



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년08월23일  
(11) 등록번호 10-1770846  
(24) 등록일자 2017년08월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61M 1/02 (2006.01) A61M 1/36 (2006.01)  
B01D 21/34 (2017.01)  
(21) 출원번호 10-2012-7014901  
(22) 출원일자(국제) 2010년12월08일  
심사청구일자 2015년11월10일  
(85) 번역문제출일자 2012년06월08일  
(65) 공개번호 10-2012-0098771  
(43) 공개일자 2012년09월05일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2010/069134  
(87) 국제공개번호 WO 2011/070052  
국제공개일자 2011년06월16일  
(30) 우선권주장  
12/636,112 2009년12월11일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
JP 2002500071 A\*  
JP 2005529746 A  
US 20030233064 A1  
WO1996020020 A2  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
제너럴 일렉트릭 캄파니  
미합중국 뉴욕 (우편번호 12345) 웨넥테디 원 리  
버 로우드  
(72) 발명자  
슈메이커 필립 알렉산더  
미국 12309 뉴욕주 니스카유나 원 리서치 씨클 쥐  
이 글로벌 리서치  
윌리엄스 에릭 더글라스  
미국 12309 뉴욕주 니스카유나 원 리서치 씨클 쥐  
이 글로벌 리서치  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
양영준, 안국찬

전체 청구항 수 : 총 28 항

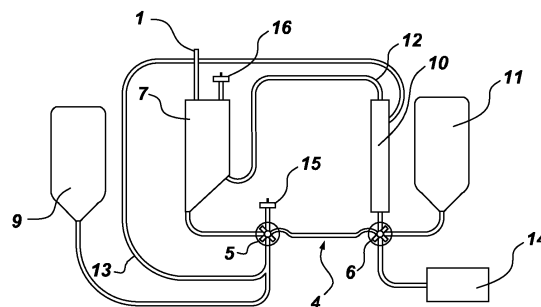
심사관 : 현승훈

(54) 발명의 명칭 생물학적 복합 물질을 프로세싱하기 위한 일회용 유체 경로 시스템 및 방법

(57) 요약

복합 물질을 프로세싱하기 위한 일회용 유체 경로가 개시되어 있다. 일회용 유체 경로는 침전을 통해 2개 이상의 별개의 하위 물질로 생물학적 샘플을 분리하기 위한 중력 보조식 일회용 시스템을 포함한다. 상기 유체 경로는 샘플 전달 도관과 백 세트를 포함하고, 상기 백 세트는 튜브 조립체, 분리 조립체 및 필터 조립체를 포함한다. 또한, 상기 시스템을 사용한 방법이 개시되어 있다.

대표도 - 도2



(72) 발명자

**화이트 제임스 미첼**

미국 60448 일리노이주 모케나 클리프턴 웨이  
19524

**그리핀 웨스턴 블레인**

미국 12309 뉴욕주 니스카유나 원 리서치 씨클 위  
이 글로벌 리서치

**로이 제이덱**

미국 12309 뉴욕주 니스카유나 원 리서치 씨클 위  
이 글로벌 리서치

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

침전을 통해 2개 이상의 별개의 하위 물질로 생물학적 샘플을 분리하기 위한 중력 보조식 일회용 장치이며,  
 샘플 전달 도관; 및  
 상기 샘플 전달 도관과 유체 소통하고, 기능적으로 폐쇄된 유체 경로인 백 세트를 포함하고,  
 상기 백 세트는,

상기 백 세트를 통해 생물학적 물질을 전송하기 위한 튜브 조립체;

상기 샘플 전달 도관으로부터 생물학적 샘플을 수용하고 상기 생물학적 물질로부터 하위 물질이 침전할 수 있도록 구성된, 상기 튜브 조립체와 유체 소통하는 분리 조립체; 및

상기 튜브 조립체 및 상기 분리 조립체와 유체 소통하는 필터 조립체를 포함하고,

상기 필터 조립체는 여과를 위해 튜브 조립체를 통해 분리 조립체로부터 적어도 하나의 하위 물질과 생물학적 샘플을 수용하고, 체류물 도관을 통해 분리 조립체로 체류 물질을 반환(return)시키며, 투과물 도관을 통해 분리 조립체로 투과 물질을 전달하고, 튜브 조립체를 통해 분리 조립체로부터 상기 필터 조립체로 투과 물질을 반환시키도록 구성된,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 분리 조립체는,

직사각형 형상의 상부와 깔대기 형상의 하부를 가진 비대칭 3차원 프로세싱 백으로서, 상기 프로세싱 백의 내벽들 중 적어도 일부는 생물학적 샘플이 배출될 때 분리된 상태를 유지하고, 상기 백의 하부가 광학적으로 감지할 수 있도록 충분히 투명한 프로세싱 백;

상기 샘플 전달 도관으로부터 생물학적 샘플을 수용하기 위해 상기 프로세싱 백에 부착된 유입 포트;

체류물 도관으로부터의 체류물 전달을 위해 상기 프로세싱 백의 비대칭 깔대기형 하부에 대해 수직하게 부착된 측면 포트;

프로세싱 백으로부터 생물학적 샘플을 제거하기 위해 프로세싱 백의 하부에 부착된 바닥 포트; 및

투과물 도관을 통해 상기 필터 조립체로부터 투과물 용액을 수용하도록 구성된 투과물 백을 포함하는,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 프로세싱 백은 상기 백을 광학 센서와 정렬시키기 위해 고정점을 더 포함하는,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 4

제 2 항에 있어서,

상기 프로세싱 백은, 상기 직사각형 형상의 상부가 상기 깔대기 형상의 하부 위에 수직하게 위치되도록, 침전을 위해 정렬된,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 5

제 2 항에 있어서,

상기 프로세싱 백은 공기가 장치에 대해 유입 또는 유출할 수 있도록 구성된 필터 멤브레인을 더 포함하는,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 멤브레인 필터와 상기 프로세싱 백 사이에 위치한 체크 밸브를 더 포함하는,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 필터 조립체는,

상기 생물학적 샘플을 여과하고, 상기 체류물 도관을 통해 프로세싱 백으로 체류 물질을 반환하고, 상기 투과물 도관을 통해 투과물 백으로 투과 물질을 반환하기 위한, 상기 튜브 조립체와 유체 소통하는 중공 섬유 여과 유닛;

상기 튜브 조립체와 유체 소통하고, 프로세싱 백으로 응집제를 공급하며 상기 분리 조립체로부터 폐응집물을 수용하도록 구성된 공급 백; 및

상기 튜브 조립체와 유체 소통하고, 상기 분리 조립체로부터 하위 물질을 수용하도록 구성된 저장 유닛을 포함하는,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 공급 백과 상기 튜브 조립체 사이에 위치한 인라인 연결(frangible) 커넥터를 더 포함하는,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 9

