(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-545378
(P2023-545378A)
(43)公表日　令和5年10月30日(2023.10.30)

(51)国際特許分類	FI	テーマコード（参考）
C12M 3/00 (2006.01)	C12M 3/00	4B029

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全41頁）

(21)出願番号	特願2023-519347(P2023-519347)
(86)(22)出願日	令和3年10月8日(2021.10.8)
(85)翻訳文提出日	令和5年3月27日(2023.3.27)
(86)国際出願番号	PCT/US2021/071787
(87)国際公開番号	WO2022/077026
(87)国際公開日	令和4年4月14日(2022.4.14)
(31)優先権主張番号	63/089,335
(32)優先日	令和2年10月8日(2020.10.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く

(71)出願人	520070448 オクタン バイオテック インコーポレーテッド OCTANE BIOTECH INC. カナダ， オンタリオ州 ケー7ケー 6ゼット1， キングストン， ダルトン アベニュー 369
(71)出願人	512190365 ロンザ ウォーカーズヴィル，インコーポレーテッド アメリカ合衆国 21793 メリーランド州，ウォーカーズヴィル，ビッグスフォード ロード 8830
(74)代理人	100107456 弁理士　池田 成人
	最終頁に続く

(54)【発明の名称】　自動化された細胞工学システムのための滅菌サンプリング方法及びデバイス

(57)【要約】
自動化された細胞工学システムからの滅菌サンプリングのためのデバイス及び方法が提供される。滅菌サンプリングデバイスは、滅菌サンプリングデバイスへの流体又は他の材料の取り込み及び排出中にサンプルリザーバの滅菌性を維持するように構成されている。本明細書に提供される方法は、材料及び流体の、自動化された細胞工学システムからの滅菌引き出し及び自動化された細胞工学システムへの滅菌注入を達成するために、滅菌サンプリングデバイスを利用する。
【選択図】図１

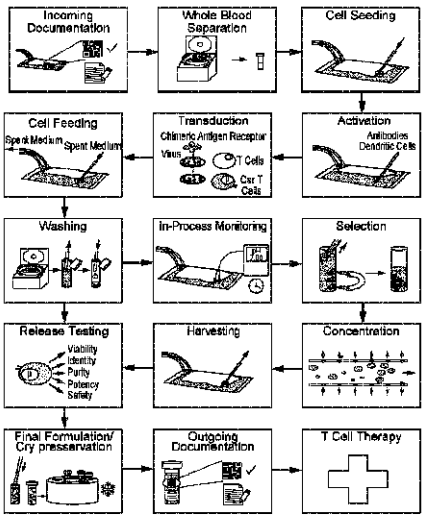


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
滅菌プランジャシリンジであって、
シリンジリザーバを画定し、かつ遠位端に相互接続部、及び近位端にシリンジバレルフランジによって取り囲まれた開口部を有する、シリンジバレルと、
シリンジプランジャロッドフランジ、プランジャロッド、及びリザーバ面を含むシリンジプランジャと、
前記リザーバ面の上に配設されており、前記シリンジプランジャが前記シリンジバレル内に着座したときに、前記リザーバ面と前記シリンジリザーバとの間にシールを提供するように構成された、ガスケットと、
前記シリンジバレルに固定されており、シリンジプランジャシールを提供するように構成された、シリンジプランジャシーリングデバイスと、を備える、滅菌プランジャシリンジ。
【請求項２】
前記シリンジプランジャシーリングデバイスが、前記シリンジバレルの近位部分に固定されている、請求項１に記載の滅菌プランジャシリンジ。
【請求項３】
前記シリンジプランジャシーリングデバイスが、前記シリンジバレルフランジに固定されている、請求項１に記載の滅菌プランジャシリンジ。
【請求項４】
前記シリンジプランジャシーリングデバイスが、接着剤、熱接合、化学接合、又は音波溶接によって固定されている、請求項１～３のいずれか一項に記載の滅菌プランジャシリンジ。
【請求項５】
前記シリンジプランジャシーリングデバイスが、クランピングによって取り外し可能に固定されている、請求項１～３のいずれか一項に記載の滅菌プランジャシリンジ。
【請求項６】
前記シリンジプランジャシーリングデバイスが、複数のアコーディオンひだを含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の滅菌プランジャシリンジ。
【請求項７】
前記シリンジプランジャシーリングデバイスが、前記シリンジリザーバの前記近位端で前記開口部をシールする、請求項１～６のいずれか一項に記載の滅菌プランジャシリンジ。
【請求項８】
前記シリンジプランジャシールが、実質的に流体密である、請求項１～７のいずれか一項に記載の滅菌プランジャシリンジ。
【請求項９】
前記シリンジプランジャシールが、実質的にガス密である、請求項８に記載の滅菌プランジャシリンジ。
【請求項１０】
自動化された細胞工学システムからの滅菌サンプリングの方法であって、前記方法が、
シリンジバレル、シリンジプランジャ、及びシリンジプランジャシールを提供するシリンジプランジャシーリングデバイスを含む滅菌プランジャシリンジを提供することと、
前記滅菌プランジャシリンジを前記自動化された細胞工学システムに接続することと、
前記自動化された細胞工学システムから生体サンプルを前記滅菌プランジャシリンジによって引き出すことと、を含む、方法。
【請求項１１】
前記シリンジバレルが、遠位端に相互接続部、及び近位端にシリンジバレルフランジによって取り囲まれた開口部を有するシリンジリザーバを画定し、前記シリンジプランジャが、シリンジプランジャロッドフランジ、プランジャロッド、リザーバ面、及び前記リザ

ーバ面の上に配設されており、前記シリンジプランジャが前記シリンジバレル内に着座したときに、前記リザーバ面と前記シリンジリザーバとの間にシールを提供するように構成されたガスケットを含み、前記シリンジプランジャシーリングデバイスが、前記シリンジバレルに固定されており、前記シリンジプランジャシールを提供するように構成されている、請求項１０に記載の方法。

【請求項１２】

前記シリンジプランジャシーリングデバイスが、前記シリンジリザーバの前記近位端で前記開口部をシールする、請求項１１に記載の方法。

【請求項１３】

前記滅菌プランジャシリンジを前記自動化された細胞工学システムに接続する前に、滅菌ガスの一部を前記滅菌プランジャシリンジ内に導入することを更に含む、請求項１０～１２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１４】

前記シリンジプランジャシールが、前記シリンジリザーバの内部の滅菌性を維持する、請求項１０～１３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１５】

前記シリンジリザーバの前記内部の滅菌性を維持することが、前記滅菌プランジャシリンジが動作されたときの前記シリンジリザーバの汚染を防止する、請求項１４に記載の方法。

【請求項１６】

前記生体サンプルを引き出した後、ガスの一部を注入して、前記自動化された細胞工学システム内のフィードライン内の不要物を除去することを更に含む、請求項１０～１５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１７】

前記生体サンプルを引き出す前に、ガスの一部を注入して、前記自動化された細胞工学システム内のフィードライン内の不要物を除去することを更に含む、請求項１０～１６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１８】

前記生体サンプルを引き出す前に、前記滅菌プランジャシリンジをポンピングして、前記自動化された細胞工学システム内で混合させることを更に含む、請求項１０～１７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１９】

前記滅菌プランジャシリンジをポンピングすることが、

混合サンプルを前記自動化された細胞工学システムから前記滅菌プランジャシリンジ内に引き出すことと、

前記混合サンプルを前記自動化された細胞工学システムに戻すことと、を含む、請求項１７に記載の方法。

【請求項２０】

自動化された細胞工学システムからの滅菌サンプリングの方法であって、前記方法が、

サンプルリザーバを画定するサンプルチャンバ、充填デバイス、及び滅菌シーリング装置を含む、滅菌サンプリングデバイスを提供することと、

前記滅菌サンプリングデバイスを前記自動化された細胞工学システムのカセットに接続することと、

前記充填デバイスを介して前記自動化された細胞工学システムから生体サンプルを引き出すことと、を含む、方法。

【請求項２１】

前記滅菌サンプリングデバイスを前記カセットに接続する前に、ガスの一部を前記滅菌サンプリングデバイス内に導入することを更に含む、請求項２０に記載の方法。

【請求項２２】

前記滅菌シーリング装置を介して前記生体サンプルを引き出す間、前記サンプルリザー

バの内部の滅菌性を維持することを更に含む、請求項２０又は２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記サンプルリザーバの前記内部の滅菌性を維持することが、前記滅菌サンプリングデバイスが動作されたときの前記サンプルリザーバの汚染を防止する、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
前記生体サンプルを引き出した後、ガスの一部を注入して、前記自動化された細胞工学システム内のフィードライン内の不要物を除去することを更に含む、請求項２０～２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
前記生体サンプルを引き出す前に、ガスの一部を注入して、前記自動化された細胞工学システム内のフィードライン内の不要物を除去することを更に含む、請求項２０～２４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２６】
前記充填デバイスを介して前記生体サンプルを引き出す前に、前記自動化された細胞工学システム内で混合を引き起こすことを更に含む、請求項２０～２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
前記混合させることが、
前記自動化された細胞工学システムから前記サンプルリザーバ内に混合サンプルを引き出すことと、
前記混合サンプルを前記自動化された細胞工学システムに戻すことと、によって引き起こされる、請求項２６に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、自動化された細胞工学システムの使用に関する。特に、本開示は、自動化された細胞工学システム及び他の滅菌環境からの滅菌サンプリングを提供する方法及びデバイスに関する。
【背景技術】
【０００２】
先進的な細胞療法の臨床導入が加速されることが期待される中、これらの療法が世界中の患者に恩恵をもたらすための根本的な製造戦略により注目が集まっている。
【０００３】
細胞療法のための細胞の産生は、患者特有の産物のために、著しい手作業による関与を必要とし得る。ほんの一例では、ＣＡＲ　Ｔ細胞培養の自動化は、細胞の活性化、形質導入、及び増殖を含む複数の繊細な単位動作のために特に困難である。
【０００４】
細胞の活性化、形質導入、及び増殖を商業的な製造プラットフォームに統合することは、これらの重要な免疫療法を幅広い患者集団に置き換えるために重要である。これらの救命治療がグローバルな患者集団に適用されるためには、個別化医療をサポートするための製造技術の転換が実施されなければならない。自動化の利益については、以前に述べたことがある。これらの利益には、自動化の使用に関連する労働時間の節減だけでなく、産物の一貫性の向上、部屋の区分化の減少、クリーンルームのフットプリントの縮小、複雑なトレーニングの減少、並びに規模拡大及び物流追跡の向上が含まれる。
【０００５】
自動化の利益は、適切な滅菌プロセス制御なしでは完全には実現されない場合がある。本出願は、自動化された細胞工学システムに関連する動作中に滅菌性を維持するための解決策を提供する。本明細書に提供される解決策は、任意の種類の滅菌システムを伴う動作中に滅菌性を維持するのに更に好適である。

【発明の概要】
【０００６】
実施形態では、滅菌プランジャシリンジが提供される。滅菌プランジャシリンジは、シリンジリザーバを画定し、かつ遠位端に相互接続部、及び近位端にシリンジバレルフランジによって取り囲まれた開口部を有する、シリンジバレルと、シリンジプランジャロッドフランジ、プランジャロッド、及びリザーバ面を含むシリンジプランジャと、リザーバ面の上に配設されており、シリンジプランジャがシリンジバレル内に着座したときに、リザーバ面とシリンジリザーバとの間にシールを提供するように構成された、ガスケットと、シリンジバレルに固定されており、シリンジプランジャシールを提供するように構成された、シリンジプランジャシーリングデバイスと、を含む。
【０００７】
更なる実施形態では、自動化された細胞工学システムからの滅菌サンプリングの方法が提供される。方法は、シリンジバレル、シリンジプランジャ、及びシリンジプランジャシールを提供するシリンジプランジャシーリングデバイスを含む滅菌プランジャシリンジを提供することと、滅菌プランジャシリンジを自動化された細胞工学システムに接続することと、自動化された細胞工学システムから生体サンプルを滅菌プランジャシリンジによって引き出すことと、を含む。
【０００８】
更なる実施形態では、自動化された細胞工学システムからの滅菌サンプリングの方法が提供される。方法は、サンプルリザーバ、サンプルチャンバ、充填デバイス、及び滅菌シーリング装置を含む、滅菌サンプリングデバイスを提供することと、滅菌サンプリングデバイスを自動化された細胞工学システムに接続することと、充填デバイスを介して自動化された細胞工学システムから生体サンプルを引き出すことと、を含む。
【図面の簡単な説明】
【０００９】
【図１】細胞培養のための一般化された製造プロセスを示す。
【図２】本明細書の実施形態に記載される、例示的な細胞工学システムを包有する実験室空間を示す。
【図３】本明細書の実施形態に記載される、細胞工学システム内で実行され得る細胞培養産生プロセスを示す。
【図４Ａ】閉鎖構成における自動化された細胞工学システムを示す。
【図４Ｂ】自動化された細胞工学システム内に挿入され得るカセットを示す。
【図４Ｃ】開放構成における自動化された細胞工学システムを示す。
【図４Ｄ】自動化された細胞工学システム内で活用される細胞培養チャンバの場所を示す。
【図４Ｅ】自動化された細胞工学システム内で活用される細胞培養チャンバの配向を示す。
【図４Ｆ】自動化された細胞工学システム内で活用される細胞培養チャンバのより詳細な図を示す。
【図４Ｇ】自動化された細胞工学システムについてのプロセスフローの凡例を示す。
【図５Ａ】別の構成の自動化された細胞工学システムに装填され得る使い捨てカセットを示す。
【図５Ｂ】開放構成における別の構成の自動化された細胞工学システムを示す。
【図５Ｃ】別の構成の自動化された細胞工学システム内に装填されたカセットを示す。
【図５Ｄ】閉鎖構成における別の構成の自動化された細胞工学システムを示す。
【図５Ｅ】別の構成の自動化された細胞工学システムとともに使用するためのカセットの詳細図を示す。
【図６】カセットからサンプリングするためのシリンジ及びバッグの使用を示す。
【図７】本明細書の実施形態と一致する滅菌サンプリングデバイスを示す。
【図８Ａ】本明細書の実施形態と一致する滅菌サンプリングデバイスを示す。

【図８Ｂ】本明細書の実施形態と一致する滅菌サンプリングデバイスを示す。
【図９】図９Ａ～図９Ｃは、本明細書の実施形態と一致する追加の滅菌サンプリングデバイスを示す。
【図１０】本明細書の実施形態と一致する更なる滅菌サンプリングデバイスを示す。
【図１１Ａ】本明細書の実施形態と一致する滅菌サンプリングデバイスを示す。
【図１１Ｂ】本明細書の実施形態と一致する滅菌サンプリングデバイスを示す。
【図１１Ｃ】本明細書の実施形態と一致する滅菌サンプリングデバイスを示す。
【図１１Ｄ】本明細書の実施形態と一致する滅菌サンプリングデバイスを示す。
【図１１Ｅ】本明細書の実施形態と一致する滅菌サンプリングデバイスを示す。
【図１２】本明細書の実施形態と一致する滅菌サンプリングプロセスを示すフロー図である。
【図１３Ａ】本明細書の実施形態と一致する滅菌サンプリングプロセスの一例を示す。
【図１３Ｂ】本明細書の実施形態と一致する滅菌サンプリングプロセスの一例を示す。
【図１３Ｃ】本明細書の実施形態と一致する滅菌サンプリングプロセスの一例を示す。
【図１３Ｄ】本明細書の実施形態と一致する滅菌サンプリングプロセスの一例を示す。
【図１３Ｅ】本明細書の実施形態と一致する滅菌サンプリングプロセスの一例を示す。
【図１３Ｆ】本明細書の実施形態と一致する滅菌サンプリングプロセスの一例を示す。
【図１３Ｇ】本明細書の実施形態と一致する滅菌サンプリングプロセスの一例を示す。
【図１３Ｈ】本明細書の実施形態と一致する滅菌サンプリングプロセスの一例を示す。
【図１３Ｉ】本明細書の実施形態と一致する滅菌サンプリングプロセスの一例を示す。
【発明を実施するための形態】
【００１０】
本開示は、自動化された細胞工学システムと連動して滅菌プロセスを維持するシステム及び方法を提供する。自動化された細胞工学システムは、様々な改変された細胞及び組織、並びに生物材料（例えば、タンパク質、ペプチド、抗体、抗体断片等）の産生のための強力なツールを提供する。本明細書に記載の自動化された細胞工学システムの利益の中には、滅菌自己完結型モジュールの使用がある。そのようなモジュールは、高レベルのクリーンルームでそのようなプロセスを遂行する必要なしに、細胞処理のための滅菌環境を作り出す。自動化された細胞工学システムが非滅菌環境で動作される場合、これらのシステムとのオペレータの対話中に滅菌性を維持するためのステップを講じる必要がある。
【００１１】
本明細書に提供される方法及びデバイスは、自動化された細胞工学システムからの滅菌サンプリングを容易にし、したがって、自動化された細胞工学システムからのサンプル、例えば、細胞培養物、生物材料サンプル、試薬サンプル、及び任意の他の流体又は材料サンプルの除去及び再挿入を可能にする。
【００１２】
本明細書の実施形態と一致する１つの自動化された細胞工学システムは、Ｃｏｃｏｏｎ（商標）プラットフォームであり、その態様は、以下でより詳細に説明される。Ｃｏｃｏｏｎ（商標）プラットフォームは、２０１７年９月１日に出願された米国特許出願第１６／１１９，６１８号により詳細に記載されており、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。本明細書に開示される滅菌サンプリングデバイス及び方法とともに使用され得る特定のシステム又は自動化された細胞工学システムの本明細書に提供される説明は、単なる例示である。本明細書に開示される滅菌サンプリングデバイス及び方法は、追加のシステム、例えば、ＡＤＶＡ＿Ｘ３（登録商標）（Ａｄｖａ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）及びＣＬＩＮＩＭＡＣＳ ＰＲＯＤＩＧＹ（登録商標）（Ｍｉｌｔｅｎｙｉ Ｂｉｏｔｅｃｈ）に適用され得る。特に、本明細書に開示される滅菌サンプリングデバイス及び方法は、サンプル及びシステムの両方の滅菌性を維持しながら、サンプルがそこから引き出されるべき任意の滅菌システムに好適に適用され得る。更に、本明細書に開示される滅菌サンプリングデバイス及び方法は、非滅菌環境に置かれた任意の滅菌システムに好適に適用され得る。

