 정도 상세하게 설명되었지만, 첨부된 특허청구범위 내에서 특정 변경 및 수정이 실시될 수 있음이 명백할 것이다. 공정, 시스템, 및 장치를 구현하는 많은 대안적 방법이 있다는 점에 유의해야 한다. 따라서, 본 실시예는 예시적인 것으로 간주되어야 하며 제한적이지 않다.

도면

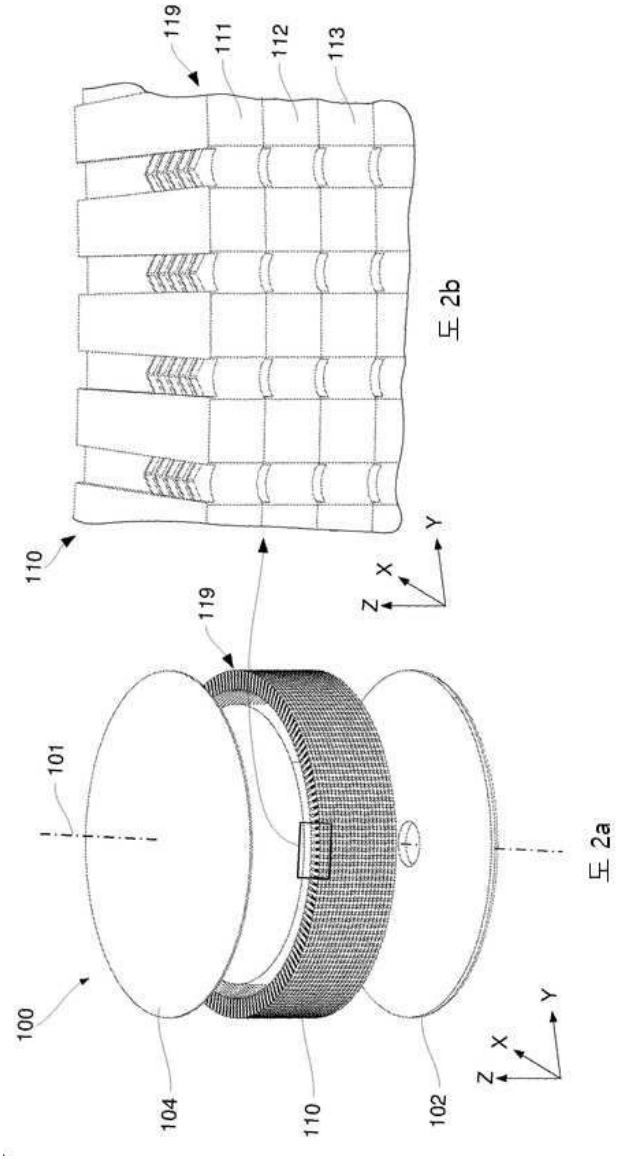
도면1a



도면1b



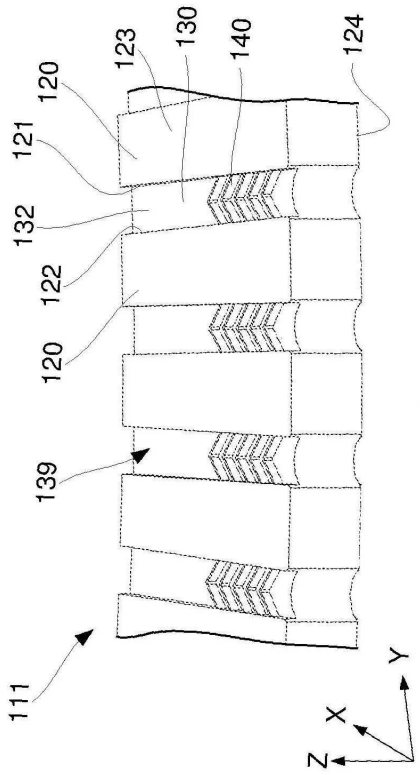
도면2ab