제 7 항에 있어서,

상기 저장 유닛은 극저온 냉동을 견딜 수 있는 물질을 포함하고, 생물학적 극저온 보존제와 양립될 수 있는,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 10

제 7 항에 있어서,

상기 중공 섬유 여과 유닛은 투과물 백 내부에 배치되고, 상기 투과물 백은 상기 분리 조립체의 구성요소이며, 상기 투과물 도관은 상기 중공 섬유 여과 유닛의 외면인,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 11

제 10 항에 있어서,

상기 투과물 백은 잠망경식 튜브, 부분 격벽, 또는 이들의 조합을 더 포함하는,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 12

제 1 항에 있어서,

상기 튜브 조립체는 흡기 밸브 하위 조립체와 유체 소통하는 제 1 단부와 필터 밸브 조립체와 유체 소통하는 제 2 단부를 포함하고, 상기 튜브 조립체는 연동 펌프와 통합되도록 구성되며, 이에 따라, 상기 연동 펌프는 유체와 직접 접촉하지 않고 튜브 내의 유체를 외부에서 조절하고,

상기 흡기 밸브 하위 조립체는 프로세싱 백에 연결된 포트와 투과물 백에 연결된 제 2 포트를 포함하는 다중 포트 전환기이며,

상기 필터 밸브 하위 조립체는 중공 섬유 여과 유닛에 연결된 제 1 포트, 공급 백에 연결된 제 2 포트, 및 저장 유닛에 연결된 제 3 포트를 포함하는 다중 포트 전환기인,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 13

제 12 항에 있어서,

상기 다중 포트 전환기들은 비-핀치 시일 장치(non-pinch seal device)로 유동을 제어하는,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 14

제 13 항에 있어서,

상기 비-핀치 시일 장치는 스톱콕, 다이어그램 밸브, 버터플라이 밸브, 볼 밸브, 또는 이들의 조합인,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 15

제 12 항에 있어서,

상기 흡기 밸브 하위 조립체와 유체 소통하고, 공기가 장치로 유입될 수 있도록 구성된 멤브레인 필터를 더 포함하는,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 16

제 15 항에 있어서,

상기 멤브레인 필터와 흡기 밸브 하위 조립체 사이에 배치된 체크 밸브를 더 포함하는,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 17

제 12 항에 있어서,

상기 분리 조립체의 투과물 도관은 흡기 밸브 하위 조립체의 포트와 유체 소통하는,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 18

제 1 항에 있어서,

상기 샘플 전달 도관은 트랜스퍼 스파이크, 루어 대 루어 연결구, 인라인 튜브 용접부, 또는 이들의 조합을 포함하는,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 19

제 1 항에 있어서,

상기 생물학적 물질은 전혈, 제대혈 또는 골수인,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 20

제 1 항에 있어서,

상기 하위 물질은 혈액 세포, 백혈구, 줄기 세포, 유핵 세포 또는 이들의 조합을 포함하는,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 21

제 1 항에 있어서,

상기 장치는 상기 장치 내의 유체 레벨 또는 압력 중 적어도 하나를 측정하기 위한 센서를 더 포함하는,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 22

제 21 항에 있어서,

상기 센서는 압력식, 광학식, 용량식, 또는 이들의 조합을 포함하는,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 23

제 1 항에 있어서,

상기 장치의 조립체들을 사전결정된 구조로 배치하기 위한 트레이 조립체를 더 포함하는,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 24

제 23 항에 있어서,

상기 사전결정된 구조는 품질 관리, 이동시 하위 조립체 보호, 및 보조 시스템과의 결합을 용이하게 하는 것들 중 적어도 하나를 위한 것인,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 25

제 23 항에 있어서,

상기 트레이는 보조 시스템과 백 세트의 구성요소가 결합할 수 있도록 상기 구성요소를 배치하기 위한 복수의 안착 구조물을 더 포함하는,

중력 보조식 일회용 장치.

#### 청구항 26

제 25 항에 있어서,

상기 구성요소는 흡기 밸브 하위 조립체와 필터 밸브 하위 조립체인,

중력 보조식 일회용 장치.

## 청구항 27

생물학적 물질을 프로세싱하는 방법이며,

상기 물질이 중력 공급에 의해 샘플 전달 도관을 통해 프로세싱 백으로 전송되도록, 제 1 항에 따른 장치에 생물학적 물질을 추가하는 단계;

프로세싱 백에 저장 유닛으로부터의 응집제를 추가하여, 생물학적 물질이 침전 물질과 비침전 물질로 분리될 수 있도록 하는 단계;

튜브 조립체를 통해 공급 백으로 침전 물질의 일부를 전송하는 단계;

사전결정된 수준의 체류물이 프로세싱 백에 수집되어 남을 때까지, 튜브 조립체를 통해 필터 유닛으로 프로세싱 백의 잔류 물질을 전송하고, 체류물 도관을 통해 프로세싱 백으로 체류 물질을 반환시키며, 투과물 도관을 통해 투과물 백으로 투과 물질을 반환시키는 단계;

공기로 튜브 조립체와 여과 유닛을 퍼징하는 단계; 및

튜브 조립체를 통해 프로세싱 백으로부터의 체류 물질을 저장 유닛으로 전송하는 단계를 포함하는,

생물학적 물질의 프로세싱 방법.

## 청구항 28

제 27 항에 있어서,

펌핑 장치를 사용하여 저장 시스템으로부터 공기를 배기하는 단계;

상기 필터 유닛에 공급 백으로부터의 물질을 추가함으로써 상기 필터 유닛을 사전습윤(prewetting)시키는 단계; 및

상기 여과 유닛으로부터 체류물을 제거하기 위해 투과물로 튜브 조립체와 여과 유닛을 플러싱하는 단계 중 적어도 하나를 더 포함하는,

생물학적 물질의 프로세싱 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

많은 종래의 혈액 세포 격리 절차는 예비 적혈구 방혈(depletion) 및 샘플 체적 감소를 필요로 한다. 저장소의 제한으로 인한 감소된 체적 및/또는 직접 이식에 요구되는 작은 체적 요건에서 희귀 세포(rare cell)의 최대 수율이 요구되는 장기간의 세포 보관(banking)과 재생 의학적 용례를 위한 공통적으로 요구되는 프로세싱 단계들이 존재한다. 오늘날, 혈액 세포가 들어있는 샘플(예를 들어, 제대혈, 골수, 말초 혈액)을 프로세싱하기 위한 가장 일반적인 기술은 분리를 개선하기 위해 밀도 구배 매질을 사용하거나 사용하지 않고 원심분리를 이용한 밀도 구배 침전(density-gradient sedimentation)을 수반한다. 높은 처리량의 샘플 프로세싱에 대해 증가하는 수요를 충족하기 위해, 제대혈과 골수 샘플을 프로세싱하는 폐쇄형 시스템을 위한 자동화된 원심분리 시스템이 최근 개발되었다. 수동 기법(manual techniques)에 비해 처리량을 크게 개선하였으나, 원심분리에 기반한 장치들은 원심분리기 버킷(bucket)의 중량과 고정된 물리적 치수로 인해 제한된 유연성과 이동성을 갖는다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0002]

따라서, 원심분리 프로세싱과 관련된 문제를 해소하여 고도의 세포 회수(cell recovery)를 가능하게 하는 설계 단순화에 대한 요구가 있다.

