



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107438440 A

(43)申请公布日 2017.12.05

(21)申请号 201680020778.6

(22)申请日 2016.04.07

(30)优先权数据

62/144,226 2015.04.07 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.10.09

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/026517 2016.04.07

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/164635 EN 2016.10.13

(71)申请人 泰尔茂比司特公司

地址 美国科罗拉多州

(72)发明人 坦纳·J·拉德考 B·埃林博

詹尼弗·D·肖勒

约翰·J·皮廷格

(74)专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270

代理人 景鹏 姚开丽

(51)Int.Cl.

A61M 1/36(2006.01)

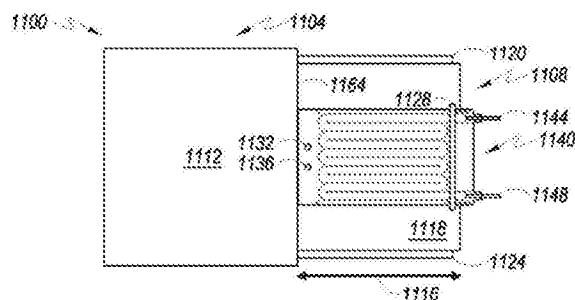
权利要求书1页 说明书10页 附图15页

(54)发明名称

去珠子

(57)摘要

本发明各实施方式涉及从可含细胞以及珠子的流体中去除珠子的系统和方法。各实施方式可利用以下的一个或多个：分离腔室(212、304、400、600)、流动池(216、712、800、1100)、磁体(832A~832I、1330A~1330I)和/或磁场以从液流中去除珠子。



1. 一种从含细胞的液流中去除磁珠的系统,所述系统包括:
所述液流流动的流体路径,其中所述流体路径包括在袋子中的间接路径;
与所述袋子相邻的磁场;和
用于使流体移动穿过所述流体路径的泵。
2. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述磁场是由多个磁体产生的。
3. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述间接路径包括在蛇形袋中的通道。
4. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述袋子包括障碍物,所述液流绕过所述障碍物流动。
5. 根据权利要求1所述的系统,其中,所述磁珠包含铁,并且所述磁珠被所述磁场吸引至所述袋子的壁。
6. 根据权利要求5所述的系统,其中所述磁场足够强,以保持所述磁珠紧贴在所述壁上。
7. 根据权利要求6所述的系统,其中,所述袋子的间接路径足够长,以允许所述磁场从所述液流中去除至少约90%的磁珠。
8. 根据权利要求7所述的系统,其中,所述泵使流体以大于约10ml/min的速度移动进入所述袋子中。
9. 根据权利要求8所述的系统,其中,所述袋子的出口与腔室流体相连,所述腔室用于在从所述液流中去除了磁珠之后,浓缩所述液流中的细胞。
10. 根据权利要求9所述的系统,其中,所述腔室从所述液流中去除液体和额外的磁珠。
11. 一种从含细胞的液流中去除磁珠的方法,所述方法包括:
使所述液流移动穿过流体路径,所述流体路径包括在袋子中的间接路径,其中所述移动包括泵送所述液流;
使所述液流在所述袋子中时受到磁场的作用;以及
在所述液流流过所述袋子时,从所述液流中去除至少约85%的磁珠。
12. 根据权利要求11所述的方法,其中,通过多个磁体产生所述磁场。
13. 根据权利要求11所述的方法,其中,所述多个磁体包括具有交替磁极的阵列。
14. 根据权利要求11所述的方法,其中,所述间接路径包括在蛇形袋中的通道。
15. 根据权利要求11所述的方法,其中,所述磁珠包含铁,并且所述磁珠被所述磁场吸引至蛇形袋的壁。
16. 根据权利要求15所述的方法,其中,所述磁场足够强,以保持所述磁珠紧贴在所述壁上。
17. 根据权利要求16所述的方法,其中,所述袋子的间接路径足够长,以允许所述磁场从所述液流中去除至少约90%的磁珠。
18. 根据权利要求17所述的方法,使流体以大于约20ml/min的速度移动进入所述袋子中。
19. 根据权利要求18所述的方法,在去除所述磁珠之后,使所述液流从所述袋子的出口移动至用于浓缩细胞的腔室。
20. 根据权利要求19所述的方法,使用所述腔室,从所述液流中去除液体和额外的磁珠。

去珠子

[0001] 相关专利申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求于2015年4月7日递交的名称为“去珠子”的美国临时专利申请号62/144,226的优先权,该专利申请通过引用整体并入本文中,如同在此进行全文阐述一样。

背景技术

[0003] 珠子用于各种不同的应用,包括用于生物学应用,例如细胞或其他生物体的生长中。在一些方法中,可使用珠子使细胞生长、功能化或活化,以用于治疗目的。在细胞经生长、功能化或活化之后,必须在细胞可以进一步使用之前,将珠子与细胞分离开。

[0004] 将珠子与细胞分离开时,期望在不损失细胞的同时,去除尽可能多的珠子。在一些去除珠子方法中,可能损失大量的细胞。

[0005] 鉴于这些和其他考虑,获得了本发明的实施方式。但是,上面讨论的相对具体的问题并不限制本发明实施方式的适用范围。

发明内容

[0006] 提供概述以简化的形式介绍本发明的一些实施方式的各方面,并不旨于标识本发明的关键或基本要素,也不旨在限制权利要求的范围。

[0007] 一些实施方式涉及用于将细胞和珠子分离开的系统和方法。在一些实施方式中,所述分离可涉及使用一个或多个利用离心力来分离珠子的分离腔室。各实施方式可提供使用磁场和流动池来去除珠子,其中珠子可包含铁磁性物质(例如铁、钴、镍、稀土金属等)。

[0008] 其他实施方式提供了从含细胞的液流中去除磁珠(该磁珠例如可包含铁、钴、镍、稀土金属等)的系统和方法。各实施方式可利用流体路径,液流穿过所述流体路径流动。所述流体路径可包括在袋子中的间接路径。可提供与所述袋子相邻的磁场,并且可使用泵使流体移动穿过所述袋子。在流体流过所述间接路径时,所述磁场可朝向所述袋子的壁吸引磁珠。通过保持珠子紧贴在所述袋子的壁上,从液流中去除磁珠。

[0009] 在一些实施方式中,所述磁场可由阵列形式的多个磁体产生。所述阵列可以预定方式(使磁极处于特定位置)布置,以控制所述磁场。在实施方式中,所述磁场可足够强,以保持所述磁珠紧贴在所述袋子的壁上。

[0010] 此外,所述袋子的间接流动路径可由多种特征来提供。例如,所述间接流动路径可由蛇形袋中的通道来提供。在其他实施例中,所述袋子可包括障碍物,液流绕过所述障碍物流动,这样建立了间接流动路径。在各实施方式中,所述袋子的间接路径提供了足够长的流动路径,以允许所述磁场从液流中去除至少约90%的磁珠。

[0011] 在一些实施方式中,所述袋子的出口可与额外处理液流的元件连接。例如,所述袋子的出口可与腔室流体连接,该腔室用于在从液流中去除了磁珠之后,浓缩液流中的细胞。作为细胞浓缩的部分,所述腔室可去除液体,并且还从液流中去除残留的珠子。

附图说明

[0012] 参考下面的附图,描述非限制性和非穷举的实施方式,在附图中:

[0013] 图1例示了系统的实施方式,根据实施方式,可利用该系统来处理具有珠子和细胞的液流。

[0014] 图2例示了流体输送组件,在实施方式中,该流体输送组件可与系统,例如图1中所示的系统一起使用。

[0015] 图3例示了利用两个腔室的分离腔室系统的实施方式,根据实施方式,可使用这两个腔室来浓缩细胞和/或去除珠子。

[0016] 图4例示了分离腔室,可使用该分离腔室来浓缩细胞和/或从液流中去除珠子。

[0017] 图5例示了在底部开口/管道处收集有一些珠子的分离腔室的近视图。

[0018] 图6例示了分离腔室的另一实施方式的截面图,该分离腔室可用于浓缩细胞和/或将细胞和珠子分离开。

[0019] 图7例示了用于处理可包含珠子和细胞的液流的系统。

[0020] 图8例示了流动池的顶视图,根据实施方式,该流动池可用于去除磁珠。

[0021] 图9例示了图8的流动池的分解图。

[0022] 图10例示了图8的流动池的截面(部分分解)图。

[0023] 图11A~11E例示了根据另一实施方式可用于去除磁珠的另一流动池的不同视图。

[0024] 图12A~12F例示了根据实施方式,可在一些流动池中使用的具有间接路径的袋子的不同设计图。

[0025] 图13A~13E例示了可在流动池的一些实施方式中使用的磁体阵列的实施方式。

[0026] 图14例示了根据实施方式,用于从液流中去除磁珠的方法的流程图。

具体实施方式

[0027] 参考下面的详细描述和在附图中描绘的实施方式,可以进一步理解本发明的原理。应理解,尽管下文对于详细的实施方式示出且描述了具体特征,但本发明并不局限于下文所述的实施方式。

[0028] 现在详细参考在附图中示出的且在下文描述的实施方式。只要有可能,在附图和说明书中使用相同的附图标记来指示相同或类似的部件。

[0029] 图1例示了系统100的实施方式,可利用系统100来处理可包含珠子和细胞的液流。在一些实施方式中,细胞可以是人类T细胞,珠子可以由具有聚合物涂层的磁性物质制成。系统100的一些实施方式可提供用于从含细胞的液流中分离出(例如去除)珠子。此外,系统100还可用于浓缩、洗涤,以及向细胞添加储存溶液。图1例示了储存袋104,在实施方式中,储存袋104储存含细胞和珠子的流体,其中珠子用于使细胞生长、功能化和/或活化。为了使细胞用于治疗目的,可将细胞与珠子分离开,并且进行浓缩以提供可用/有效的剂量。

[0030] 分离/浓缩系统108可以是系统100的一部分,可用于去除含细胞的液流中的珠子(例如从液流中去除珠子),也可用于浓缩细胞。如下文更详细描述,分离/浓缩系统108可利用各种系统、元件、流体流动路径等,以从液流中分离出珠子,和/或在从液流中分离出珠子之后浓缩细胞。

