

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7366931号
(P7366931)

(45)発行日 令和5年10月23日(2023.10.23)

(24)登録日 令和5年10月13日(2023.10.13)

(51)国際特許分類 F I
G 0 1 N 15/14 (2006.01) G 0 1 N 15/14 Z
G 0 1 N 15/14 K
G 0 1 N 15/14 A

請求項の数 15 (全38頁)

(21)出願番号	特願2020-560216(P2020-560216)	(73)特許権者	595117091
(86)(22)出願日	平成31年4月22日(2019.4.22)		ベクトン・ディキンソン・アンド・カン
(65)公表番号	特表2021-522498(P2021-522498 A)		パニー
(43)公表日	令和3年8月30日(2021.8.30)		BECTON, DICKINSON A ND COMPANY
(86)国際出願番号	PCT/US2019/028512		アメリカ合衆国 ニュー・ジャージー 0
(87)国際公開番号	WO2019/209714		7 4 1 7 - 1 8 8 0 フランクリン・レ
(87)国際公開日	令和1年10月31日(2019.10.31)		イクス ベクトン・ドライブ 1
審査請求日	令和4年4月18日(2022.4.18)		1 BECTON DRIVE, FRA
(31)優先権主張番号	62/663,936		NKLIN LAKES, NEW JE
(32)優先日	平成30年4月27日(2018.4.27)		RSEY 0 7 4 1 7 - 1 8 8 0, UN
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100114557
			弁理士 河野 英仁

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 制御されたエアロゾル含有量を有する密閉された液滴ソータを有するフローサイトメータおよびそれを使用する方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

フローサイトメータであって、
液滴デフレクタを含む選別チャンバを有する密閉粒子選別モジュールと、
前記密閉粒子選別モジュールの入口に流体結合された試料入力モジュールと、
前記密閉粒子選別モジュールの第1の出口に流体結合された廃棄物貯蔵器と、
前記密閉粒子選別モジュールの第2の出口に流体結合された第1の選別済み粒子収集システムとを含んでおり、
前記選別チャンバ内のエアロゾル含有量を制御するように構成されている、
フローサイトメータ。

【請求項 2】

システムは、前記選別チャンバ内のエアロゾル生成を低減するように構成されている、
請求項 1 に記載のフローサイトメータ。

【請求項 3】

前記密閉粒子選別モジュールは、廃棄物流と前記密閉粒子選別モジュールの内部表面との接触を最小限に抑えるように構成されている、請求項 1 または 2 に記載のフローサイトメータ。

【請求項 4】

前記密閉粒子選別モジュールは、前記廃棄物流が、前記第1の出口の壁に接触することなく前記第1の出口を通して出るように構成されている、請求項 3 に記載のフローサイト

メータ。

【請求項 5】

前記フローサイトメータは、前記選別チャンバ内の露点を超える温度を維持するように構成されている、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のフローサイトメータ。

【請求項 6】

前記フローサイトメータは、ヒータを含む、請求項 5 に記載のフローサイトメータ。

【請求項 7】

前記フローサイトメータは、前記選別チャンバ内の湿度を制御するように構成されている、請求項 6 に記載のフローサイトメータ。

【請求項 8】

前記フローサイトメータは、前記選別チャンバと前記廃棄物貯蔵器との間の閉鎖された再循環ガスフローを含む、請求項 7 に記載のフローサイトメータ。

【請求項 9】

前記閉鎖された再循環ガスフローは、蠕動ポンプを含む、請求項 8 に記載のフローサイトメータ。

【請求項 10】

前記閉鎖された再循環ガスフローは、乾燥剤を含む、請求項 9 に記載のフローサイトメータ。

【請求項 11】

前記密閉粒子選別モジュールは、
近位端と、遠位端と、それらの間の壁とを含むハウジングであって、前記壁は前記フローサイトメータ内で前記ハウジングを整列させるためのアライナを含む、ハウジングと、前記ハウジングの前記近位端に配置され、オリフィスを含むフローセルノズルと、前記フローセルノズルのオリフィスと流体連通する試料検査領域とをさらに含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載のフローサイトメータ。

【請求項 12】

前記フローサイトメータは、無菌である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のフローサイトメータ。

【請求項 13】

試料をフローサイトメトリ処理する方法であって、
請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載のフローサイトメータの密閉粒子選別モジュールに試料を導入することと、
導入された前記試料の粒子を選別することとを含む、方法。

【請求項 14】

密閉粒子選別モジュールであって、
近位端および遠位端を含むハウジングと、
前記ハウジングの前記近位端に配置され、オリフィスを含むフローセルノズルと、
前記フローセルノズルのオリフィスと流体連通する試料検査領域と、
前記試料検査領域と液滴受容関係にある選別チャンバとを含んでおり、
前記選別チャンバが、
液滴デフレクタと、
廃棄物流を廃棄物貯蔵器に流体結合するように構成されている第 1 の出口と、
選別された粒子を収集システムに流体結合するように構成されている第 2 の出口とを含み、
前記廃棄物流と前記密閉粒子選別モジュールの内部表面との接触を最小限に抑えるように構成されている、
密閉粒子選別モジュール。

【請求項 15】

10

20

30

40

50

キットであって、
請求項 1 4 に記載の密閉粒子選別モジュールと、
前記密閉粒子選別モジュールのための滅菌包装と
を含む、キット。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

選別フローサイトメータなどのフロータイプの粒子選別システムは、粒子の少なくとも 1 つの測定された特性に基づいて、流体試料内の粒子を選別するために使用される。フロータイプの粒子選別システムにおいて、流体懸濁液中の分子、分析物結合ビーズ、または個々の細胞などの粒子は、センサが選別されるタイプのストリームに含まれる粒子を検出する検出領域によってストリームの中で通過する。センサは、選別されるタイプの粒子を検出すると、対象の粒子を選択的に単離する選別機構をトリガする。

10

【0002】

粒子感知は、典型的には、1 つ以上のレーザからの照射光に粒子がさらされ、粒子の光散乱および蛍光特性が測定される検出領域によって流体ストリームを通過することによって実行される。粒子またはその成分は、検出を容易にするために蛍光色素で標識することができ、多数の異なる粒子または成分は、スペクトル的に別個の蛍光色素を使用して、異なる粒子または成分を標識することによって、同時に検出され得る。検出は、各別個の蛍光色素の蛍光の独立した測定を容易にするために、1 つ以上の光検出器を使用して実行される。

20

【0003】

フロータイプの粒子選別システムの 1 つのタイプは、静電選別タイプである。静電ソータでは、流体懸濁液がノズルから噴射され、振動されてストリームを均一な別個の液滴に分解する。選別機構は、ジェットストリームから離れると電荷で選別されるタイプの粒子を含む液滴を帯電するためにストリームに接続された液滴帯電手段を含む。

【0004】

液滴のストリームは、一对の反対に帯電した偏向板によって確立された横方向の静電場を通過する。選別されるタイプの粒子を含む帯電した液滴は、液滴電荷の極性および大きさに関連する方向および量で偏向され、別個の収集容器内に収集される。帯電していない液滴は、静電場を通過する際に偏向されず、中央容器によって収集される。

30

【発明の概要】

【0005】

密閉粒子選別モジュールを有するフローサイトメータが提供される。フローサイトメータの態様は、密閉粒子選別モジュールに加えて、密閉粒子選別モジュールの入口に流体結合された試料入力モジュール、密閉粒子選別モジュールの第 1 の出口に流体結合された廃棄物貯蔵器、および密閉粒子選別モジュールの第 2 の出口に流体結合された第 1 の選別済み粒子収集システムを含む。本明細書に記載されるフローサイトメータは、そのようなモジュールの選別チャンバを含み、密閉粒子選別モジュール内のエアロゾル含有量を制御するように構成されている。また、フローサイトメータを使用する方法であって、フローサイトメータの 1 つ以上の構成要素を含むキットがそれとともに使用するための消耗品である、方法も提供される。

40

【図面の簡単な説明】

【0006】

本発明は、添付の図面と併せて読む場合、以下の詳細な説明から最もよく理解され得る。図面には、以下の図が含まれる。

【0007】

【図 1】本発明の一実施形態による、密閉粒子選別モジュールの例示を提供する。

【図 2】本発明の一実施形態による、図 1 に例示されるような密閉粒子選別モジュールが結合されて、無菌フローサイトメータ細胞ソータを作製し得るフローサイトメータシステ

50

ムの例示を提供する。

【図3】本発明の一実施形態によるフローサイトメータ細胞ソータの概略図を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0008】

密閉粒子選別モジュールを有するフローサイトメータが提供される。フローサイトメータの様子は、密閉粒子選別モジュールに加えて、密閉粒子選別モジュールの入口に流体結合された試料入力モジュール、密閉粒子選別モジュールの第1の出口に流体結合された廃棄物貯蔵器、および、密閉粒子選別モジュールの第2の出口に流体結合された第1の選別済み粒子収集システムを含む。本明細書に記載されるフローサイトメータは、そのようなモジュールの選別チャンバを含み、密閉粒子選別モジュール内のエアロゾル含有量を制御するように構成されている。また、フローサイトメータを使用する方法であって、フローサイトメータの1つ以上の構成要素を含むキットがそれとともに使用するための消耗品である、方法も提供される。

10

【0009】

本発明がより詳細に記載される前に、本発明は、記載された特定の実施形態に限定されるものではなく、したがって、当然ながら変わり得ることを理解されたい。また、本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるので、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明するためのものにすぎず、限定することを意図するものではないことも理解されたい。

【0010】

値の範囲が提供される場合、文脈が別段明確に指示しない限り、その範囲の上限および下限と、その記載された範囲内の任意の他の記載された値または介在値との間の、下限の単位の10分の1までの各介在値が本発明の範囲内に包含されることが理解される。これらのより小さい範囲の上限および下限は、記載された範囲内の任意の具体的に除外された制限に従って、より小さい範囲に独立して含まれてよく、本発明内にも包含される。記載された範囲が制限の1つまたは両方を含む場合、それらの含まれる制限のいずれかまたは両方を除く範囲も本発明に含まれる。

20

【0011】

本明細書では、数値の前に「約」という用語が付けられて、特定の範囲が提示される。本明細書では、「約」という用語は、それが先行する正確な数、ならびにその用語が先行する数に近い、または近似する数について文字通りの支持を提供するために使用される。数が具体的に列挙された数に近いまたは近似しているか否かを決定する際に、近いまたは近似する列挙されない数は、それが提示される文脈において、具体的に列挙された数の実質的な等価物を提供する数であり得る。

30

【0012】

別段定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されたものと類似または同等の任意の方法および材料も、本発明の実施または試験に使用することができるが、代表的な例示的な方法および材料が現在記載されている。

【0013】

本明細書に引用されるすべての公開および特許は、各個々の公開または特許が参照により組み込まれることを具体的かつ個別に示されているかのように参照により本明細書に組み込まれ、引用される公開に関連した方法および/または材料を開示し、記載するために参照により本明細書に組み込まれる。いずれかの公開の引用は、出願日前のその開示のためであり、本発明が先行発明によってそのような公開に先行する権利がないことを認めるものと解釈されないものとする。さらに、提供された公開日は、独立して確認される必要がある可能性がある実際の公開日とは異なる場合がある。

40

【0014】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈が別段明確に指示しない限り、複数の参照を含むことに留意され

50

たい。特許請求の範囲は、任意の要素を除外するように起草され得ることにさらに留意されたい。したがって、この記述は、請求項の要素の列挙、または「否定的」な制限の使用に関連して、「単に」、「唯一」などの排他的な用語を使用するための先行詞として機能することが意図されている。