#### 과제의 해결 수단

[0003]

본 발명은 특정 표적 세포(예를 들어, 줄기 세포)의 여과 기반 농축(filtration-based concentration)을 위한 기능적으로 폐쇄된 백 세트 시스템(bag set system)에 대한 수요를 해소하는데 적합하며, 이때 표적 세포는 입

력 생물학적 샘플(예를 들어, 제대혈)의 일부분이다.

[0004] 일 실시예에서, 침전을 통해 2개 이상의 별개의 하위 물질(submaterials)로 생물학적 샘플을 분리하기 위한 중력 보조식 일회용 시스템이 개시되어 있으며, 이 중력 보조식 일회용 시스템은 샘플 전달 도관; 및 상기 샘플 전달 도관과 유체 소통하는 백 세트를 포함하고, 상기 백 세트는 기능적으로 폐쇄된 유체 경로이다. 상기 백 세트는 당해 백 세트를 통해 생물학적 물질을 전송하기 위한 튜브 조립체; 상기 샘플 전달 도관으로부터 생물학적 샘플을 수용하고 상기 생물학적 물질로부터 하위 물질이 침전할 수 있도록 구성된, 상기 튜브 조립체와 유체 소통하는 분리 조립체; 상기 튜브 조립체 및 상기 분리 조립체와 유체 소통하는 필터 조립체를 포함한다. 상기 필터 조립체는 여과를 위해 튜브 조립체를 통해 분리 조립체로부터 적어도 하나의 하위 물질과 생물학적 물질을 수용하고, 체류물 도관(retentate conduit)을 통해 분리 조립체로 체류물 물질(retentate material)을 반환(return)시키며, 투과물 도관을 통해 분리 조립체로 투과 물질을 전달하도록 구성된다.

[0005] 다른 실시예에서, 전술한 시스템을 사용하여 생물학적 물질을 프로세싱하는 방법이 개시된다. 상기 방법은, 상기 물질이 중력 공급에 의해 샘플 전달 도관을 통해 프로세싱 백(processing bag)으로 전송되도록, 상기 시스템에 생물학적 물질을 추가하는 단계; 펌핑 장치를 사용하여 저장 시스템으로부터 공기를 배기하는 단계; 필터 유닛에 공급 백으로부터의 물질을 추가함으로써 상기 필터 유닛을 사전습윤(prewetting)시키는 단계; 프로세싱 백에 저장 유닛으로부터의 응집제를 추가하여, 생물학적 물질이 침전 물질과 비침전 물질로 분리될 수 있도록 하는 단계; 튜브 조립체를 통해 공급 백으로 침전 물질의 일부를 전송하는 단계; 사전결정된 수준의 체류물이 프로세싱 백에 수집되어 남을 때까지, 튜브 조립체를 통해 필터 유닛으로 잔류 물질을 전송하고, 체류물 도관을 통해 프로세싱 백으로 체류물 물질을 반환시키며, 투과물 도관을 통해 투과물 백(permeate bag)으로 투과 물질을 반환시키는 단계; 필터 유닛으로부터 체류물을 제거하기 위해 투과물로 튜브 조립체와 여과 유닛을 플러싱하는 단계; 공기로 튜브 조립체와 여과 유닛을 퍼징하는 단계; 및 튜브 조립체를 통해 프로세싱 백으로부터의 체류물 물질을 저장 유닛으로 전송하는 단계;를 포함한다.

### 도면의 간단한 설명

[0006] 첨부 도면을 참조하여 하기된 상세한 설명을 읽으면, 본 발명의 여타 특징, 양태 및 장점들을 더 잘 이해할 수 있을 것이다.

도 1은 폐쇄된 일회용 백 세트를 도시하고 있는 일 실시예의 개략도이고,

도 2는 폐쇄된 일회용 백 세트의 개별 구성요소의 개략도이며,

도 3은 샘플 전달 도관의 개략도이고,

도 4는 프로세싱 백의 개략도이며,

도 5는 백 세트 내에서 유체 유동을 유도하기 위해 사용될 수 있는 다중 포트 전환기(diverters)를 도시한 도면이고, 화살표는 특정 백 세트 구성요소에 대한 출구를 나타내며,

도 6은 투과물 백 내에 배치된 중공 섬유 필터를 도시하고 있는 일 실시예의 개략도이고,

도 7은 투과물 백 내에 배치된 중공 섬유 필터를 도시하고 있는 일 실시예의 개략도로서, 수직 구조로 되어 있는 섬유를 도시한 도면이며,

도 8은 일회용 백 세트를 사용하는 과정을 도시한 흐름도이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0007] 일반적으로, 본 발명은 생물학적 복합 물질을 하위 구성요소로 프로세싱하기 위한 시스템에 관한 것이다. 본 발명은 고도의 표적 세포 회수와 생존력을 구현하면서, 생물학적 물질(예를 들어, 전혈액, 제대혈 등)을 프로세싱하기 위해 한번 사용하고 폐기하는 일회용 멸균 유체 경로 시스템에 대한 수요를 해소한다. 통상적으로, 생물학적 물질들은 멸균 또는 무균 방법을 통해 특수하게 사전멸균된 일회용 프로세싱 세트에 추가된다. 프로세싱 세트는 표적 세포 격리 및/또는 샘플 농축과 같은 몇가지 목적을 위하여 생물학적 물질을 조절하기 위해 기계와 함께 기능하도록 주문제작된다.

[0008] 일반적으로, 본 발명의 시스템은 2개 이상의 별개의 하위 물질로 생물학적 샘플을 분리하기 위한 일회용 시스템을 포함하며, 상기 하위 물질 중 적어도 하나는 침전을 통해 분리된다. 침전은 원심분리 시스템을 필요로 하지 않고 1g에서 완료되는 중력 보조식이다. 상기 시스템은 샘플 전달 도관과 유체 소통하는 폐쇄된 일회용 유체



경로 백 세트를 포함한다. 상기 샘플 전달 도관은 수집된 샘플 리셉터클로부터 폐쇄된 유체 경로 백 세트로 프로세싱될 생물학적 물질을 전송하는데 사용된다.