[0031] 作为流体处理的一部分,一些实施方式提供了除分离珠子和浓缩细胞之外,还使用分离/浓缩系统108来洗涤细胞。分离/浓缩系统108可使用洗涤溶液112来洗涤细胞。可作

为系统108的一部分使用以浓缩和洗涤细胞的系统和方法的实施例描述在于2015年8月14日递交的、名称为“处理颗粒(PROCESSING PARTICLES)”的美国专利申请号14/827,130中,该专利申请通过引用整体并入本文中,如同在此进行全文阐述一样。

[0032] 细胞经去珠子、浓缩和洗涤之后,充填系统116可将经浓缩/洗涤的细胞分到独立的储存容器中,该独立的储存容器各自具有预定浓度和/或体积的细胞。在一个实施方式中,充填系统116可使用可被认为是一个剂量的治疗细胞填充各储存容器。此外,充填系统116还可向各储存容器添加储存溶液。作为一个实例,可通过充填系统116向各储存容器添加预定量的DMSO。

[0033] 图2例示了流体输送组件200,在实施方式中,流体输送组件200可与图1所示的系统一起使用。在实施方式中,组件200可以是一次性元件,在将珠子和细胞分离开、浓缩细胞、洗涤细胞及将细胞储存在储存容器中的批处理中使用一次。在其他实施方式中,流体输送组件200是可重复使用的,以便其在例如消毒处理之后再使用。

[0034] 如图2中所示,组件200包括盒子204,其限定出与各种袋子和/或其他元件连接的管道。盒子204还包括多个管道回路208A~208E,其中该管道回路208A~208E可接合泵,用于将流体泵送至不同的位置或元件以及泵送来自不同的位置或元件的流体,其中不同的位置或元件例如为分离/浓缩系统108、充填系统116(系统100)、分离腔室212、流动池216、废物袋220等。

[0035] 如上所述,组件200还包括分离腔室212,在一些实施方式中,细胞和珠子可在分离腔室212中分离开。如下文更详细描述,在其他实施方式中,腔室212可在细胞和珠子分离开之后简单地用于浓缩和洗涤细胞。

[0036] 在图2中示出的实施方式中,还提供了流动池216,以将细胞和珠子分离开。如下文更详细描述,流动池(例如216)可以是利用磁场将细胞和珠子分离开的磁性流动池。

[0037] 如图2所示,组件200还包括废物袋220,流体或其他物质可被转移至废物袋220中。在实施方式中,废物袋220可储存使用过的洗涤液,以及为了浓缩细胞而从含细胞的液流中去除的流体。

[0038] 图3例示了利用两个腔室304和308的分离腔室系统300的实施方式。一些实施方式提供了系统300,在系统300中,两个腔室用于处理含珠子的细胞流。在这些实施方式中,第一腔室例如腔室304可用于首先从液流中去除珠子。在实施方式中,主要利用腔室308来洗涤和浓缩细胞,但也可用于分离出可能残留的任何珠子。

[0039] 如图3所示,分离腔室系统300可被安装在离心机转子312上。然后,离心机转子可旋转,在腔室304和腔室308内都建立离心场。由于在每个腔室中建立的离心场的作用,可在腔室304中将细胞和珠子分离开,而可在腔室308中浓缩和洗涤细胞。在一些实施方式中,注意到仅一个分离腔室可用于将细胞和珠子分离开、洗涤细胞和浓缩细胞。

[0040] 图4和图5例示了分离腔室400。如在图4和图5中所示,腔室400包括三开口腔室设计。在实施方式中,腔室400的开口可包括第一顶部开口、第二底部开口和第三侧开口。

[0041] 在一些实施方式中,可通过将含细胞、珠子和液体的液流转移至腔室体积中,来使用腔室400。液流可通过例如侧开口进入腔室中。在处于腔室中的期间,较重的颗粒,例如珠子,可沉淀至腔室的底部。腔室400可受到离心场的作用,该离心场有助于珠子沉淀至腔室的底部。细胞可以在腔室的中间层中,液体处于腔室的顶部。

[0042] 小的液体流可以通过底部开口进入腔室,以确保细胞不会保持附着在珠子上。液体还可用于洗涤细胞。图5例示了腔室400的底部的近视图。如图5所示,一些珠子已经沉淀在附接至腔室400的底部开口的管线中。

[0043] 取决于具体实施方式,一旦被分离出来,液流的各组分可通过任意一个开口从腔室中移出。在实施方式中,在腔室中分离出来的液体可通过顶部开口从腔室400中移出。在一些实施方式中,珠子可通过底部开口去除。在其他实施方式中,在去除了珠子之后,细胞也可从底部开口移出。

[0044] 腔室的各开口可与用于对在腔室中分离出来的液流的组分进行导向的容器连接。例如,通过其移出过量液体的开口可与储存液体废物的液体废物袋连接。在其他实施方式中,通过其去除珠子的开口可导向储存珠子用于处置或回收的袋子。最后,通过其移出细胞的开口可与充填系统例如系统116(图1)连接,其中系统116可将浓缩的细胞流导向各个容器。还可将储存溶液,例如DMSO,添加至各个容器中。

[0045] 图6例示了可用于将细胞和珠子分离开的另一分离腔室600的截面图。如图6所示,腔室600包括阱608和开口604,其中开口604在实施方式中可以是入口、出口或入口/出口。在实施方式中,腔室600位于建立离心场的离心机的转子上。当液流被转移至腔室600中时,液流中最重的颗粒,例如珠子,会沉淀到阱608中,珠子会保留在阱608中。然后,可通过开口604从腔室600移出其他组分(例如液体、细胞等)中的任一种。

[0046] 提供腔室400和腔室600仅用于例示目的。应注意,在其他实施方式中可使用其他的腔室设计图。一些实施方式可利用如上所述的美国专利申请号14/827130中公开和描述的一种或多种腔室设计图。

[0047] 如前文所述,实施方式提供了用于去除珠子的流动池。在一个具体实施方式中,珠子可以是磁珠,其中磁珠可含有磁性物质,例如铁、镍、钴、一些稀土金属或它们的合金。在一个具体实施方式中,珠子可由经聚合物涂敷的磁性物质制成,例如DYNABEADS。在这些实施方式中,流动池可包括可用于从液流中去除磁珠的磁体,例如磁体阵列。下文描述了流动池的一些实施方式的细节。

[0048] 图7例示了分离/浓缩系统700的一个实施方式的框图,其中分离/浓缩系统700利用流动池712从含珠子和细胞的液流中分离出珠子。系统700包括流体源704以及连接流体源与流动池712的管道708。泵716将液流从流体源704泵送至包括流动池712的流体路径中,可在流动池712中从液流中去除珠子。如下文更详细描述,在实施方式中,流动池712可利用磁体,例如磁体阵列,从液流中去除磁珠。

[0049] 在从液流中去除了珠子之后,可对液流中的细胞进行浓缩和/或洗涤。例如,去除珠子的液流可通过管道720移动至浓缩器724中,在浓缩器724中,腔室728可用于浓缩细胞。所述腔室可例如是上述腔室400或腔室600之一。在其他实施方式中,所述腔室可以是三开口腔室,例如上述美国专利申请号14/827130中描述的一种或多种腔室。除了浓缩细胞之外,在腔室728中时,还可向细胞中添加洗涤流体以洗涤细胞。腔室728还可去除残留在流体中的任何珠子。

[0050] 在细胞经浓缩/洗涤之后,细胞流可通过泵736穿过管道732移动至用于储存的储存袋740中。在其他实施方式中,管道732可与充填系统例如系统116连接,该充填系统可将细胞流导向多于一个的储存袋中,用于储存直至使用。

[0051] 应注意,所提供的系统700仅用于例示目的。如所述的,在一些实施方式中,系统700可被并入更大的系统例如系统100中。在其他实施方式中,系统700可以作为独立的系统来运行。另外,在一些实施方式中,所述系统可包括额外的元件。例如,下文是可在一些实施方式中使用的流动池的具体特征的一些实例。在其他实施方式中,系统700可包括比图7中示出的元件少的元件。例如,在一些实施方式中,系统700可以不包括浓缩器724,而可以仅用于从可含珠子和细胞的流体中去除珠子。在其他实施方式中,系统700的多个部分可被整合到例如组件200(图2)的组件中。

[0052] 在一些实施方式中,系统700可用于处理各种体积的流体。作为一个实例,流体源704可以储存被系统700处理的约10ml至约5000ml。在一个实施方式中,系统700可以处理约1ml至约5000ml,例如约10ml至约2500ml,如约100ml至约2000ml,或甚至约150ml至约1500ml的体积。在实施方式中,系统700可以处理大于约10ml,大于约20ml,大于约30ml,大于约40ml,大于约50ml,大于约60ml,大于约70ml,大于约80ml,大于约90ml,或甚至大于约100ml的体积。在实施方式中,系统700可以处理小于约5000ml,小于约4000ml,小于约3000ml,小于约2000ml,或甚至小于约1000ml的体积。

[0053] 穿过系统例如700及其元件,例如穿过流动池712的流速可以为约1ml/min至约500ml/min,例如约5ml至约250ml,例如约10ml/min至约200ml,或甚至约15ml至约150ml。在实施方式中,系统700可以以大于约10ml/min,大于约20ml/min,大于约30ml/min,大于约40ml/min,或甚至大于约50ml/min的速度处理体积。在实施方式中,流速可以为小于约500ml/min,小于约400ml/min,小于约300ml/min,小于约200ml/min,或甚至小于约100ml/min。

[0054] 图8~图10例示了流动池800的各视图,流动池800可在一些实施方式中用于从含珠子和细胞的液流中去除珠子,例如磁珠。在一些实施方式中,如流动池712一样,流动池800可用于例如系统700(图7)的系统中。图8例示了顶视图,图9例示了解剖图,图10例示了截面图(通过线AA获得)和部分解剖图(图8)。

[0055] 如图8所示,液体以箭头804A所示的方向穿过入口804流入流动池800中,并且以箭头808A所示的方向穿过出口808流出流动池800。如下文更详细描述,流动池800的特征从液流中去除珠子,这导致已去掉珠子的液流穿过出口808离开流动池800。