【0015】

本開示を読むと当業者には明らかになるように、本明細書に記載および例示される個々の実施形態の各々は、本発明の範囲または趣旨から逸脱することなく、他のいくつかの実施形態のいずれかの特徴から容易に分離され得るか、またはそれらと組み合わせられ得る個別の構成要素および特徴を有する。任意の列挙された方法は、列挙されたイベントの順序、または論理的に可能な任意の他の順序で実行することができる。

10

【0016】

装置および方法は、機能的な説明を伴う文法的流動性のために記載されている、または記載されるが、特許請求の範囲は、35 U.S.C. § 112 下で明示的に策定されない限り、「手段」または「ステップ」制限の構築によって必ずしも制限されるものと解釈されるべきではなく、同等物の司法理論の下で特許請求の範囲によって提供される定義の意味および同等物の完全な範囲を付与されるべきであり、特許請求の範囲が35 U.S.C. § 112 下で明示的に策定される場合、35 U.S.C. § 112 下で完全な法定同等物が付与されるべきであることを明示的に理解されたい。

【0017】

フローサイトメータ

上記で検討したように、密閉粒子選別モジュールを有するフローサイトメータが提供される。本明細書に記載されるフローサイトメータは、フローサイトメータシステムおよびそれに動作可能に結合され得る密閉粒子選別モジュールを含む。いくつかの事例では、フローサイトメータシステムおよび密閉粒子選別モジュールは、密閉粒子選別モジュールが、フローサイトメータシステムと容易に動作可能に係合され、かつフローサイトメータシステムから除去され得るように構成されている。本発明のフローサイトメータのこれらの構成要素の各々について、以下にさらに詳細に記載される。

20

【0018】

フローサイトメータの態様は、それらが、例えばその選別チャンバ内など、密閉粒子選別モジュール内のエアロゾル含有量を制御するように構成されていることである。本発明者らは、本フローサイトメータのものなど、密閉粒子選別モジュールにおいて、例えば、偏向板のアーカ放電、感受性成分の液体汚染など、選別モジュールの機能に関して問題を引き起こし得るエアロゾルが選別チャンバ内に形成される傾向があることを発見した。本発明の実施形態は、密閉粒子選別モジュールの選別チャンバ内など、密閉粒子選別モジュール内のエアロゾル含有量を制御することによって、これらの問題を修正する。いくつかの事例では、エアロゾル含有量を制御することは、存在する場合、選別チャンバ内のエアロゾル液滴の量が、例えば、アーカ放電など、上記で論じられた問題のうちの1つ以上をもたらすことになるよりも少ないことを意味する。いくつかの事例では、エアロゾル含有量は、それが検出可能な量を超えないように制御される。例えば、以下でより詳細に記載されるように、エアロゾル含有量は、1つ以上の別個のアプローチを使用して、本発明のフローサイトメータ内で制御される。

30

40

【0019】

密閉粒子選別モジュール

上記に示されるように、本発明のフローサイトメータは、生体試料内の細胞など、液体試料の成分を選別するための密閉粒子選別モジュールを含む。「選別する」という用語は、本明細書では、その従来の意味で、試料の成分（例えば、細胞、生体高分子などの非細胞粒子）を分離し、いくつかの事例では、以下に記載されるように、分離された成分を、例えば、以下でより詳細に説明されるように、容器または収集システムの受容位置に送達することを指すために使用される。例えば、主題の粒子選別モジュールは、試料の残りの構成成分から単一の成分を選別するため、または例えば3個以上の成分、例えば4個以上

50

の成分、例えば5個以上の成分、例えば10個以上の成分、例えば15個以上の成分、および25個以上の成分を有する試料を選別することを含む、2個以上の成分を有する試料を選別するように構成され得る。試料成分のうちの1個以上は、試料から分離され、容器に送達され、例えば2個以上の試料成分、例えば3個以上の試料成分、例えば4個以上の試料成分、例えば5個以上の試料成分、例えば10個以上の試料成分、および15個以上を含む試料成分は、試料から分離され、受容位置の容器に送達され得る。

【0020】

実施形態では、粒子選別モジュールは、ハウジングを粒子選別システムと結合するためのアライナを有する密閉ハウジング、ハウジングの近位端に配置されたフローセルノズル、フローセルノズルのオリフィスと流体連通する試料検査領域、および、液滴デフレクタを含む。「密閉」という用語は、粒子選別モジュールの各構成要素がハウジング内に完全に含まれ、構成要素が周囲環境から密封または単離されていることを意味する。言い換えれば、密閉ハウジング内の構成要素は、外部環境にさらされない、または外部環境と接触しない。いくつかの実施形態では、ハウジング内に含まれる構成要素は、周囲環境の気体環境から単離される（すなわち、ハウジング外部の気体にさらされない）。他の実施形態では、ハウジング内に含まれる構成要素は、周囲環境の流体環境から単離される（すなわち、ハウジング外部に存在する任意の流体にさらされない）。さらに他の実施形態では、ハウジング内に含まれる構成要素は、無菌であり、周囲環境に存在する生きた細菌または他の微生物から単離される（すなわち、無菌）。

【0021】

対象の粒子選別モジュールは、フローサイトメータの粒子選別システムに結合されるように構成されており、粒子選別モジュール内に液滴のストリームが生成され、粒子が検出され識別される試料検査領域を実質的に一度に1つずつ通過する。液滴デフレクタは、例えば、選別チャンバ内の試料検査領域から下流に配置され、例えば、廃棄物貯蔵器に結合された第1の出口または選別済み粒子受容器、例えば、以下でより詳細に説明するように、容器または選別済み粒子収集システムに結合された第2の出口を通過して、分析された液滴を異なる出口を通過して偏向させるように構成されている。

【0022】

粒子選別モジュールは、ハウジングをフローサイトメータの粒子選別システムと結合するためのアライナを有する密閉ハウジング、ハウジングの近位端に配置されたフローセルノズル、フローセルノズルのオリフィスと流体連通する試料検査領域、および、例えばモジュールの選別チャンバ上の液滴デフレクタを含み得る。いくつかの事例では、ハウジングは、その間に一緒に内側チャンバを形成する壁を有する遠位端および近位端を有する。実施形態では、ハウジングの外壁のうちの1つ以上は、ハウジングをフローサイトメータの粒子選別システムに結合するためのアライナを有する。例えば、ハウジングは、例えば3個以上の壁、およびアライナを有する4個以上の壁を含む、ハウジングを粒子選別システムに結合するためのアライナを有する2個以上の壁を有し得る。ある特定の実施形態では、ハウジングは、ハウジングを粒子選別システムに結合するためのアライナを有する1つの壁を有する。アライナを有する各壁は、例えば2個以上のアライナ、例えば3個以上のアライナ、例えば4個以上のアライナ、例えば5個以上のアライナ、例えば7個以上のアライナ、および10個以上のアライナを含む、1個以上のアライナを含み得る。ある特定の実施形態では、粒子選別デバイスは、3個のアライナを有する外壁を含む。

【0023】

整列突起、整列レール、整列ノッチ、整列溝、整列スロット、整列カウンターシンク、整列カウンタボア、整列凹部、整列ホール、またはそれらの組み合わせなど、任意の好適なタイプのアライナが採用され得る。例えば、いくつかの事例では、ハウジングの外壁は、ピン、ダウエル、またはパンプなど、1つ以上の突起を含む。ある特定の実施形態では、アライナは、ボール先端ピンなどのピンである。他の事例では、ハウジングの外壁は、穴またはノッチなど、1つ以上の凹部を含む。ある特定の実施形態では、ハウジングの外壁は、1つ以上の整列突起および1つ以上の整列凹部を含む。アライナおよびそれを含む密閉

10

20

30

40

50

粒子選別モジュールに関するさらなる詳細は、US 2017-0299493として公開された米国特許出願第15/472,020号に記載されており、その開示が参照により本明細書に組み込まれる。

【0024】

いくつかの実施形態では、粒子選別モジュールハウジングの外壁は、粒子選別モジュールと粒子選別システムとの間の電気接続のために構成される1個以上の電気接続を含む。例えば、外側ハウジングは、例えば3個以上の電気接続、例えば4個以上の電気接続、例えば5個以上の電気接続、および10個以上の電気接続を含む、2個以上の電気接続を含み得る。電気接続は、いくつかの実施形態では、液滴偏向板に電力を提供する。ハウジングの外壁内に突出する、または凹んでいる、導電ピン、パッド、ワイヤ、またはコイルなど、任意の便利な電気接続が採用されてもよい。ある特定の実施形態では、対象の粒子選別モジュールは、5個以上の電気ピンを含む。電気接続およびそれらを含む密閉粒子選別モジュールに関するさらなる詳細は、US 2017-0299493として公開された米国特許出願第15/472,020号に記載されており、その開示が参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0025】

粒子選別モジュールハウジングのサイズは、例えば15cm~95cm、例えば20cm~90cm、例えば25cm~85cm、例えば30cm~80cm、例えば35cm~75cm、および40cm~60cmを含む、10cm~100cmの範囲の長さを有して変わり得る。粒子選別モジュールハウジングの幅は、例えば2cm~20cm、例えば3cm~15cm、および5cm~10cmを含む、1cm~25cmの範囲であり得る。

20

【0026】

ハウジングは、金属、ガラス（例えば、パイレックスガラス、ホウケイ酸ガラス）、セラミック、またはプラスチックを含む、流体試料（例えば、生体試料）と適合する任意の好適な材料から形成され得る。ある特定の実施形態では、粒子選別モジュールハウジングは、剛性プラスチック、ポリマー、または熱可塑性材料などのプラスチックから形成される。例えば、好適なプラスチックは、これらに限定されないが、他の高分子プラスチック材料の中でも、PETG（グリコール変性ポリエチレンテレフタレート）などのこれらの熱可塑性プラスチックのポリカーボネート、ポリ塩化ビニル（PVC）、ポリウレタン、ポリエーテル、ポリアミド、ポリイミド、またはコポリマーを含み得る。ある特定の実施形態では、粒子選別モジュールハウジングは、ポリエステルから形成され、対象のポリエステルは、これらに限定されないが、ポリ（エチレンテレフタレート）（PET）、ポトルグレードPET（モノエチレングリコール、テレフタリン酸、ならびにイソフタル酸、シクロヘキサジメタノールなどの他のモノマーに基づいて作製されたコポリマー）、ポリ（ブチレンテレフタレート）（PBT）、およびポリ（ヘキサメチレンテレフタレート）などのポリ（アルキレンテレフタレート）、ポリ（エチレンアジペート）、ポリ（1,4-ブチレンアジペート）、およびポリ（ヘキサメチレンアジペート）などのポリ（アルキレンアジペート）、ポリ（エチレンスベレート）などのポリ（アルキレンスベレート）、ポリ（セバシン酸エチレン）などのポリ（アルキレンセバケート）、ポリ（ ϵ -カプロラクトン）およびポリ（ γ -プロピオラクトン）、ポリ（エチレンイソフタレート）などのポリ（アルキレンイソフタレート）、ポリ（エチレン2,6-ナフタレンジカルボキシレート）などのポリ（アルキレン2,6-ナフタレンジカルボキシレート）、ポリ（エチレンスルホニル-4,4'-ジベンゾエート）などのポリ（アルキレンスルホニル-4,4'-ジベンゾエート）、ポリ（p-フェニレンエチレンジカルボキシレート）などのポリ（p-フェニレンアルキレンジカルボキシレート）、ポリ（トランス-1,4-シクロヘキサンジールエチレンジカルボキシレート）などのポリ（トランス-1,4-シクロヘキサンジールアルキレンジカルボキシレート）、ポリ（1,4-シクロヘキサンジメチレンエチレンジカルボキシレート）などのポリ（1,4-シクロヘキサンジメチレンアルキレンジカルボキシレート）、ポリ（[2.2.2]-ビスシクロオクタン-1,4-ジメチレン