【００１３】
本明細書に記載されるように、自動化された製造の設備及び包括的な検証は、改変された細胞及び組織の産生のための物流上及び運用上の課題に対する解決策を提供する。産生プロセスに自動化を導入するための重要な手法は、「単位動作」と称される、オペレータが産生材料に物理的、生物学的、又は化学的な変更を適用する主要なモジュール式ステップを特定することである。細胞製造の場合、これには、細胞分離、遺伝子操作、増殖、洗浄、濃縮、及び細胞採取等のステップが含まれる。製造業者は、多くの場合、自動化を導入するための即時的な機会として、局所的なプロセスのボトルネックを特定する。これは、市販のバイオリアクタの大部分の技術的動作スペクトルに反映されており、これは、個別のプロセスステップに焦点を当てる傾向がある。細胞製造におけるプロセスの課題（滅菌性の維持からサンプルの追跡まで）は、必然的なプロセスの変動を改善しながら、一貫した細胞出力を発生させるエンドツーエンド自動化によって本明細書で対処される。本明細書に記載の方法はまた、単純化をもたらし、関連する電子記録は、ＧＭＰ基準に準拠する際の助けになる。
【００１４】
がん免疫療法のための改変自家Ｔ細胞を含む、様々な細胞培養物の臨床開発の最近の急速な進歩は、関連する翻訳、及びスケールアップ／スケールアウトの意味合いの計画につながっている。
【００１５】
特定の細胞培養成長プロトコルは、細胞製造に対して変動し得るが、一般化された細胞培養産生プロセスが図１に示されている（自家Ｔ細胞の産生を含む）。図１は、例えば、患者の血液サンプルの初期処理から自家Ｔ細胞療法のための出力細胞の形成までの、細胞製造の単位動作について記載している。
【００１６】
本明細書に記載されるように、細胞製造自動化を達成するために、本明細書に記載のサンプリング方法は、各移行点における細胞の状態、及びそれらが外部分析機器の使用を通じて特定の単位動作によってどのように影響されるかを理解するために提供される。患者特有の療法のためのマイクロロット産生は、自動化の実現可能性に影響を及ぼす主要なプロセスの繊細さを尊重する必要がある。本明細書に記載の自動化は、様々なプロセスステップをうまく受け入れる。
【００１７】
単一のオールインワンシステムは、大幅な空間効率の向上を提示して、高価なＧＭＰクリーンルーム内における必要なフットプリントを最小限に抑えることができる。例えば、図２に示すように、完全に統合された自動化されたシステムは、必要なフットプリントを最大限に活用して、高価なＧＭＰクリーンルーム空間を削減するように設計されている。図２は、例えば、標準的な実験室空間内で実行する９６個の患者特有のエンドツーエンドユニットを示している。
【００１８】
本明細書に記載されるように、実施形態では、提供される方法は、単一のターンキープラットフォームにおいて複数の単位動作を統合するＣＯＣＯＯＮプラットフォーム（Ｏｃｔａｎｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈ（Ｋｉｎｇｓｔｏｎ，ＯＮ））を活用する（例えば、米国公開特許出願第２０１９／０１６９５７２号を参照されたい。その開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。しかしながら、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．から入手可能なＰＲＯＤＩＧＹ、Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｅｌｅｃｔｒｉｃ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅからの ＸＵＲＩ及びＳＥＦＩＡ、並びにＡｔｖｉｏ　Ｂｉｏｔｅｃｈ　Ｌｔｄ．から入手可能なシステム等の市販のものを含む、他の完全に又は部分的に自動化された細胞培養装置が、本明細書の実施形態に従って使用され得ることが理解される。本明細書に記載の滅菌サンプリングデバイス及び方法は、上記の各々及び任意の他の市販デバイスによって実行される滅菌サンプリング動作に好適であり得る。
【００１９】

本明細書に記載の方法は、完全に統合された閉鎖型自動化システムにおいて、ＣＡＲＴ細胞の産生（活性化、ウイルス形質導入及び増殖、濃縮、並びに洗浄を含む）と連動して用いることができる（図３）。

【００２０】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、細胞培養物の活性化、形質導入、増殖、濃縮、及び採取ステップを実行するための命令を好適に有する、機能的に囲まれた自動化された細胞工学システム６００（図４Ａ、図４Ｂを参照）に関連して実行される。細胞工学システム（全体を通して自動化された細胞工学システムとも呼ばれる）は、細胞培養物の自動化された産生を提供する。本明細書で使用される場合、「細胞培養物」は、個々の細胞、及び複数の細胞、又は組織構造に形成され得る細胞を含む、任意の好適な細胞の種類を指す。例示的な細胞培養物には、血液細胞、皮膚細胞、筋肉細胞、骨細胞、様々な組織及び器官からの細胞等が含まれる。実施形態では、本明細書に記載されるように、ＣＡＲ　Ｔ細胞を含む遺伝子組換え免疫細胞を産生することができる。例示的な自動化された細胞工学システムは、全体を通してＣＯＣＯＯＮ、又はＣＯＣＯＯＮシステムとも呼ばれる。

【００２１】

例えば、ユーザは、細胞培養物及び試薬（例えば、活性化試薬、ベクター、細胞培養培地、栄養素、及び選択試薬等）が予め充填された細胞工学システム、並びに細胞産生のためのパラメータ（例えば、細胞の開始数、培地の種類、活性化試薬の種類、ベクターの種類、及び産生される細胞の数又は分量等）を提供することができ、細胞工学システムは、ユーザからの更なる入力なしに、ＣＡＲ　Ｔ細胞を含む遺伝子組換え免疫細胞培養物を含む、工学的細胞培養物を産生する方法を実行することができる。自動化された産生プロセスの終わりに、細胞工学システムは、産生された細胞を収集するようにユーザに警告し得る（例えば、警告メッセージを再生、又はモバイルアプリアラートを送信することによって）。いくつかの実施形態では、機能的に囲まれた細胞工学システムは、滅菌細胞培養チャンバを含む。機能的に囲まれたとは、自己完結型であるが、ガス交換手段、例えば、疎水性フィルタ及びガス透過性チュービングを含み得るシステムを指す。いくつかの実施形態では、機能的に囲まれた細胞工学システムは、細胞培養物の非滅菌環境への曝露を低減することによって、細胞培養物の汚染を最小限に抑える。追加の実施形態では、機能的に囲まれた細胞工学システムは、細胞のユーザの取り扱いを低減することによって、細胞培養物の汚染を最小限に抑える。

【００２２】

本明細書に記載されるように、細胞工学システムは、カセット６０２を好適に含む（図４Ｂを参照）。本明細書で使用される場合、「カセット」は、本明細書に記載される方法の様々な要素を実行するための１つ以上のチャンバを含み、かつ好適には、細胞培地、活性化試薬、ベクター等のうちの１つ以上も含む、細胞工学システムの、大部分が自己完結型で取り外し可能かつ交換可能な要素を指す。カセットは、可撓性バッグ、剛性容器、又は他の構造要素を含み得る。いくつかの態様では、カセットは、使い捨てとして構成することができる。

【００２３】

図４Ｂは、本明細書の実施形態によるカセット６０２の実施形態を示している。実施形態では、カセット６０２は、細胞培養培地の貯蔵に好適な低温チャンバ６０４、並びに免疫細胞培養物の活性化、形質導入、及び／又は増殖を実行するのに好適な高温チャンバ６０６を含む。好適には、高温チャンバ６０６は、熱バリア１０９２によって低温チャンバ６０４から分離されている（図５ｂを参照）。本明細書で使用される場合、「低温チャンバ」は、細胞培地等を冷蔵温度で維持するために、好適には室温未満で、より好適には約２℃～約８℃で維持されるチャンバを指す。低温チャンバは、約１Ｌ、約２Ｌ、約３Ｌ、約４Ｌ、又は約５Ｌの流体を含む、培地用のバッグ又は他のホルダを含み得る。追加の培地バッグ又は他の流体源は、カセットに外部から接続され得、アクセスポートを介して、例えば、閉鎖式ルアーフィッティング、溶接チュービング等によってカセットに接続され

得る。

【００２４】

本明細書で使用される場合、「高温チャンバ」は、室温超に好適に維持され、より好適には細胞の増殖及び成長を可能にする温度、すなわち、約３５～３９℃、より好適には約３７℃で維持されるチャンバを指す。

【００２５】

実施形態では、高温チャンバ６０６は、図４ｄ及び図４ｅに示すように、細胞培養チャンバ６１０（全体を通して増殖チャンバ又は細胞増殖チャンバとも呼ばれる）を好適に含む。

【００２６】

カセットは、いくつかの態様では、細胞培養チャンバに接続された１つ以上の流体工学経路を更に含み得、流体工学経路は、細胞培養チャンバ内の細胞を乱すことなく、再循環、廃棄物の除去、及び均質なガス交換、並びに細胞培養チャンバへの栄養素の分配を提供する。カセット６０２はまた、本明細書に記載されるように、カセットを通る流体を駆動するための蠕動ポンプを含む１つ以上のポンプ６０５、及び様々な流体工学経路を通る流れを制御するための１つ以上の弁６０７を更に含む。

【００２７】

例示的な実施形態では、図４ｄに示すように、細胞培養チャンバ６１０は、容易に曲がらない又は屈曲しない平坦で非可撓性のチャンバである（すなわち、プラスチック等の実質的に非可撓性の材料で作製されている）。非可撓性チャンバの使用により、細胞を実質的に乱れていない状態に維持することが可能になる。図４ｅに示すように、細胞培養チャンバ６１０は、細胞培養物が細胞培養チャンバの底部６１２にわたって広がることを可能にするように配向されている。図４ｅに示すように、細胞培養チャンバ６１０は、好適に床又はテーブルと平行な位置に維持されており、細胞培養物を乱れていない状態に維持し、細胞培養物が細胞培養チャンバの底部６１２の広いエリアにわたって広がることを可能にする。実施形態では、細胞培養チャンバは、一貫した充填及び排出を容易にするために、反り等の特徴を含み得る。実施形態では、細胞培養チャンバ６１０の全体的な厚さ（すなわち、チャンバ高さ６４２）は、約０．５ｃｍ～約５ｃｍの程度であり低い。本明細書に記載されるように、例示的な実施形態では、カセットは、細胞培養物、培地、活性化試薬、及び／又はベクター（これらのうちの任意の組み合わせを含む）のうちの１つ以上が予め充填されている。更なる実施形態では、これらの様々な要素は、好適な注入ポート等を介して後で追加することができる。

【００２８】

本明細書に記載されるように、実施形態では、カセットは、好適には、ｐＨセンサ、グルコースセンサ、溶存酸素センサ、二酸化炭素センサ、乳酸センサ／モニタ、及び／又は光学密度センサのうちの１つ以上を更に含む。カセットはまた、１つ以上のサンプリングポート及び／又は注入ポートを含み得る。そのようなサンプリングポート及び注入ポート（１０９４）の例は、図５ａ．に示されており、カートリッジをエレクトロポレーションユニット又は追加の培地源等の外部デバイスに接続するためのアクセスポートを含み得る。図５ａはまた、細胞入力１０９５、細胞培地を温めるために使用することができる試薬加温バッグ１０９６等、並びに例えば、細胞培地、ベクター、栄養素、及び廃棄物等を含む、培地で使用するための様々な成分を保持する培養ゾーン１１０７の場所を示している。

【００２９】

図５ｂは、カセット６０２が取り外されたＣＯＣＯＯＮ細胞工学システムを示している。図５ｂには、ガス制御シール１０２０、加温ゾーン１０２１、アクチュエータ１０２２、必要に応じて細胞工学システムを揺動又は傾斜させるためのピボット１０２３、及び低温チャンバ６０４を保持するための低温ゾーン１０２４を含む、細胞工学システムの構成要素が見える。また、例示的なユーザインターフェース１０３０が示されており、これは、一次元及び二次元コード、例えばバーコード及びＱＲコード（登録商標）用のリーダ、

並びにタッチパッド又は他の同様のデバイスによる入力を用いて受信する能力を含み得る。バーコードリーダ、ＱＲコード（登録商標）リーダ、無線周波数ＩＤイントロゲータ等の構成要素識別センサ又は他の構成要素識別センサを更に含み得るユーザインターフェース１０３０。いくつかの態様では、カセット６０２は、バーコード等の第１の識別構成要素を含み得、ユーザインターフェース１０３０は、第１の識別構成要素を読み取り、識別するように構成されたリーダを含み得る。図５ｅは、追加の細胞培養容積が必要であることを使用することができる二次チャンバ１１５０、及び本明細書で産生される最終細胞培養物を回収するために使用することができる採取チャンバ１１５２の位置を含む、カセット６０２の追加の詳細図を示している。

【００３０】

例示的な実施形態では、図４ｆに示すように、細胞培養チャンバ６１０は、細胞培養チャンバから気泡の除去を可能にするようにし、かつ又は再循環ポートとして構成された遠位ポート６２０、再循環入口ポートとして機能するように構成された中間ポート６２２、及び細胞除去のための排出ポートとして機能するように構成された近位ポート６２４のうちの少なくとも１つを更に備える。

【００３１】

なお更なる実施形態では、本明細書において、免疫細胞培養物を収容するように構成されたチャンバ容積を有する、免疫細胞培養物の活性化、形質導入、及び／又は増殖を実行するための細胞培養チャンバ６１０と、免疫細胞培養物を収容することなく、培地及び他の作動流体に追加容積を提供することによって、細胞培養チャンバの作業容積を増加させるためのサテライト容積６３０（すなわち、サテライト容積は任意の細胞を包有しない）と、を含む、自動化された細胞工学システム６００で使用するためのカセット６０２が提供される。

【００３２】

図４ｇは、細胞培養チャンバ６１０とサテライト容積６３０との間の接続を示す概略図を示している。図４ｇにはまた、様々なセンサ（例えば、ｐＨセンサ６５０、溶存酸素センサ６５１）、並びにサンプリング／サンプルポート６５２及び様々な弁（制御弁６５３、バイパスチェック弁６５４）の位置決め、並びに構成要素を接続するシリコーンベース又は他のチュービング構成要素を好適に備える１つ以上の流体工学経路６４０が示されている。本明細書に記載されるように、シリコーンベースのチュービング構成要素の使用は、チュービング構成要素を通じた酸素供給を可能にして、細胞培養のためのガス移送及び最適な酸素供給を容易にする。また、図４ｇには、ポンプチューブ６５７及びバッグ／弁モジュール６５８とともに、カセットの流路内の１つ以上の疎水性フィルタ６５５又は親水性フィルタ６５６の使用が示されている。

【００３３】

追加の実施形態では、図４ｇに示すように、カセット６０２は、好適には、必要に応じて、追加の培地等を保持するためのクロスフローリザーバ６３２を更に含む。好適には、クロスフローリザーバは、約０．５０ｍｌ～約３００ｍｌ、より好適には約１００ｍｌ～約１５０ｍｌの容積を有する。

【００３４】

いくつかの実施形態では、細胞工学システムは、複数のチャンバを含む。更なる実施形態では、本明細書に記載される細胞のための方法の活性化、形質導入、増殖、濃縮、及び採取ステップの各々は、細胞工学システムの複数のチャンバのうちの異なるチャンバで実行される。いくつかの実施形態では、細胞は、１つのチャンバから別のチャンバへの移送中に実質的に乱されない。他の実施形態では、方法のステップは、細胞工学システムの同じチャンバ内で実行され、細胞工学システムは、方法の各ステップについて必要に応じてチャンバ環境を自動的に調整する。したがって、様々なステップ中に細胞が乱されないようにすることを更に可能にする。

【００３５】

自動化された細胞工学システムで行われる様々なプロセス及び／又は動作は、自動化さ

れた細胞工学システムから材料（細胞培養物、生物材料サンプル、又は他の流体等）を引き出すことを必要とし得る。いくつかのプロセス及び動作は、そのような材料を自動化された細胞工学システム内に注入して戻すことを更に必要とし得る。追加の要件には、トランスフェクション試薬、及び栄養素サプリメント、培地サプリメント等の様々な材料をシステム内に注入することが含まれる。そのようなプロセス及び動作は、非滅菌環境から任意の汚染物質を導入することなく、滅菌された様式でサンプルを引き出しかつ戻すように構成された滅菌サンプリングデバイスから利益を受け得る。