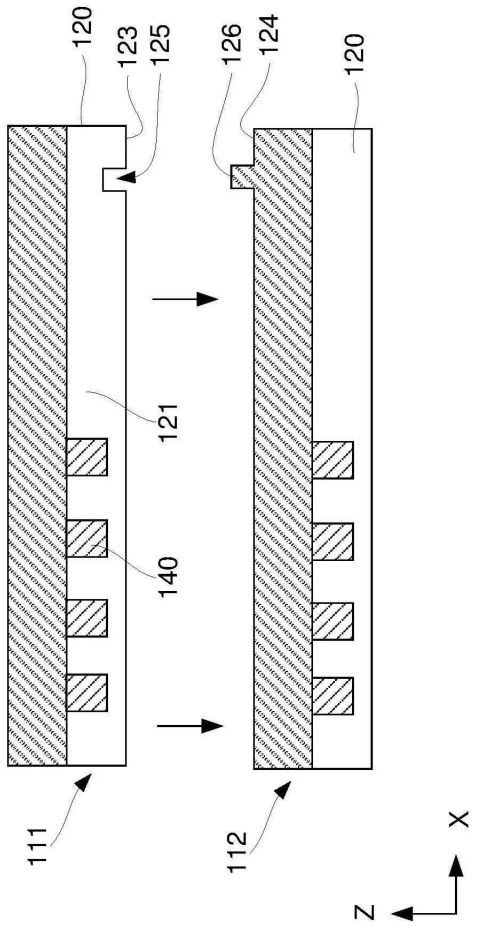
도 2b

도 2a

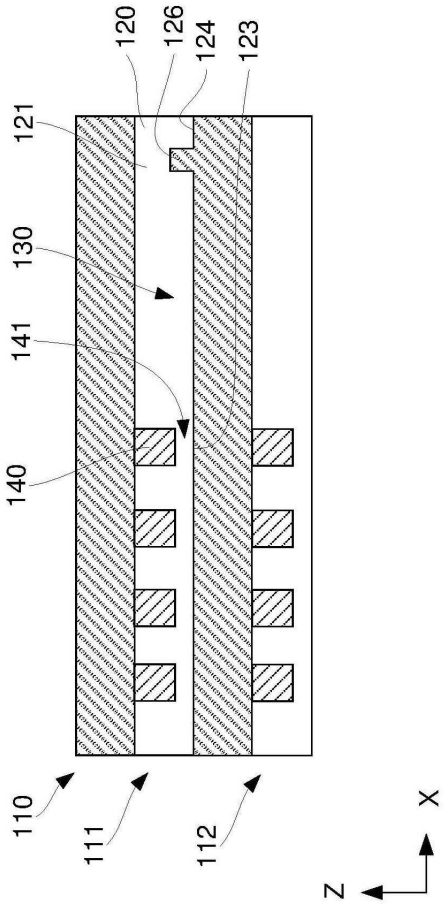
도면2c



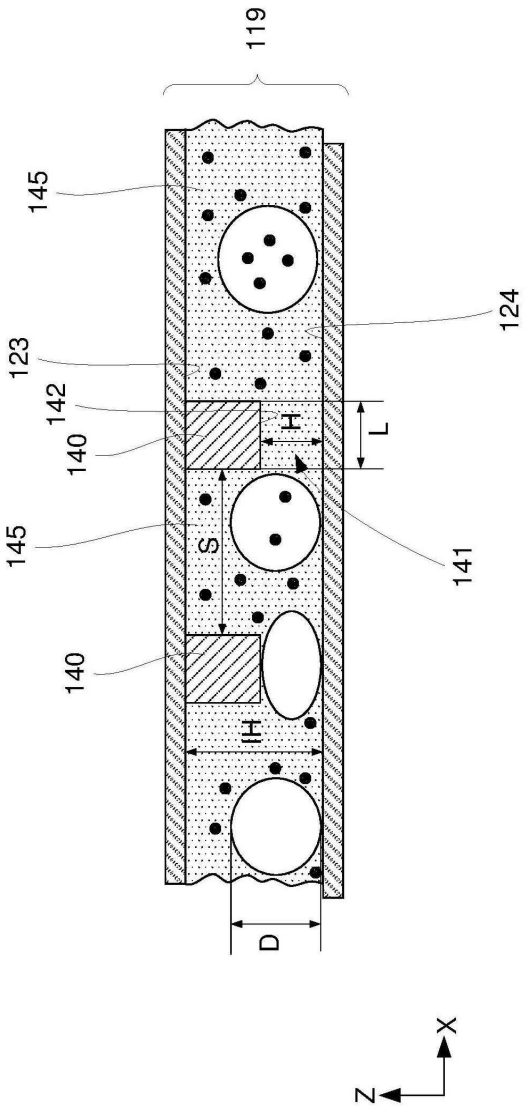
도면2d



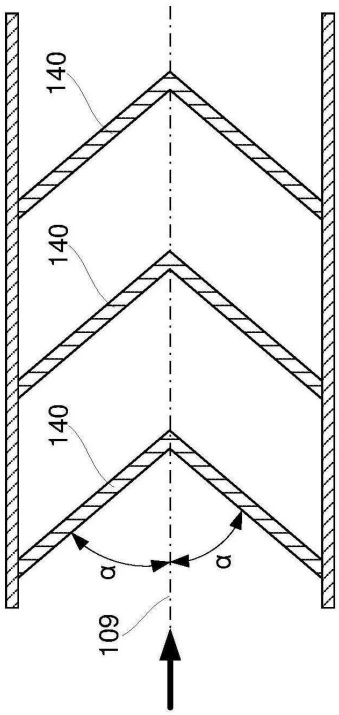
도면2e



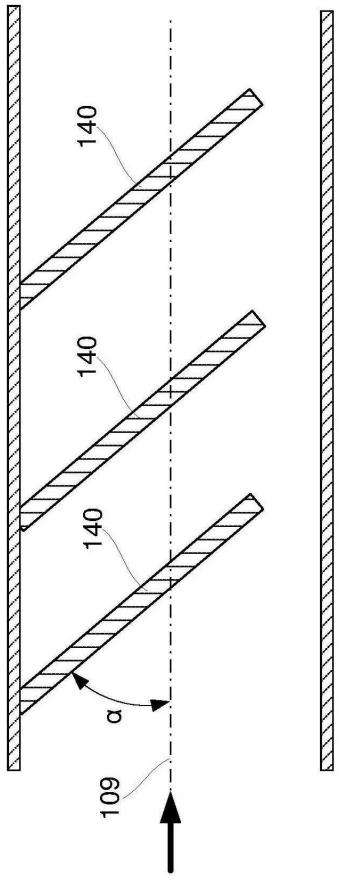
도면2f



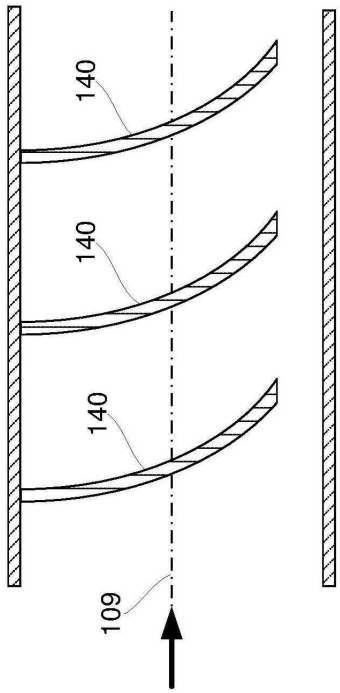
도면2g