30

40

50

エチレンジカルボキシレート)などのポリ([2.2.2]-ビシクロオクタン-1,4-ジメチレンアルキレンジカルボキシレート)、(S)-ポリルラクチド、(R,S)-ポリルラクチド、ポリ(テトラメチルグリコリド)、およびポリ(ラクチド-co-グリコリド)などの乳酸ポリマーおよびコポリマー、ならびにビスフェノールAのポリカーボネート、3,3'-ジメチルビスフェノールA、3,3',5,5'-テトラクロロビスフェノールA、3,3',5,5'-テトラメチルフェノールA、ポリ(p-フェニレンテレフタルアミド)などのポリアミド、ポリエステル、例えばポリエチレンテレフタレート、例えばマイラー(商標)ポリエチレンテレフタレートなどを含み得る。

【0027】

上記で要約したように、密閉粒子選別モジュールは、ハウジングの近位端に配置されたオリフィスを有するフローセルノズルを含む。流体試料を試料検査領域に伝播させる任意の便利なフローセルノズルが採用されてもよく、いくつかの実施形態では、フローセルノズルは、縦軸を画定する近位円筒形部分と、縦軸に対して横方向であるノズルオリフィスを有する平坦な表面で終端する遠位円錐形部分とを含む。近位円筒形部分の長さ(縦軸に沿って測定される)は、例えば1.5mm~12.5mm、例えば2mm~10mm、例えば3mm~9mm、および4mm~8mmを含む、1mm~15mmの範囲で変わり得る。遠位円錐形部分の長さ(縦軸に沿って測定される)はまた、例えば2mm~9mm、例えば3mm~8mm、および4mm~7mmを含む、1mm~10mmの範囲で変わり得る。フローセルノズルチャンバの直径は、いくつかの実施形態では、例えば2mm~9mm、例えば3mm~8mm、および4mm~7mmを含む、1mm~10mmの範囲で変わり得る。

【0028】

ある特定の事例では、ノズルチャンバは、円筒形部分を含まず、フローセルノズルチャンバ全体が円錐形である。これらの実施形態では、円錐ノズルチャンバの長さ(ノズルオリフィスに対して横断する縦軸に沿って測定される)は、例えば1.5mm~12.5mm、例えば2mm~10mm、例えば3mm~9mm、および4mm~8mmを含む、1mm~15mmの範囲であり得る。円錐ノズルチャンバの近位部分の直径は、例えば2mm~9mm、例えば3mm~8mm、および4mm~7mmを含む、1mm~10mmの範囲であり得る。

【0029】

実施形態では、試料フローストリームは、フローセルノズルの遠位端にあるオリフィスから発せられる。フローストリームの所望の特性に応じて、フローセルノズルオリフィスは、任意の好適な形状であってもよく、対象の断面形状は、これらに限定されないが、例えば、正方形、長方形、台形、三角形、六角形などの直線断面形状、例えば、円形、楕円形などの曲線断面形状、ならびに、例えば、平面上部に結合された放物線底部などの不規則形状を含む。ある特定の事例では、対象のフローセルノズルは、円形オリフィスを有する。ノズルオリフィスのサイズは、いくつかの実施形態では、例えば2 μ m~17500 μ m、例えば5 μ m~15000 μ m、例えば10 μ m~12500 μ m、例えば15 μ m~10000 μ m、例えば25 μ m~7500 μ m、例えば50 μ m~5000 μ m、例えば75 μ m~1000 μ m、例えば100 μ m~750 μ m、および150 μ m~500 μ mを含む、1 μ m~20000 μ mの範囲で変わり得る。ある特定の事例では、ノズルオリフィスは、100 μ mである。

【0030】

いくつかの実施形態では、フローセルノズルは、試料をフローセルノズルに提供するように構成されている試料注入ポートを含む。実施形態では、試料注入システムは、フローセルノズルチャンバに試料の好適なフローを提供するように構成されている。フローストリームの所望の特性に応じて、試料注入ポートによってフローセルノズルチャンバに伝達される試料のレートは、例えば2 μ L/分以上、例えば3 μ L/分以上、例えば5 μ L/分以上、例えば10 μ L/分以上、例えば15 μ L/分以上、例えば25 μ L/分以上、例えば50 μ L/分以上、および100 μ L/分以上を含む、1 μ L/分以上であっても

10

20

30

40

50

よく、いくつかの事例では、試料注入ポートによってフローセルノズルチャンバに伝達される試料のレートは、例えば $2 \mu\text{L}/\text{秒}$ 以上、例えば $3 \mu\text{L}/\text{秒}$ 以上、例えば $5 \mu\text{L}/\text{秒}$ 以上、例えば $10 \mu\text{L}/\text{秒}$ 以上、例えば $15 \mu\text{L}/\text{秒}$ 以上、例えば $25 \mu\text{L}/\text{秒}$ 以上、例えば $50 \mu\text{L}/\text{秒}$ 以上、および $100 \mu\text{L}/\text{秒}$ 以上を含む、 $1 \mu\text{L}/\text{秒}$ 以上である。

【0031】

試料注入ポートは、ノズルチャンバの壁に配置されたオリフィスであってもよく、または、ノズルチャンバの近位端に配置された導管であってもよい。試料注入ポートがノズルチャンバの壁に配置されたオリフィスである場合、試料注入ポートオリフィスは、任意の好適な形状であってもよく、対象の断面形状は、これらに限定されないが、例えば、正方形、長方形、台形、三角形、六角形などの直線断面形状、例えば、円形、楕円形などの曲線断面形状、ならびに、例えば、平面上部に結合された放物線底部などの不規則形状を含む。ある特定の実施形態では、試料注入ポートは、円形オリフィスを有する。試料注入ポートオリフィスのサイズは、形状に応じて変わり得、ある特定の事例では、例えば $0.2 \sim 3.0 \text{ mm}$ 、例えば $0.5 \text{ mm} \sim 2.5 \text{ mm}$ 、例えば $0.75 \text{ mm} \sim 2.25 \text{ mm}$ 、例えば $1 \text{ mm} \sim 2 \text{ mm}$ 、および例えば 1.5 mm など $1.25 \text{ mm} \sim 1.75 \text{ mm}$ を含む、 $0.1 \text{ mm} \sim 5.0 \text{ mm}$ の範囲の開口部を有する。

10

【0032】

ある特定の事例では、試料注入ポートは、フローセルノズルチャンバの近位端に配置される導管である。例えば、試料注入ポートは、フローセルノズルオリフィスに沿った試料注入ポートのオリフィスを有するように配置された導管であってもよい。試料注入ポートが、フローセルノズルオリフィスに沿って配置された導管である場合、試料注入チューブの断面形状は、任意の好適な形状であってもよく、対象の断面形状は、これらに限定されないが、例えば、正方形、長方形、台形、三角形、六角形などの直線断面形状、例えば、円形、楕円形などの曲線断面形状、ならびに、例えば、平面上部に結合された放物線底部などの不規則形状を含む。導管のオリフィスは、形状に応じて変わり得、ある特定の事例では、例えば $0.2 \sim 3.0 \text{ mm}$ 、例えば $0.5 \text{ mm} \sim 2.5 \text{ mm}$ 、例えば $0.75 \text{ mm} \sim 2.25 \text{ mm}$ 、例えば $1 \text{ mm} \sim 2 \text{ mm}$ 、および例えば 1.5 mm など $1.25 \text{ mm} \sim 1.75 \text{ mm}$ を含む、 $0.1 \text{ mm} \sim 5.0 \text{ mm}$ の範囲の開口部を有する。試料注入ポートの先端の形状は、試料注入チューブの断面形状と同じであっても異なってもよい。例えば、試料注入ポートのオリフィスは、例えば $2^\circ \sim 9^\circ$ 、例えば $3^\circ \sim 8^\circ$ 、例えば $4^\circ \sim 7^\circ$ 、および 5° のベベル角を含む、 $1^\circ \sim 10^\circ$ の範囲のベベル角を有するベベル先端部を含み得る。

20

30

【0033】

いくつかの実施形態では、フローセルノズルは、フローセルノズルにシース流体を提供するように構成されているシース流体注入ポートも含む。実施形態では、シース流体注入システムは、例えば、試料と併せて、フローセルノズルチャンバにシース流体のフローを提供して、試料フローストリームを取り囲むシース流体の積層フローストリームを生成するように構成されている。フローストリームの所望の特性に応じて、フローセルノズルチャンバに伝達されるシース流体のレートは、例えば $50 \mu\text{L}/\text{秒}$ 以上、例えば $75 \mu\text{L}/\text{秒}$ 以上、例えば $100 \mu\text{L}/\text{秒}$ 以上、例えば $250 \mu\text{L}/\text{秒}$ 以上、例えば $500 \mu\text{L}/\text{秒}$ 以上、例えば $750 \mu\text{L}/\text{秒}$ 以上、例えば $1000 \mu\text{L}/\text{秒}$ 以上、および $2500 \mu\text{L}/\text{秒}$ 以上を含む、 $25 \mu\text{L}/\text{秒}$ 以上であり得る。

40

【0034】

いくつかの実施形態では、シース流体注入ポートは、ノズルチャンバの壁に配置されたオリフィスである。シース流体注入ポートオリフィスは、任意の好適な形状であってもよく、対象の断面形状は、これらに限定されないが、例えば、正方形、長方形、台形、三角形、六角形などの直線断面形状、例えば、円形、楕円形などの曲線断面形状、ならびに、例えば、平面上部に結合された放物線底部などの不規則形状を含む。試料注入ポートオリフィスのサイズは、形状に応じて変わり得、ある特定の事例では、例えば $0.2 \sim 3.0 \text{ mm}$ 、例えば $0.5 \text{ mm} \sim 2.5 \text{ mm}$ 、例えば $0.75 \text{ mm} \sim 2.25 \text{ mm}$ 、例えば 1 mm

50

m ~ 2 mm、および例えば 1.5 mm など 1.25 mm ~ 1.75 mm を含む、0.1 m m ~ 5.0 mm の範囲の開口部を有する。

【0035】

密閉粒子選別モジュールはまた、フローセルノズルオリフィスと流体連通する試料検査領域を含む。以下でより詳細に記載されるように、試料フローストリームは、フローセルノズルの遠位端にあるオリフィスから発せられ、フローストリーム内の粒子は、粒子選別モジュールの試料検査領域で光源で照射され得る。粒子選別モジュールの検査領域のサイズは、ノズルオリフィスのサイズおよび試料注入ポートサイズなど、フローノズルの特性に応じて変わり得る。実施形態では、検査領域は、例えば 0.05 mm 以上、例えば 0.1 mm 以上、例えば 0.5 mm 以上、例えば 1 mm 以上、例えば 2 mm 以上、例えば 3 mm 以上、例えば 5 mm 以上、および 10 mm 以上を含む、0.01 mm 以上の幅を有してもよい。検査領域の長さはまた、いくつかの事例では、粒子選別モジュールの、例えば 0.1 mm 以上、例えば 0.5 mm 以上、例えば 1 mm 以上、例えば 1.5 mm 以上、例えば 2 mm 以上、例えば 3 mm 以上、例えば 5 mm 以上、例えば 10 mm 以上、例えば 15 mm 以上、例えば 20 mm 以上、例えば 25 mm 以上、および 50 mm 以上を含む、0.01 mm 以上に沿った範囲で変わり得る。