[0056] 如图8~图10所示的,流动池800包括顶部部件812和底部部件816(图9)。顶部部件812包括顶壁820,其中顶壁820帮助界定液流穿过其中流动的腔室824。在腔室824中存在多个脊状物828,脊状物828经设计以在液流流过它们的时候建立湍流。

[0057] 底部部件816包括邻近腔室824和脊状物828放置的,例如在腔室824和脊状物828下面的磁体阵列832(832A~832I)。磁体832A~832I通过构件836固定住,经配置以吸引液流中的磁珠并且保持珠子紧贴在腔室824的壁,例如下壁上。

[0058] 在实施方式中,脊状物828可有助于从液流中去除珠子。在不受理论束缚的情况下,认为脊状物828可以在液流流过脊状物828的时候,在液流中建立涡流。结果导致较重的颗粒,即珠子,会倾向于沉淀在脊状物的底部上。涡流还可分离出可粘附至珠子上的细胞。此外,磁性阵列832可吸引珠子,并且将它们捕获在脊状物的底部上,从而在液流流过流动池800时从液流中去除它们。

[0059] 在一些实施方式中,可在细胞流流入腔室,例如用于细胞浓缩和/或洗涤的腔室

(例如腔室400、腔室600和/或腔室728)中之前,使用流动池800。如参考图7中所述的,在这些实施方式中,液流会流过流动池800,以去除液流中的大多数珠子,之后流体会被导向腔室,细胞在该腔室中进行洗涤和浓缩,并且去除任何残留的珠子。

[0060] 在一个实施方式中,可能有流入和流出流动池800的额外的洗涤溶液。例如,在一个实施方式中,(初始流在流动池800中进行了处理之后)洗涤溶液可穿过流动池800反向流动。也就是说,洗涤溶液可以以与箭头808A相反的方向流入流动池800中,并且以与箭头804A相反的方向流出流动池800。洗涤溶液可移出流动池800中的任何细胞,并且将流动导向用于进一步洗涤和浓缩被洗涤溶液带走的任何细胞的腔室。

[0061] 在其他实施方式中,在洗涤溶液以相反方向流动之后,它可以箭头804A和箭头808A所示的方向回流。这允许洗涤溶液流过流动池800两次,以移出在初始处理液流之后残留在流动池800中的细胞。在一些实施方式中,洗涤溶液可仅流过流动池800一次,并且可以以与箭头804A和箭头808A所示方向相反的方向或相同的方向流动。

[0062] 流动池800的顶部部件和底部部件可由任意合适的物质制成,该合适物质的一些非限制性实例包括聚氯乙烯、聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚丙烯及其组合。在实施方式中,流动池800的材料可以是透明的和/或半透明的,以允许使用者直观地确定是否正在从液流中去除珠子。

[0063] 图11A~图11E例示了流动池1100的多种视图,流动池1100可在一些实施方式中用于从含珠子和细胞的液流中去除珠子,例如磁珠。在一些实施方式中,流动池1100可用于例如系统700(图7)的系统中,与流动池712一样。图11A例示了流动池1100的顶视图,示出了固定部件1104和位于固定部件1104的壳体1112内部的可滑动部件1108。可以理解的是,在实施方式中,可滑动部件1108如箭头1116所示可移入和移出壳体1112。

[0064] 图11B~图11E例示了流动池1100的侧视图。如图11B~图11E所示,可滑动部件1108包括平板1118,允许平板1118滑入和滑出壳体1112的横条1120和横条1124。可以理解的是,横条1120和横条1124可啮合壳体1112内部的轨道,该轨道在滑动过程中引导横条1120和横条1124。

[0065] 可滑动部件1108包括平板1118。在一些实施方式中,平板1118可包括有助于从流过流动池1100的液流中去除磁珠的磁体或磁体阵列。在其他实施方式中,磁体可位于壳体1112的内壁,例如壳体1112的内表面1164上。下文参考图13A~图13E,描述了可作为平板1118和/或内壁1164的一部分的一些磁体和/或磁体阵列的实例。

[0066] 在实施方式中,平板1118可由磁性物质制成,并且已磁化了(例如具有不同极性的区域以建立阵列,例如如图13E和图13F所示)。在其他实施方式中,平板1118可由多种材料/构件例如底板构成,然后可使用紧固件来固定磁性物质,例如磁体或磁体阵列。底板可由聚合物(例如聚乙烯)、金属物质(例如铝)或材料的组合制成。

[0067] 如图11C~图11E所示,提供了使用具有间接流动路径的袋子(例如1140)的实施方式。具有间接流动路径的袋子指该袋子的入口(例如1144)和出口(例如1148)之间的流动路径基本上不是直线(例如弯曲路径、具有障碍物的路径、具有挡板的路径等)。在图11C~图11E中,袋子是可由通道壁建立的、在入口和出口之间具有弯曲路径的蛇形袋1140。

[0068] 如下文更详细描述,在实施方式中,蛇形袋1140可以是一次性部件,可附接至可移动部件1108。如图11C所示,蛇形袋1140包括入口1144和出口1148。袋子1140还包括通道

1152,液流例如通过泵或重力穿过通道1152流动。通道1152使用通道壁提供了液流的流体路径的一部分,其中通道壁提供了建立间接路径的障碍物。此外,蛇形袋1140可具有将袋子1140附接至部件1108的机构。例如,穿孔1156和穿孔1160可用于将蛇形袋固定至部件1108。平板1118可包括相应的机构,例如可安装在穿孔1156和穿孔1160中的柱状物1132和柱状物1136。此外,平板1118可包括夹具1128,以进一步将蛇形袋1140固定在平板1118上。

[0069] 尽管示出的蛇形袋1140具有特定的设计,但实施方式并不必须局限于此。图12A和图12B示出了可用于一些实施方式的可供选择的蛇形袋设计图。此外,图12C~图12F示出了可用于实施方式的具有间接流动路径的袋子的其他实例。

[0070] 参考图12A和图12B,袋子1200(图12A)和袋子1216(图12B)可分别作为流动池的一部分用于一些实施方式中。如图12A所示,袋子1200包括入口1204和出口1208。袋子1200还包括通道1212,液流例如通过泵或重力穿过通道1212移动。类似的,图12B示出了包括入口1220和出口1224的袋子1216。袋子1216包括通道1228,液流例如通过泵或重力穿过通道1228移动。

[0071] 尽管类似,但袋子1200和袋子1216还是具有一些不同的特征。例如,入口和出口位于不同的位置。袋子1200的入口1204位于与出口1208所在一侧平行的一侧上。相比之下,袋子1216示出入口1220位于与出口1224所在一侧垂直的一侧上。进一步地,通道1212比通道1228略长。这仅是一些实例,实施方式可提供不同通道长度、不同通道直径、不同开口位置等。

[0072] 参考图12C,袋子1232包括入口1236和出口1240。此外,间接流动路径1244部分通过障碍物1246来建立。进入入口1236的液流必须绕过障碍物1246流动,以抵达出口1240。相应的,流动路径1244是间接的,使流体在袋子1232中维持比直接路径长的时间段。额外的时间允许磁场(例如由平板1118上的磁体产生)作用于液流较长的时间段,以从液流中去除磁珠。

[0073] 图12D示出了包括入口1252和出口1256的另一袋子1248。间接流动路径1260部分通过障碍物1262来建立。进入入口1252的液流必须绕过障碍物1262流动,以抵达出口1256。相应的,流动路径1260是间接的,使流体在袋子1248中维持比直接路径长的时间段。

[0074] 图12E示出了包括入口1268和出口1272的另一袋子1264。间接流动路径1276部分通过障碍物1278来建立。进入入口1268的液流必须绕过障碍物1278流动,以抵达出口1272。相应的,流动路径1276是间接的,使流体在袋子1264中维持比直接路径长的时间段,这允许磁场(例如由平板1118上的磁体产生)对液流作用更长的时间。

[0075] 图12F示出了包括入口1284和出口1288的又一袋子1282。间接流动路径1292部分通过障碍物1294来建立。进入入口1284的液流必须绕过障碍物1294流动,以抵达出口1288。相应的,流动路径1292是间接的,使流体在袋子1282中维持比直接路径长的时间段,这允许磁场(例如由平板1118上的磁体产生)对液流作用更长的时间。

[0076] 在实施方式中,袋子的间接流体流动路径可具有任意特征,使流体流动路径足够长,以允许液流在袋子中流动时,磁场从液流中去除磁珠。在实施方式中,间接流体流动路径应足够长,以允许从穿过袋子流动的流体体积中去除大于约80%、大于约90%、大于约95%、大于约98%或甚至大于约99%的珠子。在其他实施方式中,流动路径可足够长,以从穿过袋子流动的流体体积中去除小于约99%、小于约98%或甚至小于约97%的珠子。

[0077] 在实施方式中,袋子(1140、1200、1216、1232、1248、1264和1282)可由两个聚合物片制成,这两个聚合物片例如通过射频焊接、声波焊接、激光焊接和/或溶剂焊接等密封在一起。在一些实施方式中,流动路径,例如通道1152、通道1212和/或通道1228和障碍物1246、障碍物1262、障碍物1278和障碍物1294)的特征可通过以形成特征部的图案密封上述两个聚合物片来形成。上述聚合物片可由任何合适的材料制成,其中合适的材料的非限制性实例包括聚氯乙烯、聚乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚丙烯及其组合。

[0078] 在实施方式中,袋子1140、袋子1200、袋子1216、袋子1232、袋子1248、袋子1264和袋子1282可包括可有助于从液流中去除珠子的额外特征。袋子1140、袋子1200、袋子1216、袋子1232、袋子1248、袋子1264和袋子1282可由包括纹理的聚合物片制成。作为一个实例,纹理可包括与脊状物828(图8)类似的脊状物。在其他实例中,纹理可以是规则或随机图案的特征,为液流在其上流过的表面提供一些粗糙度。在实施方式中,纹理有助于保持珠子紧贴在袋子(例如1140、1200、1216、1232、1248、1264和1282)的壁上。在实施方式中,纹理可影响袋子中流体的流动,例如水流流过纹理时通过在其中建立涡流,使液体朝磁场所在的壁移动。作为另一实例,袋子可以是透明的和/或半透明的,以允许使用者直观地确定珠子是否被保持在袋子的壁上。