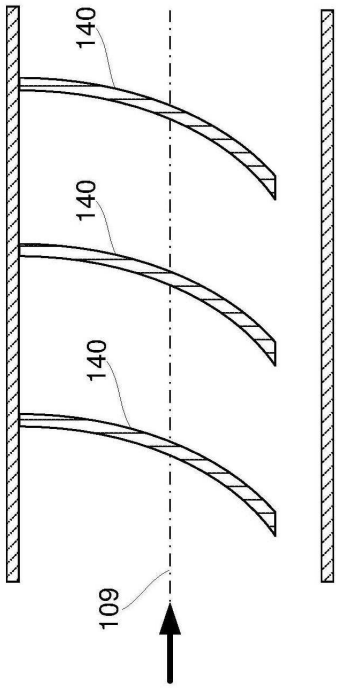
도면2h



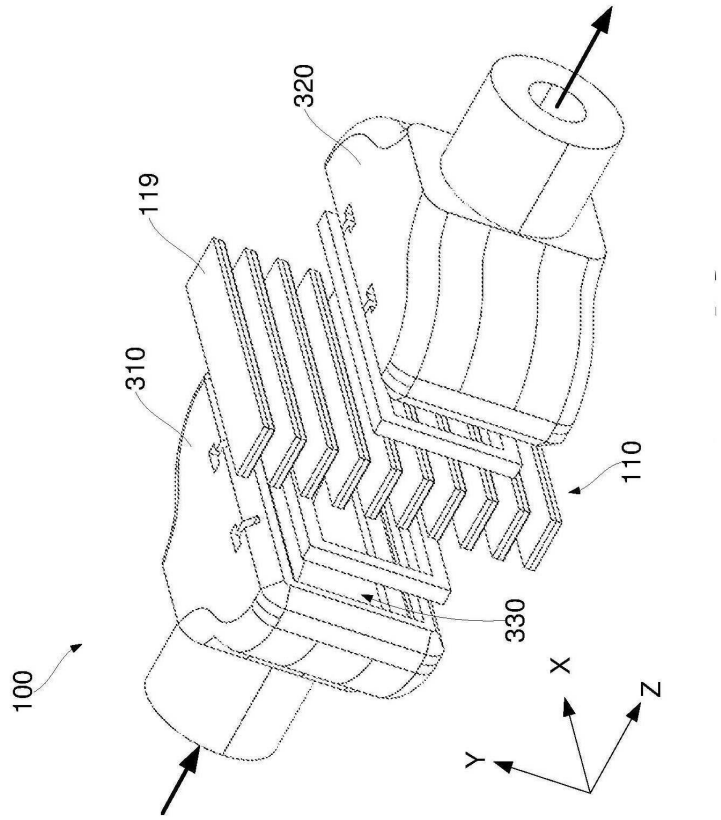
도면2i



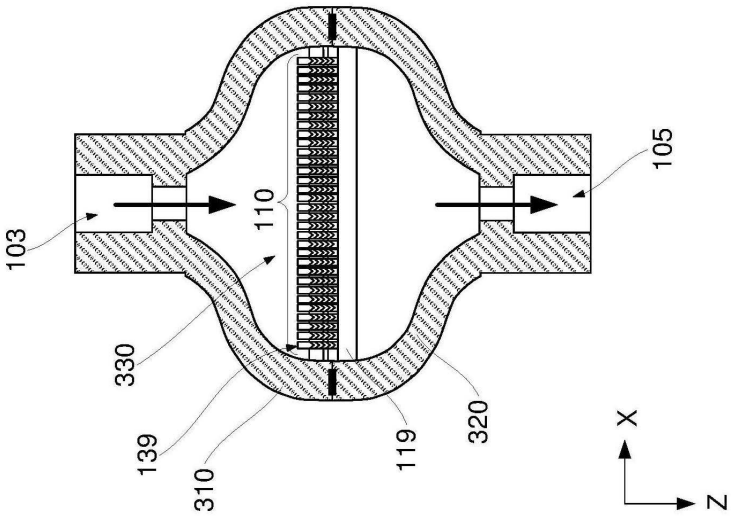
도면2j



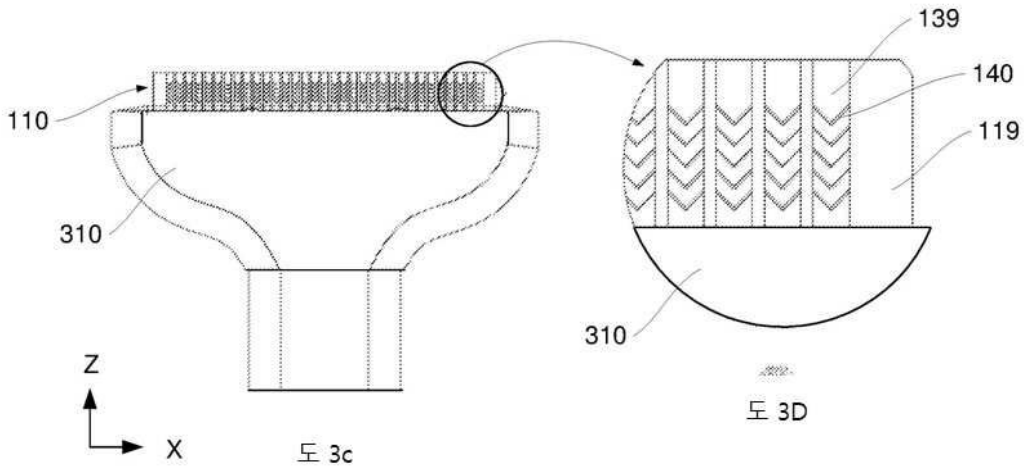
도면3a



도면3b



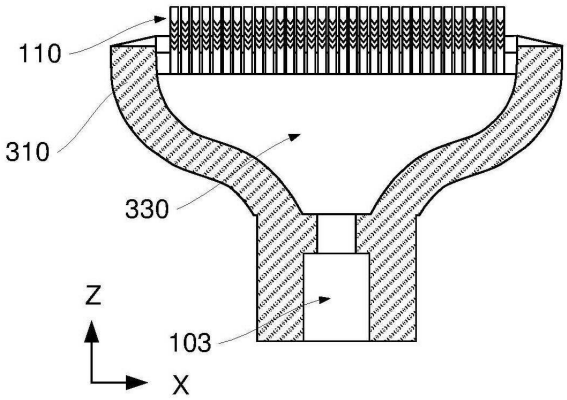
도면3cd



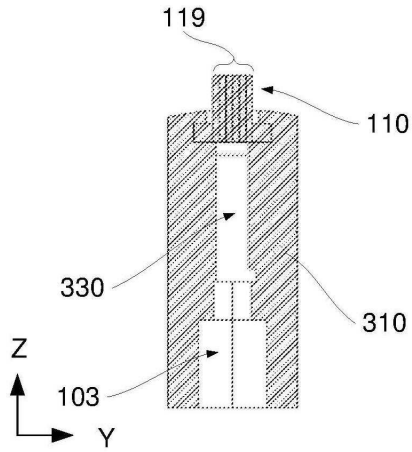