10

【0036】

粒子選別モジュール上の検査領域は、発散フローストリームの平面断面の照射を容易にするように構成され得るか、または所定の長さの拡散場（例えば、拡散レーザまたはランプによる）の照射を容易にするように構成され得る。いくつかの実施形態では、粒子選別モジュール上の検査領域は、例えば 1 mm 以上、例えば 2 mm 以上、例えば 3 mm 以上、例えば 4 mm 以上、例えば 5 mm 以上、および 10 mm 以上を含む、発散フローストリームの所定の長さの照射を容易にする透明ウィンドウを含む。発散フローストリームを照射するために使用される光源に応じて（後述するように）、粒子選別モジュールの検査領域は、例えば 150 nm ~ 1400 nm、例えば 200 nm ~ 1300 nm、例えば 250 nm ~ 1200 nm、例えば 300 nm ~ 1100 nm、例えば 350 nm ~ 1000 nm、例えば 400 nm ~ 900 nm、および 500 nm ~ 800 nm を含む、100 nm ~ 1500 nm の範囲の光を通過させるように構成され得る。したがって、検査領域における粒子選別モジュールは、これらに限定されないが、光学ガラス、ホウケイ酸ガラス、パイレックスガラス、紫外線コーツ、赤外線コーツ、サファイア、ならびにプラスチック、例えば、上述のようにハウジングを形成するために使用されるポリマープラスチック材料のいずれかなどを含む、所望の波長範囲を通過させる任意の透明材料から形成され得る。

20

30

【0037】

いくつかの実施形態では、対象の粒子選別モジュールは、試料検査領域に配置されたキュベットを含む。いくつかの事例では、キュベットは、例えば、接着剤で、または例えば、クリップもしくはねじで所定の位置に機械的に保持されているなど、試料検査領域で粒子選別モジュール内に固定される。他の事例では、キュベットは、試料検査領域で粒子選別モジュールと共成形される。ある特定の事例では、キュベットは、粒子選別モジュールに直接組み込まれる。キュベットは、これらに限定されないが、光学ガラス、ホウケイ酸ガラス、パイレックスガラス、紫外線コーツ、赤外線コーツ、サファイア、ならびにプラスチック、例えばポリカーボネート、ポリ塩化ビニル（PVC）、ポリウレタン、ポリエーテル、ポリアミド、ポリイミド、またはこれらの熱可塑性物質のコポリマー、例えば、ポリエステルを含む他の高分子プラスチック材料のうち PETG（グリコール変性ポリエチレンテレフタレート）などを含む所望の波長範囲を通過させる任意の透明材料から形成することができ、対象のポリエステルは、これらに限定されないが、ポリ（エチレンテレフタレート）（PET）、ボトルグレード PET（モノエチレングリコール、テレフタル酸、ならびにイソフタル酸、シクロヘキセンジメタノールなど他のコモノマーに基づいて作製されたコポリマー）、ポリ（ブチレンテレフタレート）（PBT）、およびポリ（ヘキサメチレンテレフタレート）などのポリ（アルキレンテレフタレート）、ポリ（

40

50

エチレンアジペート)、ポリ(1,4-ブチレンアジペート)、およびポリ(ヘキサメチレンアジペート)などのポリ(アルキレンアジペート)、ポリ(エチレンスベレート)などのポリ(アルキレンスベレート)、ポリ(セバシン酸エチレン)などのポリ(アルキレンセバケート)、ポリ(-カプロラクトン)およびポリ(-プロピオラクトン)、ポリ(エチレンイソフタレート)などのポリ(アルキレンイソフタレート)、ポリ(エチレン2,6-ナフタレンジカルボキシレート)などのポリ(アルキレン2,6-ナフタレンジカルボキシレート)、ポリ(エチレンスルホニル-4,4'-ジベンゾエート)などのポリ(アルキレンスルホニル-4,4'-ジベンゾエート)、ポリ(p-フェニレンエチレンジカルボキシレート)などのポリ(p-フェニレンアルキレンジカルボキシレート)、ポリ(トランス-1,4-シクロヘキサンジイルエチレンジカルボキシレート)などのポリ(トランス-1,4-シクロヘキサンジイルアルキレンジカルボキシレート)、ポリ(1,4-シクロヘキサンジメチレンエチレンジカルボキシレート)などのポリ(1,4-シクロヘキサンジメチレンアルキレンジカルボキシレート)、ポリ([2.2.2]-ビスシクロオクタン-1,4-ジメチレンエチレンジカルボキシレート)などのポリ([2.2.2]-ビスシクロオクタン-1,4-ジメチレンアルキレンジカルボキシレート)、(S)-ポリリラクチド、(R,S)-ポリリラクチド、ポリ(テトラメチルグリコリド)、およびポリ(ラクチド-co-グリコリド)などの乳酸ポリマーおよびコポリマー、ならびにビスフェノールAのポリカーボネート、3,3'-ジメチルビスフェノールA、3,3',5,5'-テトラクロロビスフェノールA、3,3',5,5'-テトラメチルフェノールA、ポリ(p-フェニレンテレフタルアミド)などのポリアミド、ポリエステル、例えばポリエチレンテレフタレート、例えばマイラー(商標)ポリエチレンテレフタレートなどを含み得る。実施形態では、キュベットは、例えば150nm~1400nm、例えば200nm~1300nm、例えば250nm~1200nm、例えば300nm~1100nm、例えば350nm~1000nm、例えば400nm~900nm、および500nm~800nmを含む、100nm~1500nmの範囲の光を通し得る。

【0038】

いくつかの実施形態では、試料検査領域は、1つ以上の光学調整構成要素を含む。「光学調整」とは、試料検査領域上に照射された光または照射されたフローストリームから収集された光が必要に応じて変更されることを意味する。いくつかの実施形態では、試料検査領域は、光源によって試料検査領域上に照射された光を調整するための光学調整構成要素を含む。他の実施形態では、試料検査領域は、測定のために検出器に伝達される前に、照射されたフローストリームから発せられる光を調整するための光学調整構成要素を含む。さらに他の実施形態では、試料検査領域は、測定のために検出器に伝達される前に、光源によって試料検査領域上に照射された光と、照射されたフローストリームから発せられる光との両方を調整するための光学調整構成要素を含む。例えば、光学調整は、光の寸法、光の焦点を増加させるため、または光をコリメートするためであり得る。いくつかの事例では、光学調整は、例えば10%以上、例えば25%以上、例えば50%以上、および例えば75%以上寸法を増加させることを含む、5%以上寸法を増加させることなど、光(例えば、ビームスポット)の寸法を増加させるための倍率プロトコルである。他の実施形態では、光学調整は、例えば10%以上、例えば25%以上、例えば50%以上、および75%以上ビームスポットの寸法を低減することを含む、例えば5%以上光の寸法を低減するように、収集された光を集束することを含む。ある特定の実施形態では、光学調整は、光をコリメートすることを含む。「コリメート」という用語は、その従来の意味で、光伝播のコリニアリティを光学的に調整すること、または、共通の伝播軸からの光による発散を低減することを指すために使用される。いくつかの事例では、コリメートは、光ビームの空間断面を狭めることを含む。

【0039】

光調整構成要素は、収集された光の所望の変化を提供する任意の便利なデバイスまたは構造でもよく、これらに限定されないが、レンズ、鏡、ピンホール、スリット、格子、光屈折器、およびそれらの任意の組み合わせを含み得る。粒子選別モジュールは、例えば2

10

20

30

40

50

つ以上、例えば3つ以上、例えば4つ以上、および5つ以上の光学調整構成要素を含む、必要に応じて、試料検査領域における1つ以上の光学調整構成要素を含み得る。

【0040】

粒子選別モジュールが試料検査領域において1つ以上の光学調整構成要素を含む場合、光学調整構成要素は、例えば接着剤により粒子選別モジュールに物理的に結合されてもよく、ハウジングに共成形されてもよく、または試料検査領域に配置された光学調整構成要素と粒子選別モジュールハウジングに直接統合されてもよい。したがって、光学調整構成要素および粒子選別モジュールは、単一のユニットに統合され得る。

【0041】

いくつかの実施形態では、光学調整構成要素は、例えば0.2~0.9の倍率、例えば0.3~0.85の倍率、例えば0.35~0.8の倍率、例えば0.5~0.75の倍率、および例えば0.6の倍率など0.55~0.7の倍率を含む、0.1~0.95の倍率を有する集束レンズである。例えば、集束レンズは、ある特定の事例では、約0.6の倍率を有する二重アクロマティック縮小レンズである。集束レンズの焦点距離は、例えば6mm~19mm、例えば7mm~18mm、例えば8mm~17mm、例えば9mm~16、および10mm~15mmの範囲の焦点距離を含む、5mm~20mmの範囲で変わり得る。ある特定の事例では、集束レンズは、約13mmの焦点距離を有する。

10

【0042】

他の実施形態では、光学調整構成要素は、コリメータである。コリメータは、1つ以上のミラーもしくは湾曲レンズ、またはそれらの組み合わせなど、任意の便利なコリメーティングプロトコルであり得る。例えば、コリメータは、ある特定の事例では、単一のコリメーティングレンズである。他の事例では、コリメータは、コリメーティングミラーである。さらに他の事例では、コリメータは、2つのレンズを含む。さらに他の事例では、コリメータは、ミラーおよびレンズを含む。コリメータが1つ以上のレンズを含む場合、コリメーティングレンズの焦点距離は、例えば6mm~37.5mm、例えば7mm~35mm、例えば8mm~32.5mm、例えば9mm~30mm、例えば10mm~27.5mm、例えば12.5mm~25mm、および15mm~20mmの範囲の焦点距離を含む、5mm~40mmの範囲で変わり得る。

20

【0043】

ある特定の事例では、光学調整構成要素は、波長セパレータである。「波長セパレータ」という用語は、本明細書では、その従来の意味で、多色光をその成分波長に分離するための光学プロトコルを指すために使用される。ある特定の事例による波長分離は、多色光の特定の波長または波長範囲を選択的に通過または遮断することを含み得る。対象のフローセルノズルの一部であってもよく、またはこれらと組み合わせてもよい対象の波長分離プロトコルは、これらに限定されないが、他の波長分離プロトコルの中でも、着色ガラス、バンドパスフィルタ、干渉フィルタ、ダイクロイックミラー、回折格子、モノクロメータ、およびこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、波長セパレータは、光学フィルタである。例えば、光学フィルタは、例えば3nm~95nm、例えば5nm~95nm、例えば10nm~90nm、例えば12nm~85nm、例えば15nm~80nm、および20nm~50nmの範囲の最小帯域幅を有するバンドパスフィルタを含む、2nm~100nmの範囲の最小帯域幅を有するバンドパスフィルタであり得る。

30

40

【0044】

実施形態では、粒子選別モジュールはまた、分析された細胞を含む液滴を、フローノズルから発せられるフローストリームから生成された液滴のストリームから、例えば、容器または選別済み粒子収集システムに動作可能に結合された出口などの受容位置に迂回させるように構成されている液滴デフレクタも含む。ここでは、迂回される液滴は、選別済み液滴と呼ばれる場合がある。対象の液滴の受容位置への迂回は、静電場の適用によって、液滴の静電荷およびフローストリームからの帯電した液滴の偏向を介して液滴デフレクタによって達成され得る。そのような静電場は、フローストリームに隣接して配置された偏

50

向板によって作成され得る。本明細書で使用される場合、「偏向」または「偏向された」という用語は、細胞がフローストリームで識別され、追跡され得、それらの対象の細胞を含むフローストリームのそれらの液滴のみが容器によって迂回され、収集されるように、分析された液滴のフローストリームからの対象の液滴の静電偏向を指す。いくつかの事例では、粒子選別モジュールは、単一の液滴を各容器内に偏向するように構成されている液滴偏向を含む。