[0009] 폐쇄된 유체 경로는 물질이 시스템에 일단 유입되면 프로세싱이 완료될 때까지 격리되어 있는 유체 프로세싱 시스템을 의미한다. 본 발명에서 "폐쇄된 시스템"은 생물학적 물질이 유체 경로 백 세트에 유입되고 응집과 여과가 완료될 때까지 백 세트의 구성요소 내에 격리되는 것을 의미한다. 또한, 생물학적 유체를 프로세싱하기 위한 "폐쇄된 시스템"은 통상적으로 유체 경로의 모든 내부와 연결된 구성요소가 무균 상태임을 의미한다. 용어 "기능적으로 폐쇄된 시스템"은 폐쇄된 유체 경로가 공기 또는 유체를 추가하기 위한 유입 포트 및 배출 포트를 가질 수 있으면서도, 각각의 포트에서 필터(예를 들어, 0.2 $\mu$ m 멤브레인)를 사용하여 무균성이 유지된다는 것을 의미한다.

[0010] 특정 표적 세포, 예를 들어, 줄기 세포의 여과 기반 농축을 위하여 기능적으로 폐쇄된 일회용 백 세트가 설계되었으며, 이때 표적 세포는 입력 생물학적 물질(예를 들어, 체대혈)의 일부분이다. 여과 기반 농축을 실현하기 위해, 백 세트는 다양한 구성요소를 포함한 구조를 갖는다. 일 실시예가 도 1에 도시되어 있으며, 샘플 전달 도관(1), 분리 조립체(2), 필터 조립체(3), 및 튜브 조립체(4)를 포함한다. 백 세트의 치수 및 형상은 용례에 기초하여 변화될 수 있다.

[0011] 보다 구체적으로, 기능적으로 폐쇄된 일회용 백 세트의 개략도가 도 2에 도시되어 있다. 도시된 바와 같이, 2개 이상의 별개의 하위 물질로 생물학적 샘플을 분리하기 위해 기능적으로 폐쇄된 일회용 시스템은 제 1 단부의 흡기 밸브 하위 조립체(5)와 제 2 단부의 필터 밸브 하위 조립체(6)를 갖는 튜브 조립체(4)를 포함할 수 있다. 도 1에 도시된 바와 같은 분리 조립체와 필터 조립체를 통한 물질의 유동을 제어하기 위해, 튜브 조립체, 흡기 밸브 하위 조립체 및 필터 밸브 하위 조립체의 조합이 사용된다.

[0012] 흡기 밸브 하위 조립체는 프로세싱 백(7)과 양방향 유체 소통하는 제 1 포트를 포함한 다중 포트 전환기 밸브일 수 있다. 프로세싱 백은 샘플 전달 도관(1)으로부터 생물학적 샘플을 수용하고, 상기 물질의 침전을 가능하게 하도록 구성된다. 밸브(5)의 제 2 포트는 투과물 백(9)과 양방향 유체 소통한다. 투과물 백은 여과 조립체의 일부인 여과 유닛(10)으로부터의 투과물을 수용하도록 구성된다.

[0013] 도시된 바와 같이, 흡기 밸브 하위 조립체의 제 3 포트는 필터 멤브레인(15)과 유체소통하기 위해 사용될 수 있다. 체크 밸브를 포함할 수 있는 필터 멤브레인은 공기 또는 가스가 시스템으로 유입될 수 있도록 구성된다. 흡기 밸브 하위 조립체(5)는 튜브 조립체(4)와 양방향 유체소통하는 제 4의 최종 포트를 갖는다. 특정 실시예에서, 상기 밸브는 유체의 유동을 어느 한 방향으로 전환시키기 위해 제 4 포트가 다른 3개의 포트들에 연결될 수 있도록 구성될 수 있다.

[0014] 도 2를 더 참조하면, 필터 밸브 하위 조립체(6)는 공급 백(11)과 양방향 유체 소통하는 제 1 포트를 포함한 다중 포트 전환기일 수 있다. 공급 백은 프로세싱 백에 응집제를 공급하고, 시스템의 분리 조립체 부분으로부터 폐침전 물질을 수용하도록 구성된다. 필터 밸브 하위 조립체는 여과 유닛(10)과 유체 소통하는 제 2 포트를 갖는다. 필터는 생물학적 샘플을 포함하고 있는 용액을 여과시키고, 체류물 도관(12)을 통해 프로세싱 백(7)으로 체류물 물질을 반환시키며, 투과물 도관(13)을 통해 투과물 백(9)으로 투과시키도록 구성된다. 특정 실시예에서, 여과 유닛은 중공 섬유 필터일 수 있다.

[0015] 도 2에 도시된 바와 같이, 체류물 도관(12)은 측면 포트를 통해 프로세싱 백(7)에 연결된다. 측면 포트는 프로세싱 백의 비대칭 깔대기 형상의 하부에 수직하게 위치될 수 있다. 투과물 도관은 여과 유닛(10)의 출구 단부에 연결된 제 1 단부와, 투과물 백(9)과 흡기 밸브 하위 조립체(5) 사이의 한 위치에 연결된 제 2 단부를 갖는다. 상기 위치는 라인 내에 포획되는 공기를 최소화하기 위한 것이다.

[0016] 상기 필터 밸브 조립체는 또한 저장 유닛(14)과 양방향 유체 소통하는 제 3 포트를 갖도록 구성된다. 저장 하위 조립체는 체류물일 수 있는 하위 물질을 수용하도록 구성된다. 필터 밸브 조립체(6)는 튜브 조립체(4)와 양방향 유체 소통하는 제 4의 최종 포트를 갖는다. 상기 밸브는 유체의 유동을 어느 한 방향으로 전환시키기 위해 제 4 포트가 다른 3개의 포트들에 연결될 수 있도록 구성된다.

[0017] 백 세트는 프로세싱될 생물학적 물질에 따라 광범위한 작용 체적(working volume) 범위와 양립될 수 있도록 설계될 수 있다. 특정 실시예에서, 입력 샘플 범위는 대략 50 내지 300mL일 수 있으며, 상기 프로세싱 백, 공급 백 및 투과물 백의 작용 체적 최대치는 대략 1L이다. 그러나, 다양한 백들의 크기는 제한되지 않으며, 해당 샘플과 샘플 크기에 기초하여 조절될 수 있다. 또한, 백 세트의 다양한 구성요소는 분리를 더 향상시키고 세포 회수를 돕도록 설계될 수 있다.