【００３６】

図６は、自動化された細胞工学システム６００からサンプルを引き出すために使用されている従来のシリンジ１１７０及びバッグ１１７２の使用を示している。従来のシリンジは、滅菌された内部を備え得る。非滅菌環境、すなわち、細胞工学システムの滅菌された内部よりも滅菌性が低い環境で動作されたとき、シリンジ内部の滅菌性が損なわれる可能性がある。例えば、従来のプランジャシリンジでは、動的シールが提供されて、シリンジプランジャの動きの範囲にわたってシリンジ内部をシーリングすることを可能にする。しかしながら、リザーバ面の後ろのシリンジ内部の一部分は、動作中、すなわち、シリンジプランジャが押し込まれるときに環境に曝露される。内部の壁にくっついている汚染物質は、プランジャの動作中にシリンジ内部に引き込まれる任意の物質に導入される可能性を有する。

【００３７】

次に、滅菌サンプリングデバイス及び方法に関する具体的な実施形態が、図７～図１３を参照して説明される。別段の指示がない限り、本明細書で論じられる滅菌サンプリングデバイスについて、「遠位」及び「近位」という用語は、オペレータに対する位置又は方向に関して以下の説明において使用される。「遠位」及び「遠位に」は、滅菌サンプリングデバイスの入力／出力端を指す位置であり、標準使用下では、オペレータから離れていても、オペレータから離れた方向であっても位置である。「近位」及び「近位に」は、通常の使用中に臨床医に向かう方向の、滅菌サンプリングデバイスの動作端を指す位置である。

【００３８】

本明細書の実施形態は、滅菌サンプリングデバイス内に引き込まれる及び／又は滅菌サンプリングデバイスから放出されるサンプルの滅菌性を維持するのに適した滅菌サンプリングデバイスを提供する。滅菌サンプリングデバイスは、サンプルリザーバを画定するサンプルチャンバを含む。サンプルリザーバは、生物材料サンプル、試薬サンプル、細胞培養物、又は任意の他の流体等のサンプルを包有するように構成されている。滅菌サンプリングデバイスは、サンプルチャンバの遠位端に相互接続部を含む。相互接続部は、サンプルチャンバを他のサンプリング機器に接続するように構成されており、例えば、溶接可能チュービング、ＩＣＵ　Ｍｅｄｉｃａｌ　Ｓｐｉｒｏｓ及びＢＤ　Ｑ－Ｓｙｔｅ等のルアー作動コネクタ、ＣＰＣ　ＡｓｅｐｔｉＱｕｉｋ等のジェンダーレスコネクタ、標準ルアーロックフィッティング、ツイストフィット、及び任意の他の好適なコネクタを含み得る。

【００３９】

滅菌サンプリングデバイスは、手動又は自動操作を通じて、サンプルをサンプルリザーバ内に引き込む、及び／又はサンプルリザーバからサンプルを放出するように構成された充填デバイスを更に含む。本明細書の実施形態と一致する充填デバイスは、自動化された細胞工学システムのリザーバに接続されているサンプルリザーバと外部環境との間に圧力差（過大圧力又は過小圧力のいずれか）を提供するように構成された任意のデバイス、機構、又はシステムを含む。充填デバイスによって提供される圧力差は、サンプルリザーバからの流体の引き出し及び吐出を駆動する。充填デバイスは、本明細書で論じられるように、様々なサンプルチャンバに接続して動作するように構成されている。例えば、以下に論じられるように、シリンジサンプルチャンバは、充填デバイスとしてシリンジプランジャとともに利用され得る。他のサンプルチャンバ設計は、以下に論じられるように、充填

デバイスとしてポンプ、バキューム、シリンジ、及び他の機構を利用し得る。

【００４０】

滅菌サンプリングデバイスは、滅菌サンプリングデバイスの動作中、例えば、サンプルリザーバの充填及び空にしている間に、環境汚染物質からサンプルリザーバの滅菌性を維持するように構成された滅菌シーリング装置を更に含む。本明細書で使用される場合、サンプルリザーバの滅菌性を維持することは、環境からのサンプルリザーバの汚染を防止し、サンプルリザーバを環境の滅菌レベルよりも高い滅菌レベルに維持することを指す。滅菌シーリング装置は、液体接触であってもよく、又は液体接触でなくてもよい。

【００４１】

滅菌サンプリングデバイスの様々な態様の具体例は、図７～図１１に関して、以下でより詳細に論じられる。

【００４２】

図７は、本明細書の実施形態と一致する滅菌サンプリングデバイスを示している。図７の滅菌サンプリングデバイスは、滅菌プランジャシリンジ７００であり、シリンジバレル７０１、シリンジプランジャ７０３、ガスケット７０５、及びシリンジプランジャシーリングデバイス７０９を含み得る。

【００４３】

シリンジバレル７０１は、一般的に円筒形であり、シリンジバレル７０１の内部を占有するシリンジリザーバ７０２を画定する。シリンジバレル７０１は、サンプルリザーバを画定するサンプルチャンバの一例である。シリンジバレル７０１の遠位端は、相互接続部７１０を含む。相互接続部７１０は、例えば、ルアーロックチップ、スリップチップ、偏心チップ、及びカテーテルチップを含む、任意の種類のシリンジ相互接続部であり得る。任意の好適なシリンジチップが、相互接続部７１０として利用され得る。シリンジバレル７０１の近位端は、シリンジバレルフランジ７０７によって取り囲まれた近位開口部７１１を含む。近位開口部７１１は、シリンジリザーバ７０２と実質的に同じ直径を有する。シリンジバレル７０１は、シリンジリザーバ７０２内部の物質の体積を示すために、段階的な体積マーキングを含み得る。シリンジバレル７０１は、例えば、ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリプロピレン、ステンレス鋼等を含む、任意の好適な材料で製造され得る。

【００４４】

シリンジプランジャ７０３は、シリンジプランジャロッド７０６、シリンジプランジャロッド７０６の近位端に位置付けされたシリンジプランジャロッドフランジ７０８、及びシリンジプランジャロッド７０６の遠位端に位置付けされたリザーバ面７０４を含む。シリンジプランジャロッド７０６は、例えば、ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリプロピレン、ステンレス鋼等を含む、任意の好適な材料で製造され得る。シリンジプランジャ７０３は、シリンジリザーバ７０２を充填しかつ空にするように構成された充填デバイスの一例である。

【００４５】

ガスケット７０５は、リザーバ面７０４の上に配設されており、シリンジプランジャ７０３がシリンジバレル７０１内に着座したときに、リザーバ面７０４とシリンジバレル７０１の内壁との間にシールを提供するように構成されている。したがって、シリンジプランジャ７０３がシリンジバレル７０１内に着座したとき、ガスケット７０５はシリンジリザーバ７０２をシールする。滅菌プランジャシリンジ７００が動作されたとき、シリンジプランジャ７０３は、流体、すなわち、液体又はガスを取り込みかつ放出するために、シリンジリザーバ７０２内で前後に移動させられる。

【００４６】

リザーバ面７０４の遠位のシリンジリザーバ７０２の一部分は、本明細書ではシリンジリザーバ７０２の活動部分と称され、一方、リザーバ面７０４の近位のシリンジリザーバ７０２の一部分は、本明細書では、シリンジリザーバ７０２の非活動部分と称される。滅菌プランジャシリンジ７００は、シリンジプランジャ７０３を移動させることによって、

シリンジリザーバ７０２の活動部分の容積を拡張及び収縮させることによって動作される。活動部分の容積の拡張及び収縮は、流体をシリンジリザーバ７０２内に取り込みかつ放出するために必要な圧力不均衡を提供する。

【００４７】

滅菌プランジャシリンジ７００は、シリンジバレル７０１に固定されており、かつシリンジプランジャシール７１２を提供するように構成された、シリンジプランジャシーリングデバイス７０９を更に含む。本明細書で使用される場合、シリンジプランジャシーリングデバイスに関する「シール」は、流体密、好適には液密を指し、いくつかの実施形態では、任意の実質的な量の流体（液体及び／又はガスを含む）の移送を好適には、リザーバ７０２の容積の１％未満、より好適にはリザーバ７０２の容積の０．１％未満、０．０１％未満、更により好適には０．００１％未満の程度、シールを通過することを可能にしない、ガス密、結合、接続、又はフィッティングを指す。シリンジプランジャシーリングデバイス７０９は、シリンジリザーバ７０２の滅菌性を維持するように構成された滅菌シーリング装置の一例である。シリンジプランジャシーリングデバイス７０９は、滅菌プランジャシリンジ７００の近位端及びシリンジプランジャ７０３を取り囲む。シリンジプランジャシーリングデバイス７０９は、チューブ、バッグ、バルーン、ソックス状構造、アコーディオンひだ構造、又は滅菌プランジャシリンジ７００及びシリンジプランジャ７０３の近位端を囲むのに十分な任意の他の構造であり得る。シリンジプランジャシーリングデバイス７０９は、ポリマー、プラスチック等を含む任意の好適な材料から構築され得る。

【００４８】

シリンジプランジャシーリングデバイス７０９の遠位部分は、シリンジバレルフランジ７０７の遠位のシリンジバレル７０１の近位部分に固定され得る。シリンジプランジャシーリングデバイス７０９はまた、シリンジバレルフランジ７０７自体に固定されてもよい。シリンジプランジャシーリングデバイス７０９のシリンジバレル７０１への固定又は取り付けは、接着剤、熱接合、化学接合、若しくは音波溶接によって、クランピング等の機械的手段によって、かつ／又は任意の他の好適な手段によって達成され得る。機械的手段は、シリンジプランジャシーリングデバイス７０９を取り外し可能に固定し得る。

【００４９】

シリンジプランジャシーリングデバイス７０９の近位部分は、任意選択で、シリンジプランジャロッドフランジ７０８に固定されるか又は取り付けられ得る。シリンジプランジャシーリングデバイス７０９は、シリンジプランジャ７０３全体を包含又は取り囲み得る。そのような実施形態では、シリンジプランジャロッドフランジ７０８は、シリンジプランジャ７０３の移動がシリンジプランジャシーリングデバイス７０９の対応する移動を引き起こすように、シリンジプランジャシーリングデバイス７０９に接続され得る。

【００５０】

更なる実施形態では、シリンジプランジャシーリングデバイス７０９は、近位端に開口部を有する。そのような実施形態では、シリンジプランジャシーリングデバイス７０９の近位端の開口部は、閉鎖を維持するためにシリンジプランジャロッドフランジ７０８にシールされる。近位端の開口部は、シリンジプランジャロッドフランジシール（図示せず）でシリンジプランジャロッドフランジ７０８にシールされ得る。

【００５１】

実施形態では、シリンジプランジャシール７１２は、実質的に流体密である。実施形態では、シリンジプランジャシール７１２は、滅菌性を維持する目的で、実質的にガス密である。実施形態では、シリンジプランジャシール７１２は、実質的に液密であるが、例えば、ガス蒸気滅菌を可能にするために、実質的にガス密ではない。実施形態では、シリンジプランジャロッドフランジシールは、実質的に流体密である。実施形態では、シリンジプランジャロッドフランジシールは、実質的にガス密である。実施形態では、シリンジプランジャロッドフランジシールは、実質的に液密であるが、実質的にガス密ではない。好適には、リザーバ７０２の容積の１％未満、より好適には、０．１％未満、０．０１％未満、更により好適には、リザーバ７０２の容積の０．００１％未満の程度、シールを通過

させる。

【００５２】

シリンジプランジャシーリングデバイス７０９は、シリンジリザーバ７０２の滅菌性を維持又は保つように動作する。したがって、シリンジプランジャシーリングデバイス７０９は、シリンジリザーバ７０２の滅菌性を、包装された滅菌プランジャシリンジ７００の初期滅菌性と同じレベルで維持又は保ち、滅菌されていない環境内での滅菌プランジャシリンジ７００の動作によって引き起こされ得る滅菌性の悪化を防止する。

【００５３】

従来のシリンジは、シリンジリザーバの活動部分の拡張及び収縮によって動作する。活動部分が拡張及び収縮されると同時に、シリンジリザーバの非活動部分はそれぞれ収縮及び拡張される。リザーバ面がシリンジバレルの遠位端から近位端に引き出されたとき、以前にシリンジの外側の環境に曝露されていたシリンジバレルの内壁は、シリンジリザーバの活動部分を画定する壁になる。したがって、シリンジの外側の環境からの汚染物質がシリンジバレルの壁にくっつき、シリンジリザーバの活動部分内に導入される可能性がある。また、シリンジの内部からの汚染物質がシリンジバレルの壁に同様にくっつき、したがって環境に逃げ込む可能性がある。これは、シリンジプランジャがシリンジバレル内外に繰り返し押されると、より可能性が高くなり得る。

【００５４】

シリンジプランジャシーリングデバイス７０９は、滅菌プランジャシリンジ７００の動作中に、シリンジリザーバ７０２の非活動部分を隔離する。シリンジリザーバ７０２の非活動部分を周囲の環境から隔離することによって、滅菌プランジャシリンジ７００が使用される環境からのシリンジリザーバ７０２の汚染を防止することができる。滅菌プランジャシリンジ７００は、滅菌プランジャシリンジ７００が動作されている間、活動部分及び非活動部分の両方における、シリンジリザーバ７０２全体にわたって滅菌性を維持する。滅菌性の維持は、相互接続部７１０が滅菌又は無菌環境に接続されることを必要とし得る。

【００５５】

図８Ａ～図８Ｂは、本明細書の実施形態と一致する更なる滅菌サンプリングデバイスを示している。図８Ａ～図８Ｂの滅菌サンプリングデバイスは、滅菌プランジャシリンジ８００であり、シリンジバレル８０１、シリンジプランジャ８０３、ガスケット８０５、及びシリンジプランジャシーリングデバイス８０９を含み得る。

【００５６】

シリンジバレル８０１は、シリンジバレル７０１と一般的に同様であり、全ての同じ特徴を含む。シリンジバレル８０１は、シリンジリザーバ８０２を画定し、相互接続部８１０、シリンジバレルフランジ８０７によって取り囲まれた近位開口部８１１を含む。シリンジバレル８０１は、サンプルリザーバを画定するサンプルチャンバの一例であり、シリンジリザーバは、サンプルリザーバの一例である。

【００５７】

シリンジプランジャ８０３は、シリンジプランジャ７０３と一般的に同様であり、かつシリンジプランジャ７０３と同じ特徴の全てを含み、シリンジプランジャロッド８０６、シリンジプランジャロッド８０６の近位端に位置付けされたシリンジプランジャロッドフランジ８０８、及びシリンジプランジャロッド８０６の遠位端に位置付けされたリザーバ面８０４を含む。シリンジプランジャ８０３は、シリンジリザーバ８０２を充填しかつ空にするように構成された充填デバイスの一例である。ガスケット８０５は、リザーバ面８０４の上に配設されており、ガスケット７０５と一般的に同様である。リザーバ面８０４の遠位のシリンジリザーバ８０２の一部分は、本明細書では、シリンジリザーバ８０２の活動部分８２０（図８Ｂに示す）と称され、一方、リザーバ面８０４の近位のシリンジリザーバ８０２の一部分は、本明細書では、シリンジリザーバ８０２の非活動部分８２１（図８Ｂに示す）と称される。滅菌プランジャシリンジ８００は、シリンジプランジャ８０３を移動させることによって、シリンジリザーバ８０２の活動部分８２０の容積を拡張及

び収縮させることによって動作される。活動部分８２０の容積の拡張及び収縮は、流体をシリンジリザーバ８０２内に取り込みかつ放出するために必要な圧力不均衡を提供する。

【００５８】

滅菌プランジャシリンジ８００は、シリンジバレル８０１に固定されており、かつシリンジプランジャシール８１２を提供するように構成された、シリンジプランジャシーリングデバイス８０９を更に含む。シリンジプランジャシーリングデバイス８０９は、シリンジリザーバ８０２の滅菌性を維持するように構成された滅菌シーリング装置の一例である。シリンジプランジャシーリングデバイス８０９は、滅菌プランジャシリンジ８００の近位端及びシリンジプランジャ８０３を取り囲む。

【００５９】

シリンジプランジャシーリングデバイス８０９は、複数のアコーディオンひだ８１３を含む。アコーディオンひだ８１３は、図８Ａに示すように、シリンジプランジャ８０３がシリンジリザーバ８０２内に前進させられたときに積み重なり、図８Ｂに示すように、シリンジプランジャ８０３がシリンジリザーバ８０２の近位端に向かって引き出されるときに伸びるように構成されている。

【００６０】

実施形態では、シリンジプランジャシーリングデバイス８０９は、近位端及び遠位端の両方に開口部を有するように構成され得る。そのような実施形態では、シリンジプランジャシーリングデバイス８０９は、アコーディオンひだによってプリーツ状になったチューブとして構成される。シリンジプランジャシーリングデバイス８０９の遠位端は、シリンジバレル８０１の近位部分のシリンジプランジャシール８１２でシリンジバレル８０１にシールされる。シリンジプランジャシール８１２は、シリンジバレルフランジ８０７上に位置付けされてもよく、又はシリンジバレル８０１の円筒形部分上の、シリンジバレルフランジ８０７の遠位に位置付けされてもよい。シリンジプランジャシーリングデバイス８０９の近位端は、シリンジプランジャロッドフランジシール８２２でシリンジプランジャ８０３にシールされる。シリンジプランジャシーリングデバイス８０９のシリンジバレル８０１及びシリンジプランジャロッドフランジ８０８への固定又は取り付けは、接着剤、熱接合、化学接合、若しくは音波溶接によって、クランピング等の機械的手段によって、かつ／又は任意の他の好適な手段によって達成され得る。機械的手段は、シリンジプランジャシーリングデバイス８０９を取り外し可能に固定し得る。