【0045】

粒子選別モジュールは、分析された液滴のストリームを生成し、分析された液滴のストリームから偏向された液滴受容位置に、各分析された液滴を偏向させるように構成されている。本明細書で使用される場合、「偏向された液滴受容位置」という用語は、対象の細胞を含む選別済み液滴が液滴偏向板によって偏向された後に収集され得る、液滴偏向器から下流の位置を指す。主題の粒子選別モジュールは、必要に応じて、例えば3個以上、例えば4個以上、例えば5個以上、例えば6個以上、例えば7個以上、例えば8個以上、例えば9個以上、および10個以上の偏向板を含む、2個以上の偏向板を有し得る。

10

【0046】

フローストリーム中の粒子は、これらに限定されないが、米国特許第3,960,449号、第4,347,935号、第4,667,830号、第5,245,318号、第5,464,581号、第5,483,469号、第5,602,039号、第5,643,796号、第5,700,692号、第6,372,506号、および第6,809,804号に記載される細胞選別偏向板を含む、任意の便利な偏向板プロトコルによって偏向され得、これらの開示は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。ある特定の実施形態では、偏向板は、BD Biosciences Influx (商標)細胞ソータ、BD Biosciences FACSAria (商標) III および BD FACSAria (商標) 融合細胞ソータ、BD Biosciences FACS Jazz (商標)細胞ソータ、BD Biosciences FACSMelody (商標)細胞ソータなどのフローサイトメトリシステムで使用されるフローストリーム内の細胞を選別するための帯電板を含む。

20

【0047】

対象の粒子選別モジュール内の偏向板は、選別されるセルのタイプ、選別のレート、セルへの印加電圧、ならびに試料中で選別される成分の数に基づいて構成され得る。実施形態では、好適な偏向板の長さは、例えば6mm~90mm、例えば7mm~80mm、例えば8mm~70mm、例えば9mm~60mm、および10mm~50mmを含む、5mm~100mmの範囲であり得る。偏向板の幅は、例えば2mm~20mm、例えば3mm~15mm、および5mm~10mmを含む、1mm~25mmの範囲で変わり得る。各偏向板間の距離は、印加電圧ならびにフローストリーム内で選別される粒子のサイズに応じて変わり得る。いくつかの実施形態では、各偏向板間の距離は、例えば2mm以上、例えば3mm以上、例えば4mm以上、例えば5mm以上、および10mm以上を含む、1mm以上であり得る。例えば、各偏向板間の距離は、例えば2mm~22.5mm、例えば3mm~20mm、例えば4mm~17.5mm、および5mm~15mmを含む、1mm~25mmの範囲であり得る。偏向板はまた、例えば20°~70°、例えば25°~65°、および30°~60°の角度を含む、例えば15°~75°の角度など、互いにある角度で配向され得る。

30

40

【0048】

荷電粒子を迂回させるために偏向板に印加される電圧(以下により詳細に説明する)は、例えば25mV以上、例えば50mV以上、例えば100mV以上、例えば250mV以上、例えば500mV以上、例えば750mV以上、例えば1000mV以上、例えば2500mV以上、例えば5000mV以上、および10000mV以上を含む、10mV以上であってもよい。ある特定の実施形態では、偏向板への印加電圧は、例えば0.01V~4000V、例えば0.1V~3000V、例えば1V~2000V、例えば5V~1500V、例えば10V~1000V、例えば25V~750V、および100V~

50

500Vを含む、0.001V~5000Vを含む0.001V~6000Vの範囲である。

【0049】

偏向板は、例えば、第1の廃棄物出口または第2の選別済み粒子出口など、選別チャンバの2つ以上の異なる出口のうちの1つなど、フローストリームから、偏向板から下流の受容位置に、粒子を迂回させるように構成されている。実施形態では、偏向板は、変わる角度で各粒子を迂回させ得る。いくつかの実施形態では、偏向板は、例えば1度以上、例えば1.5度以上、例えば2度以上、例えば2.5度以上、例えば3度以上、例えば5度以上、例えば7.5度以上、および各粒子をフローストリームの縦軸から10度以上の角度で偏向させることを含む、各粒子をフローストリームの縦軸から0.5度以上の角度で偏向させるように構成されている。例えば、各粒子は、例えば0.5度~25度、例えば1度~20度、例えば2度~15度、および5度~10度を含む、0.1度~30度の角度で、フローストリームの縦軸から迂回され得る。

10

【0050】

いくつかの実施形態では、主題の粒子選別モジュールの遠位端は、フローストリームから偏向された粒子液滴を収集するために1個以上の容器に結合するように構成されている。例えば、粒子選別モジュールの遠位端は、例えばハウジングの出口を介して、2個以上の容器、例えば3個以上の容器、例えば4個以上の容器、例えば5個以上の容器、例えば6個以上の容器、例えば10個以上の容器、および25個以上の容器を含む、1個以上の容器に結合するように構成され得る。いくつかの事例では、ハウジングの遠位端は、ハウジングを容器に結合するための1つ以上のアライナを含み得る。ハウジングの遠位端を容器に結合するための好適なアライナは、これらに限定されないが、整列突起、整列レール、整列ノッチ、整列溝、整列スロット、整列カウンターシンク、整列カウンタボア、整列凹部、整列ホール、またはそれらの組み合わせを含み得る。いくつかの実施形態では、ハウジングの遠位端はまた、容器をハウジングの遠位端に取り付けるための1つ以上のファスナを含む。好適なファスナは、これらに限定されないが、磁石、フックおよびループファスナ、ラッチ、ノッチ、溝、ピン、テザー、ヒンジ、ベルクロ(登録商標)、非永久的接着剤、またはそれらの組み合わせを含んでもよい。ある特定の実施形態では、ハウジングの遠位端は、容器をハウジングにねじ留めすることによって容器を結合するためのねじ山を含む。

20

30

【0051】

ある特定の実施形態では、粒子選別モジュールは、フローストリームから偏向された粒子液滴を受容するハウジングの遠位端に1つ以上の容器を含む。例えば、これらの実施形態に従って、粒子選別デバイスは、例えば3個以上の容器、例えば4個以上の容器、例えば5個以上の容器、例えば6個以上の容器、例えば10個以上の容器など、2個以上の容器を含み得る。いくつかの実施形態では、容器は、ルアーロック接続、無菌チューブ溶接、またはハウジングにねじ留めすることによってなど、ハウジングの遠位端に機械的に結合される。他の実施形態では、容器は、永久的または非永久的接着剤によってハウジングの遠位端に固定される。さらに他の実施形態では、容器は、粒子選別モジュールハウジングと共成形される。さらに他の実施形態では、容器は、容器およびハウジングが単一のユニットを形成するように、ハウジングと一体化される。さらに他の事例では、容器は、例えば、選別済み液滴を伝達するように構成されているチューブを介してハウジングに流体結合され得、そのような実施形態は、例えば、流体伝達構造、例えばチューブを挟んで切断することによって、選別済み液滴の無菌検索を提供し得る。フローストリームから液滴を収集するための好適な容器は、これらに限定されないが、他のタイプの容器の中でも、試験チューブ、円錐形チューブ、マイクロタイタープレート(例えば、96ウェルプレート)などのマルチコンパートメント容器、遠心チューブ、培養チューブ、マイクロチューブ、キャップ、キュベット、ボトル、直線高分子容器、およびバッグを含み得る。

40

【0052】

また容器として注目するものは、例えば、無菌バッグなどのバッグなど、プライアント

50

試料容器である。プライアントとは、試料容器が、断裂、亀裂、穿孔など、いかなる大きな構造変化もなく、その元の形状から曲げられても、屈曲されてもよいことを意味する。例えば、プライアント試料容器は、試料容器内の流体と周囲環境との間の接触を防止する密封バリアを依然として維持しながら、元の形状から屈曲されてもよく、および/または変形されてもよい。いくつかの場合には、プライアント試料容器は、例えば0.7 GPa以下、0.5 GPa以下を含む、例えば0.3 GPa以下、または0.1 GPa以下、例えば0.05 GPa以下、または0.01 GPa以下など、1 GPa以下のヤング係数を有する可撓性材料から作製される。ある特定の実施形態では、プライアント試料容器内の流体は、無菌である、すなわち、生細菌または他の微生物を含まないか、または実質的に含まない。ある特定の実施形態では、バッファは、冷凍容器などの容器内に含まれ得る。対象の容器は、例えばEVA冷凍バッグなど、例えばCRYOCTYTE（商標）凍結バッグ（Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL）、CELL-FREEZE（登録商標）低温凍結バッグ（Charter Medical, Winston-Salem, NC）、ORIGEN CRYOSTORE（商標）凍結バッグ（Origen BioMedical, Austin, TX）など、エチルビニルアセテート（EVA）ベースの容器を含む。

10

【0053】

容器およびそれらを含む密閉粒子選別モジュールに関するさらなる詳細は、US 2017-0299493として公開された米国特許出願第15/472,020号に記載されており、その開示が参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0054】

いくつかの事例では、容器は、密閉粒子選別モジュールの出口と液滴受容関係にある選別チューブを有する収集容器と、収集容器の細胞収集位置を、VACUTAINER（登録商標）血液収集チューブなどの真空受容容器の嵌合接続に動作可能に結合する試料出力とを含む、選別済み粒子収集システムである。そのような選別済み粒子収集システムに関するさらなる詳細は、2018年4月27日に出願された米国特許出願第62/663,792号（代理人整理番号BECT-157PRV、P-15882@）、ならびにそれへの優先権を主張する2019年4月22日に出願された米国特許出願第16/390,376号に記載されており、その開示が参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0055】

例えば、選別モジュール内、および/または選別モジュールと、例えば、容器（バッグなど）、入力チューブなどを受容する、システムの他の側面との間の、選別モジュールに関する流体接続のいずれかは、必要に応じて、無菌チューブ溶接を使用して行われ得る。任意の便利な無菌チューブ溶接システムおよび材料が採用され得る。

【0056】

図1は、本発明の一実施形態による、密閉粒子選別モジュールの例示を提供する。図1に例示されるように、密閉粒子選別モジュール100は、試料検査領域140および選別チャンバ125などの選別モジュールの別個の成分を密閉するハウジング105を含む。選別モジュールの上端または近位端に位置するものは、サンプル入力110である。また、シース流体入力120および廃棄物貯蔵器コネクタ115も示される。モジュールの下部にあり、選別チャンバのために出口を提供するものは、廃棄物出口ポート130および選別粒子出口ポート135である。

40

【0057】

フローサイトメータシステム

上記で検討したように、本開示の態様は、生体試料内の細胞、すなわち、細胞ソータフローサイトメータなど、試料の粒子成分を選別するように構成されているフローサイトメータを生成するために、密閉粒子選別モジュールが動作可能に係合され得るフローサイトメータシステムも含む。ある特定の実施形態によるシステムは、例えば、上述のように、1つ以上の密閉粒子選別モジュール、粒子選別モジュールの近位端の入口に流体結合された試料入力モジュール、および粒子選別モジュールからの出口に流体結合された廃棄物貯