- [0018] 특정 실시예에서, 생물학적 유체(예컨대, 제대혈)가 샘플 전달 도관을 사용하여 일회용 백 세트에 추가될 수 있다. 샘플 전달 도관은 백 세트로 샘플의 중력식 전송이 가능하도록 하면서, 무균성을 유지하며, 샘플의 손실을 방지한다. 생물학적 물질 리셉터클과 샘플 전달 도관 사이의 연결은 트랜스퍼 스파이크(transfer spike) 또는 루어 대 루어 연결(luer-to-luer connection)(예컨대, 주사기 루어)과 같은 무균법, 무균성의 튜브 대 튜브 연결을 위한 인라인 튜브 용접을 포함한 다양한 기술을 사용하여 구현될 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 그 다음, 샘플 전송 하위 조립체를 통해 프로세싱 백으로 생물학적 물질이 중력식으로 배출될 수 있다. 특정 실시예에서, 생물학적 물질은 외부의 연동 펌프를 사용하여 전송될 수 있다.
- [0019] 도 3은 루어 연결부(37)를 가진 무균 트랜스퍼 스파이크(35)를 사용하는 샘플 전달 도관의 개략도이다. 도시된 바와 같이, 작동을 용이하게 하기 위해 부가적인 구성요소들이 도관에 추가될 수 있다. 그 구성요소들은 혈전 여과 장치(30), 접근가능한 샘플 포트(31), 샘플 필로우(pillow) 챔버(32), 및 부가적인 고정점(fixation points) 및 클램프(33)를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.
- [0020] 프로세싱 백은 비워진 경우에도 주어진 3차원 형상을 유지하도록 설계될 수 있으며, 당해 프로세싱 백의 내부 체적에 유체가 충전될 때 공기를 탈출시킬 수 있도록 설계될 수 있다. 일 실시예에서, 이는 대기중으로 일면이 개방된 소수성 인라인 필터를 사용하여 이루어진다. 다른 실시예에서, 필터 공기 대신 불활성 가스가 사용될 수 있다. 공기 통기구 또는 포트가 공기 밸런스(air balance) 및 라인 퍼징(line purging)을 위해 필요하지만, 시스템에 유입되는 공기량이 최소화되고, 시스템 내부의 무균성이 유지될 수 있다. 따라서, 프로세싱 과정에서 시스템으로 공기가 유입되거나 유출되어도, 시스템으로 유입되는 공기가 여과되거나 무균화되는 한, 백 세트는 여전히 기능적으로 폐쇄된 시스템으로서 정의될 수 있다. 특정 실시예에서, 0.2 $\mu$ m 필터가 사용될 수 있다.
- [0021] 프로세싱 백의 설계는 응집 강화된 여과 기반 농축 프로세싱으로부터 표적 세포와 샘플 수집물이 고도로 회수될 수 있도록 할 수 있다. 프로세싱 백이 비대칭 깔대기 형상의 바닥을 가진 직사각형인 일 실시예가 도 4에 도시되어 있다. 특정 실시예에서, 백은 취입 성형된 구조일 수 있으며, 이는 백에 소정의 3차원 형상을 제공한다. 3차원 형상은 (통상의 2겹 씬 실드(seam sealed) 백이 그러는 것처럼) 배출하는 동안 백의 두 면이 서로를 향하여 봉괴되지 않도록 하기 위해 사용될 수 있다. 프로세싱 백 바닥의 완만한(smooth) 깔대기 형상은 (예컨대, 수집된 응집 물질이 적혈구인 경우) 배출 과정에서 수집된 응집 물질의 분리를 억제하거나 감소시킬 수 있다.
- [0022] 특정 실시예에서, 프로세싱 백은 응집 물질의 체적이 백의 깔대기 부분의 체적 보다 작도록 설계될 수 있다. 또한, 깔대기의 각도가 조절될 수 있다. 직사각형 백이 수직일 때 수평에 대해 깔대기 형상의 각도가 크면, 통상적으로, 응집된 물질이 분해되지 않고 신속하게 펌핑 아웃될 수 있다. 그러나, 큰 각도(high angle)는 본질적으로 침전을 제한하는 좁은 튜브를 생성하므로, 매우 큰 각도는 생물학적 물질이 주어진 시간 내에 최대 응집 밀도(maximum aggregation density)에 도달하지 못하도록 하는 경향이 있다.
- [0023] 비대칭 깔때기의 상단에서, 측면 포트가 백에 연결될 수 있다. 측면 포트는 깔때기의 경사면에 대해 접할 수 있다. 여과 프로세스 과정에서, 유체는 필터를 통해 바닥 포트로부터 펌핑되고, 체류물은 측면 포트를 통해 반환되는 한편, 투과 물질은 투과물 백으로 흐른다. 여과 프로세스(농축) 과정에서 프로세싱 백 내부의 유체 레벨이 측면 포트의 레벨 아래로 떨어지면, 체류물이 측면 포트에 유입된다. 따라서, 반환하는 체류물은 유체의 레벨을 크게 교란하거나 기포를 발생시키지 않는다.
- [0024] 여과로부터 최종 샘플 수집 체적 또는 농축 인자(concentration factor)를 결정하기 위해, 유체의 레벨 감지가 사용될 수 있다. 특정 실시예에서, 레벨 센서는 투과율 또는 반사율을 이용하는 광학 센서이다. 특정 실시예에서, 레벨 측정은 초음파 또는 정전용량 센서를 사용하여 이루어질 수 있다. 레벨이 크게 교란되거나, 기포가 발생하는 경우, (백의 바닥 포트 부근의) 광학 센서가 비정상 레벨 판독값을 제공할 수 있다. 측면 포트가 또한 전략적으로 배치된다. 측면 포트와 출구 포트가 서로 근접하여 위치되면, 유체 경로의 순환 단락(short-circuiting)으로 인해 여과 효과가 감소할 수 있다. 측면 포트가 출구 포트로부터 매우 멀리 떨어져 위치한 경우, 백의 크기가 취입 성형하기에는 비실용적이 된다.
- [0025] 특정 실시예에서, 프로세싱 백은 시스템으로부터 공기가 배기될 수 있도록 하는 필터 멤브레인(16)을 포함할 수도 있다. 필터 멤브레인(16)과 프로세싱 백 사이에 체크 밸브가 위치되어 사용될 수도 있다. 필터 멤브레인이 도 2에 도시되어 있다.
- [0026] 다른 실시예에서, 백 세트 전체에서 물질을 모니터링하거나 측정하기 위해 센서가 사용될 수도 있다.
- [0027] 도 5는, 튜브 조립체가 펌핑 장치와 통합된 경우, 유체 경로 내에서 유체 유동을 유도하기 위해 사용될 수 있는 다중 포트 전환기 밸브를 도시하고 있다. 도 5의 화살표는 도 2에 도시된 바와 같은 백 세트의 구성요소에 대

한 다양한 포트들의 연결을 도시하고 있다. 다중 포트 전환기 밸브는 흡기 밸브 하위 조립체(도 5a)와 필터 밸브 하위 조립체(도 5b)에서 모두 사용될 수 있다. 또한, 단면도가 도 5c에 도시되어 있다. 밸브들은 하나의 포트(펌핑 루프에 연결된 포트)와 3개의 추가적인 포트 간의 유동을 제어하도록 설계된 4포트 밸브들일 수 있다. 또한, 밸브는 (오프 위치에서) 임의의 포트들 간의 유체 유동을 억제할 수도 있다.