[0079] 返回图11C~图11E,通过使第一滑动部件1108离开壳体1112,可将蛇形袋1140安装在部件1108上(图11C)。然后,通过将柱状物1132和柱状物1136分别插入穿孔1156和穿孔1160中,可将蛇形袋1140放置在部件1108上(图11D)。此外,夹具1128可进一步将蛇形袋固定至平板1118上。最后,可滑动部件1108可移动回壳体1112中(图11E)。

[0080] 一旦袋子1140附接至平板1118并且被放置在壳体1112中,就可使袋子1140受到磁场的作用。磁场可由平板1118上或壳体1112的内表面1164上的磁体或磁体阵列产生。实施方式提供了磁体或阵列经布置以使磁场最大化,以在液流穿过通道时吸引液流中的珠子。

[0081] 袋子1140的入口1144和出口1148可与系统的其他组件流体连接,以处理液体流。例如,如上文参考图7所描述的,入口1144可附接至液体源704,出口1148可附接至浓缩器724。

[0082] 可在一些实施方式中使用的磁性阵列的实例例示在图13A~图13E中。与流动池800(图8~图10)的阵列832类似,图13A例示了扁圆形磁体阵列1300。阵列1300包括被布置成五行的45个磁体。在其他实施方式中,阵列1300可具有不同数量的磁体,这些磁体可被布置成不同的图案。

[0083] 图13A例示了包括矩形板状磁体1330A~1330I的阵列1330,其中矩形板状磁体1330A~1330I被布置成单列。在其他实施方式中,磁体可被布置成不同的图案。例如,磁体1330A~1330I中的一个或多个可与一个或多个其他磁体1330A~1330I垂直放置。

[0084] 图13C例示了方形磁体的阵列1360。阵列1360包括被布置成五行的45个磁体。在其他实施方式中,阵列1360可具有不同数量的磁体,这些磁体可被布置成不同的图案。

[0085] 在实施方式中,阵列可经布置以控制磁场的特征。例如,阵列可被布置成海尔贝克阵列,以建立与蛇形袋相邻的强磁场。图13D例示了阵列1360(通过线BB获取)的截面图,其中阵列被布置成海尔贝克阵列。如图13D所示,所示布置能增强阵列1360顶表面上的磁场,从而建立强磁场1364,且削弱底表面上的磁场,从而建立弱磁场1368。实施方式可提供流动池,该流动池经配置以便蛇形袋位于与强磁场1364类似的磁场附近,以在含磁珠和细胞的

液流流过袋子时,将磁珠保持在蛇形袋的壁上。

[0086] 图13E例示了包括方形磁体的另一阵列1372。阵列1372中的磁体被布置有交替磁极。图13E例示了顶视图,其中示出了顶表面1376上的磁极。可以理解的是,底表面会具有对应的相反磁极。在实施方式中,阵列1372可提供增强从液流中去除磁珠的磁场。

[0087] 提供上述磁体的布置仅用于例示目的。其他实施方式可提供不同形状、尺寸和布置的磁体,这可影响在流动池中使用的磁场的特征。另外,在其他实施方式中,磁体可以是永磁体或电磁体。除了磁体自身之外,阵列还可额外地包括使用其他物质,例如铁磁性物质以将磁体分离开,这可帮助控制用于捕获珠子的磁场的形状、强度或尺寸。

[0088] 图14例示了可在本发明的实施方式中执行的方法的流程图1400。尽管下文中会描述用于执行流程图1400的具体组件,但本发明并不局限于此。例如,一些步骤可描述为由流动池(例如712、800、1100)来执行,而其他步骤描述为由泵(例如716)来执行。这仅用于例示目的,流程图1400不局限于由任意具体的装置或组件来执行。

[0089] 在实施方式中,可执行流程图1400以处理液流,例如含细胞(例如T细胞)和磁珠的流。所述处理可涉及从含细胞的液流中去除磁珠。流程1400在1404处开始,转到步骤1408,液流在该步骤移动穿过流体路径。在实施方式中,流体路径包括袋子中的间接路径。步骤1408可涉及一些子步骤。例如,在一些实施方式中,流体可涉及可选的子步骤1414,在该子步骤,例如使用泵716泵送流体。在其他实施方式中,流体可在步骤1408处通过重力移动。

[0090] 步骤1408可涉及使珠子和细胞的液流以预定速度移动。例如,流体可以以约1ml/min至约500ml/min,例如约5ml至约250ml,例如约10ml/min至约200ml,或甚至约15ml至约150ml的速度移动。在实施方式中,速度可以大于约10ml/min,大于约20ml/min,大于约30ml/min,大于约40ml/min,或甚至大于约50ml/min。在实施方式中,流速可以小于约500ml/min,小于约400ml/min,小于约300ml/min,小于约200ml/min,或甚至小于约100ml/min。

[0091] 在步骤1408之后,流程1400转到步骤1416,液流在该步骤受到磁场的作用。在一些实施方式中,步骤1416可涉及使用流动池,例如包括磁体或磁体阵列的流动池712、800和/或1100。步骤1416可涉及一些子步骤。在一些实施方式中,步骤1416可涉及使液流在流过袋子的同时受到磁场作用。

[0092] 在实施方式中,步骤1416可涉及一些子步骤。例如,在子步骤1420处,液流可受到通过交替阵列产生的磁场的作用。所述阵列可以与阵列1372(图13E)类似,或具有不同布置的磁体。在其他实施方式中,在步骤1416中使用的磁场可由电磁体产生。在这些实施方式中,可执行子步骤1424,以打开电磁体以建立磁场。

[0093] 在步骤1416之后,在步骤1428处从液流中去除珠子。如上所述,珠子是有磁性的,通过在步骤1416处受到磁场的作用,可从液流中去除珠子。步骤1428可涉及一些子步骤。例如,子步骤1432可涉及在液流流过袋子时,使磁场吸引珠子,并且保持这些珠子紧贴在袋子的壁上。

[0094] 在实施方式中,在步骤1428的过程中,可去除流体体积中的大部分珠子,同时不丢失大部分细胞。在实施方式中,可从流体体积中去除大于约75%,大于约80%,大于约85%,大于约90%,大于约95%,大于约96%,或甚至大于约98%的珠子。在其他实施方式中,步骤1428可去除流过袋子的流体体积中的小于约99%,小于约98%或甚至小于约97%的珠子。

[0095] 在步骤1428之后,可执行可选的步骤1436,以浓缩液流中的细胞。步骤1436可由浓缩器/洗涤系统(例如108和724)来执行。步骤1436可涉及一些子步骤,例如子步骤1440,在该子步骤,流体移动进入在其中浓缩细胞的腔室中。在实施方式中,该腔室可以是三开口腔室,在其中可浓缩和洗涤细胞(例如400和600)。此外,可通过腔室从液流中去除一些残留的珠子。

[0096] 在可选的步骤1436之后,可在可选的步骤1444处储存细胞。在实施方式中,在从流体体积中去除珠子之后,可从溶液体积中回收大于约90%,大于约95%,大于约96%,大于约97%,大于约98%或甚至大于约99%的细胞,并且用于例如治疗目的。在其他实施方式中,可回收流体体积中的小于约99%,小于约98%,小于约97%,小于约96%或小于约95%的细胞。流程1400在1448处终止。

[0097] 尽管以特定顺序列出的步骤描述了流程1400,但本发明并不局限于此。在其他实施方式中,步骤可例如在另一步骤之前和之后,以不同顺序、平行或任何不同次数执行。另外,如上所述,流程1400包括一些可选的步骤。但是,在上文没有被指定为可选的那些步骤不应被认为对于本发明来说是必要的,但可在本发明的一些实施方式中执行而在其他实施方式中不执行。

[0098] 可在不偏离本发明的范围的情况下,对本发明的方法和结构进行各种改变和变化对于本领域技术人员来说是明显的。因此,应理解本发明不局限于所给出的具体实施例。实际上,本发明旨于覆盖所附权利要求的范围内的改变和变化,以及它们的等同体。

[0099] 在例示和描述了本发明的示例性实施方式和应用的同时,应理解本发明不局限于上述精确的配置和来源。在不偏离本发明的范围的情况下,可对本文公开的本发明的方法和系统的步骤、运行和细节进行对于本领域技术人员来说明显的各种改变、更换和变化。