50

蔵器、例えば、タンクまたは他の容器を含む。実施形態では、システムは、上述の密閉粒子選別モジュールのうちの1つ以上と結合されるように構成されている。粒子選別モジュールを接続するために、システムは、粒子選別モジュールのハウジング上のアライナと結合するように構成されているレジスタを含んでもよい。レジスタは、粒子選別システムのハウジング上のアライナに対して補足的な1個以上のアライナを含み得る。例えば、レジスタは、例えば3個以上のアライナ、例えば4個以上のアライナ、例えば5個以上のアライナ、例えば7個以上のアライナ、および10個以上のアライナを含む、2個以上のアライナを含み得る。ある特定の実施形態では、粒子選別システムレジスタは、3個のアライナを含む。アライナおよびそれらを含むフローサイトメータシステムに関するさらなる詳細は、US 2017-0299493として公開された米国特許出願第15/472,020号に記載されており、その開示が参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0058】

上記で要約したように、システムは、粒子選別モジュールの近位端で入口に流体結合された試料入力モジュールも含む。実施形態では、試料入力モジュールは、粒子選別モジュール内のフローセルノズルチャンバに試料の好適なフローを提供するように構成されている。フローノズルから発するフローストリームの所望の特性に応じて、試料入力モジュールによって粒子選別モジュールに伝達される試料のレートは、例えば2 μ L /分以上、例えば3 μ L /分以上、例えば5 μ L /分以上、例えば10 μ L /分以上、例えば15 μ L /分以上、例えば25 μ L /分以上、例えば50 μ L /分以上、および100 μ L /分以上を含む、1 μ L /分以上であってもよく、いくつかの事例では、流量は、例えば2 μ L /秒以上、例えば3 μ L /秒以上、例えば5 μ L /秒以上、例えば10 μ L /秒以上、例えば15 μ L /秒以上、例えば25 μ L /秒以上、例えば50 μ L /秒以上、および100 μ L /秒以上を含む、1 μ L /秒以上である。

20

【0059】

実施形態では、試料流体入力は、容器、キャップ、および容器の内部空洞内への1つ以上のポートを含む。容器は、遠位端および近位端を有し、遠位端と近位端との間に壁があり、これらは一緒に容器内に内部空洞を形成する。いくつかの実施形態では、容器の外壁および内部空洞は、同じ断面形状を有し、対象の断面形状は、これらに限定されないが、例えば、円形、楕円形などの曲線断面形状、例えば、正方形、長方形、台形、三角形、六角形などの直線断面形状、ならびに、例えば、平面上部に結合された放物線底部などの不規則形状を含む。例えば、容器の外壁と内側空洞との両方は、円形または楕円形の断面を有し得るか、または容器の外壁と内側空洞との両方は、多角形（例えば、八角形）の断面を有し得る。他の実施形態では、容器の外壁および内側空洞は、異なる断面形状（例えば、多角形の断面を有する容器および円形の断面を有する内側チャンバ）を有する。ある特定の実施形態では、容器はチューブであり、外壁および内壁の断面形状は両方とも円形である。

30

【0060】

容器の内側空洞のサイズは、試料サイズおよび粒子選別モジュールのサイズに応じて変わってもよく、いくつかの事例では、容器の内側空洞の長さは、例えば2.5 cm ~ 22.5 cm、例えば5 cm ~ 20 cm、例えば7.5 cm ~ 17.5 cm、10 cm ~ 15 cmを含む、1 cm ~ 25 cmの範囲であり得、容器の内側空洞の幅は、例えば2 cm ~ 17.5 cm、例えば3 cm ~ 15 cm、例えば4 cm ~ 12.5 cm、および5 cm ~ 10 cmを含む、1 cm ~ 20 cmの範囲であり得る。容器の内側空洞が円筒形の断面を有する場合、直径は、いくつかの実施形態では、例えば2 cm ~ 9 cm、例えば3 cm ~ 8 cm、および4 cm ~ 7 cmを含む、1 cm ~ 10 cmの範囲で変わり得る。したがって、容器の体積は、例えば5 ~ 250 cm^3 、例えば10 ~ 200 cm^3 、例えば15 ~ 150 cm^3 、例えば20 ~ 125 cm^3 、および25 ~ 100 cm^3 を含む、1 ~ 500 cm^3 の範囲で変わり得る。いくつかの実施形態では、試料入力モジュールの容器は、例えば2 mL ~ 400 mL、例えば3 mL ~ 300 mL、例えば4 mL ~ 200 mL、例えば5 mL ~ 150 mL、および10 mL ~ 100 mLを含む、1 mL ~ 500 mLの範囲

40

50

の体積を有するチューブである。

【0061】

容器は、これらに限定されないが、例えば上述のように、可撓性または剛性のプラスチック、高分子または熱可塑性材料などのガラス、金属、またはプラスチックを含む任意の好適な材料から形成され得る。

【0062】

実施形態では、試料入力モジュールの容器はまた、容器の近位端を閉じるように構成されているキャップも含む。例えば、キャップは、ねじキャップ、スナップ式キャップ、または永久、半永久、または非永久的接着剤によって容器を接続するキャップであってもよい。ある特定の事例では、キャップは、容器の壁と流体シールを形成する。キャップは、キャップが永久的接着剤を使用して容器に成形される、はんだ付けされる、溶接される、または固定される場所を含む、容器の一体化された部分であり得る。他の実施形態では、キャップは、容器に解放可能に取り付けられる。「解放可能に」とは、キャップが容器の近位端から自由に取り外され、容器の近位端に再度取り付けられ得ることを意味する。キャップが容器に解放可能に取り付けられる場合、キャップは、これらに限定されないが、フックおよびループファスナ、ラッチ、ノッチ、溝、ピン、テザー、ヒンジ、ベルクロ、非永久的接着剤、ねじ、またはそれらの組み合わせを含む、任意の便利な取り付けプロトコルによって容器に非永久的に固定され得る。ある特定の事例では、容器は、ねじ付き外壁を含み、キャップの内壁とねじ留めされる。

【0063】

キャップは、例えば2つ以上のポート、例えば3つ以上のポート、例えば4つ以上のポート、および5つ以上のポートを含む、容器の内側空洞内への1つ以上のポートを含み得る。ある特定の実施形態では、キャップは、2つのポートを含む。ポートは、容器の内部空洞と流体または気体連通するように構成されている任意の便利なポートであり得る。いくつかの実施形態では、キャップは、ガスを容器内に伝達して、容器内に正圧を作成し、第2のポートを介して容器内から粒子選別モジュールに試料流体を伝達するように構成されているポートを含む。いくつかの事例では、容器は、空気が排出することを可能にするために、キャップ内の第3の開口部を含む。

【0064】

ポートの所望の機能に応じて、任意の好適なポート構成が採用されてもよく、ポートの例は、他のタイプのポートの中でも、チャンネル、オリフィス、逆止弁を有するチャンネル、ルアーテーパフィッティング、破れやすいシールを有するポート（例えば、シングルコースポート）を含む。ある特定の実施形態では、ポートは、ルアーロックまたはルアーリップなどのルアーテーパフィッティングで構成されている。試料入力モジュールのキャップ内のポートは、任意の好適形状であってもよく、対象のポートの断面形状は、これらに限定されないが、例えば、正方形、長方形、台形、三角形、六角形などの直線断面形状、例えば、円形、楕円形などの曲線断面形状、ならびに、例えば、平面上部に結合された放物線底部などの不規則形状を含む。ポートの寸法は、いくつかの実施形態では、例えば2 mm ~ 95 mm、例えば3 mm ~ 90 mm、例えば4 mm ~ 80 mm、例えば5 mm ~ 70 mm、例えば6 mm ~ 60 mm、および10 mm ~ 50 mmを含む、1 mm ~ 100 mmの範囲で変わり得る。いくつかの実施形態では、ポートは円形オリフィスであり、ポートの直径は、例えば2 mm ~ 90 mm、例えば4 mm ~ 80 mm、例えば5 mm ~ 70 mm、例えば6 mm ~ 60 mm、および10 mm ~ 50 mmを含む、1 mm ~ 100 mmの範囲である。したがって、ポートの形状に応じて、キャップ内のポートは、例えば0.05 mm² ~ 200 mm²、例えば0.1 mm² ~ 150 mm²、例えば0.5 mm² ~ 100 mm²、例えば1 mm² ~ 75 mm²、例えば、2 mm² ~ 50 mm²、および5 mm² ~ 25 mm²を含む、0.01 mm² ~ 250 mm²の範囲の開口部を有し得る。

【0065】

試料入力モジュールおよびそれらを含むシステムに関するさらなる詳細は、US 2017-0299493として公開された米国特許出願第15/472,020号に記載され

10

20

30

40

50

ており、その開示が参照により本明細書に組み込まれる。

【0066】

上記で要約したように、対象の粒子選別システムは、粒子選別モジュールからの出口に流体結合された廃棄物貯蔵器も含む。いくつかの実施形態では、廃棄物タンクは、粒子選別モジュール内の累積ガス圧力を排気するためのポート、粒子選別モジュールから廃棄物を収集するためのポート、および廃棄物貯蔵器内の累積ガス圧力を排気するためのポート、またはそれらの任意の組み合わせなど、1つ以上のポートを含む。いくつかの実施形態では、廃棄物貯蔵器は、1つ以上のポートを介して粒子選別モジュールと流体連通し得る。例えば、廃棄物貯蔵器は、例えば3つ以上のポート、例えば4つ以上のポート、および5つ以上のポートを含む、2つ以上のポートを含み得る。ある特定の実施形態では、廃棄物貯蔵器は、2つのポートを含む。ポートは、廃棄物貯蔵器の内部空洞と流体または気体連通するように構成されている任意の便利なポートであり得る。いくつかの実施形態では、廃棄物貯蔵器は、廃棄物貯蔵器内から蓄積されたガス圧力を排出（すなわち、放出）するように構成されているポートを含む。他の実施形態では、廃棄物貯蔵器は、粒子選別モジュールから廃棄流体を受容するポートを含む。さらに他の実施形態では、廃棄物貯蔵器は、粒子選別モジュールのフローセル部分を排気するなど、粒子選別モジュール内から蓄積されたガス圧力を排気するように構成されているポートを含む。

10

【0067】

ポートの所望の機能に応じて、任意の好適なポート構成が採用されてもよく、ポートの例は、他のタイプのポートの中でも、チャンネル、オリフィス、逆止弁を有するチャンネル、ルアーテーパフィッティング、破れやすいシールを有するポート（例えば、シングルユースポート）を含む。ある特定の実施形態では、ポートは、ルアーロックまたはルアースリップなどのルアーテーパフィッティングで構成されている。廃棄タンク内のポートは、任意の好適形状であってもよく、対象のポートの断面形状は、これらに限定されないが、例えば、正方形、長方形、台形、三角形、六角形などの直線断面形状、例えば、円形、楕円形などの曲線断面形状、ならびに、例えば、平面上部に結合された放物線底部などの不規則形状を含む。ポートの寸法は、いくつかの実施形態では、例えば2 mm ~ 95 mm、例えば3 mm ~ 90 mm、例えば4 mm ~ 80 mm、例えば5 mm ~ 70 mm、例えば6 mm ~ 60 mm、および10 mm ~ 50 mmを含む、1 mm ~ 100 mmの範囲で変わり得る。いくつかの実施形態では、ポートは円形オリフィスであり、ポートの直径は、例えば2 mm ~ 90 mm、例えば4 mm ~ 80 mm、例えば5 mm ~ 70 mm、例えば6 mm ~ 60 mm、および10 mm ~ 50 mmを含む、1 mm ~ 100 mmの範囲である。したがって、ポートの形状に応じて、廃棄タンク内のポートは、例えば0.05 mm² ~ 200 mm²、例えば0.1 mm² ~ 150 mm²、例えば0.5 mm² ~ 100 mm²、例えば1 mm² ~ 75 mm²、例えば、2 mm² ~ 50 mm²、および5 mm² ~ 25 mm²を含む、0.01 mm² ~ 250 mm²の範囲の開口部を有し得る。