도 3c

도 3D

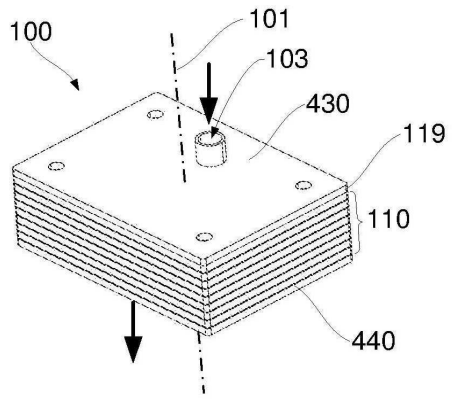
도면3e



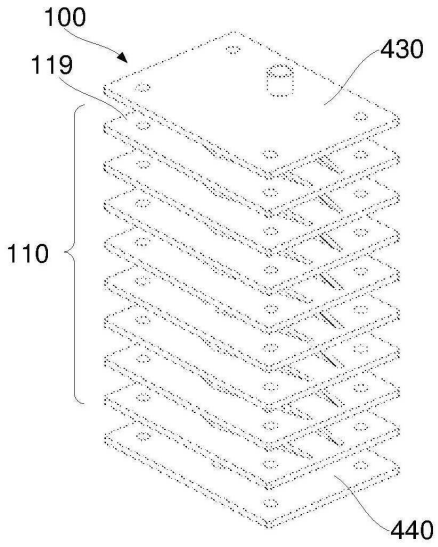
도면3f



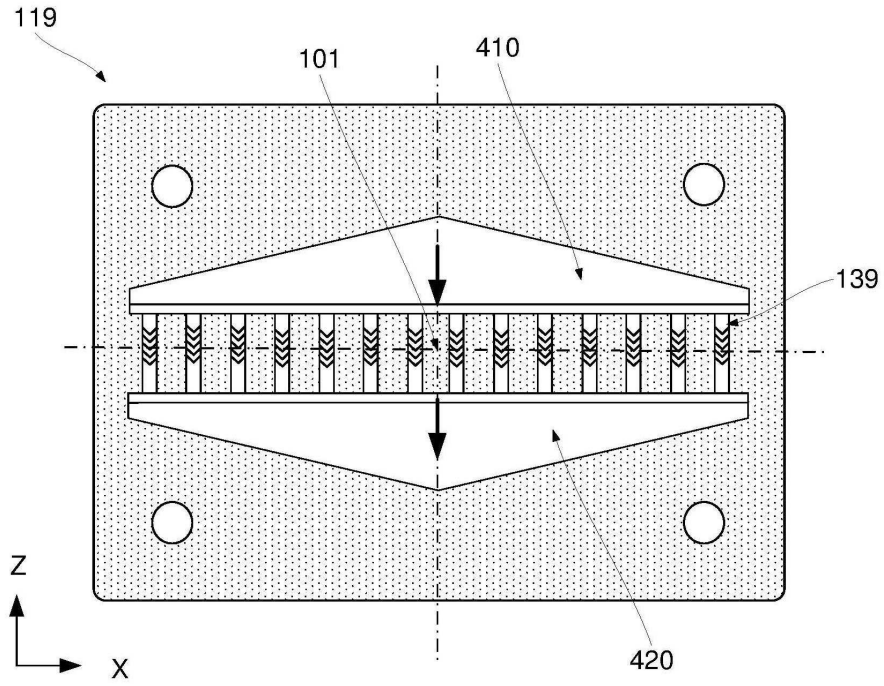
도면4a



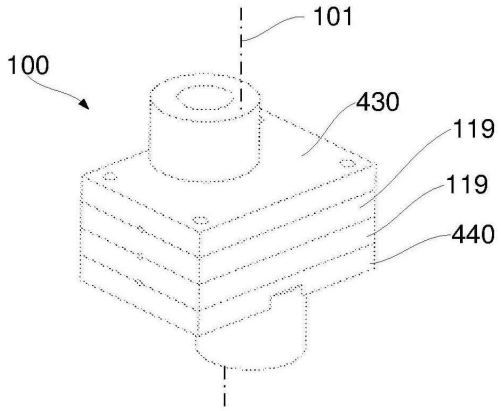
도면4b



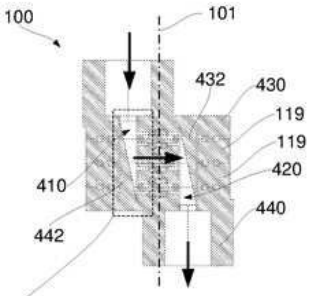
도면4c