【００６１】

実施形態では、シリンジプランジャシーリングデバイス８０９は、シリンジプランジャシール８１２の場所の遠位端において単一の開口部を備えて構成され得る。シリンジプランジャシーリングデバイス８０９の閉鎖した近位端は、プランジャロッドフランジ８０８上を覆い得、任意選択で、シリンジプランジャロッドフランジシール８２２でプランジャロッドフランジ８０８にシールされ得る。シリンジプランジャシーリングデバイス８０９のシリンジバレル８０１及びシリンジプランジャロッドフランジ８０８への固定又は取り付けは、接着剤、熱接合、化学接合、若しくは音波溶接によって、クランピング等の機械的手段によって、かつ／又は任意の他の好適な手段によって達成され得る。機械的手段は、シリンジプランジャシーリングデバイス８０９を取り外し可能に固定し得る。

【００６２】

シリンジプランジャシール７１２に関して上述したように、シリンジプランジャシール８１２及びシリンジプランジャロッドフランジシール８２２は、実質的に流体密、実質的にガス密、又は実質的に液密であってもよいが実質的にガス密でなくてもよい。

【００６３】

シリンジプランジャシーリングデバイス８０９は、滅菌プランジャシリンジ８００が動作されたとき、シリンジリザーバ８０２の滅菌性を維持又は保つように動作する。滅菌性の維持は、相互接続部８１０が滅菌又は無菌環境に接続されることを必要とし得る。

【００６４】

実施形態では、シリンジプランジャシーリングデバイス８０９は、シリンジプランジャ

８０３による動作の範囲全体にわたって実質的に同様の容積を囲むように構成されている。本明細書で使用される場合、実質的に同様の容積は、１０％未満、５％未満、又は１％未満で変動する容積を指す。シリンジプランジャ８０３がシリンジリザーバ８０２内に前進させられたとき（図８Ａに示すように）、シリンジプランジャシーリングデバイス８０９は、内部容積８３０（図８Ｂに示すように）を囲み、その一部は、シリンジリザーバ８０２の非活動部分８２１によって形成されており、その一部は、シリンジプランジャロッド８０６とシリンジプランジャシーリングデバイス８０９との間の空間及び容積によって形成されている。シリンジプランジャロッド８０６がシリンジリザーバ８０２を通って近位方向に引き出されたとき（図８Ｂに示すように）、非活動部分８２１から形成された内部容積８３０の部分は、シリンジプランジャロッド８０６とシリンジプランジャシーリングデバイス８０９との間の空間及び容積によって形成された部分が増加すると同時に、サイズが減少する。シリンジプランジャロッド８０６の動作範囲全体を通して、内部容積８３０は実質的に同じ容積で維持される。本明細書で使用される場合、実質的に同じ容積は、内部容積８３０の容積の任意の変化が、滅菌プランジャシリンジ８００の動作を妨げるのに十分なほど重要ではないことを意味する。例えば、実質的に同じ容積は、５％、４％、３％、２％、及び／又は１％未満の容積変化を含み得る。内部容積８３０の容積が動作中に異なる場合、それは、滅菌プランジャシリンジ８００の動作を妨げる圧力不均衡を生じ得る。内部容積８３０を縮小することは、内部容積８３０内部の圧力によって抵抗され、一方、内部容積８３０を拡張することは、内部容積８３０外部の圧力によって抵抗される。

【００６５】

内部容積８３０は、シリンジプランジャシーリングデバイス８０９の様々な設計態様によって、動作の範囲を通して実質的に同じ容積で維持され得る。実施形態では、アコーディオンひだ８１３は、内部容積８３０が折り畳まれ、かつ／又は伸ばされたときに、実質的に同じサイズのままであるように、サイズが決められ、構成されている。更なる実施形態では、シリンジプランジャシーリングデバイス８０９は、シリンジプランジャシーリングデバイス８０９の屈曲を通じて動作中に内部容積８３０が実質的に同じ容積のままであることを可能にするように、可撓性である。更なる実施形態では、アコーディオンひだ８１３及び可撓性の両方が、内部容積８３０の維持の一部を提供する状態で、両方の方法が利用され得る。

【００６６】

図９Ａ～図９Ｃは、本明細書の実施形態と一致する滅菌サンプリングデバイスを示している。

【００６７】

図９Ａ～図９Ｃは、滅菌サンプリングデバイス９００の実施形態を示している。滅菌サンプリングデバイス９００は、サンプル容器９０１、フィルタ９３０、及びフィルタ相互接続部９３１を含む。図９Ａ～図９Ｃは、異なる容器フィルタコネクタ９５０／９５１／９５２及び異なる充填デバイス９６１／９６２／９６３を利用する滅菌サンプリングデバイス９００を示している。

【００６８】

サンプル容器９０１は、サンプルリザーバ９０２を画定し、相互接続部９１０及び近位開口部９１１を含む。サンプル容器９０１は、サンプルリザーバを画定するサンプルチャンバの一例である。サンプル容器９０１は、シリンジリザーバ又は任意の他の好適な容器であってもよい。サンプル容器９０１は、シリンジ又は他の円筒形容器であり得、例えば、ポリエチレン、ポリカーボネート、ポリプロピレン、ステンレス鋼等を含む任意の好適な材料で構築され得る。実施形態では、サンプル容器９０１は、シリンジバレルフランジ等のフランジ９０７を含み得る。実施形態では、サンプル容器９０１は、段階的な体積マーキングを含み得る。

【００６９】

容器フィルタコネクタ９５０／９５１／９５２は、近位開口部９１１でサンプル容器９

０１に接続する。容器フィルタコネクタ９５０／９５１／９５２は、実質的に流体密シール、実質的にガス密シール、又は実質的に液密であるがガス密ではないシールを提供する。容器フィルタコネクタ９５０／９５１／９５２は、任意の好適なコネクタであり得る。例えば、容器フィルタコネクタ９５０は、図９Ａに示すように、フランジ９０７にラッチし、かつ近位開口部９１１をシールするように構成された、シリンジバレルアダプタである。更なる実施形態では、図９Ｂに示すように、容器フィルタコネクタ９５１は、サンプル容器９０１の近位開口部９１１にねじ込むバヨネットフィッティングである。なお更なる実施形態では、図９Ｃに示すように、容器フィルタコネクタ９５２は、フィルタ９３０及びフィルタ相互接続部９３１と一体である。

【００７０】

容器フィルタコネクタ９５０／９５１／９５２は、フィルタ９３０に接続する。実施形態では、フィルタ９３０、０．２２マイクロメートル疎水性フィルタ他の好適なフィルタは、０．２ミクロン疎水性フィルタ、又はサンプリングデバイス内に包有されている流体とは異なる膜疎水性を有する任意のフィルタを含んでもよく、ここで、膜の細孔サイズは、流体を包有するのに十分なほど小さいが、滅菌サンプリングデバイスの性能が実質的に影響を受けないように、空気／ガスが膜を通過するのに十分なほど大きい。フィルタ９３０は、サンプルリザーバ９０２の滅菌性を維持するように構成された滅菌シーリング装置の一例である。フィルタ相互接続部９３１は、フィルタ９３０の近位側に配設されている。

【００７１】

フィルタ相互接続部９３１に接続されているのは、サンプルリザーバ９０２を充填しかつ空にするように構成された充填デバイス９６１／９６２／９６３である。充填デバイス９６１／９６２／９６３は、別のシリンジ、ポンプ、シリンジポンプ、バキューム、又は相互接続部９１０を通じてサンプルをシリンジリザーバ内に引き込むのに好適な他の任意のデバイスであってもよい。例えば、図９Ａは、シリンジ充填デバイス９６１の使用を示しており、図９Ｂは、ポンプ充填デバイス９６２の使用を示しており、図９Ｃは、シリンジポンプ充填デバイス９６３の使用を示している。

【００７２】

滅菌サンプリングデバイス９００は、動作されたとき、サンプルリザーバ９０２の滅菌性を維持する。滅菌性の維持は、相互接続部９１０が滅菌又は無菌環境に接続されることを必要とし得る。充填デバイス９６１／９６２／９６３は、サンプルリザーバ９０２内の圧力を減少させるように動作され、サンプル又は他の流体の取り込みを引き起こす。サンプル又は他の流体を放出するために、充填デバイス９６１／９６２／９６３が、サンプルリザーバ９０２内の圧力を増加させるように動作される。フィルタ９３０は、十分なガス（例えば、空気）を通過させて、適切な圧力減少及び増加を提供することによって、サンプル又は流体の取り込み及び排出を引き起こす。しかしながら、フィルタ９３０は、汚染物質の通過を可能にしない。したがって、フィルタ９３０は、滅菌サンプリングデバイス９００の動作中に、サンプルリザーバ９０２の滅菌性を維持するように動作する。サンプルリザーバ９０２の滅菌性の維持は、充填デバイスが同様に滅菌されることを必要としない。

【００７３】

図１０は、本明細書の実施形態と一致する更なる滅菌サンプリングデバイスを示している。滅菌プランジャシリンジ１０００は、滅菌サンプリングデバイスである。滅菌プランジャシリンジ１０００は、シリンジリザーバ１００２を画定し、かつ遠位端に位置付けされた相互接続部１０１０を有する、シリンジバレル１００１を含む。シリンジバレル１００１は、サンプルチャンバの一例であり、シリンジリザーバは、サンプルリザーバの一例である。

【００７４】

滅菌プランジャシリンジ１０００は、滅菌シール１０１２によって近位開口部１０１１シリンジリザーバ１００２にシールされたサンプリングバルブ１００５を更に含む。滅菌

シール１０１２は、実質的に流体密であり、いくつかの実施形態では、実質的にガス密である。いくつかの実施形態では、滅菌シール１０１２は、実質的に液密であるが、実質的にガス密ではない。サンプリングバルブ１００５は、シリンジリザーバ１００２から流体を取り込み、かつ放出するように動作される。したがって、サンプリングバルブ１００５は、シリンジリザーバ１００２を充填し、かつ空にするように構成された充填デバイスの別の例である。滅菌シール１０１２と連動したサンプリングバルブ１００５は、環境からの任意の汚染物質がシリンジリザーバ１００２に入るのを防ぐように構成されている。したがって、サンプリングバルブ１００５及び滅菌シール１０１２は、シリンジリザーバ１００２の滅菌性を維持するように構成された滅菌シーリング装置の別の例である。

【００７５】

動作中、サンプリングバルブ１００５は、空気（又は他のガス）をシリンジリザーバ１００２から放出するために押し潰されるか、又は圧縮される。サンプリングバルブ１００５が解放されたとき、サンプリングバルブ１００５は元の形状に戻り、相互接続部１０１０を通じて流体をシリンジリザーバ１００２に引き込む。サンプリングバルブ１００５及びシリンジリザーバ１００２は閉鎖したシステムであるため、汚染物質は、環境からシリンジリザーバ１００２に入ることができない。

【００７６】

図１１Ａ～図１１Ｅは、本明細書の実施形態と一致する更なる滅菌サンプリングデバイスを示している。図１１Ａ～図１１Ｅの滅菌サンプリングデバイスは、滅菌プランジャシリンジ１１００であり、シリンジバレル１１０１と、シリンジプランジャ１１０３と、ガスケット１１０５と、シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９とを、含み得る。図１１Ａ及び図１１Ｂは、シリンジプランジャ１１０３がシリンジバレル１１０１内に完全に挿入された状態の滅菌プランジャシリンジ１１００の斜視及び切り欠き図である。図１１Ｃ及び図１１Ｄは、シリンジプランジャ１１０３が完全に引き出されているが、依然としてシリンジバレル１１０１内に着座している状態の、滅菌プランジャシリンジ１１００の斜視図及び切り欠き図である。図１１Ｅは、シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９の拡大図である。

【００７７】

シリンジバレル１１０１は、シリンジバレル７０１又はシリンジバレル８０１と一般的に同様であり、同じ特徴の全てを含む。シリンジバレル１１０１は、シリンジリザーバ１１０２を画定し、かつ相互接続部１１１０、シリンジバレルフランジ１１０７によって取り囲まれた近位開口部１１１１を含むシリンジバレル１１０１は、サンプルリザーバを画定するサンプルチャンバの一例であり、シリンジリザーバは、サンプルリザーバの一例である。

【００７８】

シリンジプランジャ１１０３は、シリンジプランジャ７０３及びシリンジプランジャ８０３と一般的に同様であり、かつシリンジプランジャ７０３及びシリンジプランジャ８０３と同じ特徴の全てを含み、シリンジプランジャロッド１１０６、シリンジプランジャロッド１１０６の近位端に位置付けされたシリンジプランジャロッドフランジ１１０８、及びシリンジプランジャロッド１１０６の遠位端に位置付けされたリザーバ面１１０４を含む。シリンジプランジャ１１０３は、シリンジリザーバ１１０２を充填かつ空にするように構成された充填デバイスの一例である。ガスケット１１０５は、リザーバ面１１０４の上に配設されており、ガスケット７０５及びガスケット８０５と一般的に同様である。リザーバ面１１０４の遠位のシリンジリザーバ１１０２の一部分は、本明細書では、シリンジリザーバ１１０２の活動部分１１２０（図１１Ｂに示す）と称され、一方、リザーバ面１１０４の近位のシリンジリザーバ１１０２の一部分は、本明細書では、シリンジリザーバ１１０２の非活動部分１１２１（図１１Ｄに示す）と称される。滅菌プランジャシリンジ１１００は、シリンジプランジャ１１０３を移動させることによって、シリンジリザーバ１１０２の活動部分１１２０の容積を拡張及び収縮させることによって動作される。活動部分１１２０の容積の拡張及び収縮は、流体をシリンジリザーバ１１０２内に取り込み

かつ放出するために必要な圧力不均衡を提供する。

【００７９】

滅菌プランジャシリンジ１１００は、シリンジバレル１１０１に固定されており、かつシリンジプランジャシール１１１２を提供するように構成された、シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９を更に含む。シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９は、シリンジリザーバ１１０２の滅菌性を維持するように構成された滅菌シーリング装置の一例である。シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９は、滅菌プランジャシリンジ１１００及びシリンジプランジャ１１０３の近位端を取り囲む。

【００８０】

シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９は、第１の端でシリンジバレル１１０１にシールされ、かつ第２の端でシリンジプランジャロッドフランジにシールされた、可撓性チューブ又はバッグである。シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９を構築するための材料には、様々なプラスチック及びポリマーが含まれ、好適には、約１００ｍｍ～約１～２ｍｍ、例えば、約１００ｍｍ～約１ｍｍ、又は約１００ｍｍ～約８００ｍｍ程度の厚さを有するプラスチックチューブ又はバッグが含まれる。

【００８１】

シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９は、シリンジバレル１１０１の近位部分のシリンジプランジャシール１１１２でシリンジバレル１１０１にシールされている。シリンジプランジャシール１１１２は、シリンジバレルフランジ１１０７上に位置付けされてもよく、又はシリンジバレル１１０１の円筒形部分上の、シリンジバレルフランジ１１０７の遠位に位置付けされてもよい。シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９の近位端は、シリンジプランジャロッドフランジシール１１２２でシリンジプランジャ１１０３にシールされる。シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９のシリンジバレル１１０１及びシリンジプランジャロッドフランジ１１０８への固定又は取り付けは、接着剤、熱接合、化学接合、若しくは音波溶接によって、クランピング等の機械的手段によって、かつ／又は任意の他の好適な手段によって達成され得る。機械的手段は、シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９を取り外し可能に固定し得る。

【００８２】

実施形態では、シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９は、近位端及び遠位端の両方で開口部を有するように構成され得る。そのような実施形態では、シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９は、チューブとして構成されている。そのような実施形態では、シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９の端部は、シリンジプランジャシール１１１２及びシリンジプランジャロッドフランジシール１１２２によって閉鎖されている。

【００８３】

実施形態では、シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９は、シリンジプランジャシール１１１２の場所の遠位端において単一の開口部を備えて構成され得る。シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９の閉鎖した近位端は、プランジャロッドフランジ１１０８上を覆い得、任意選択で、シリンジプランジャロッドフランジシール１１２２でプランジャロッドフランジ１１０８にシールされ得る。シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９のシリンジバレル１１０１及びシリンジプランジャロッドフランジ１１０８への固定又は取り付けは、接着剤、熱接合、化学接合、若しくは音波溶接によって、クランピング等の機械的手段によって、かつ／又は任意の他の好適な手段によって達成され得る。機械的手段は、シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９を取り外し可能に固定し得る。

【００８４】

シリンジプランジャシール７１２に関して上述したように、シリンジプランジャシール１１１２及びシリンジプランジャロッドフランジシール１１２２は、実質的に流体密、実質的にガス密、又は実質的に液密であってもよいが実質的にガス密でなくてもよい。

【００８５】

シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９は、滅菌プランジャシリンジ１１００が動作されたとき、シリンジリザーバ１１０２の滅菌性を維持又は保つように動作する。滅菌性の維持は、相互接続部１１１０が滅菌又は無菌環境に接続されることを必要とし得る。

【００８６】

実施形態では、シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９は、シリンジプランジャ１１０３による動作の範囲全体にわたって実質的に同様の容積を囲むように構成されている。シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９は、内部容積１１３０を囲み、その形状は、滅菌プランジャシリンジ１１００の動作に伴って動的に変化する。シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９は、シリンジプランジャ１１０３が引き出されたが、依然としてシリンジバレル１１０１内に着座しているとき（図１１Ａ及び図１１Ｂに示すように）、シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９が、シリンジバレル１１０１の内径と同様の内径を有するように構成されている。この構成では、内部容積１１３０は、シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９とシリンジプランジャロッド１１０６との間の容積に加え、シリンジプランジャロッドとシリンジバレル１１０１の遠位端との間の任意の追加容積によって画定される。