20

30

【0068】

いくつかの実施形態では、廃棄物貯蔵器は、1個以上の導管を介して粒子選別モジュールに流体結合され得る。例えば、粒子選別モジュールは、例えば3個以上の導管、および5個以上の導管を含む、2個以上の導管を通して廃棄物貯蔵器に流体結合され得る。粒子選別モジュールを廃棄タンクに結合する導管は、粒子選別モジュールに接続された近位端および廃棄タンクに接続された遠位端を含む。

40

【0069】

各導管は、変わる、独立した長さを有していてもよく、各導管は、例えば7 cm以上、例えば10 cm以上、例えば25 cm以上、例えば30 cm以上、例えば50 cm以上、例えば75 cm以上、例えば100 cm以上、例えば250 cm以上、および500 cm以上を含む、5 cm以上であり得る。各導管の管腔直径もまた変わってもよく、例えば0.75 mm以上、例えば1 mm以上、例えば1.5 mm以上、例えば2 mm以上、例えば5 mm以上、例えば10 mm以上、例えば25 mm以上、および50 mm以上を含む、0.5 mm以上であってもよい。例えば、管腔直径は、例えば1 mm ~ 25 mm、および5

50

mm ~ 15 mmを含む、0.5 mm ~ 50 cmの範囲であり得る。

【0070】

各導管は、薄い材料から形成されてもよく、例えば導管の壁は、例えば3 mm以下、例えば2 mm以下、例えば1 mm以下を含む、5 mm以下の厚さ、または例えば0.4 mm以下、例えば0.3 mm以下、例えば0.2 mm以下、および例えば0.1 mm以下を含む、0.5 mm以下の厚さを有する。ある特定の実施形態では、導管は、例えば0.9 GPa以下、例えば0.8 GPa以下、例えば0.7 GPa以下、例えば0.6 GPa以下、例えば0.5 GPa以下、例えば0.4 GPa以下、例えば0.3 GPa以下、例えば0.2 GPa以下、例えば0.1 GPa以下、および0.01 GPa以下を含む、1 GPa以下のヤング係数を有する可撓性材料から形成される。ある特定の実施形態では、導管は、例えば上述したように、これらに限定されないが、ポリ塩化ビニル（PVC）、酢酸エチルビニル（EVA）、ポリエチレン、ポリプロピレン、それらの組み合わせなどを含む、例えば、これらに限定されないが、高分子材料から形成される。

10

【0071】

廃棄物貯蔵器は、1つ以上のチャンバを含み得る。いくつかの実施形態では、廃棄物貯蔵器は、粒子選別モジュールからすべての廃棄された成分を収集するための単一チャンバを有する。他の実施形態では、廃棄物貯蔵器は、例えば2つ以上のチャンバ、例えば3つ以上のチャンバ、および4つ以上のチャンバを含む、1つ以上のチャンバを有する。マルチチャンバ廃棄タンク内の各チャンバは、1つ以上の入口および出口導管を有し得る。例えば、2つ以上のチャンバは、単一の導管と流体連通してもよい。2つ以上のチャンバの管腔は、Yコネクタ、バルブ（例えば、ピンチバルブ）などで一緒に連結されてもよい。

20

【0072】

廃棄物貯蔵器が2つ以上のチャンバを含む場合、各異なるチャンバは、同じまたは異なる流体を受容するように構成され得る。例えば、第1の廃棄タンクチャンバは、フローストリームから帯電されておらず、偏向されていない粒子を収集し、含んでいてもよく、第2の廃棄タンクチャンバは、フローストリームから偏向されたが収集されていない粒子を収集し、含み得る。他の実施形態では、第1の廃棄タンクチャンバは、フローストリームから過剰なシース流体および廃棄された過剰な試料流体を収集し、含んでいてもよく、第2の廃棄タンクチャンバは、フローストリームから試料流体の選別されたが望ましくない成分を収集し得る。

30

【0073】

いくつかの実施形態では、廃棄物貯蔵器は、粒子選別モジュール内の累積ガス圧力を排気するためのポート、粒子選別モジュールから廃棄物を収集するためのポート、および廃棄物タンク内の累積ガス圧力を排気するためのポート、またはそれらの任意の組み合わせなど、1つ以上のポートを含む。粒子選別モジュールからの廃棄物流は、導管を介して廃棄タンクに伝達され得る。導管は、Luek-Lokコネクタまたはねじ嵌合コネクタなどのコネクタで廃棄タンクに結合され得る。

【0074】

廃棄物貯蔵器およびそれらを含むシステムに関するさらなる詳細は、US 2017-0299493として公開された米国特許出願第15/472,020号に記載されており、その開示が参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0075】

ある特定の実施形態による粒子選別システムは、密閉粒子選別モジュールのフローセルノズルにシース流体を伝達するためのシース流体送達サブシステムも含む。「シース流体」という用語は、本明細書では、その従来の意味で、シース流体ストリームの中心で粒子含有試料流体の流体力学的に焦点を合わせるフローを作成する試料含有流体と同軸の環状フローを形成するために使用される導管（例えば、フローサイトメータ内）を通して伝達される流体を指すために使用される。対象のシース流体は、例えばフローサイトメータで使用するための任意の便利な緩衝組成物であってもよく、これらに限定されないが、リン酸カリウム、塩化カリウム、リン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、防腐剤、ならびにエチ

50

レンジアミン四酢酸二ナトリウム (E D T A) などのキレート剤を含む、 1 つ以上の塩を含み得る。

【 0 0 7 6 】

実施形態では、シース流体分配システムは、シース流体を含む流体貯蔵器と、シース流体貯蔵器と流体連通する近位端、および粒子選別モジュールに入力されるシース流体と流体連通する遠位端を有する導管とを含む。

【 0 0 7 7 】

いくつかの実施形態では、シース流体送達サブシステムは、ハウジング内に配置されたシース流体のための貯蔵器を有するプライアント容器を有する加圧ハウジングを含む。他の実施形態では、シース流体送達サブシステムは、ハウジング、ならびにハウジング内に配置された第 1 のプライアント容器および第 2 のプライアント容器を含む。第 1 のプライアント容器は、流体貯蔵器、ならびに近位端および遠位端を有する導管を含み、近位端は、流体貯蔵器に流体結合され、遠位端は、導管を粒子選別モジュールに結合するように構成され、第 2 のプライアント容器は、ガス貯蔵器、およびガス貯蔵器と気体連通するポートを含む。これらの実施形態では、第 2 のプライアント容器は、第 1 のプライアント容器とともにハウジング内に配置され、シース流体を導管の遠位端から粒子選別モジュールに伝達するために、第 1 のプライアント容器の流体貯蔵器に圧力を加えるように構成されている。

10

【 0 0 7 8 】

ある特定の実施形態では、対象の粒子選別システムは、 20 1 6 年 1 0 月 2 4 日に出願され、 W O 2 0 1 7 / 0 4 0 1 5 1 として公開された同時係属中の P C T 特許出願第 P C T / U S 2 0 1 6 / 0 4 8 4 3 3 号、および米国特許第 9 , 5 5 1 , 6 4 3 号として現在発行されている米国特許出願第 1 4 / 3 6 5 , 6 0 2 号に記載されるものなど、シース流体を粒子選別モジュールに伝達するためのシース流体送達サブシステムを含み、これらの開示は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。シース流体送達サブシステムおよびそれらを含むシステムに関するさらなる詳細は、 U S 2 0 1 7 - 0 2 9 9 4 9 3 として公開された米国特許出願第 1 5 / 4 7 2 , 0 2 0 号に記載されており、その開示が参照により本明細書に組み込まれる。

20

【 0 0 7 9 】

上述のように、例えば、選別モジュール内、および/または選別モジュールと、例えば、容器 (バッグなど) 、入力チューブなどを受容する、システムの他の側面との間の、選別モジュールに関する流体接続のいずれかは、必要に応じて、無菌チューブ溶接を使用して行われ得る。任意の便利な無菌チューブ溶接システムおよび材料が採用され得る。

30

【 0 0 8 0 】

上記で要約したように、本発明のシステムは、密閉粒子選別モジュール、または選別チャンバなど少なくともその領域内のエアロゾル含有量を制御するように構成されている。いくつかの実施形態では、システムは、選別チャンバ内のエアロゾル生成を低減するように構成されている。「エアロゾル生成を低減する」とは、 U S 2 0 1 7 - 0 2 9 9 4 9 3 として公開された米国特許出願第 1 5 / 4 7 2 , 0 2 0 号に記載されているデバイスなどの好適な対照と比較して、エアロゾル生成が、例えば 5 倍以上、 1 0 倍以上を含むなど、 2 倍以上減少することを意味する。

40

【 0 0 8 1 】

エアロゾル生成は、以下に記載されるものなど、 1 つ以上のエアロゾル低減アプローチを使用して低減され得る。いくつかの事例では、密閉粒子選別モジュールは、廃棄物流と粒子選別モジュールの内部表面との接触を最小限に抑えるように構成されている。これらの事例では、廃棄物流、およびいくつかの事例では、選別されたストリームがその固体表面に接触しないように、その選別チャンバを含めて、密閉粒子選別モジュールの内部構成または設計が選択または製作される。いくつかの事例では、粒子選別モジュールは、廃棄物流が、第 1 の出口の壁に接触することなく、第 1 の出口、すなわち、選別チャンバを廃棄物貯蔵器と流体結合する出口を介して出るように構成されている。例えば、廃棄物流が

50

出口を通過すると出口の中心を通過するように、出口は、廃棄物流の縦軸と軸方向に整列され得る。そのような事例では、出口の寸法は、いくつかの事例では、例えば5～10mmなど、2.5～25mmの範囲で変わり得る。いくつかの事例では、廃棄物貯蔵器は、例えば、上述のように、可撓性ラインによって第1の出口に流体結合される。可撓性ラインの寸法は変わり得るが、いくつかの事例では、可撓性ラインの内径は、5～10mmなど、2.5～25mmの範囲である。望まれる場合、可撓性ラインは、廃棄物流が、出口から所定の距離で可撓性ラインの内壁に最初に接触するように構成されている。この距離は変わり得るが、距離は、選別チャンバ内に戻ることから接触によって形成されるエアロゾル液滴の可能性を低減するように選択され得る。いくつかの事例では、可撓性ラインの縦軸は、例えば10mm以上、25mm以上を含む、50mm以上を含む、5mm以上の距離で出口の中心と整列する。エアロゾル生成を最小限に抑えるために、いくつかの事例では、可撓性ラインは、廃棄物流が最初に可撓性ラインの内壁に浅い角度で接触するように構成されている。そのような事例では、接触角は変わり得るが、ある特定の実施形態では、接触角は、例えば0.5～15°、および0.5～5°を含む、0.5～25°の範囲である。