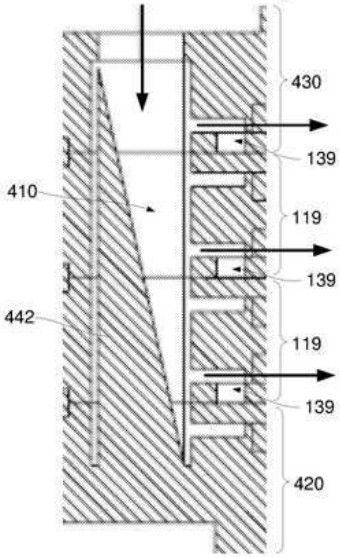
도면4d



도면4eg

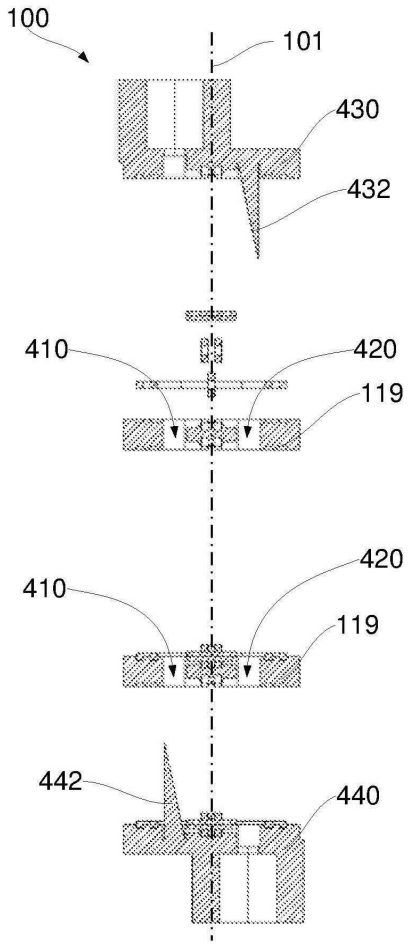


도 4e

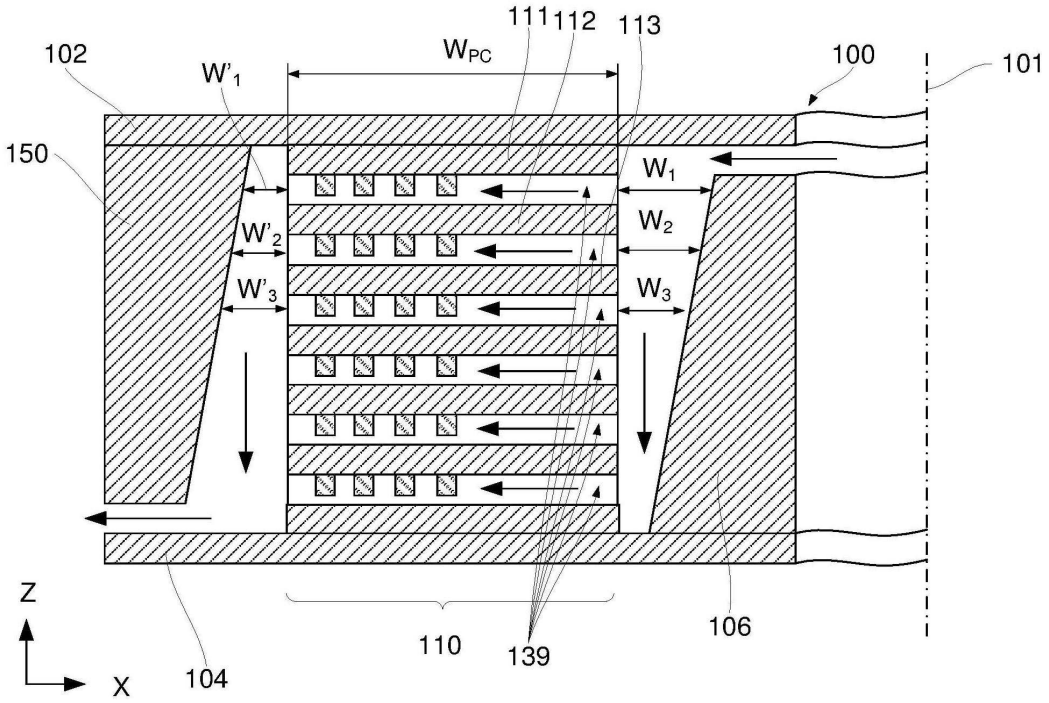


도 4g

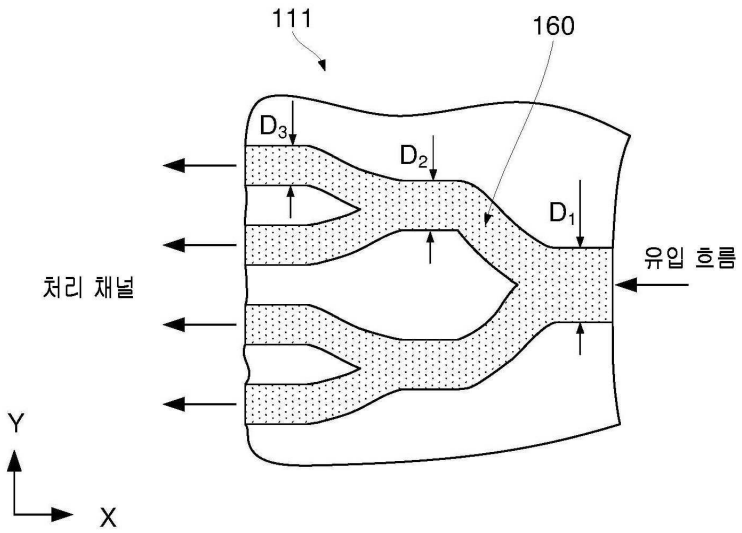
도면4f



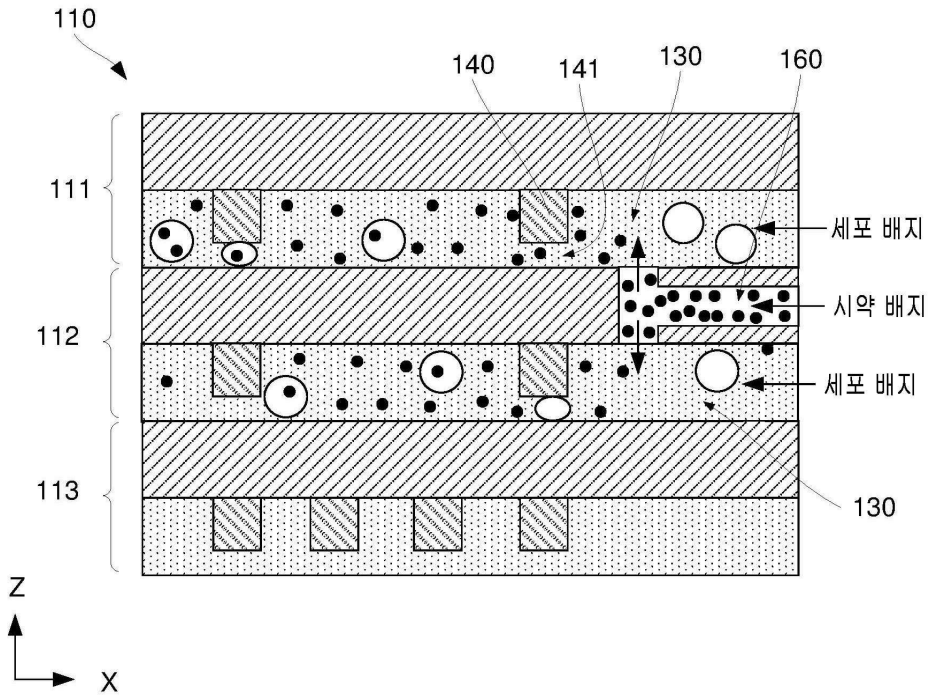
도면4h


111
112
113
102
W'1
WPC
100
101
150