[0028] 유체 유동은 연결된 포트들을 통해 어느 한 방향일 수 있다. 특정 실시예에서, 밸브 하위 조립체들 중 하나 또는 양자 모두는 직렬 또는 병렬로 배열된 1개 보다 많은 밸브를 포함할 수 있으며, 상기 1개 이상의 밸브들은 다양한 구성요소들 간의 유동을 유도하도록 설계된다.

[0029] 도 2를 다시 참조하면, 특정 실시예에서, 흡기 밸브 하위 조립체는 튜브 조립체를 프로세싱 백, 투과물 수집 백, 및 공기 필터/체크 밸브에 연결한다. 공기 필터/체크 밸브는 라인의 퍼징을 위해 사용된다. 필터 밸브 하위 조립체는 튜브 조립체를 공급 백, 여과 유닛 및 저장 유닛에 연결한다.

[0030] 특정 실시예에서, 연동 펌프와 같은 인라인 펌프가 사용되어 튜브 조립체와 통합될 수 있다. 연동 펌프는 유체와 직접 접촉하지 않고 튜브 내의 유체를 외부에서 조절하도록 구성되고, 흡기 밸브 하위 조립체와 필터 밸브 하위 조립체 사이에 위치된다. 다중의 전환기 밸브가 개방된 특정 구조에서, 펌프는 매우 많은 여러가지 유체 경로 구조를 통해 유체와 공기를 이동시킬 수 있다. 따라서, 단지 2개의 밸브와 펌프 루프의 결합으로, 응집 강화된 여과 기반 농축에 필요한 프로세싱 단계들이 실시될 수 있다.

[0031] 특정 실시예에서, 다중 밸브 전환기 밸브들은 핀치 밸브 메니폴드 대신 사용될 수 있는 스톱콕(stopcock)이다. 전술한 방식으로 배열된 4포트 스톱콕의 기능을 모사하기 위해 핀치 밸브 메니폴드는 적어도 3개의 튜브 핀칭 유닛을 필요로 한다. 필요한 액추에이터 또는 메커니즘의 전형적인 크기를 고려할 때, 핀치 유닛을 함께 긴밀하게 배열하기에는 약간의 어려움이 있다. 따라서, 핀치 밸브 메니폴드는 일반적으로 훨씬 큰 사체적(dead volume) 또는 잔류 체적(hold-up volume)을 갖고, 따라서 최종 회수를 잠재적으로 감소시킨다.

[0032] 특정 실시예에서, 투과물 백은 여과 과정에서 수집된 투과물을 저장하기 위한 리셉터클로서 구성된다. 특정 실시예에서, 투과물 백으로부터 4포트 흡기 밸브 하위 조립체까지 중간 연결부가 있을 수 있다. 이 중간 연결부는 처음에 튜브내에 공기가 전혀 없는 상태에서 흡기 밸브가 투과물 백으로부터 유체를 인출할 수 있도록 할 수 있다.

[0033] 특정 실시예에서, 극저온 유닛이 저장 유닛으로서 사용될 수 있다. 극저온 유닛은 수집된 샘플의 냉장 저장 가능하게 한다. 극저온 유닛은 장치의 일부일 수 있다. 다른 실시예에서, 극저온 유닛은 폐쇄형 백 세트로부터 멀리 떨어져 있을 수 있으며, 이 경우, 수집된 샘플을 이 원격 유닛으로 전송하기 위해 전송 라인이 사용된다. 어느 한 실시예에서, 극저온 유닛은 극저온 냉동을 견딜 수 있으며, 생물학적 극저온 보존제와 양립될 수 있다.

[0034] 도시된 바와 같이, 기능적으로 폐쇄된 백 세트의 설계는 당해 백 세트가 최소 갯수의 인터페이스 구성요소로서 응집 및 여과 프로세스에서 사용될 수 있도록 할 수 있다. 인터페이스 구성요소와 유동 제어의 갯수를 줄이는 것은 세포 회수와 생존력을 향상시킬 수 있다. 특정 실시예에서, 폐쇄된 백 세트의 구성요소는 멸균프로세싱될 수 있으며, 생체적 합성에 대한 FDA 및 USP 요구 조건 중 적어도 하나를 충족시키는 물질을 포함할 수 있다. 이는 백, 튜브, 밸브 및 커넥터의 제조에 사용되는 물질을 포함한다. 또한, 여과되거나 프로세싱되는 물질과 접촉하게 될 수 있는, 고정 클립, 실런트 및 접착제와 같은 보조적 구성요소들이 포함될 수 있다.

[0035] 백 세트의 다양한 구성요소는 필요한 부수적인 구성요소들의 갯수와 유형을 감소시키거나 유사한 기능을 가진 부품들을 통합시키도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 특정 실시예에서, 필터 조립체는 당해 필터 조립체가 백 특징부, 즉, 투과물 백, 프로세싱 백 또는 공급 백 중 하나의 일체로 된 부분이 되도록 구성될 수 있다.

[0036] 그러한 하나의 실시예가 도 6에 도시되어 있으며, 필터 하위 조립체는 하우징 없는 중공 섬유 다발(61)을 포함하고, 이들은 투과물 백(9) 내에 직접 배치되어 있다. 중공 섬유의 내강에 대한 유입구와 유출구는 백(62)의 외부로 연장하는 유동 포트에 캡핑되어 있다. 도시된 바와 같이, 투과물 백의 내면과 중공 섬유 필터의 외면에 의해 규정되는 체적은 투과물 도관 역할을 하며, 이에 따라, 투과물이 투과물 백 내부에 직접 배치된다. 도 6은 튜브 조립체(64)와 통합된 연동 펌프를 또한 도시하고 있다.

[0037] 일 실시예에서, 필터 섬유 다발(60)이 투과물 백(9) 내부에 직접 배치되고, 투과물 도관(61)이 흡기 밸브 하위 조립체에 직접 연결되며, 상기 도관은 대구경 튜브이다. 이는 공기가 투과물 라인으로부터 배출될 수 있도록 한다.