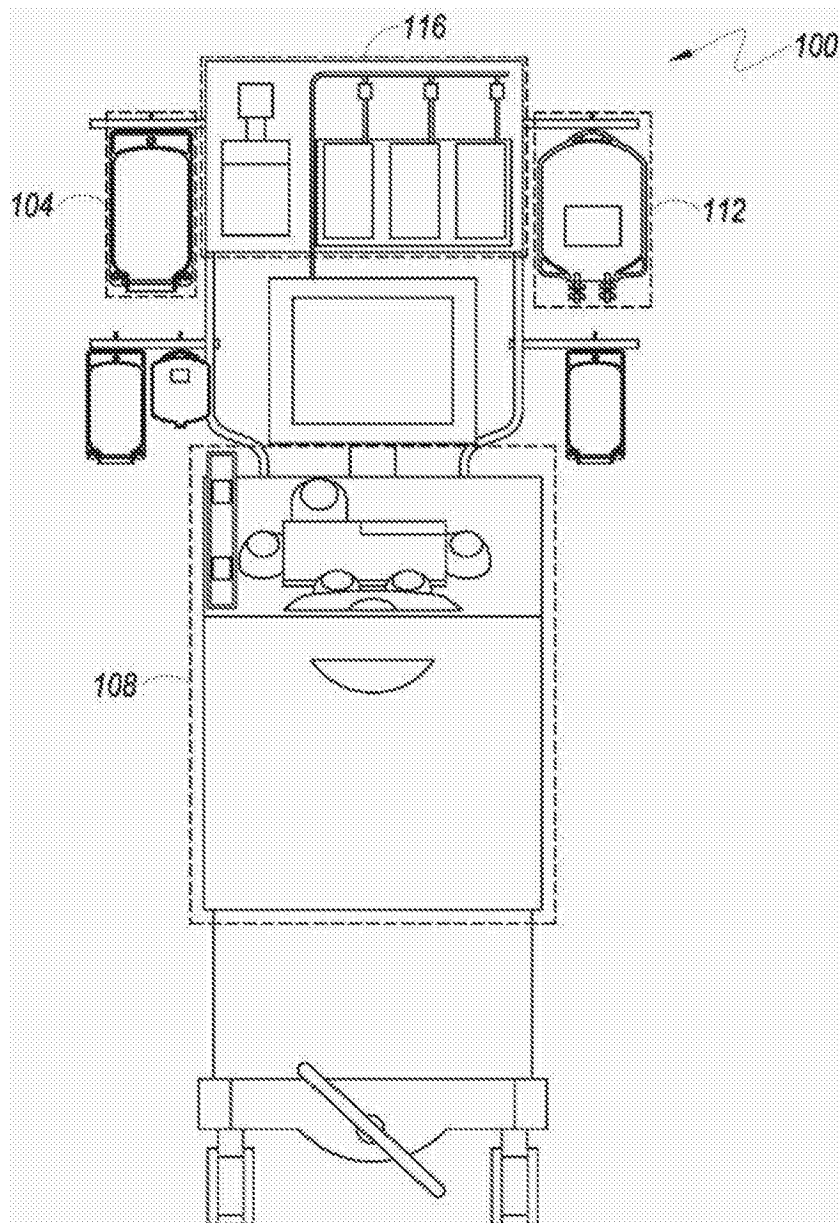


图1

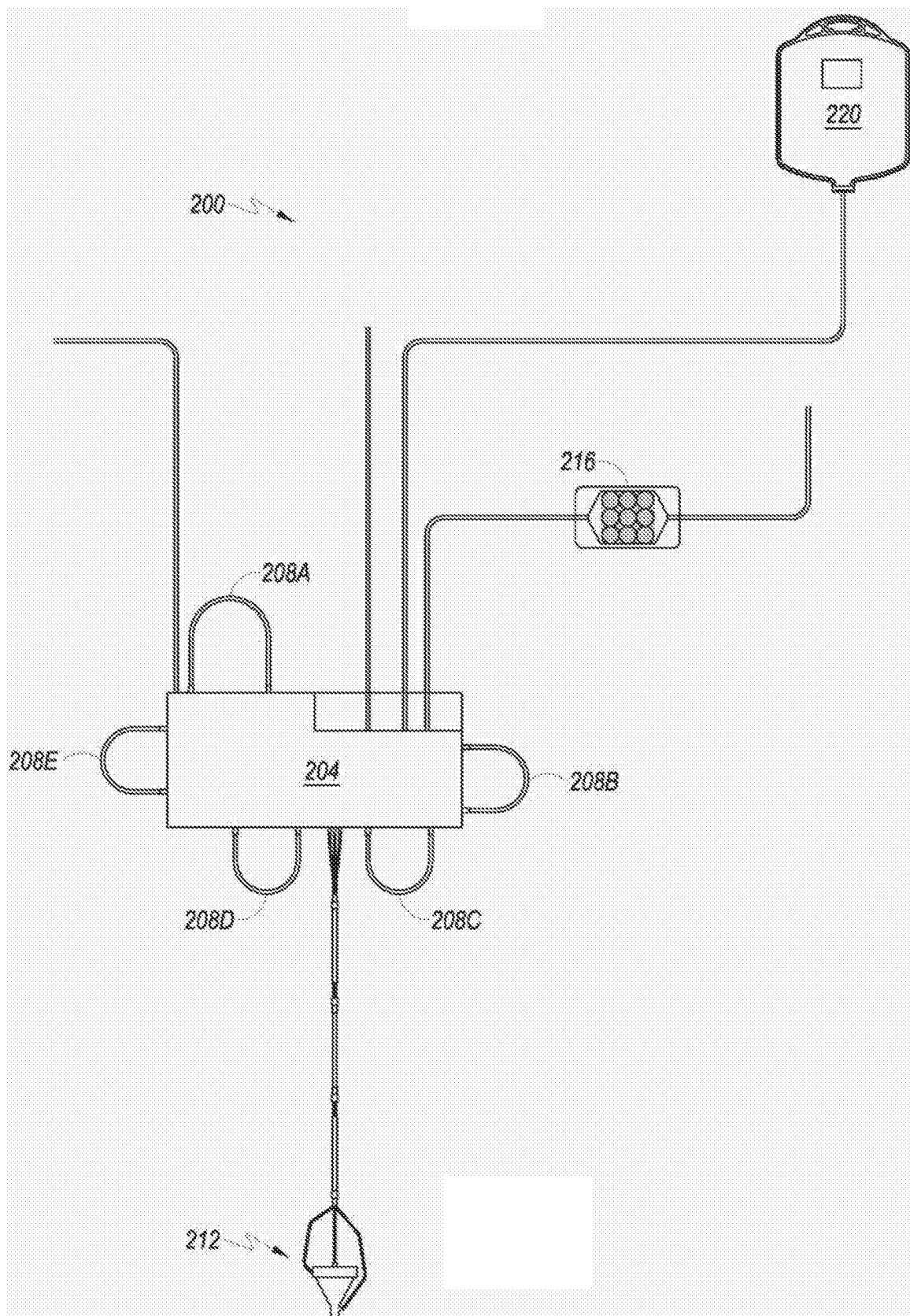


图2

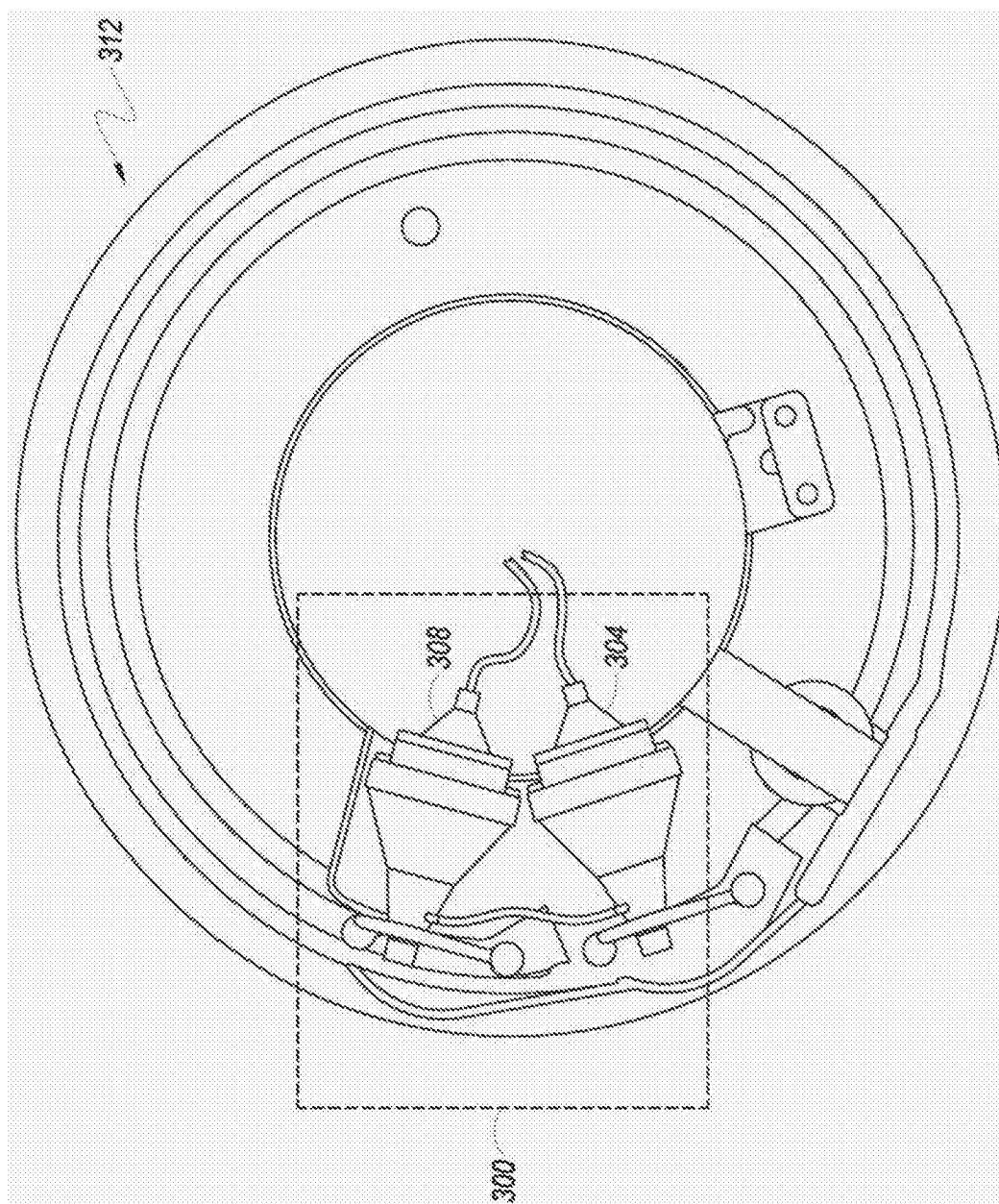


图3

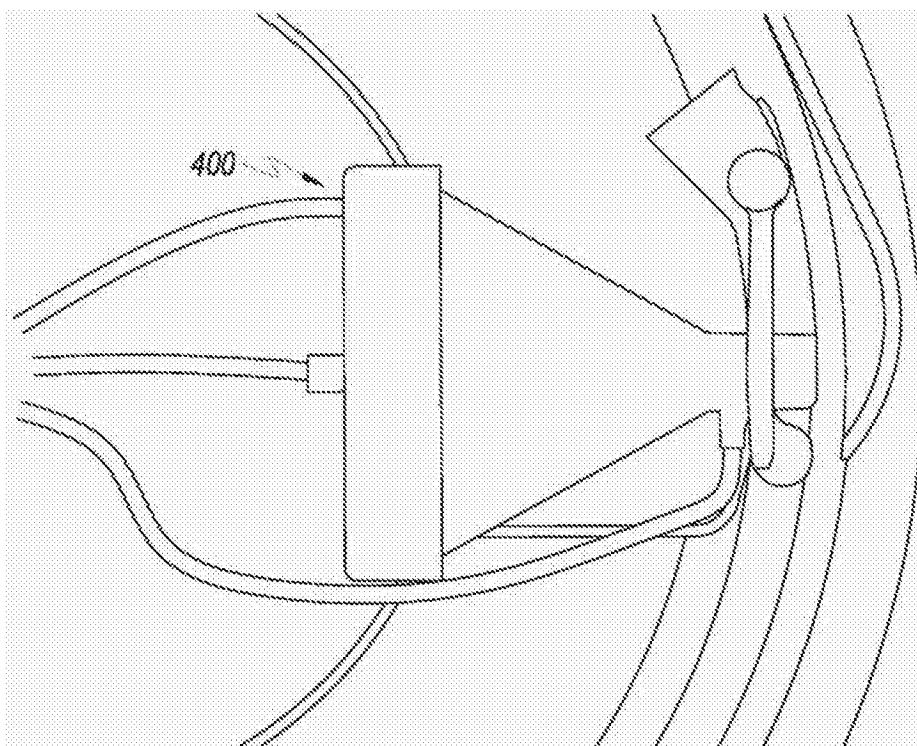