【００８７】

シリンジプランジャ１１０３がシリンジバレル１１０１内に押し込まれたとき、可撓性であるシリンジプランジャシーリングデバイス１１０９の余剰材料がシリンジバレル１１０１内に押し込まれる。可撓性シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９は、ひだ１１５１でそれ自体を折り畳む。図１１Ｅは、ひだ１１５１、及びシリンジバレル１１０１内に部分的に押し込まれたシリンジプランジャシーリングデバイス１１０９を示している。シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９の材料は薄く、シリンジバレル１１０１の壁にくっついている。したがって、シリンジバレル１１０１内にあるシリンジプランジャシーリングデバイス１１０９の部分は、シリンジバレル１１０１内部の総容積の無視できる部分のみを占有する。本明細書で使用される場合、無視できる部分は、シリンジバレル１１０１内部の容積の５％未満、２％未満、１％未満、及び／又は０．５％未満である容積部分を指す。

【００８８】

シリンジプランジャ１１０３がシリンジバレル１１０１内に部分的に押し込まれたとき、内部容積１１３０は、シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９と、シリンジバレル１１０１から突出するシリンジプランジャロッド１１０６の部分との間の容積、及びシリンジバレル１１０１と、シリンジバレル１１０１内に配設されたシリンジプランジャロッド１１０６の部分との間の容積（折り畳まれたシリンジプランジャシーリングデバイス１１０９によって占有された無視できる部分を除く）によって画定される。シリンジプランジャ１１０３がシリンジバレル１１０１内に完全に押し込まれたとき、内部容積１１３０は、シリンジバレル１１０１とシリンジバレル１１０１内に配設されたシリンジプランジャロッド１１０６の部分との間の容積（折り畳まれたシリンジプランジャシーリングデバイス１１０９によって占有された無視できる部分を除く）、及びシリンジプランジャシーリングデバイス１１０９とシリンジバレル１１０１から依然として突出しているシリンジプランジャロッド１１０６の部分との間の残りの容積によって画定される。

【００８９】

上述した構成、部分挿入、完全挿入、及び完全引き出しの各々、及びその間の全ての構成では、内部容積１１３０の形状は無視できるほどしか変動しないため、内部容積１１３０は実質的に同じままである。内部容積１１３０の長さは、リザーバ面１１０４の背面とシリンジプランジャロッドフランジ１１０８との間の距離によって表されたとき、変化しない。内部容積１１３０の直径は、様々な構成において、内部容積の直径が、シリンジバレル１１０１（シリンジバレル１１０１内部のシリンジプランジャシーリングデバイス１１０９の任意の部分を除く）によって部分的に、かつ上述したようにシリンジバレル１１０１の直径と同様のシリンジプランジャシーリングデバイス１１０９によって部分的に画

定されるため、無視できるほどしか変化しない。シリンジプランジャ１１０３がシリンジバレル１１０１内外に移動するにつれて、シリンジバレル１１０１内部にある内部容積１１３０の相対的な割合は変化するが、内部容積１１３０のおおよその直径は変化しない。したがって、内部容積１１３０は、滅菌プランジャシリンジ１１００の任意の構成全体を通して実質的に同じままである。

【００９０】

更なる実施形態では、シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９の可撓性は、シリンジプランジャ１１０３がシリンジバレル１１０１内に押し込まれたとき、シリンジバレル１１０１の内部の無視できる容積変化のバランスをとるように動作する。シリンジバレル１１０１の内部の一部を占有するシリンジプランジャシーリングデバイス１１０９によって引き起こされ得る内部容積１１３０の容積の任意の減少は、シリンジバレル１１０１の外側に残るシリンジプランジャシーリングデバイス１１０９の部分の、ほんのわずかな拡張によって、例えば、伸び又は移動の自由を通じて引き起こされ得る内部容積１１３０の容積の対応する増加によって相殺され得る。したがって、シリンジプランジャシーリングデバイス１１０９の可撓性は、内部容積１１３０がシリンジプランジャ１１０３の全ての構成全体を通して実質的に同じままであることを確実にするのに役立ち得る。

【００９１】

上述のように、内部容積１１３０の容積は、動作中に異なるため、滅菌プランジャシリンジ１１００の動作を妨げる圧力不均衡を生じ得る。内部容積１１３０を縮小することは、内部容積１１３０内部の圧力によって抵抗され、一方、内部容積１１３０を拡張することは、内部容積１１３０外部の圧力によって抵抗される。

【００９２】

本明細書に記載の様々な滅菌サンプルデバイスは、本明細書に記載の自動化された細胞工学システム６００のカセット６０２と併せて好適に使用される。そのようなサンプルデバイスは、システムの滅菌された完全性を損なう心配なしに、かつその中で産生されている細胞又は生物材料を乱すことなく、必要な又は所望の生物材料サンプル、細胞、培地等の除去及び／又は導入を可能にする。

【００９３】

更なる実施形態では、本明細書に記載の様々な滅菌サンプリングデバイスが、滅菌ではない環境で動作しながら滅菌された内部を維持する任意のシステムとともに動作又は利用され得る。自動化された細胞工学システムに関して本明細書で論じられた滅菌性の懸念は、機能的に囲まれた滅菌された内部を含む更なるシステムに等しく当てはまり得る。そのようなシステムは、非滅菌環境における動作から利益を受け得、したがって、本明細書に開示される滅菌サンプリングデバイス及び方法の使用から利益を受け得る。

【００９４】

実施形態では、上記で論じられた滅菌サンプリングデバイスのいずれか又は全ては、手動又は自動で操作され得る。手動操作には、オペレータの手を介して、かつ／又は操作を支援するように構成された１つ以上のツール、備品、又はデバイスを使用して、滅菌サンプリングデバイスを操作することが含まれる。自動操作には、本明細書に記載されるように、滅菌サンプリングデバイスを動作させるためのアクチュエータ駆動システム又はデバイスの使用が含まれる。適切なアクチュエータには、シリンジポンプ、モータ、サーボモータ、真空ポンプ等が含まれる。上記のデバイスのいずれか又は全ては、自動操作に適合するように修正され得る。例えば、シリンジポンプでの使用のために、滅菌プランジャシリンジは、シリンジポンプの操作部分と相互接続するように構成された機械的部分を含み得る。更なる実施形態では、自動化された滅菌サンプリングデバイスが提供され得る。自動化された滅菌サンプリングデバイスは、相互接続部、サンプルチャンバ及びサンプルリザーバ、適切な流体通路、適切なガス通路、適切な弁、サンプルチャンバ内に流体を引き込み、かつサンプルチャンバから流体を放出するように構成された、充填デバイス、及び自動化された滅菌サンプリングデバイスの動作中に滅菌性を維持するように構成された滅菌シーリング装置を含む、カートリッジ又はカセットベースのサンプリングデバイスを含

み得る。

【００９５】

図１２は、滅菌サンプリング方法のステップを示すフローチャートである。図１２の滅菌サンプリング方法１２００は、本明細書に開示される任意の滅菌サンプリングデバイスを使用して、手動の又は自動化された方法によって実行され得る。滅菌サンプリング方法１２００は、以下で論じられる動作の全てが説明された順序で実行されることを要求しない。いくつかの動作は、説明されたような滅菌サンプリング方法の範囲から逸脱することなく、省略され、並べ変えられ、かつ／又は複数回繰り返され得る。滅菌サンプリング方法１２００は、本明細書に記載されるように、細胞工学システムからサンプルを引き出すために実行され得る。引き出されたサンプルは、例えば、細胞培養物、生物材料サンプル、試薬サンプル、又は細胞工学システムから引き出されることが必要とされ得る任意の他の流体若しくは培地を含み得る。

【００９６】

滅菌サンプリング方法を実行するために、滅菌サンプリングデバイスが提供され得る。滅菌サンプリング方法１２００を実行するのに適した滅菌サンプリングデバイスは、本明細書に記載されるように、サンプルリザーバを画定し、かつ相互接続部、充填デバイス、及び滅菌性シーリング装置を有する、サンプルチャンバを少なくとも含み得る。滅菌サンプリングデバイスのこれらの態様の例が、本明細書に記載されており、以下に記載の滅菌サンプリング方法１２００を実行するのに適している。

【００９７】

動作１２１２において、滅菌サンプリング方法１２００は、滅菌サンプリングデバイスのサンプルリザーバを第１のガス部分で充填することを含む。第１のガス部分は、空気であってもよく、かつ／又は任意の他の好適なガスであってもよい。第１のガス部分は、滅菌されていてもよく、かつ／又は滅菌環境から引き抜かれていてもよい。実施形態では、滅菌サンプリングデバイスは、滅菌ガス部分を包有するように包装され、提供され得る。更なる実施形態では、充填デバイスが、サンプルリザーバを第１のガス部分で充填するために利用され得る。

【００９８】

動作１２１４において、滅菌サンプリング方法１２００は、滅菌サンプリングデバイスを細胞工学システムに接続することを含む。滅菌サンプリングデバイスの相互接続部は、細胞工学システムのカセットのポートに好適に接続される。接続に先立って、細胞工学システムのポートは、例えば、滅菌ワイプ又はスプレーによって、サンプリング手順中の汚染を防止するために、適切に滅菌され得る。実施形態では、滅菌延長ラインが、滅菌サンプリングデバイスの相互接続部を細胞工学システムのポートに接続するために使用され得る。滅菌サンプリングデバイス、延長ライン、及び細胞工学システムポート間の接続は、ルアーロック、閉鎖式ルアーコネクタ、プレスフィットコネクタ、スナップフィットコネクタ等を含む任意の好適な手段を介して達成され得る。

【００９９】

動作１２１６において、滅菌サンプリング方法１２００は、充填デバイスを介して第１のガス部分のサブ部分を注入して、細胞工学システム内のフィードライン内の不要物を除去することを含む。滅菌サンプリングデバイスは、第１のガス部分の一部又は全部を細胞工学システム内に注入するように動作される。注入されたガスは、細胞工学システムのフィードライン内に伝わり、細胞工学システムのサンプル包有システム培養リザーバ内に伝わる。細胞工学システムのフィードラインは、システム培養リザーバを細胞工学システムのポートに接続する、サンプルのための導管である。フィードラインを通してガスを注入することは、フィードライン内で収集された任意のサンプルをシステム培養リザーバ内に押し戻すのに役立つ。このステップは、サンプル引き出し前に、細胞工学システム培養リザーバ内のサンプルを均質化するのに役立ち得る。

【０１００】

動作１２１８において、滅菌サンプリング方法１２００は、充填デバイスの動作を介し

て、滅菌サンプリングデバイスによって細胞工学システム内でサンプルを混合することを含む。細胞工学システム培養リザーバ内のサンプルは、滅菌サンプリングデバイスを介して適用される混合手順を通じて更に均質化され得る。このような混合は、混合サンプルを滅菌サンプリングデバイス内に引き出し、次いで、混合サンプルを細胞工学システム培養リザーバ内に注入して戻すことによって達成され得る。引き出し及び再注入による混合は、任意の好適な回数行われてもよい。

【０１０１】

動作１２２０において、滅菌サンプリング方法１２００は、充填デバイスを介して、滅菌サンプリングデバイスを用いて細胞工学システムからサンプルを引き出すことを含む。特定の量のサンプルが引き出され得る。サンプルの引き出しは、細胞工学システムフィードライン内の不要物を除去した後、かつ／又は混合手順が行われた後に行われ得る。

【０１０２】

動作１２２２において、滅菌サンプリング方法１２００は、充填デバイスを介して、ガスの第２の部分を細胞工学システム内に注入することを含む。ガスの第２の部分は、サンプルの引き出し後に細胞工学システム内に注入されて、フィードライン内の不要物を除去する。細胞工学システムポートを通じてサンプルを引き出した後、サンプルの一部がフィードラインに残っていてもよい。ガスの第２の部分は、滅菌サンプリングデバイスから細胞工学システム内に注入され戻されて、フィードライン内の不要物を除去し得る。

【０１０３】

上述したように、滅菌サンプリング方法１２００は、動作１２１２～１２２２の各々が説明された順序で実行されることを要求しない。様々な実施形態では、任意の数の動作１２１２～１２２２の任意の好適なアレンジメントが、滅菌サンプリング方法において実行され得る。例えば、一実施形態では、滅菌サンプリングデバイスは、動作１２１４において自動化された細胞工学システムに接続され得、サンプルは、いかなる中間動作も伴わずに、動作１２２２において滅菌サンプリングデバイスによって引き出され得る。更なる実施形態では、滅菌サンプリングデバイスのサンプルリザーバは、動作１２１２において第１のガス部分で充填され得、次に、動作１２１４において自動化された細胞工学システムに接続され得る。次いで、第１のガス部分のサブ部分は、動作１２２０において自動化された細胞工学システムからサンプルを引き出す前に、動作１２１６において自動化された細胞工学システム内に注入され得る。引き出しの後、ガスの第２の部分は、自動化された細胞工学システムのフィードライン内の不要物を除去するために、動作１２２２において自動化された細胞工学システム内に注入され得る。なお更なる実施形態では、ガスの第２の部分の注入は省略され得る。なおも更なる実施形態は、ガス注入動作１２１６及び１２２２の一方又は両方を除外しながら、動作１２１８において混合を引き起こすことを含み得る。追加の実施形態では、ガス注入ステップが省略されるか、又は滅菌サンプリングデバイスがガスの第１の部分で予め充填されるかのいずれかのため、前述の実施形態の全ては、動作１２１２で滅菌サンプリングデバイスをガスの第１の部分で充填することなく実行され得る。

【０１０４】

滅菌サンプリング方法１２００及び滅菌サンプリングデバイスの動作の全体を通して、滅菌シーリング装置は、サンプルリザーバの滅菌性を維持するために利用される。サンプルリザーバの滅菌性を維持することは、サンプルリザーバ内に引き込まれる任意のサンプルの滅菌性を維持することを必然的に伴い、したがって、細胞工学システム内に包有された任意のサンプルの滅菌性を維持する。滅菌シーリング装置の動作を通じて、滅菌サンプリング方法１２００は、細胞工学システムの滅菌性を損なうことなく、非滅菌環境で実行され得る。

【０１０５】

図１３Ａ～図１３Ｋは、図１２に関して説明された滅菌サンプリング方法の具体的な実施形態を示している。図１３Ａ～図１３Ｋに関して説明される方法及び手順はまた、好適な自動化された手段を通じて実行されてもよい。図示のように、滅菌サンプリングデバイ

ス１３００は、滅菌サンプリング手順で利用される。滅菌サンプリングデバイス１３００は、本明細書で論じられる滅菌サンプリングデバイスのいずれか、及び説明される手順のステップを予備形成することができる任意の他のデバイスを含み得る。図１３Ａ～図１３Ｋの具体的な実施形態は、滅菌サンプリング方法１２００を表すが、それを限定するものではない。上述のように、滅菌サンプリング方法１２００は、図１３Ａ～図１３Ｋに関して示される又は論じられるデバイス又はアクションに限定されない。

【０１０６】

図１３Ａは、自動化された細胞工学システム６００のカセット６０２のポート１１９４に外部滅菌を提供する最初のステップを示している。本明細書で論じられる滅菌サンプリングデバイスは、非滅菌環境においてサンプリングするための滅菌デバイスを提供する。滅菌サンプリングデバイスを自動化された細胞工学システムに接続する前に、ポート１１９４が滅菌されて、非滅菌環境から任意の汚染物質を除去する。

【０１０７】

図１３Ｂは、滅菌サンプリングデバイス１３００を自動化された細胞工学システム６００のカセット６０２のポート１０９４に接続するステップ、及び自動化された細胞工学システム内にガスの一部を導入又は注入する任意選択のステップを示している。滅菌サンプリングデバイス１３００をポート１０９４に接続する前に、ガスの一部が滅菌サンプリングデバイス１３００内に導入される。実施形態では、ガスは、空気又は任意の他の好適なガスであり得る。実施形態では、ガスは、滅菌されていてもよく、例えば、自動化された細胞工学システムの環境と少なくとも同じくらい滅菌されていてもよい。ガスの一部は、滅菌サンプリングデバイス１３００から自動化された細胞工学システム内に注入されて、フィードライン内の不要物を除去し得る。図１３Ｃは、空気注入の前に流体を包有するフィードライン１３１０を示している。フィードライン１３１０は、流体を包有する。図１３Ｄは、空気注入後に流体を除去したフィードライン１３１０を示している。

【０１０８】

フィードライン１３１０は、流体の適切な混合がサンプリングされることを可能にするために、ガス注入によって不要物が除去され得る。例えば、フィードライン１３１０内の流体は、自動化された細胞工学システム６００のシステム培養リザーバ内の流体と十分に混合され得ない。これは、例えば、システム培養リザーバ内の流体の追加（すなわち、追加された流体）又は変化（例えば、細胞成長）に起因して発生し得る。したがって、フィードラインをフラッシュすることにより、より均質な流体引き出しをもたらし得る。

【０１０９】

図１３Ｅ及び図１３Ｆは、自動化された細胞工学システム６００内でサンプルを混合するステップを示している。図１３Ｅに示すように、混合サンプルは、自動化された細胞工学システム６００から引き出される。実施形態では、混合サンプルについて、指定された容積が引き出される。実施形態では、滅菌サンプリングデバイス１３００は、相互接続部を有する遠位端が上向きになるように配向され得る。この配向により、引き出されたサンプルは、滅菌サンプリングデバイス１３００のサンプルリザーバの近位部分に落ち着き、サンプルリザーバの遠位部分がガスで充填されたままになる。