- [0038] 도 7에 도시된 다른 실시예에서, 필터 섬유 다발은 위에서 아래까지(top to bottom) 선형적인 구성이며 투과물 백 내부에 직접 배치되고, 투과물 도관은 투과물 백에 연결되는 양 도관 부분(61, 71)들로 흡기 밸브 포트 부근에서 분지될 수 있다. 하나의 라인(61)은 백 속으로 수직하게 약간 연장하는 잠망경식 튜브(72)를 가질 수 있다. 이러한 방식으로, 백이 투과물로 충전됨에 따라, 라인 내부의 공기가 배출될 것이다. 백이 충진을 계속하는 잠시 후, 양 라인들이 투과물로 완전히 충전될 것이고, 이에 따라, 펌프는 공기가 전혀 없이 투과물을 흡인할 수 있을 것이다. 다른 실시예에서, 투과물 도관에서의 공기 배출을 가능하게 하기 위해, 작은 부분 격벽(73)이 구비된다. 상기 부분 격벽은 백에 용접 이음될 수 있거나, 작은 물리적 분할체일 수 있다. 이는 공기가 투과물 라인(61)으로부터 배출될 수 있도록 한다.
- [0039] 특정 실시예에서, 기능적으로 폐쇄된 백 세트는 연질 트레이(soft tray) 내부에 수용될 수 있으며, 연질 트레이는 운송 및 보호 용기로서의 역할을 하는 다기능 구성요소이다. 특정 실시예에서, 트레이는 별도의 보조 시스템에 대한 백 세트의 '투입(drop-in)' 적재용으로 설계될 수도 있으며, 상기 보조 시스템은 대규모 처리량의 샘플 여과 및 프로세싱을 위해 설계된다. 따라서, 트레이는 장치에 대한 복합 백 세트 조립체의 취급, 분류 및 배치를 최소화할 수 있다. 또한, 트레이는 보조 시스템과의 결합을 위해 구성요소들을 정확하게 배치하고 무균성을 유지하기 위한 품질 관리 장치 또는 가이드로서 작용할 수도 있다.
- [0040] 특정 구성 요소에서, 트레이는 그 내면에 안착 구조물(seating structures)을 갖도록 설계될 수 있다. 상기 구조는 구성요소가 사용중인 보조 시스템과 결합할 수 있도록 하는 방식으로 백 세트의 다양한 구성요소를 배치하는 역할을 하게 된다. 특정 실시예에서, 보조 시스템과 결합하는 구성요소들은 흡기 밸브 하위 조립체와 필터 밸브 하위 조립체일 수 있다. 트레이는 튜브 조립체가 트레이 외부의 펌핑 장치에 의해 접근가능할 수 있도록 설계될 수도 있다.
- [0041] 기능적으로 폐쇄된 백 세트의 설계는 최소 갯수의 프로세싱 단계로 폐쇄된 유체 경로의 응집 및 여과 프로세스에서 백 세트가 사용될 수 있도록 할 수 있다. 도 8은 상기 프로세스의 일 실시예를 나타낸 흐름도이다. 제 1 단계에 나타낸 바와 같이, 중력 공급을 사용하여 샘플 전달 도관으로부터 프로세싱 백으로 물질이 전달될 수 있다. 고정된 체적 저장 유닛의 과팽창과 공기 포획(entrapment)을 피하기 위해, 시스템으로부터, 보다 구체적으로는 저장 유닛으로부터 공기가 배기된다. 연동 펌프를 사용하여 물질의 유동을 순환시켜 공급 백에 저장된 응집체를 단계적으로 추가함으로써 필터 유닛이 사전습윤될 수 있다. 그 다음, 응집체는 생물학적 샘플과의 혼합을 위해 프로세싱 백으로 전송될 수 있다. 샘플은 침전을 통해 응집될 수 있다. 이는 펌프의 작동 없이 이루어질 수 있다.
- [0042] 침전 후, 침전 물질은 튜브 조립체를 통해 공급 백으로 전송될 수 있다. 그 다음, 프로세싱 백에 잔류하고 있는 물질이 튜브 조립체를 통해 필터 유닛으로 이동될 수 있다. 필터는 물질을 프로세스하고, 이를 체류물과 투과물로 분리한다. 체류물 물질은 체류물 도관을 통해 프로세싱 백으로 반환된다. 투과물은 투과물 도관을 통해 투과물 백으로 반환된다.
- [0043] 프로세싱 백으로 반환된 체류물 물질은 필터 유닛을 통해 다수회 재순환될 수 있다. 프로세싱 백에 사전결정된 레벨의 체류물이 남을 때까지, 필터 유닛으로 물질이 전송된다. 상기 레벨을 결정하기 위해 광학 센서가 사용될 수 있으며, 상기 광학 센서는 물질 경계면을 식별하도록 구성된다.
- [0044] 플러싱으로 잔류 체류물을 제거하기 위해 투과물 백으로부터 튜브 조립체 및 여과 유닛을 통해 물질이 전송될 수 있다. 저점도 투과물에 의한 플러싱이 물질의 점성 변화로 인해 바람직할 수 있으며, 체류물은 점성이 매우 높을 수 있다. 아울러, 플러싱은 필터 유닛과 연결된 튜브로부터 최대량의 여과된 물질을 회수하기 위해 바람직할 수 있다. 튜브 조립체와 여과 유닛은 공기로 플러싱될 수 있으며, 소정의 체류물 물질은 프로세싱 백으로부터 튜브 조립체를 통해 저장 유닛으로 전송된다.
- [0045] 표 1은 프로세스와 도시된 밸브 위치 및 프로세스의 각 단계를 위해 통합된 펌프의 방향을 더 나타내고 있다. 표에 나타낸 바와 같이, 물질은 각각의 프로세스 단계에서 확인된 구성요소들 사이로, 그리고, 펌프 장치로 나타낸 방향으로 이동한다. 펌프 방향이 순방향으로 표시되면, 물질은 흡기 밸브로부터 필터 밸브의 방향으로 이동한다. 펌프의 방향이 역방향이면, 물질은 필터 밸브로부터 흡기 밸브로 이동한다. 예를 들어, 단계 4에서, 응집 물질은 공급 백으로부터 프로세싱 백으로 이동하고, 펌프는 역방향으로 작동하도록 설정된다.