图4

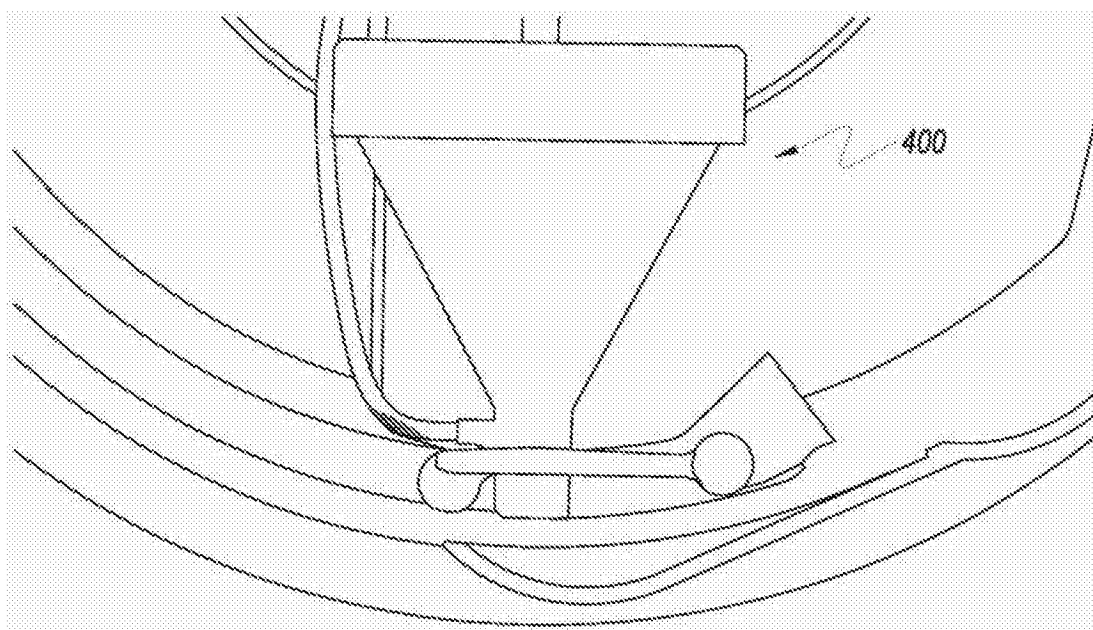


图5

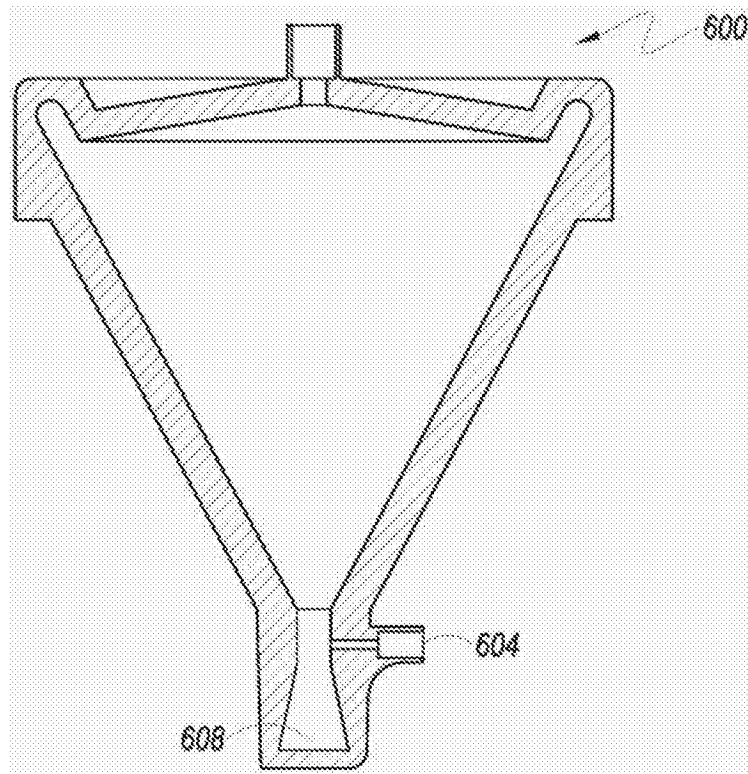


图6

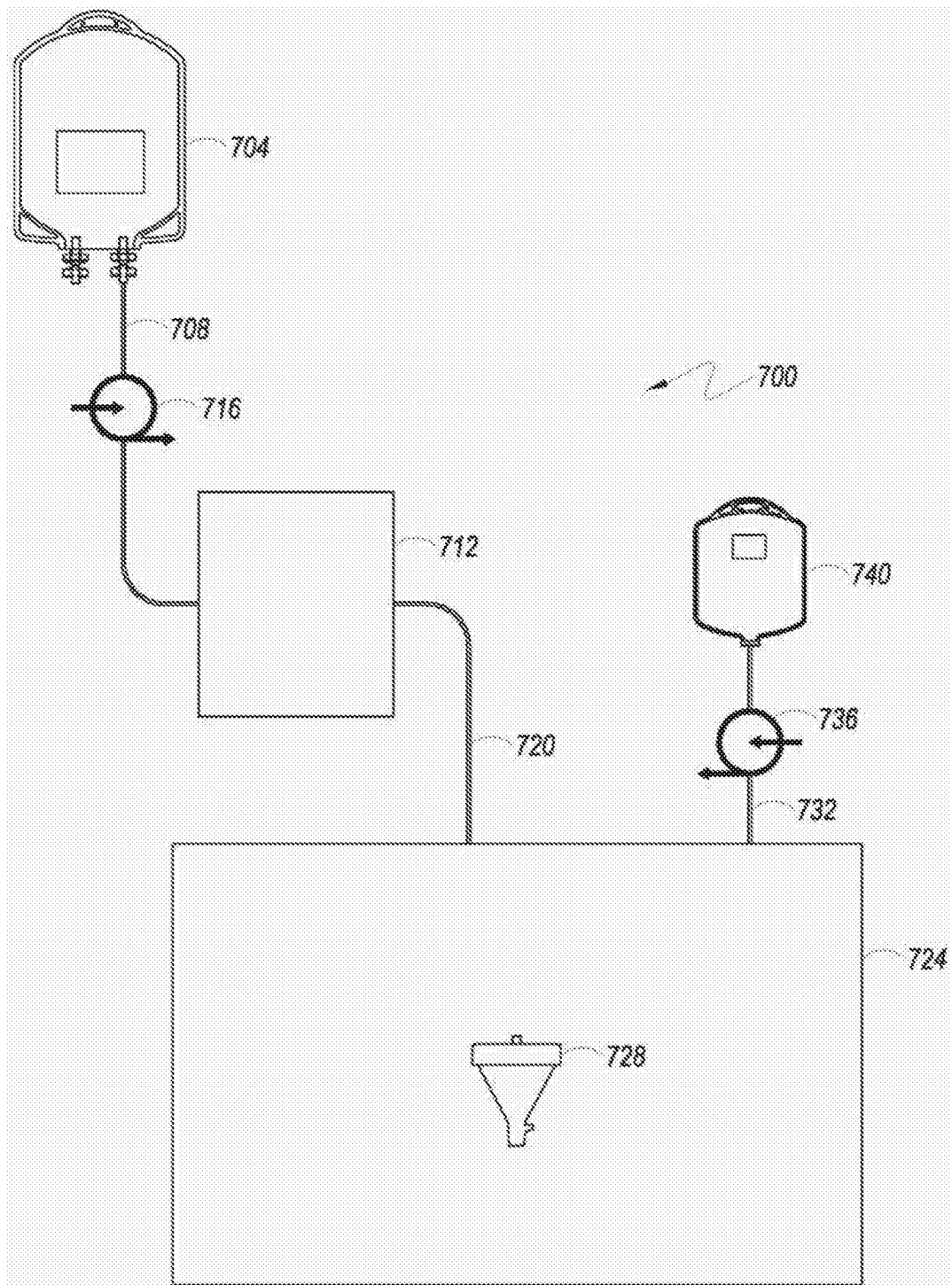


图7

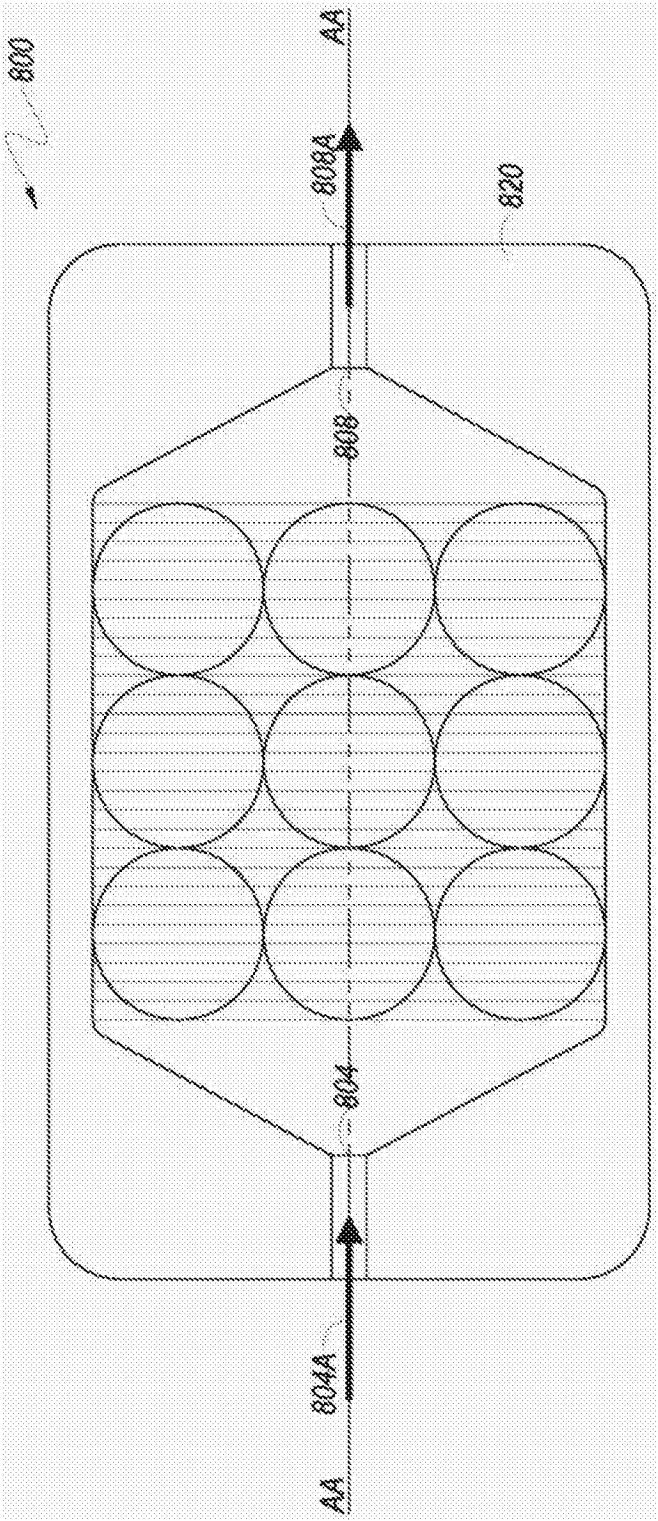