【０１１０】

滅菌サンプリングデバイス１３００の様々な配向が、図１３Ａ～図１３Ｉに示すプロセスに関して参照される。滅菌サンプリングデバイスの配向は、特定の用途に依存し得る。例えば、滅菌サンプリングデバイス内の足場に播種するために頂部からサンプリングリザーバに入る流体は、足場上の細胞のより最適な分布をもたらし得る。あるいは、流体が底部からサンプリングリザーバに入るようにサンプリングデバイスを配向することは、流体の剪断応力を防止するためのより少ない混合を提供し得る。更に、好ましい配向は、サンプリングデバイスの特定の設計に依存し得る。例えば、一端でフィルタに依存する滅菌サンプリングデバイスの場合、フィルタとの液体接触をもたらす配向で動作することは不適切であり得る。本明細書で論じられる配向は、本明細書で論じられる動作及び機器に適しているが、本開示の範囲から逸脱することなく、代替要件に従って変動し得る。

【０１１１】
サンプルの引き出し後、滅菌サンプリングデバイス１３００を使用して、混合サンプルを自動化された細胞工学システム６００内に注入して戻す。図１３Ｆは、自動化された細胞工学システム６００内に注入され戻される混合サンプルを示している。実施形態では、滅菌サンプリングデバイス１３００は、相互接続部を有する遠位端が混合サンプルを注入するために下向きになるように配向される。この配向により、引き出されたサンプルがサンプルリザーバの遠位部分に落ち着き、サンプルリザーバの近位部分がガスで充填されたままになる。サンプルが自動化された細胞工学システム内に押し戻されたとき、滅菌サンプリングデバイス１３００内の残りの空気がサンプルに続き、フィードライン１３１０内の不要物を除去する。引き出し及び注入のステップは、任意選択で複数回繰り返されてもよい。

【０１１２】
引き出し及び注入のステップは、自動化された細胞工学システム６００のカセット６０２のシステム培養リザーバ内での混合を引き起こすように作用する。自動化された細胞工学システム６００のカセット６０２のシステム培養リザーバ内で流体を混合することは、より均質なサンプルの引き出しをもたらし得る。更なる実施形態では、自動化された細胞工学システム６００のカセット６０２のシステム培養リザーバ内のサンプルは、自動化された細胞工学システム６００のカセット６０２内部に含まれる機械的手段、及び任意の他の好適な方法を介して、自動化された細胞工学システム６００のカセット６０２又はシステム培養リザーバを揺動又は振ることによって等、代替の方法で混合され得る。

【０１１３】
図１３Ｇは、自動化された細胞工学システム６００のカセット６０２からサンプルを引き出すステップを示している。特定の容量のサンプルが引き出される。実施形態では、滅菌サンプリングデバイス１３００は、相互接続部を有する遠位端が上向きになるように配向され得る。この配向により、引き出されたサンプルは、滅菌サンプリングデバイス１３００のサンプルリザーバの近位部分に落ち着き、サンプルリザーバの遠位部分がガスで充填されたままになる。

【０１１４】
この配向は、特定のサンプル容積を引き出す能力を高め得る。サンプルが延長チューブ及び相互接続部を通じて引き出されると、それはサンプルリザーバ内に落ち、滅菌サンプリングデバイス上の段階的なマーキングと比較することで、その容積を容易に確認することができる。

【０１１５】
図１３Ｈは、サンプル引き出し後に、ガスの一部を自動化された細胞工学システム６００のカセット６０２内に注入するステップを示している。サンプル引き出し後、滅菌サンプリングデバイス１３００は、相互接続部が上向きになるように配向され得る。この配向により、サンプルはサンプルリザーバの近位端に落下し、サンプルリザーバの遠位部分がガスで充填されたままになる。次いで、ガスが自動化された細胞工学システム６００システムのカセット６０２内に押し戻されて、図１３Ｈに示すように、フィードライン１３１０内の不要物を除去する。

【０１１６】
図１３Ｉは、サンプル移送のステップを示している。適切な量のサンプルを引き出した後、滅菌サンプリングデバイス１３００は、自動化された細胞工学システム６００から切断され得る。サンプルは、滅菌サンプリングデバイス１３００から、貯蔵、出荷、分析、又は任意の更なる処理のための適切なサンプル容器内に吐出され得る。実施形態では、サンプルは、出荷、分析、又は更なる処理の前に貯蔵するために、滅菌サンプリングデバイス１３００内に留まり得る。

【０１１７】
方法１２００及び図１３Ａ～図１３Ｉに示す図示のステップに関して説明されるように、本明細書の実施形態と一致する滅菌サンプリング方法は、自動化された細胞工学システ

ム６００内への及び自動化された細胞工学システム６００からの複数のサンプル移送を伴い得る。したがって、滅菌サンプリングデバイスに導入される任意の汚染物質は、自動化された細胞工学システム６００内に導入される可能性を有する。そのような汚染は、自動化された細胞工学システム６００で処理されている細胞培養物又は他の材料を損傷又は破壊する可能性がある。滅菌シーリング装置を含む、本明細書で論じられる滅菌サンプリングデバイスは、サンプリングプロセス全体を通してサンプリングデバイスの滅菌性を維持するために利用される。滅菌サンプリングデバイスのサンプルリザーバの滅菌性の維持は、滅菌サンプリングデバイスがサンプルを取り込みかつ放出するように動作されるときに、サンプルリザーバの汚染を防止する。滅菌サンプリングデバイスによって提供される滅菌性の維持は、自動化された細胞工学システム６００に戻すことを目的とした混合サンプルであるか、又は後で処理することを目的としたサンプルであるかにかかわらず、滅菌サンプリングデバイスに引き込まれる任意のサンプルの滅菌性を維持する。したがって、本明細書に記載の滅菌性の維持は、自動化された細胞工学システム６００及び後の処理のために引き出された任意のサンプルの滅菌性を維持するのに役立つ。

【０１１８】

例示的な実施形態

追加の実施形態は、以下を含む。

【０１１９】

実施形態１は、シリンジリザーバを画定し、かつ遠位端に相互接続部、及び近位端にシリンジバレルフランジによって取り囲まれた開口部を有する、シリンジバレルと、シリンジプランジャロッドフランジ、プランジャロッド、及びリザーバ面を含むシリンジプランジャと、リザーバ面の上に配設されており、シリンジプランジャがシリンジバレル内に着座したときに、リザーバ面とシリンジリザーバとの間にシールを提供するように構成された、ガスケットと、シリンジバレルに固定されており、シリンジプランジャシールを提供するように構成された、シリンジプランジャシーリングデバイスと、を備える、滅菌プランジャシリンジである。

【０１２０】

実施形態２は、シリンジプランジャシーリングデバイスが、シリンジバレルの近位部分に固定されている、実施形態１に記載の滅菌プランジャシリンジである。

【０１２１】

実施形態３は、シリンジプランジャシーリングデバイスが、シリンジバレルフランジに固定されている、実施形態１に記載の滅菌プランジャシリンジである。

【０１２２】

実施形態４は、シリンジプランジャシーリングデバイスが、接着剤、熱接合、化学接合、又は音波溶接によって固定されている、実施形態３に記載の滅菌プランジャシリンジである。

【０１２３】

実施形態５は、シリンジプランジャシーリングデバイスが、クランピングによって取り外し可能に固定されている、実施形態１～３のいずれか一項に記載の滅菌プランジャシリンジである。

【０１２４】

実施形態６は、シリンジプランジャシーリングデバイスが、複数のアコーディオンひだを含む、実施形態１～５のいずれか一項に記載の滅菌プランジャシリンジである。

【０１２５】

実施形態７は、シリンジプランジャシーリングデバイスが、シリンジリザーバの近位端で開口部をシールする、実施形態１～６のいずれか一項に記載の滅菌プランジャシリンジである。

【０１２６】

実施形態８は、シリンジプランジャシールが、実質的に流体密である、実施形態１～７のいずれか一項に記載の滅菌プランジャシリンジである。

【０１２７】
実施形態９は、シリンジプランジャシールが、実質的にガス密である、実施形態８に記載の滅菌プランジャシリンジである。
【０１２８】
実施形態１０は、自動化された細胞工学システムからの滅菌サンプリングの方法であって、方法が、シリンジバレル、シリンジプランジャ、及びシリンジプランジャシールを提供するシリンジプランジャシーリングデバイスを含む滅菌プランジャシリンジを提供することと、滅菌プランジャシリンジを自動化された細胞工学システムに接続することと、自動化された細胞工学システムから生体サンプルを滅菌プランジャシリンジによって引き出すことと、を含む、方法である。
【０１２９】
実施形態１１は、シリンジバレルが、遠位端に相互接続部、及び近位端にシリンジバレルフランジによって取り囲まれた開口部を有するシリンジリザーバを画定し、シリンジプランジャが、シリンジプランジャロッドフランジ、プランジャロッド、リザーバ面、及びリザーバ面の上に配設されており、シリンジプランジャがシリンジバレル内に着座したときに、リザーバ面とシリンジリザーバとの間にシールを提供するように構成された、ガスケット、及びシリンジバレルに固定されており、シリンジプランジャシールを提供するように構成された、シリンジプランジャシーリングデバイスを含む、実施形態１０に記載の方法である。
【０１３０】
実施形態１２は、シリンジプランジャシーリングデバイスが、シリンジリザーバの近位端で開口部をシールする、実施形態１１に記載の方法である。
【０１３１】
実施形態１３は、滅菌プランジャシリンジを自動化された細胞工学システムに接続する前に、ガスの一部を滅菌プランジャシリンジ内に導入することを更に含む、実施形態１０～１２のいずれか一項に記載の方法である。
【０１３２】
実施形態１４は、シリンジプランジャシールが、シリンジリザーバの内部の滅菌性を維持する、実施形態１０～１３のいずれか一項に記載の方法である。
【０１３３】
実施形態１５は、シリンジリザーバの内部の滅菌性を維持することが、滅菌プランジャシリンジが動作されたときのシリンジリザーバの汚染を防止する、実施形態１４のいずれか一項に記載の方法である。
【０１３４】
実施形態１６は、生体サンプルを引き出した後、ガスの一部を注入して、自動化された細胞工学システム内のフィードライン内の不要物を除去することを更に含む、実施形態１０～１５のいずれか一項に記載の方法である。
【０１３５】
実施形態１７は、生体サンプルを引き出す前に、ガスの一部を注入して、自動化された細胞工学システム内のフィードライン内の不要物を除去することを更に含む、実施形態１０～１６のいずれか一項に記載の方法である。
【０１３６】
実施形態１８は、生体サンプルを引き出す前に、滅菌プランジャシリンジをポンピングして、自動化された細胞工学システム内で混合させることを更に含む、実施形態１０～１７のいずれか一項に記載の方法である。
【０１３７】
実施形態１９は、滅菌プランジャシリンジをポンピングすることが、混合サンプルを自動化された細胞工学システムから滅菌プランジャシリンジ内に引き出すことと、混合サンプルを自動化された細胞工学システムに戻すことと、を含む、実施形態１７に記載の方法である。

【０１３８】
実施形態２０は、自動化された細胞工学システムからの滅菌サンプリングの方法であって、方法が、サンプルリザーバを画定するサンプルチャンバ、充填デバイス、及び滅菌シーリング装置を含む、滅菌サンプリングデバイスを提供することと、滅菌サンプリングデバイスを自動化された細胞工学システムのカセットに接続することと、充填デバイスを介して自動化された細胞工学システムから生体サンプルを引き出すことと、を含む、方法である。
【０１３９】
実施形態２１は、滅菌サンプリングデバイスをカセットに接続する前に、ガスの一部を滅菌サンプリングデバイス内に導入することを更に含む、実施形態２０に記載の方法である。
【０１４０】
実施形態２２は、滅菌シーリング装置を介して生体サンプルを引き出す間、サンプルリザーバの内部の滅菌性を維持することを更に含む、実施形態２０又は２１に記載の方法である。
【０１４１】
実施形態２３は、サンプルリザーバの内部の滅菌性を維持することが、滅菌サンプリングデバイスが動作されたときのサンプルリザーバの汚染を防止する、実施形態２２に記載の方法である。
【０１４２】
実施形態２４は、生体サンプルを引き出した後、ガスの一部を注入して、自動化された細胞工学システム内のフィードライン内の不要物を除去することを更に含む、実施形態２０～２３のいずれか一項に記載の方法である。
【０１４３】
実施形態２５は、生体サンプルを引き出す前に、ガスの一部を注入して、自動化された細胞工学システム内のフィードライン内の不要物を除去することを更に含む、実施形態２０～２４のいずれか一項に記載の方法である。
【０１４４】
実施形態２６は、充填デバイスを介して生体サンプルを引き出す前に、自動化された細胞工学システム内で混合させることを更に含む、実施形態２０～２５のいずれか一項に記載の方法である。
【０１４５】
実施形態２７は、混合させることが、自動化された細胞工学システムからサンプルリザーバ内に混合サンプルを引き出すことと、混合サンプルを自動化された細胞工学システムに戻すことと、によって引き起こされる、実施形態２６に記載の方法である。
【０１４６】
本明細書に記載の方法及び用途に対する他の好適な修正及び適合を、実施形態のいずれかの範囲から逸脱することなく行うことができることは、関連する技術分野の当業者には容易に明らかとなるであろう。
【０１４７】
本明細書では特定の実施形態を例示及び記載しているが、特許請求の範囲は、記載及び図示される部分の特定の形態又はアレンジメントに限定されるべきではないことが理解されるべきである。本明細書では、例示的な実施形態が開示され、特定の用語が用いられるが、それらは、限定の目的ではなく、一般的かつ説明的な意味でのみ使用される。上記の教示に照らして、実施形態の修正及び変形が可能である。したがって、実施形態は、具体的に記載される以外の方法で実施され得ると理解されるべきである。
【０１４８】
本明細書中に言及される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、各個々の刊行物、特許、又は特許出願が参照により組み込まれると具体的かつ個別に示されるのと同程度まで、参照により本明細書に組み込まれる。

【図面】

【図１】



【図２】

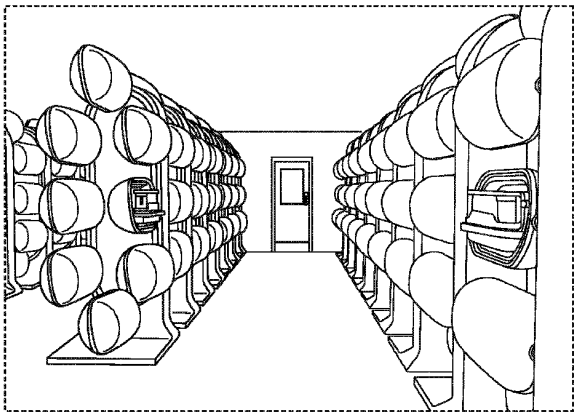
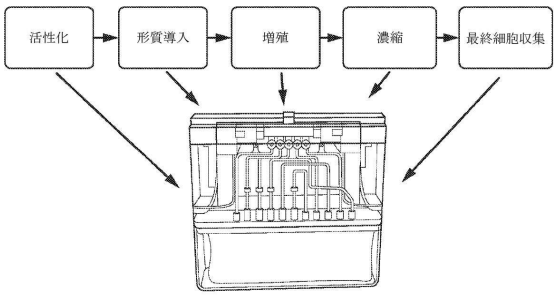


FIG. 2

【図３】



【図４Ａ】

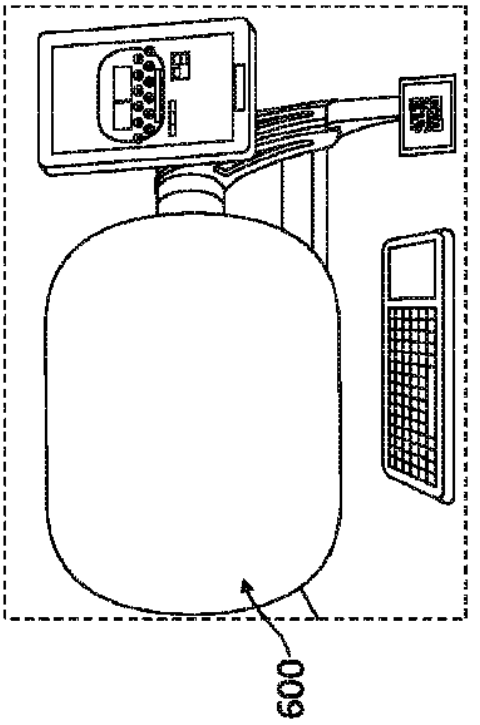


FIG. 4A

【図４Ｂ】

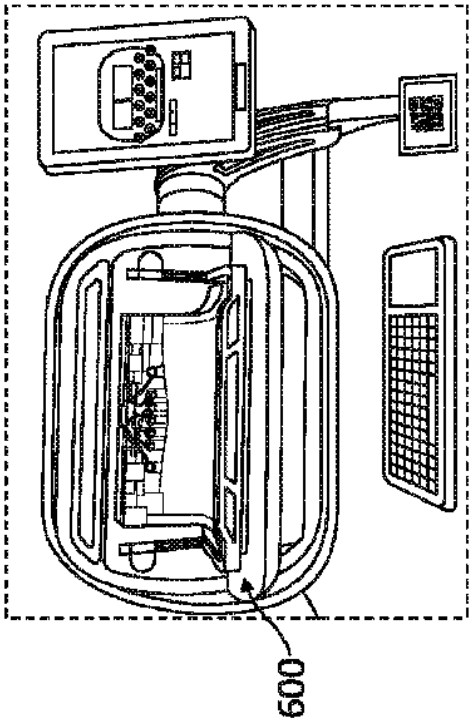
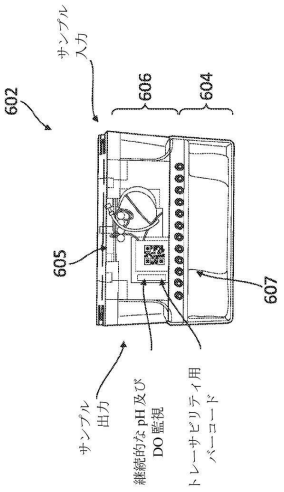