W1
W'2
W2
W'3
W3
Z
X
104
110
139
106

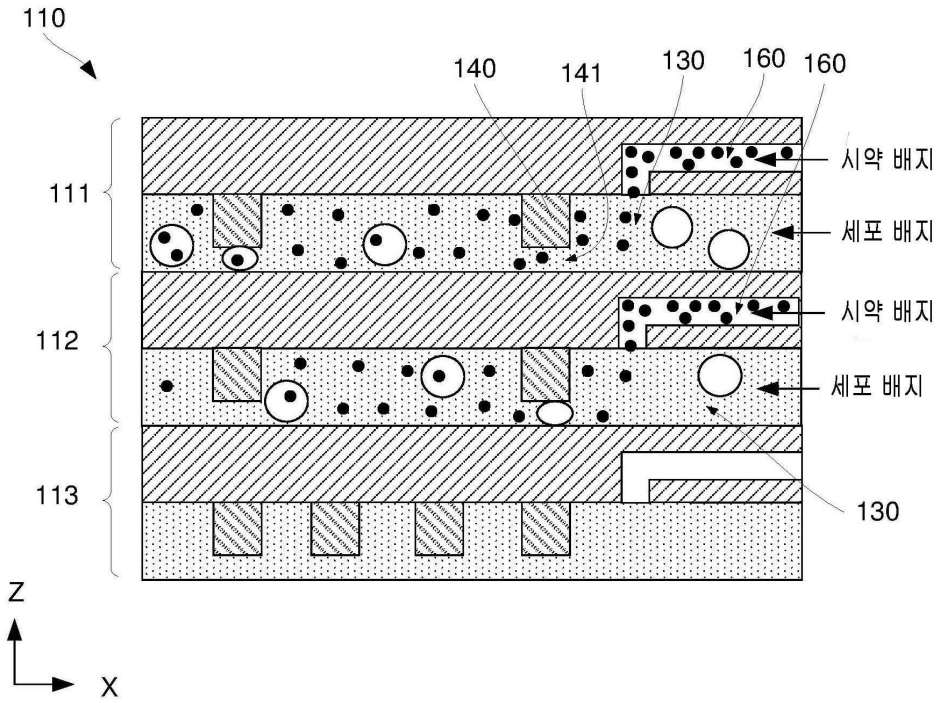
도면5a


111
160
D3
D2
D1
유입 흐름
처리 채널
Y
X

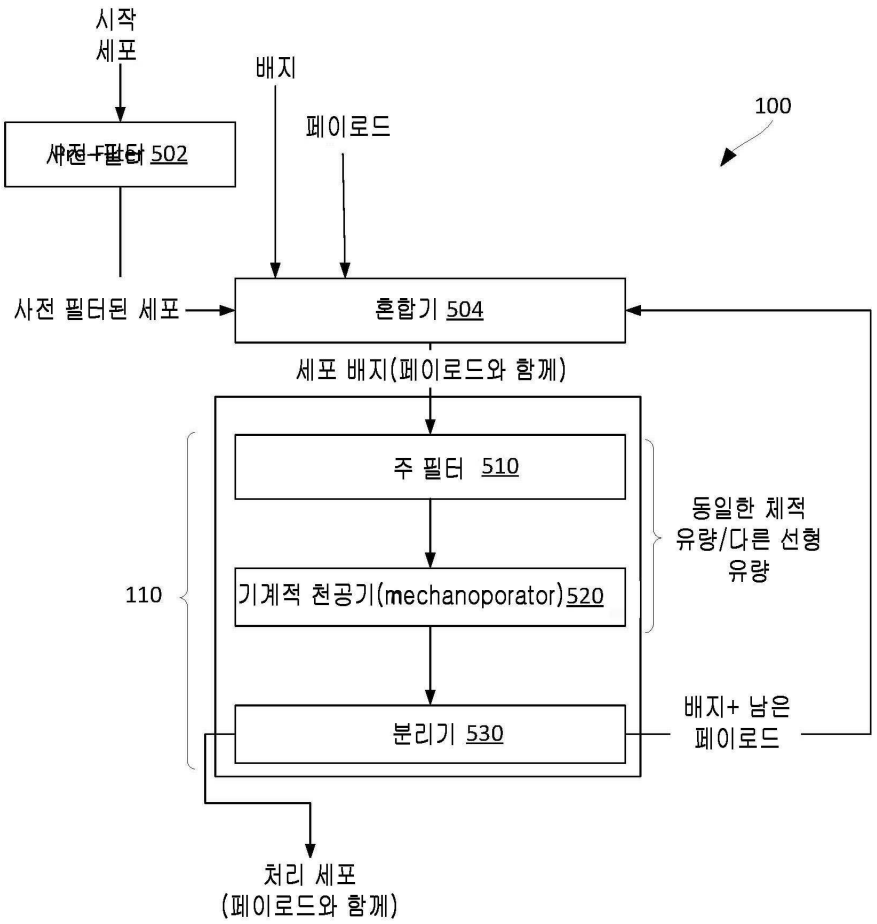
도면5b


110
140
141
130
160
111
112
113
세포 배지
시약 배지
세포 배지
130
Z
X

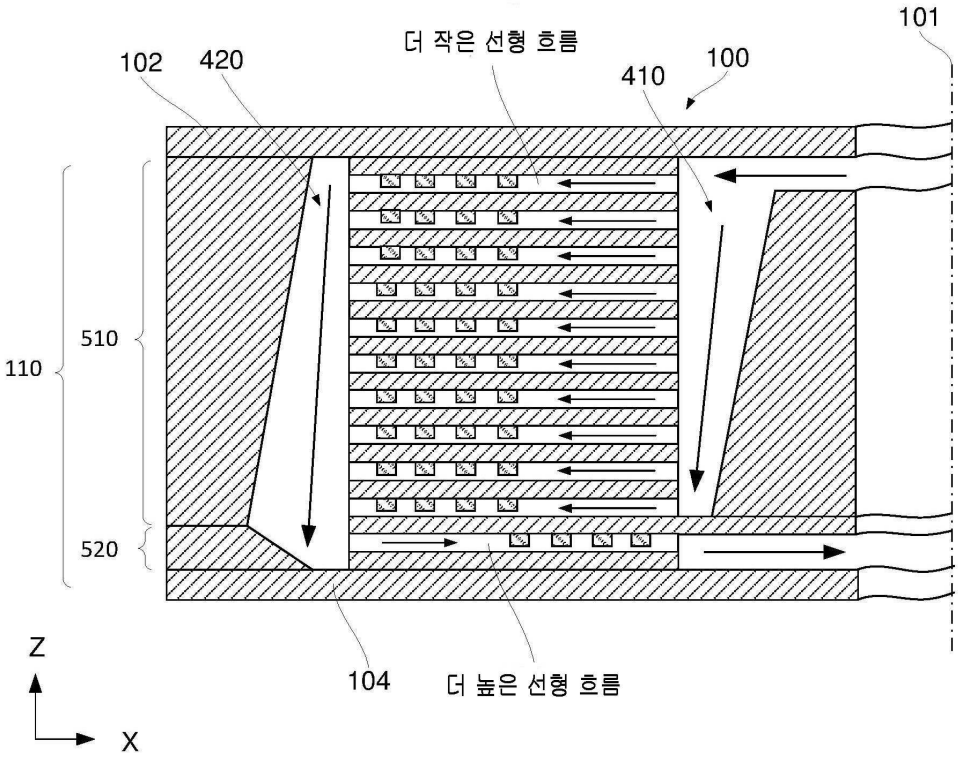
도면5c


110