图8

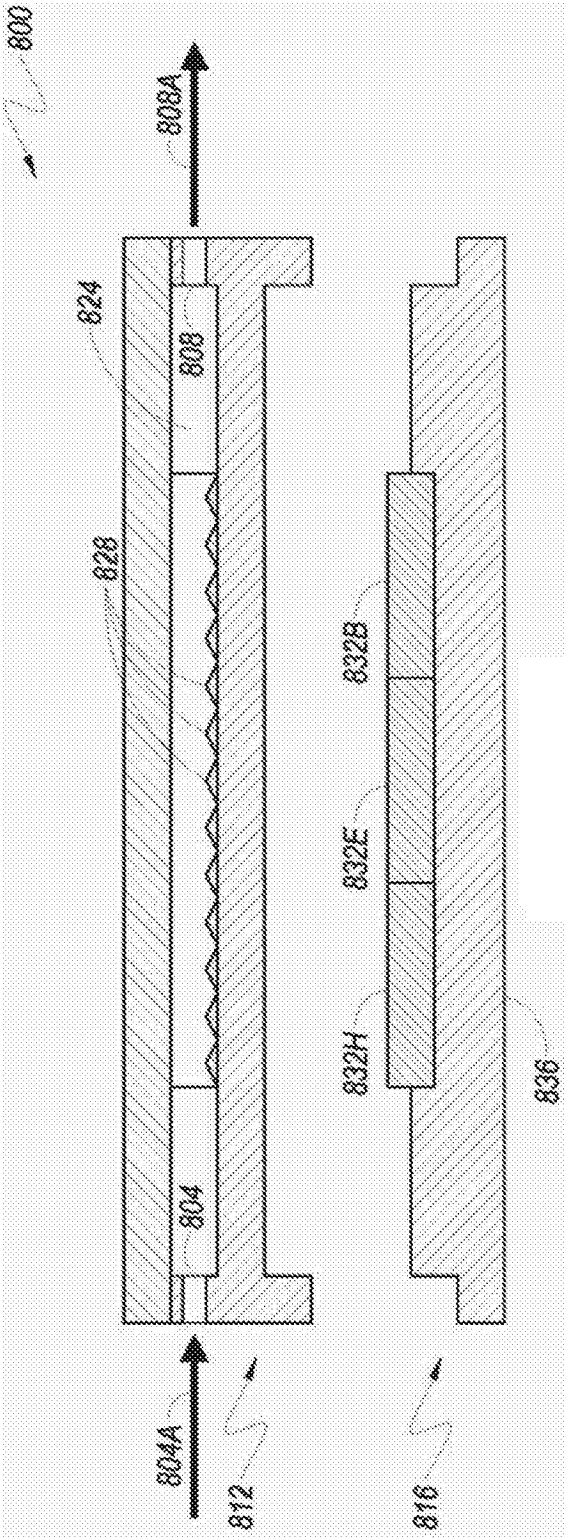
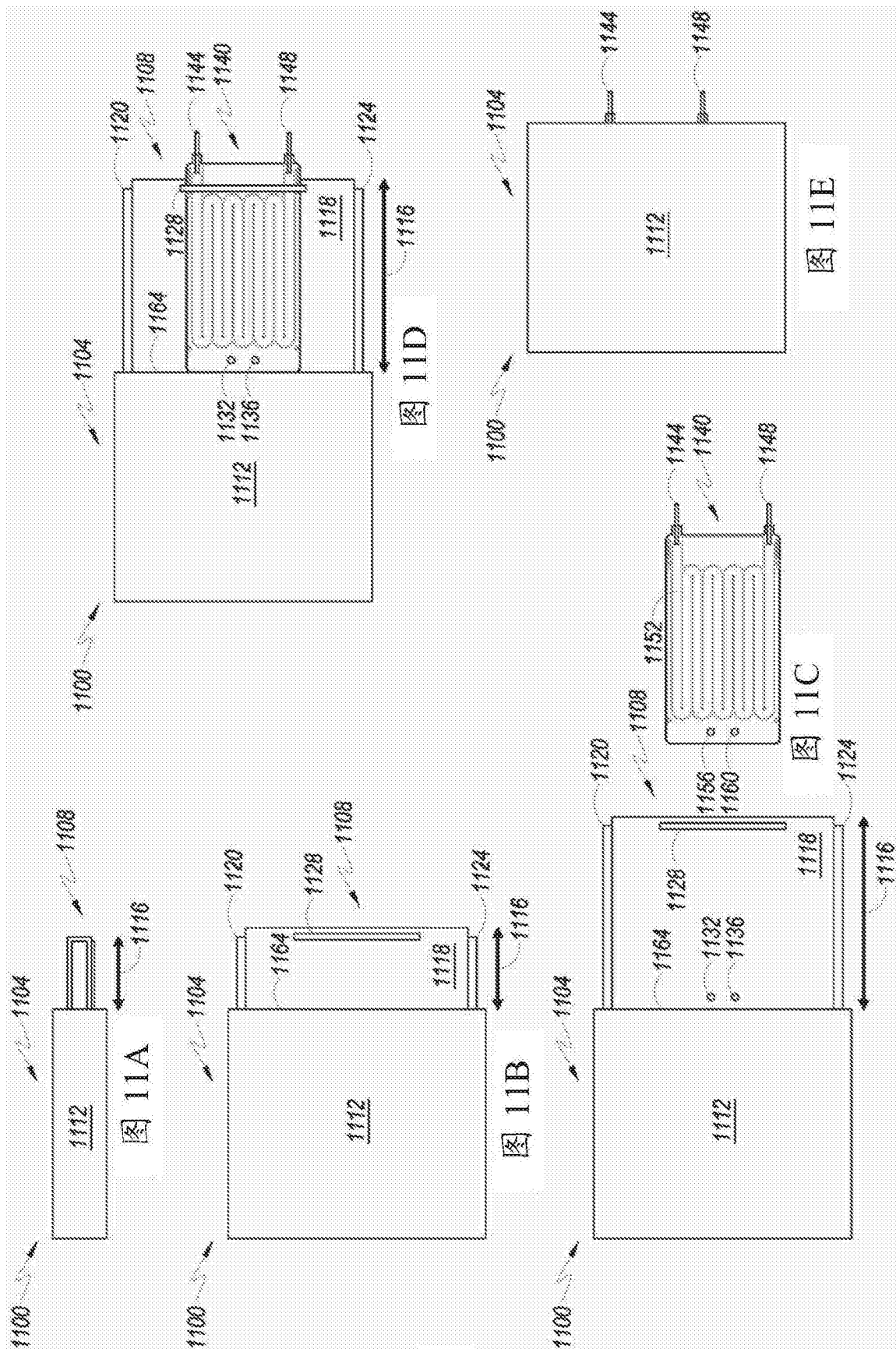
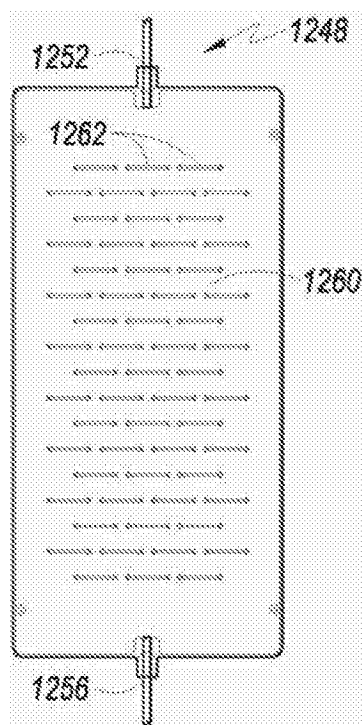
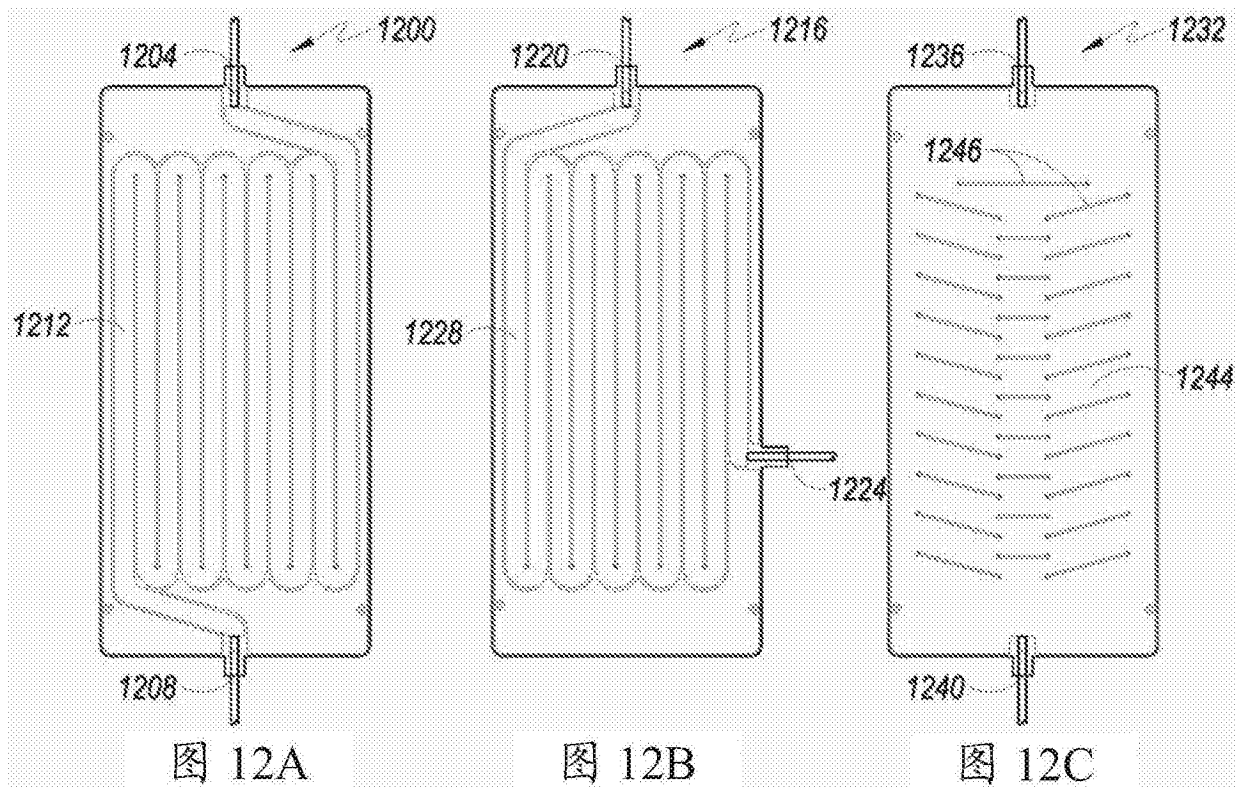