FIG. 4B

【図４Ｃ】



【図４Ｄ】

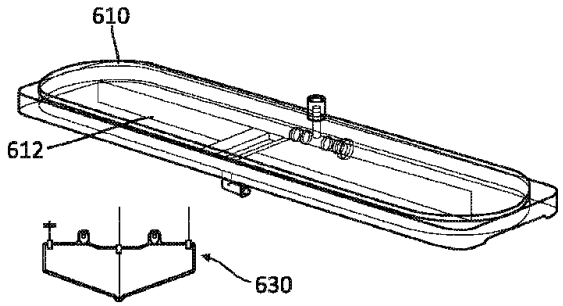


FIG. 4D

【図４Ｅ】

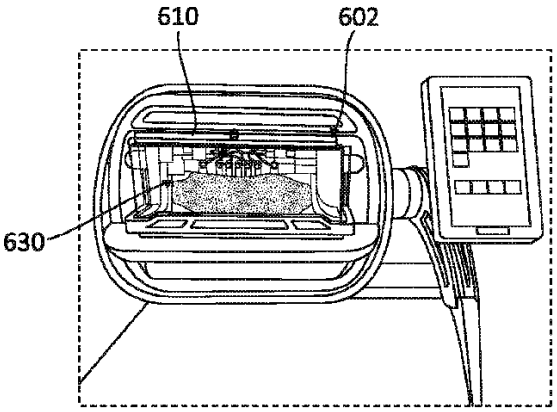


FIG. 4E

【図４Ｆ】

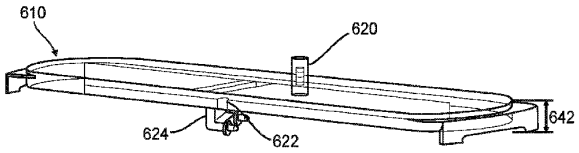
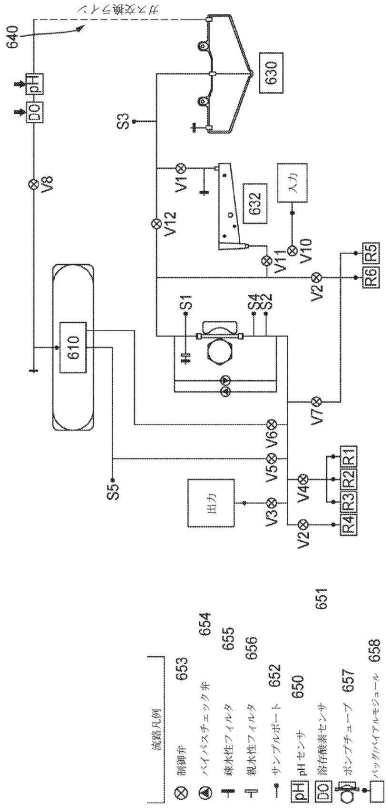


FIG. 4F

【図４Ｇ】



【図５Ａ】

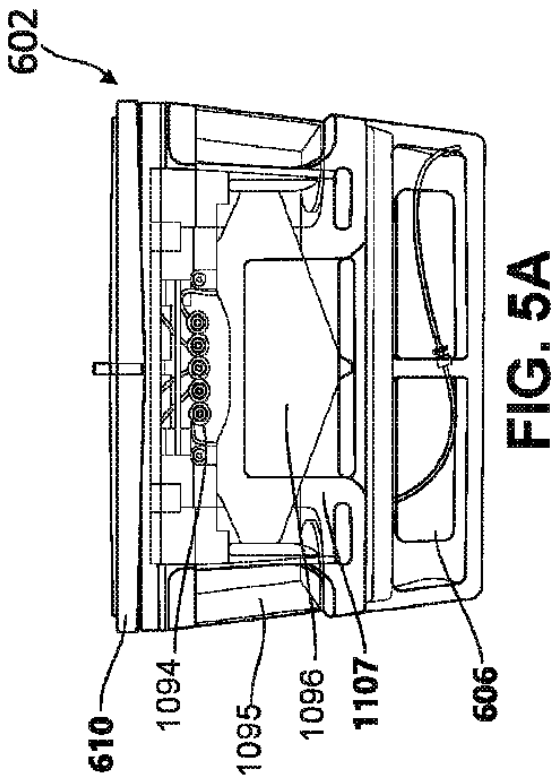


FIG. 5A

【図５Ｂ】

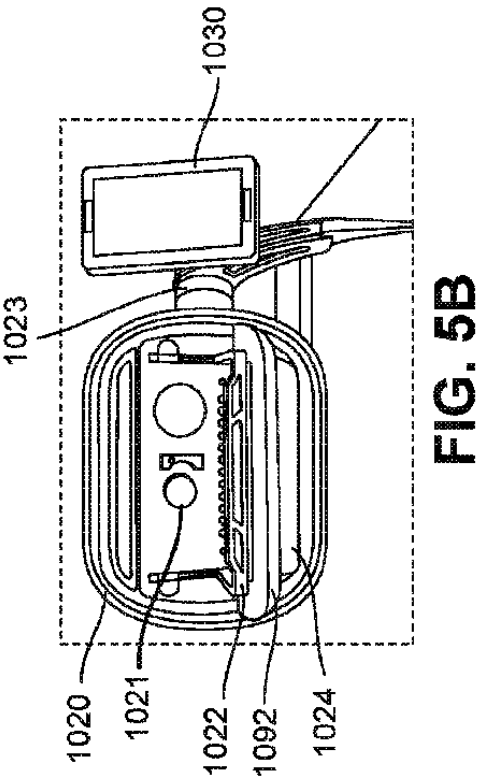


FIG. 5B

【図５Ｃ】

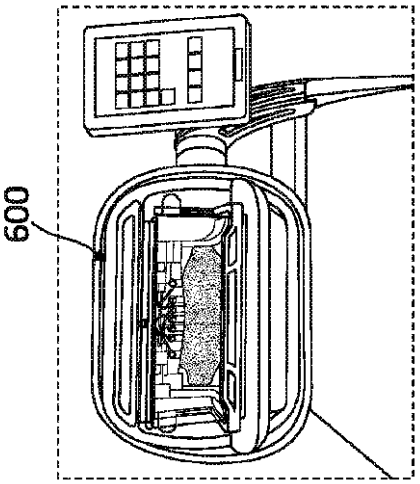


FIG. 5C

【図５Ｄ】

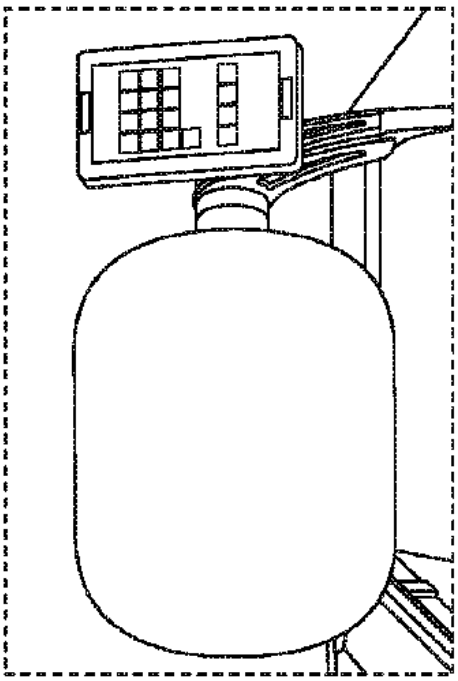
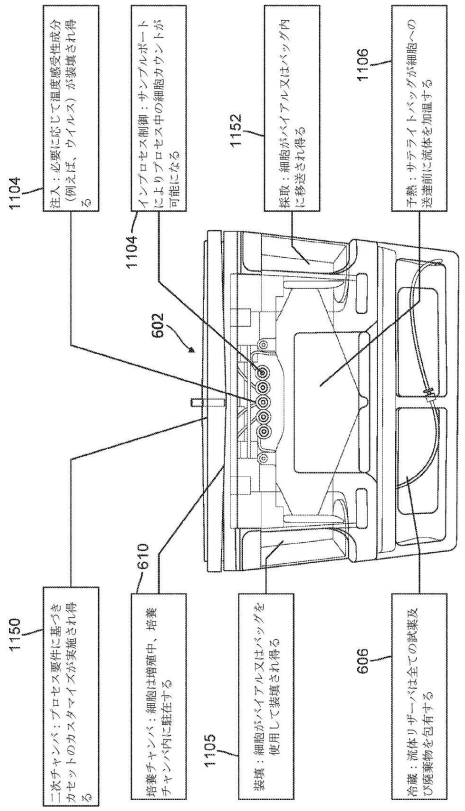