140
141
130
160
160
111
112
113
시약 배지
세포 배지
시약 배지
세포 배지
130
Z
X

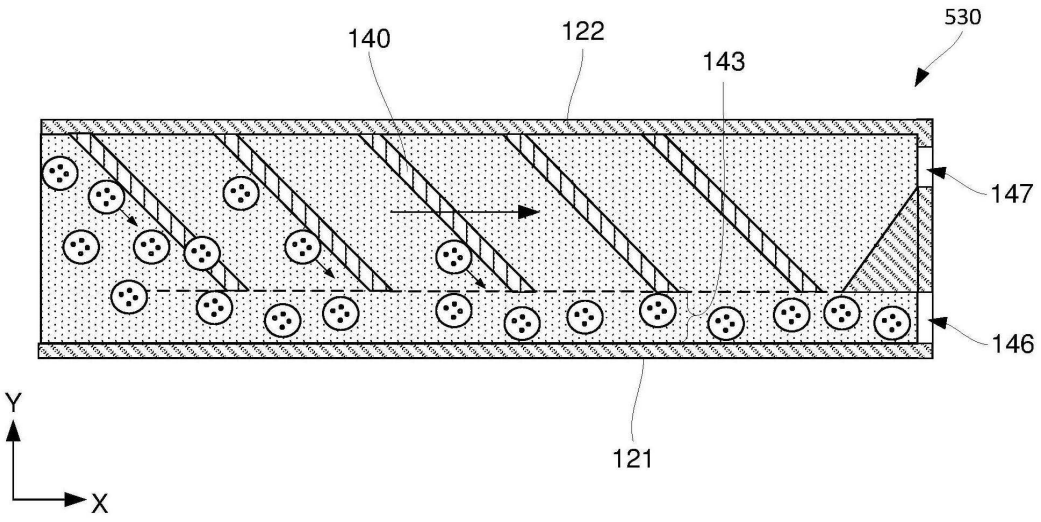
도면6a


시작
세포
배지
페이로드
100
사전 필터 502
사전 필터 502
사전 필터된 세포
혼합기 504
세포 배지(페이로드와 함께)
주 필터 510
기계적 천공기(mechanoporator)520
분리기 530
110
동일한 체적
유량/다른 선형
유량
배지+ 남은
페이로드
처리 세포
(페이로드와 함께)