표 1

밸브 위치 및 프로세스 단계들의 방향 흐름

프로세스 단계	흡기 밸브 하위 조립체	필터 밸브 하위 조립체	펌프 방향
1	폐쇄	폐쇄	오프
2	투과물 백	저장 유닛	역방향
3	a.투과물 백 b.필터 탬프레인	a.공급 백 b.필터 유닛	a.역방향 b.순방향
4	프로세싱 백	공급 백	역방향
5	폐쇄	폐쇄	오프
6	프로세싱 백	공급 백	순방향
7	프로세싱 백	여과 유닛	순방향
8	프로세싱 백	여과 유닛	순방향
9	투과물 백	여과 유닛	순방향
10	공기 흡기	여과 유닛	순방향
11	프로세싱 백	저장 유닛	순방향

[0046]

[0047]

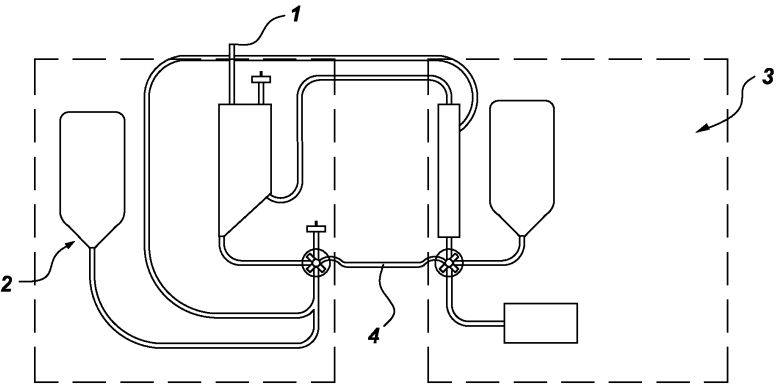
개시된 다양한 여과 시스템 및 방법들은 "생물학적 복합 물질을 처리하기 위한 시스템 및 방법"이란 명칭의 미국 특허출원번호 제12/325,672호, 및 "하우징 없는 중공 섬유 여과 장치의 제조 방법"이란 명칭의 미국 특허출원번호 제12/635,231호에 개시된 시스템 및 방법들과 함께 사용될 수 있으며, 이들은 인용에 의해 본 명세서에 통합되어 있다.

[0048]

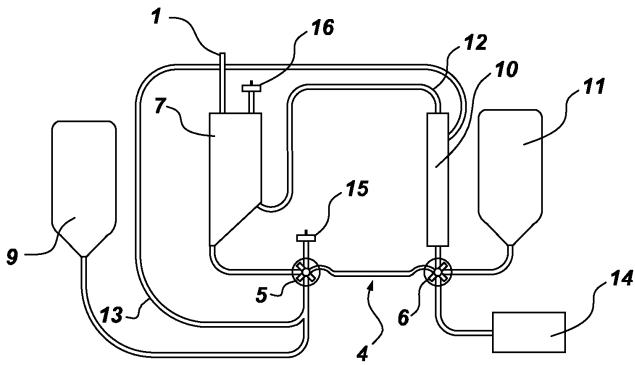
본 명세서에서는 본 발명의 소정의 특징들만 개시하고 설명하였으나, 당업자들에 의해 많은 변형과 변경이 이루어질 수 있을 것이다. 따라서, 첨부된 특허청구범위는 본 발명의 진정한 사상의 범위 내에 속하는 그러한 모든 변형과 변경을 포함하고자 한다는 것을 이해하여야 한다.

도면

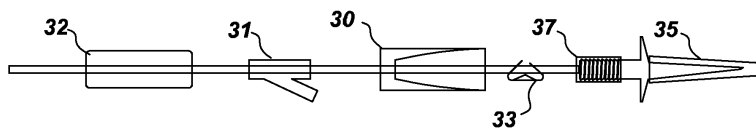
도면1



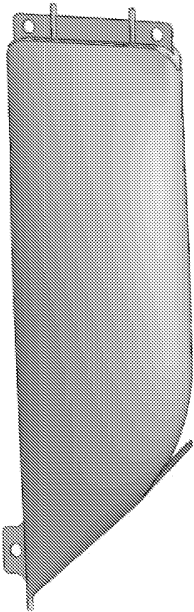
도면2



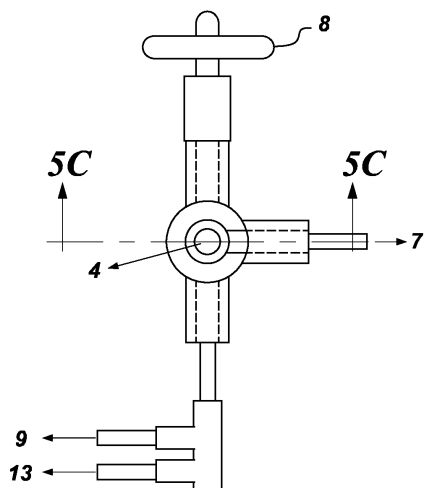
도면3



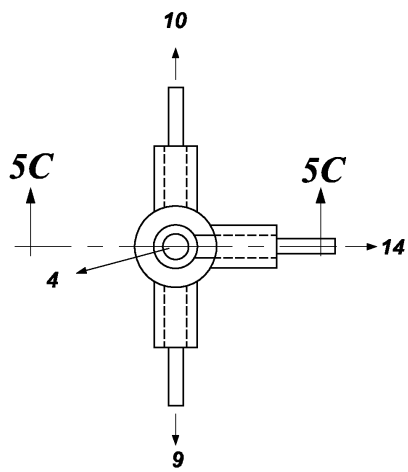
도면4



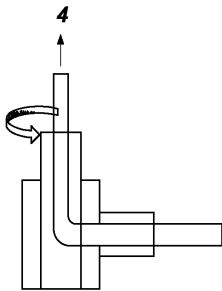
도면5a



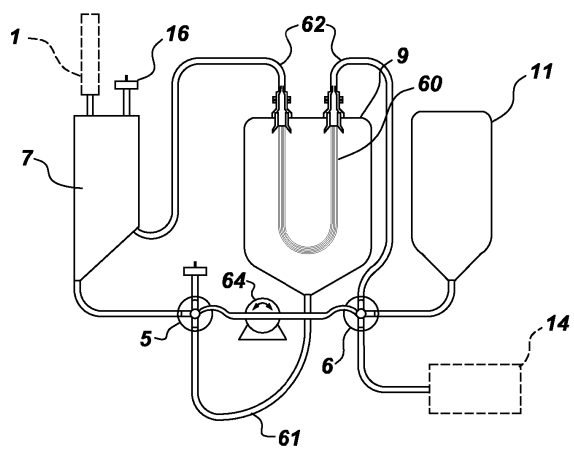
도면5b



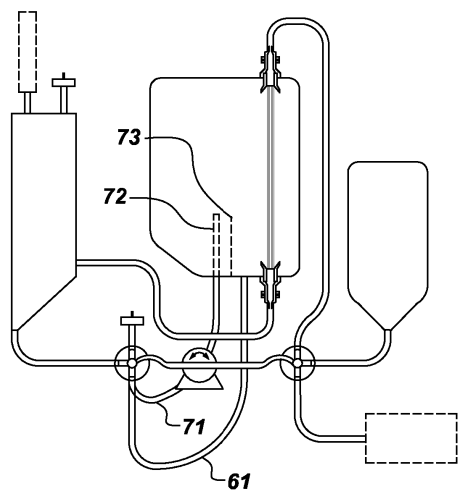
도면5c



도면6



도면7



도면8