图10





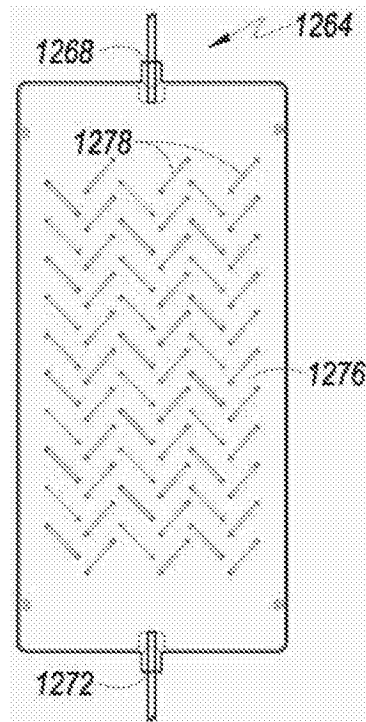


图12E

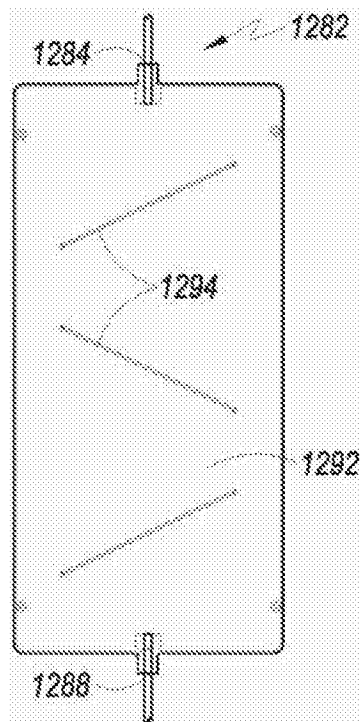


图12F

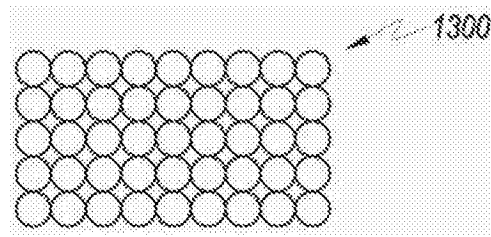


图13A

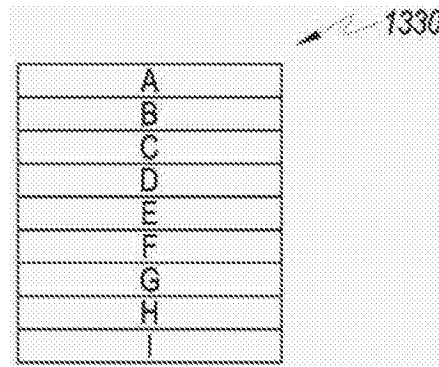


图13B

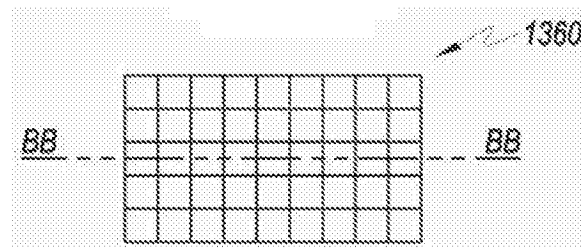


图13C

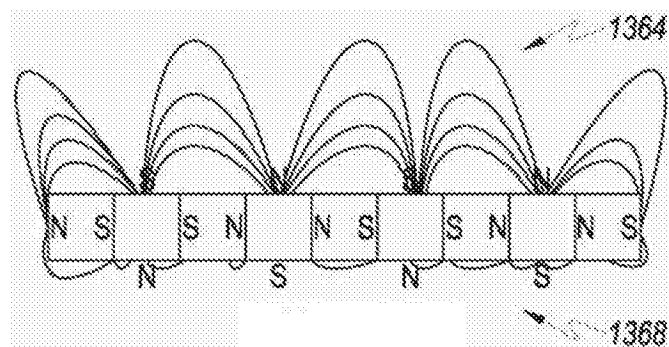


图13D

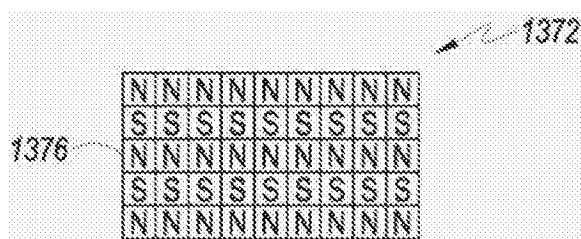


图13E

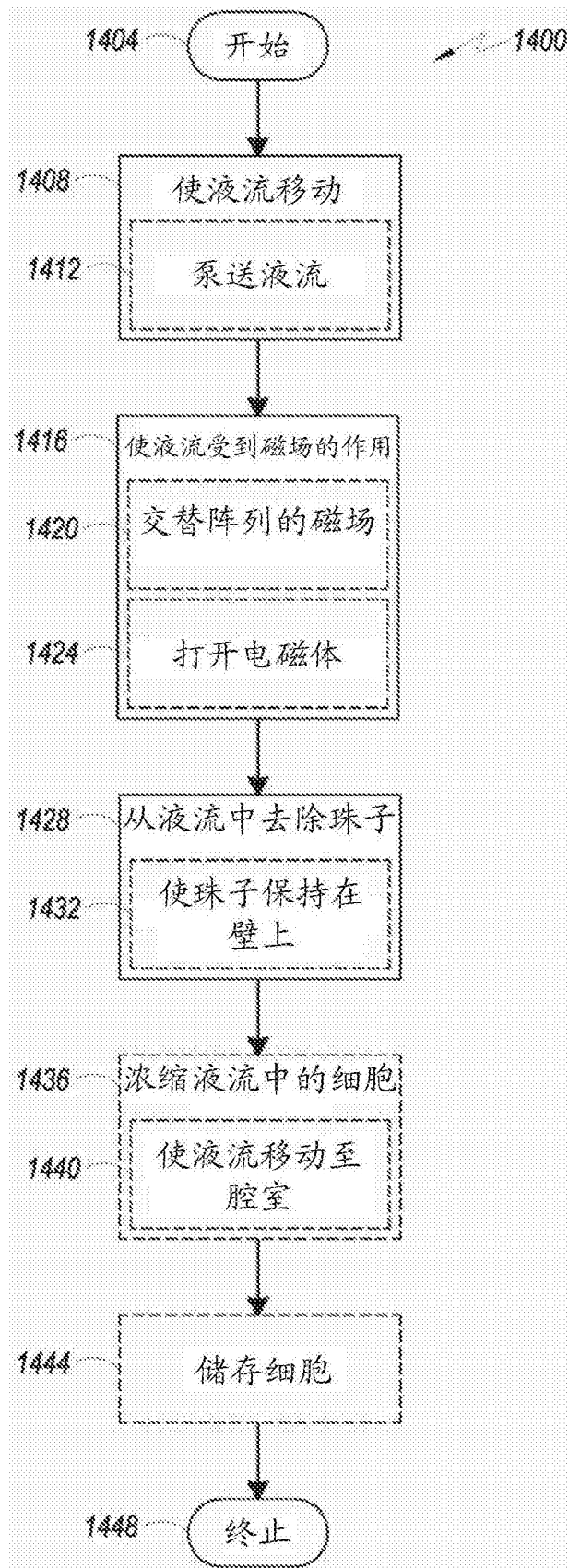


图14