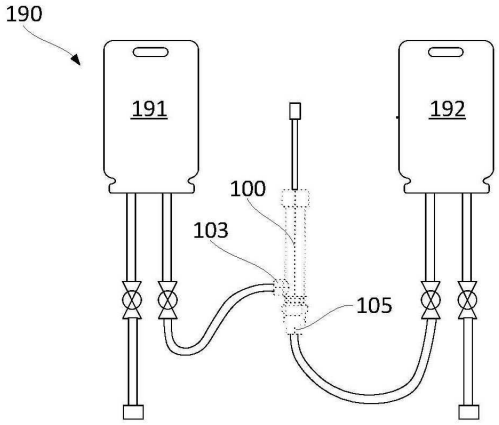
도면6b


101
더 작은 선형 흐름
102
420
410
100
510
110
520
Z
X
104
더 높은 선형 흐름

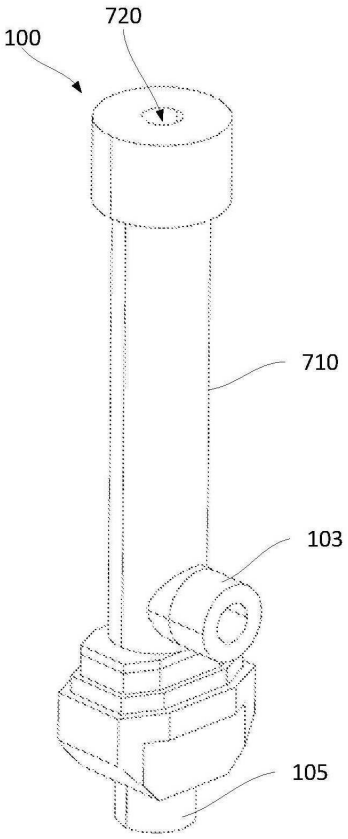
도면6c


530
140
122
143
147
146
121
Y
X

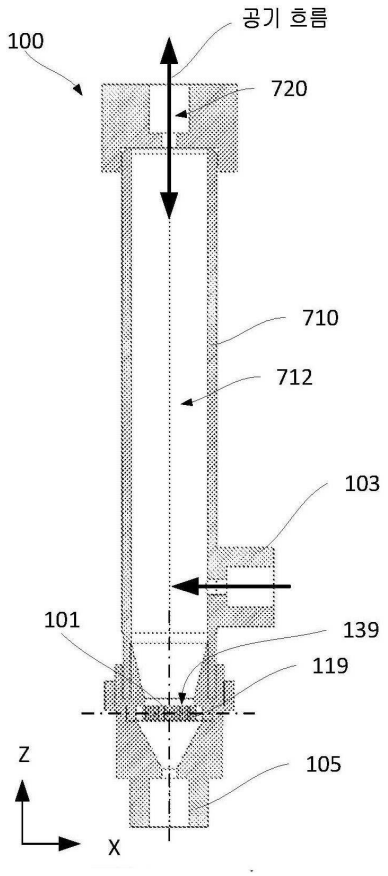
도면7a



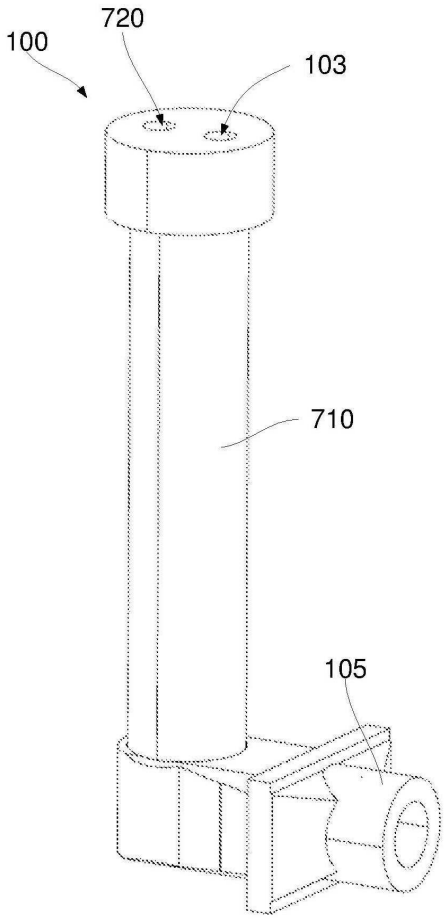
도면7b



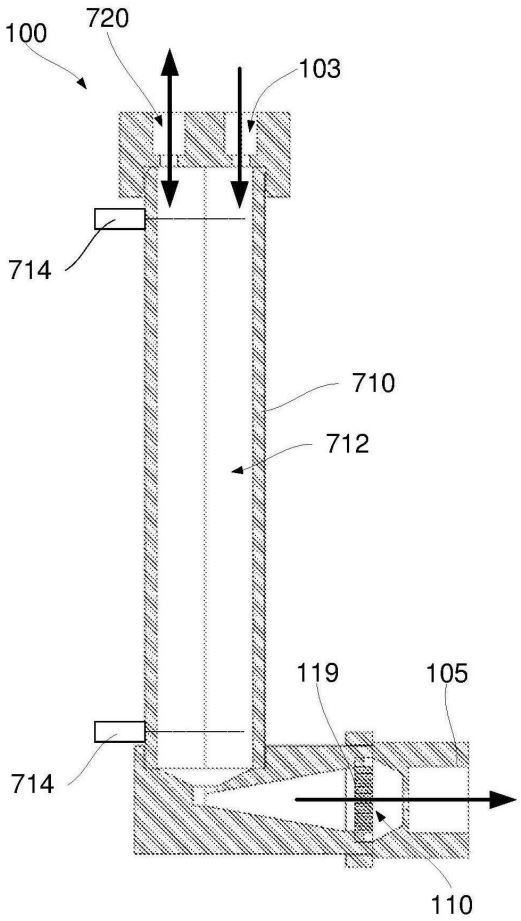
도면7c



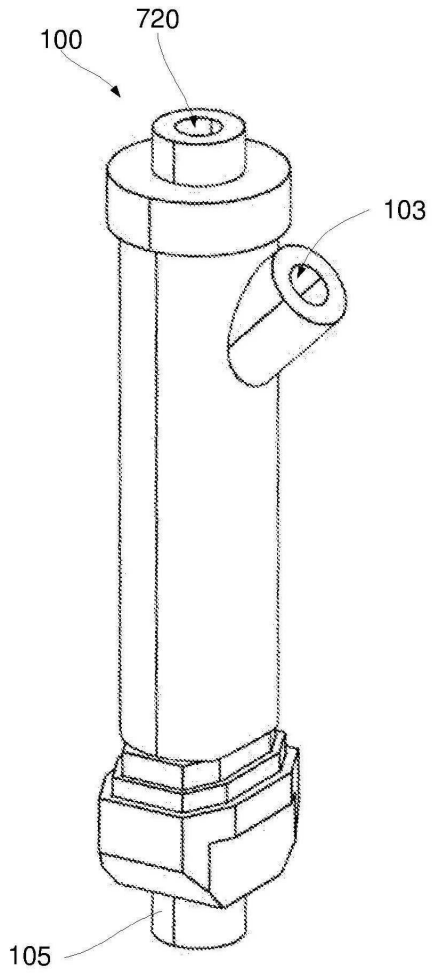
도면7d



도면7e



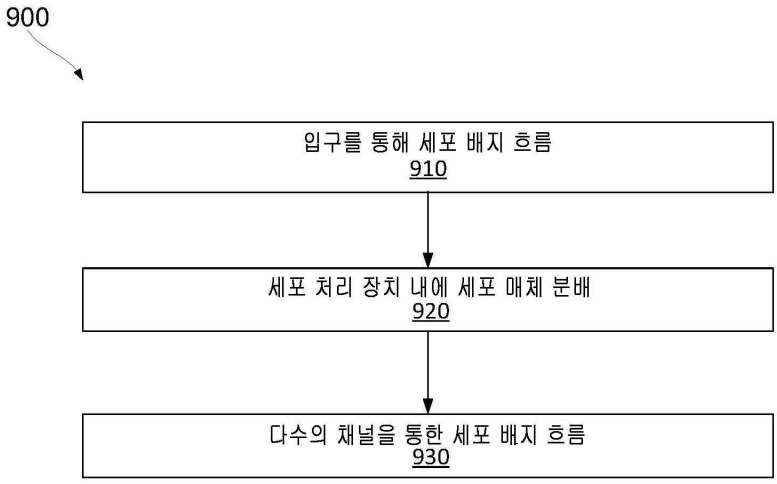
도면8a



도면8b


100
720
103
105

도면9


900
입구를 통해 세포 배지 흐름
910
세포 처리 장치 내에 세포 매체 분배
920
다수의 채널을 통한 세포 배지 흐름
930