FIG. 5D

【図５Ｅ】



【図６】

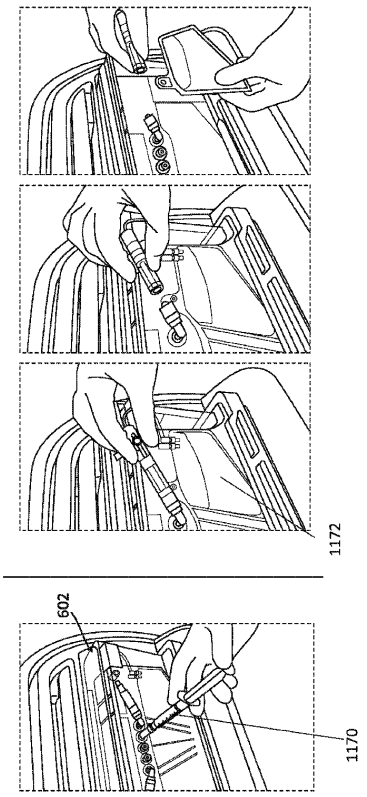


FIG. 6

【図７】

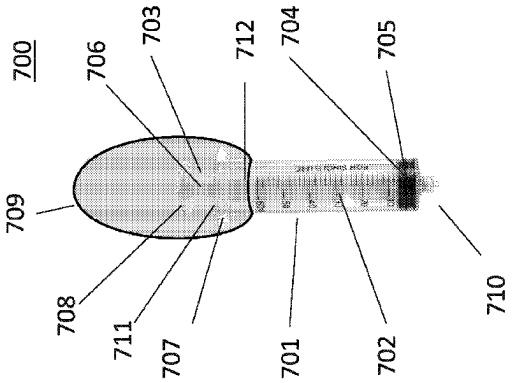


FIG. 7

【図８Ａ】

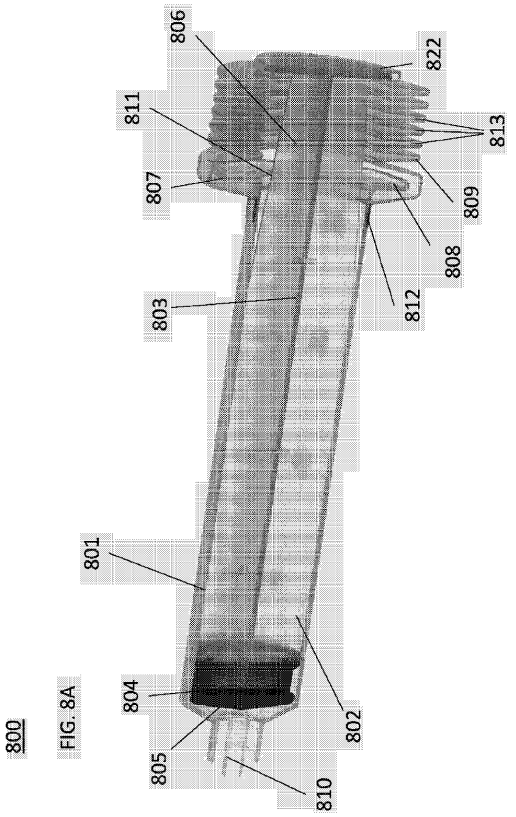


FIG. 8A

【図８Ｂ】

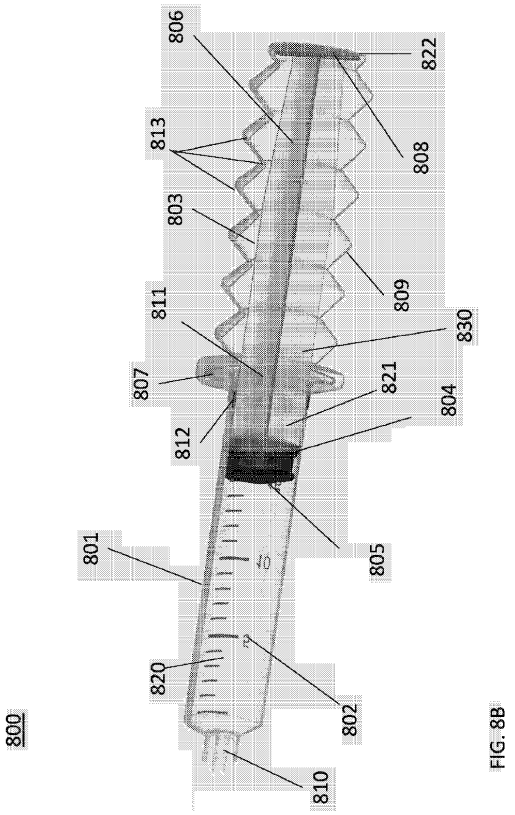


FIG. 8B

【図９Ａ】

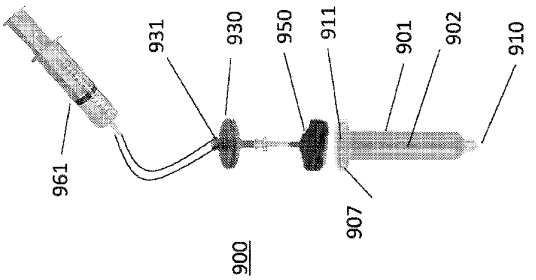


FIG. 9A

【図９Ｂ】

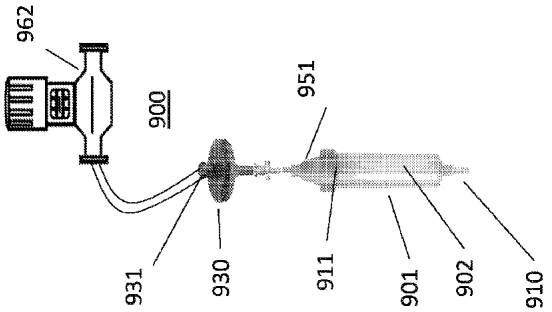


FIG. 9B

【図９Ｃ】

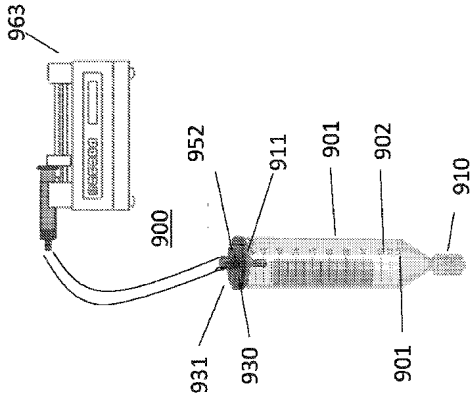


FIG.9C

【図１０】

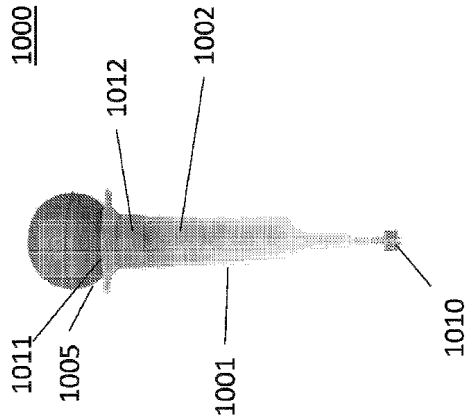


FIG. 10

【図１１Ａ】

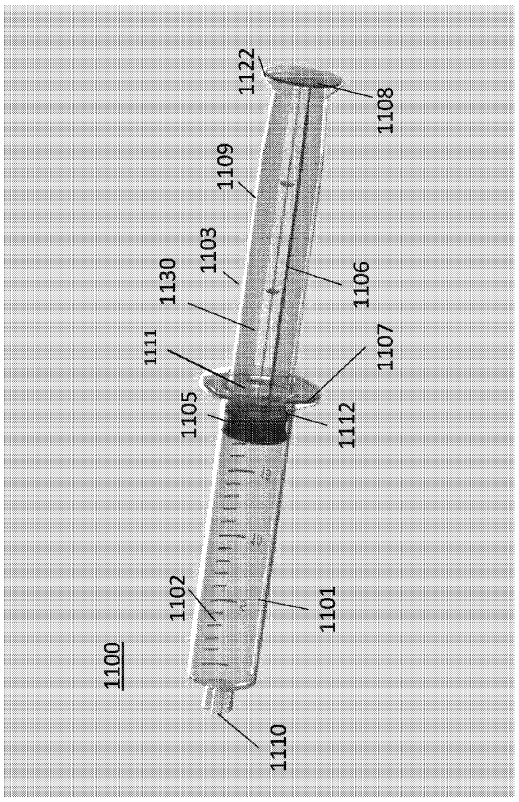


FIG. 11A

【図１１Ｂ】

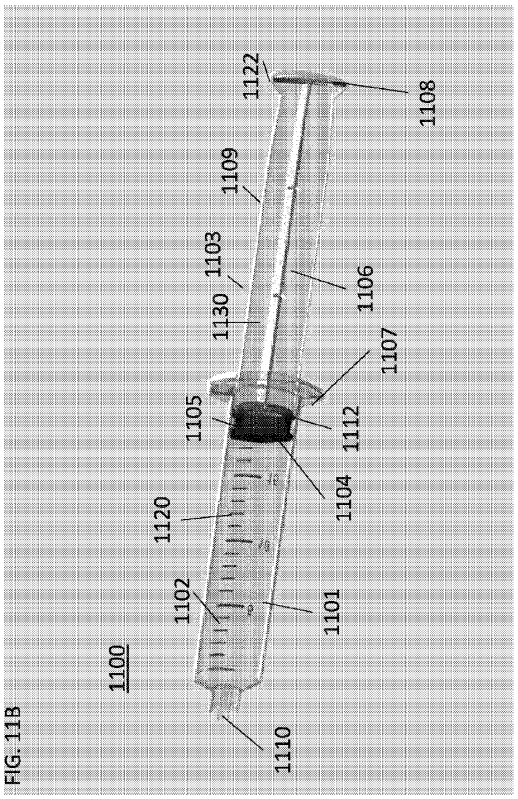


FIG. 11B

【図１１Ｃ】

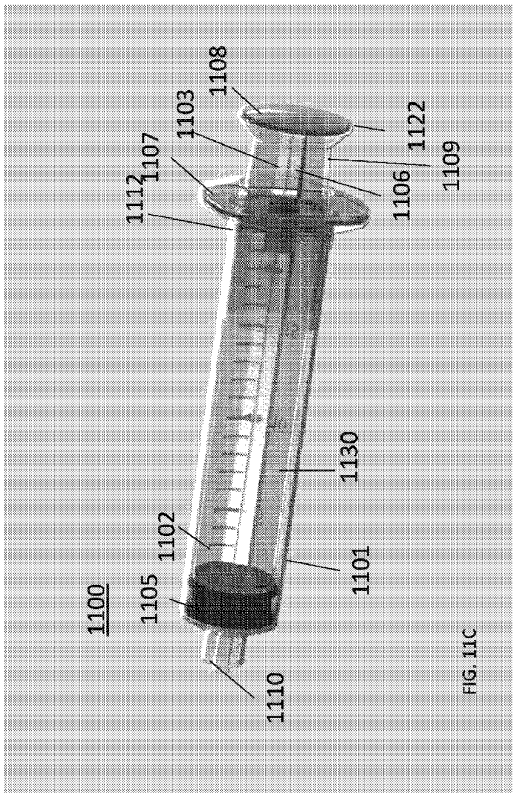


FIG. 11C

【図１１Ｄ】

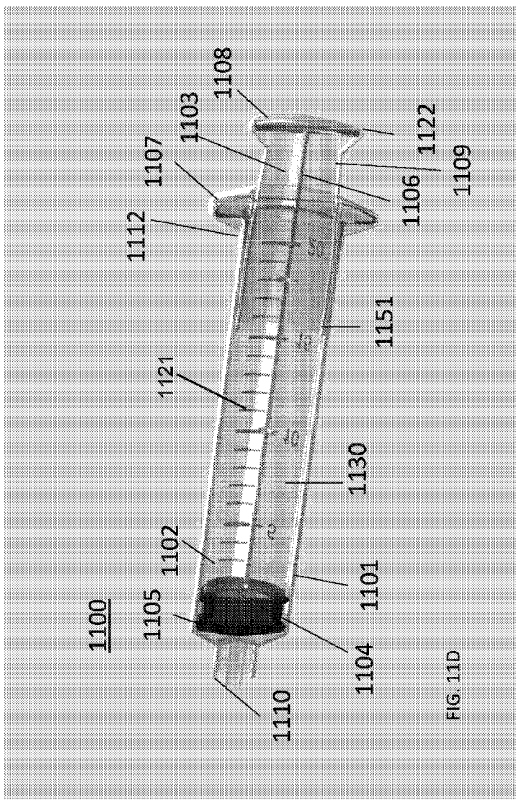


FIG. 11D

【図１１Ｅ】

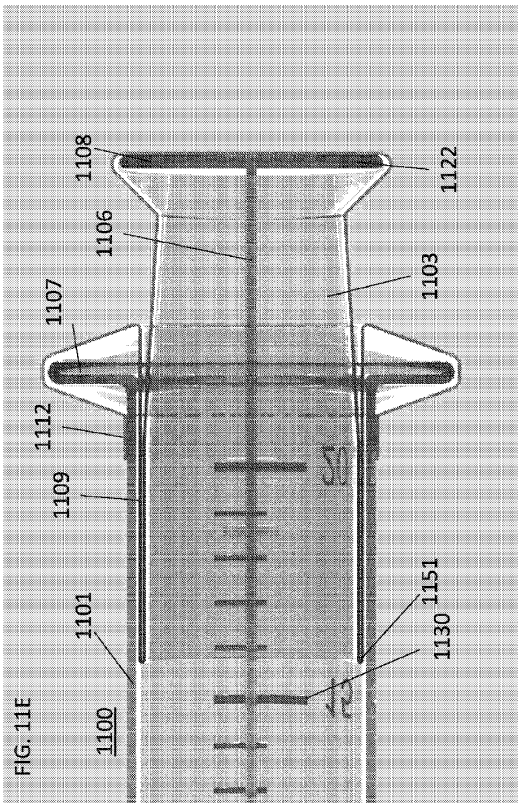
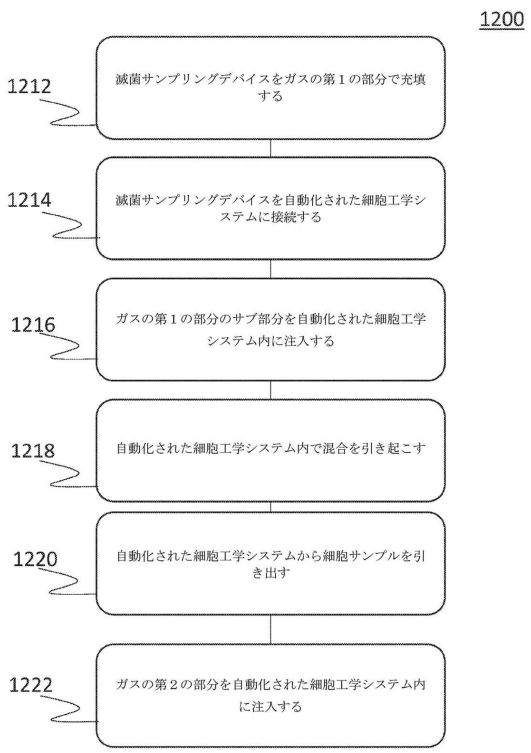


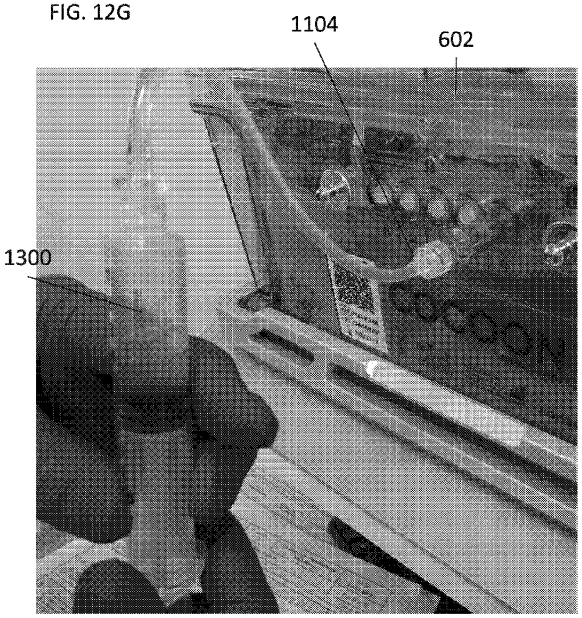
FIG. 11E

【図１２】



【図１２Ｇ】

FIG. 12G



【図１３Ａ】

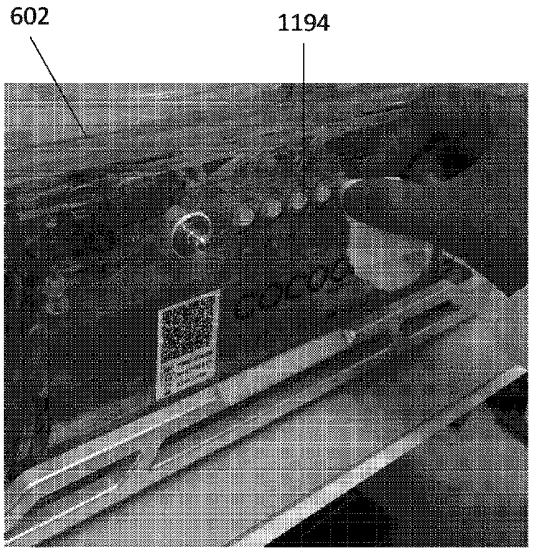


FIG. 13A

【図１３Ｂ】

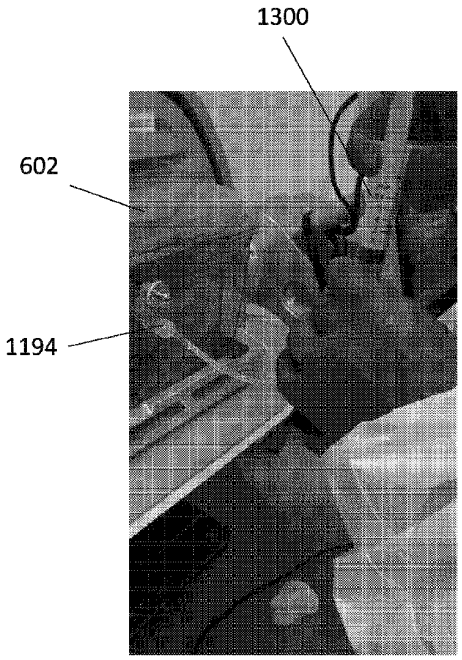


FIG. 13B

【図１３Ｃ】

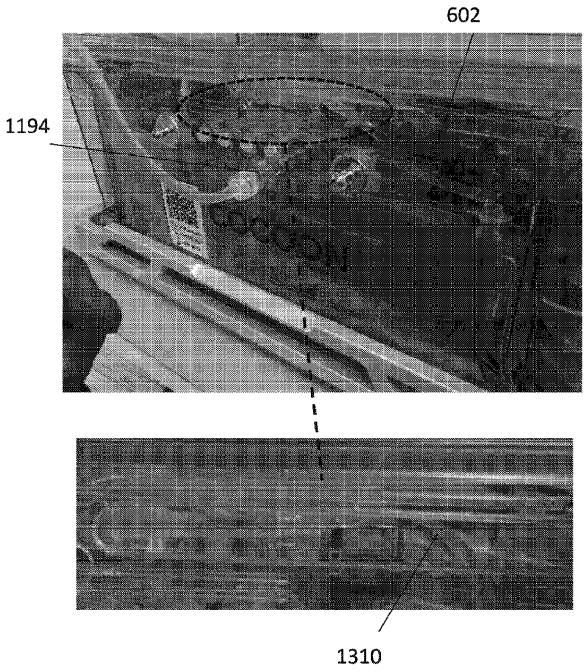


FIG. 13C

【図１３Ｄ】

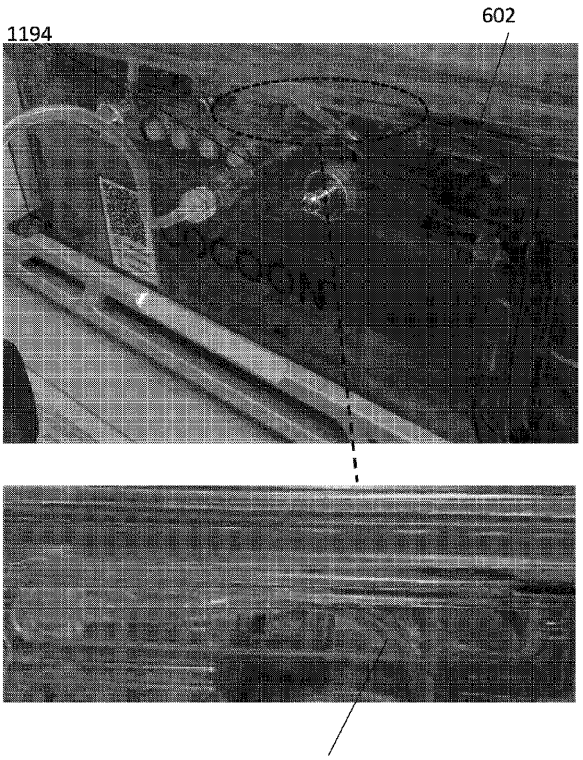


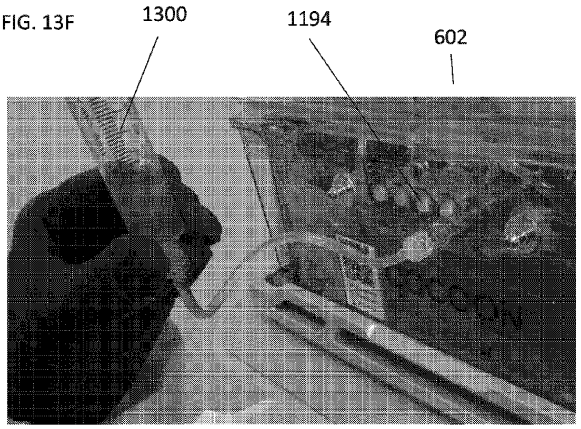
FIG. 13D

【図１３Ｅ】



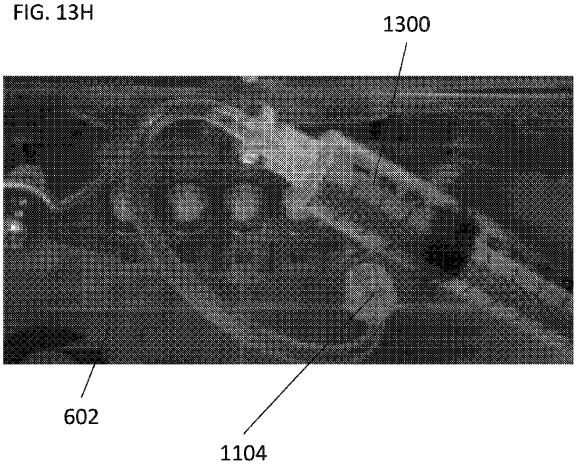
FIG. 13E

【図１３Ｆ】



【図１３Ｈ】

FIG. 13H



【図１３Ｉ】

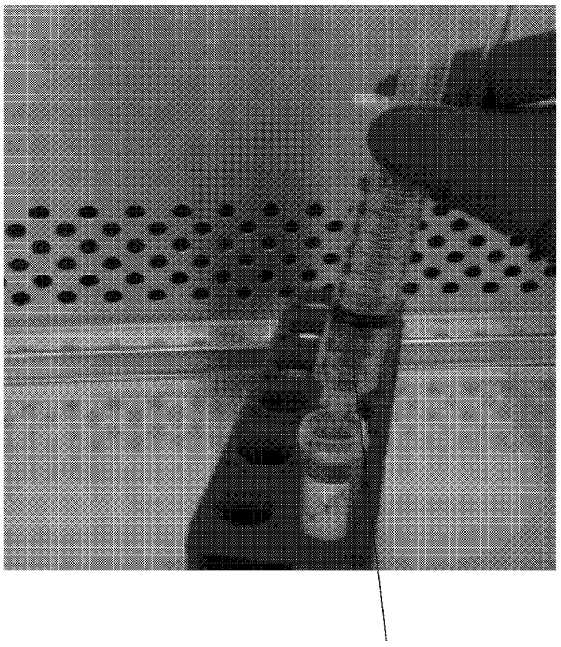


FIG. 13I

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US21/71787

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61M 5/00; A61M 3/00; A61M 1/00 (2021.01)
CPC - A61B 5/155; A61B 5/150351

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 2020/0139041 A1 (ELTEK S.P.A.) 07 May 2020; Entire Document	1-4, 10-12, 20, 22/20, 23/22/20 --- 5, 13, 21, 22/21, 23/21/20
Y	WO 2012/135794 A1 (GORDON, C) 04 October 2012; paragraphs; [0036], [0037]	5
Y	US 2005/0209564 A1 (BONNER, M ET AL.) 22 September 2005; figure 10; paragraphs [0139 – 0141]	13, 21, 22/21, and 23/22/21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 December 2021 (10.12.2021)	JAN 27 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Shane Thomas Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US21/71787

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: ~~8-9~~, 14-19, 24-27
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

フロントページの続き

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

(74)代理人　100162352
弁理士　酒巻 順一郎
(74)代理人　100123995
弁理士　野田 雅一
(72)発明者　マクロビー， チェイス
カナダ， オンタリオ州 ケー７ケー ６ゼット１， キングストン， ダルトン アベニュー ３６９
(72)発明者　ダニエルズ， レリン
カナダ， オンタリオ州 ケー７ケー ６ゼット１， キングストン， ダルトン アベニュー ３６９
(72)発明者　ヒューイット， マシュー
アメリカ合衆国， メリーランド州， ウォーカーズヴィル， ビッグス フォード ロード ８８３０

Ｆターム（参考）　4B029　AA01 BB11 BB20 DA04 DB19 DG01 HA09