10

【0082】

例えば上述のように、選別チャンバおよび/または廃棄ラインの適切な構成を介してエアロゾル形成を低減することに加えて、または代替的に、本発明のフローサイトメータシステムは、密閉粒子選別モジュールの選別チャンバ内の露点を上回る温度を維持するように構成され得る。露点は、本明細書では、その従来の意味で、水滴が凝縮し始め、露が形成され得る温度（圧力および湿度に応じて変わる）を指すために使用される。システムは、例えば2～25°、および3～15°を含む、1～30°の範囲である選別チャンバ内の露点を提供するように構成され得る。本発明のシステムは、様々な異なるアプローチを使用して、露点を上回る選別チャンバの温度を維持するように構成され得る。いくつかの事例では、システムは、露点を上回る温度を維持するように構成されているヒータを含む。ヒータは、抵抗ヒータ、可視放射ヒータ、赤外線放射ヒータなど、任意の便利なタイプのヒータであり得る。対象の抵抗ヒータは、これらに限定されないが、金属加熱要素、セラミック加熱要素、高分子PTC加熱要素、組み合わせ加熱要素、複合加熱要素などを有するものを含む。加熱要素は、密閉粒子選別モジュールの選別チャンバの放射加熱を提供するように構成され得る。加熱要素は、必要に応じて、フローサイトメータシステムおよび/または密閉粒子選別モジュールに統合され得る。したがって、いくつかの事例では、加熱要素は、フローサイトメータシステムの統合された部分であり、密閉粒子選別モジュールの一部ではない。他の事例では、加熱要素は、密閉粒子選別モジュールに統合される。所与のヒータは、必要に応じて、単一の加熱要素または2つ以上の加熱要素で構成され得る。いくつかの事例では、加熱要素は、例えば10～35°、および15～30°を含む、5～40°の範囲である密閉粒子選別モジュールの選別チャンバ内の温度を提供するように構成されている。

20

30

【0083】

加えて、または代替的に、フローサイトメータは、選別チャンバ内の湿度を制御するように構成され得る。そのような事例では、フローサイトメータは、例えば60%未満、50%未満を含む、75%未満の選別チャンバ内の相対湿度を提供するように構成されてもよく、いくつかの事例では、提供される相対湿度は、例えば5～25%、5～15%を含む、1～50%の範囲であり得る。選別チャンバの湿度は、任意の便利なアプローチを使用して制御され得る。いくつかの事例では、システムは、選別チャンバと廃棄物貯蔵器との間の閉鎖された再循環ガスフローを含む。閉鎖された再循環ガスフローとは、ガス、例えば、空気が、外部環境によって汚染されることなく、廃棄物貯蔵器の内部と密閉粒子選別チャンバの内部との間で循環され得るように、廃棄物貯蔵器と密閉粒子選別モジュールとの間に、外部環境に開放されていない再循環ガスラインが提供されることを意味する。閉鎖された再循環ガスフローは、例えば、上述のように、廃棄物貯蔵器の内部と密閉粒子選別モジュールとを接続する1つ以上の別個の流体ラインで構成されている。閉鎖された

40

50

再循環ガスフローを通るガスフローのレートは、変わってもよく、いくつかの事例では、例えば10～200 mL/分など、5～500 mL/分の範囲である。所望の気流は、任意の便利なアプローチを使用して提供されてもよく、いくつかの事例では、所望の気流は、蠕動ポンプなどのポンプを使用して提供される。望まれる場合、再循環ガスフローは、例えば、閉鎖された再循環ガスフローの1つ以上の領域または位置に配置された乾燥剤を含み得る。これらに限定されないが、例えば、モンモリロナイト粘土、シリカゲルなどの乾燥粘土材料など、任意の便利な乾燥剤が採用されてもよい。

【0084】

上記で要約したように、主題のシステムは、生体試料など、試料の粒子成分を選別するように構成されている。いくつかの実施形態では、システムは、フローストリーム内の試料の粒子成分を照射し、識別するように構成されている光検出システムをさらに含む。これらの実施形態では、システムは、フローストリーム内の試料を照射するための1つ以上の光源を含む。光源は、例えば100 nm以上、例えば150 nm以上、例えば200 nm以上、例えば250 nm以上、例えば300 nm以上、例えば350 nm以上、例えば400 nm、および500 nm以上を含む、例えば50 nm以上に及ぶ、広範囲の波長を有する光を発する広帯域光源でもよい。例えば、1つの好適な広帯域光源は、200 nm～1500 nmの波長を有する光を発する。好適な広帯域光源の別の例は、400 nm～1000 nmの波長を有する光を発する光源を含む。例えば、他の広帯域光源またはそれらの任意の組み合わせの中でも、ハロゲンランプ、重水素アークランプ、キセノンアークランプ、安定化繊維結合広帯域光源、連続スペクトルを有する広帯域LED、超発光ダイオード、半導体発光ダイオード、ワイドスペクトルLED白色光源、マルチLED一体型白色光源など、任意の便利な広帯域光源プロトコルが採用されてもよい。

【0085】

他の実施形態では、光源は、特定の波長または狭範囲の波長を発する狭帯域光源である。いくつかの事例では、狭帯域光源は、例えば40 nm以下、例えば30 nm以下、例えば25 nm以下、例えば20 nm以下、例えば15 nm以下、例えば10 nm以下、例えば5 nm以下、例えば2 nm以下、および特定の光の波長（すなわち、単色光）を発する光源を含む、50 nm以下など、狭範囲の波長を有する光を発する。1つ以上の光学バンドパスフィルタ、回折格子、モノクロメータ、またはこれらの任意の組み合わせに結合された狭波長LED、レーザダイオード、または広帯域光源など、任意の便利な狭帯域光源プロトコルが採用されてもよい。

【0086】

ある特定の実施形態では、光源は、レーザである。いくつかの事例では、主題のシステムは、ヘリウムネオンレーザ、アルゴンレーザ、クリプトンレーザ、キセノンレーザ、窒素レーザ、CO₂レーザ、COレーザ、アルゴンフッ素(ArF)エキシマレーザ、クリプトンフッ素(KrF)エキシマレーザ、キセノン塩素(XeCl)エキシマレーザ、キセノンフッ素(XeF)エキシマレーザ、またはそれらの組み合わせなどのガスレーザを含む。他の事例では、主題のシステムは、スチルベン、クマリン、またはローダミンレーザなどの色素レーザを含む。さらに他の事例では、対象のレーザは、ヘリウム-カドミウム(HeCd)レーザ、ヘリウム-水銀(HeHg)レーザ、ヘリウム-セレン(HeSe)レーザ、ヘリウム-銀(HeAg)レーザ、ストロンチウムレーザ、ネオン-銅(NeCu)レーザ、銅レーザまたは金レーザ、およびそれらの組み合わせなどの金属蒸気レーザを含む。さらに他の事例では、対象システムは、ルビーレーザ、Nd:YAGレーザ、NdCrYAGレーザ、Er:YAGレーザ、Nd:YLFレーザ、Nd:YVO₄レーザ、Nd:YCa₄O(BO₃)₃レーザ、Nd:YCOBレーザ、チタンサファイアレーザ、スリムYAGレーザ、イッテルビウムYAGレーザ、Yb₂O₃レーザ、またはセリウムドープレーザ、およびそれらの組み合わせなどの固体レーザを含む。

【0087】

主題のシステムは、必要に応じて、例えば2つ以上の光源、例えば3つ以上の光源、例えば4つ以上の光源、例えば5つ以上の光源、および10個以上の光源を含む、1つ以上

10

20

30

40

50

の光源を含んでもよい。光源は、任意のタイプの光源の組み合わせを含んでもよい。例えば、いくつかの実施形態では、主題のシステムは、1つ以上のガスレーザー、1つ以上の色素レーザー、および1つ以上の固体レーザーを有するアレイなど、レーザーのアレイを含む。他の事例では、2つの光源が採用される場合、第1の光源は、広帯域白色光源（例えば、広帯域白色光源LED）であってもよく、第2の光源は、広帯域近赤外線光源（例えば、広帯域近赤外線LED）であってもよい。他の事例では、2つの光源が採用される場合、第1の光源は、広帯域白色光源（例えば、広帯域白色光LED）であってもよく、第2の光源は、狭スペクトル光源（例えば、近赤外線LEDまたはレーザー）であってもよい。さらに他の事例では、光源は、例えば2つ以上のレーザー、例えば3つ以上のレーザー、5つ以上のレーザーを含む、各々が特定の波長を発する複数の狭帯域光源である。さらに他の事例では、光源は、例えば3個以上のLEDのアレイ、例えば5個以上のLEDのアレイ、10個以上のLEDのアレイを含む、2個以上のLEDのアレイである。

10

【0088】

いくつかの実施形態では、光源は、例えば250nm~1250nm、例えば300nm~1000nm、例えば350nm~900nm、および400nm~800nmを含む、200nm~1500nmの範囲の波長を有する光を発する。例えば、光源は、200nm~900nmの波長を有する光を発する広帯域光源を含んでよい。他の事例では、光源は、200nm~900nmの範囲の波長を発する複数の狭帯域光源を含む。例えば、光源は、200nm~900nmの波長の範囲を有する光を各々独立して発する複数の狭帯域LED（1nm~25nm）であってもよい。いくつかの実施形態では、狭帯域光源は、狭帯域カドミウムランプ、セシウムランプ、ヘリウムランプ、水銀ランプ、水銀-カドミウムランプ、カリウムランプ、ナトリウムランプ、ネオンランプ、亜鉛ランプ、またはそれらの任意の組み合わせなど、200nm~900nmの範囲の光を発する1つ以上の狭帯域ランプである。他の実施形態では、狭帯域光源は、上述のように、例えば、ガスレーザー、エキシマレーザー、色素レーザー、金属蒸気レーザー、および固体レーザーなど、200nm~1000nmの範囲の光を発する1つ以上のレーザーを含む。

20

【0089】

光源は、例えば15°~85°、例えば20°~80°、例えば25°~75°、および30°~60°を含む、10°~90°の範囲のフローストリームに対してある角度で配置され得る。ある特定の实施形態では、光源は、試料に対して90°の角度で配置される。

30

【0090】

これらの実施形態では、対象のシステムは、フローストリームから光を検出し、測定するための1つ以上の検出器も含む。対象の検出器は、これらに限定されないが、他の光検出器の中でも、アクティブピクセルセンサ（APS）、アバランシェフォトダイオード、画像センサ、電荷結合デバイス（CCD）、強化電荷結合デバイス（ICCD）、発光ダイオード、フォトンカウンタ、ポロメータ、焦電検出器、光抵抗器、太陽電池、フォトダイオード、光電子増倍管、フォトトランジスタ、量子ドット光伝導体またはフォトダイオード、ならびにこれらの組み合わせなどの光学センサまたは光検出器を含み得る。ある特定の实施形態では、透過光は、電荷結合デバイス（CCD）、半導体電荷結合デバイス（CCD）、アクティブピクセルセンサ（APS）、相補的金属酸化物半導体（CMOS）画像センサ、またはN型金属酸化物半導体（NMOS）画像センサで測定される。いくつかの実施形態では、撮像センサは、CCDカメラである。例えば、カメラは、CCD（EMCCD）カメラまたは強化CCD（ICCD）カメラであってもよい。他の実施形態では、撮像センサは、CMOS型カメラである。蛍光または散乱光がCCDで測定される場合、CCDの活性検出表面積は、例えば0.05cm²~9cm²、例えば0.1cm²~8cm²、例えば0.5cm²~7cm²、および1cm²~5cm²を含む、例えば0.01cm²~10cm²など変わり得る。主題のシステム内の光検出器の数は、例えば2個以上、例えば3個以上、例えば5個以上、および10個以上の光検出器を含む、例えば1個以上など、必要に応じて、変わり得る。主題のシステムが2個以上の光検出器を含む

40

50

場合、各光検出器は、同じであってもよく、または2個以上の光検出器の集合は、異なる光検出器の組み合わせであってもよい。

【0091】

検出器は、照射光源のタイプおよび試料の特性（例えば、試料中の粒径）に応じて、フローストリームからの距離に配置され得る。例えば、検出器は、例えば0.05mm以上、例えば0.1mm以上、例えば0.5mm以上、例えば1mm以上、例えば2.5mm以上、例えば5mm以上、例えば10mm以上、例えば15mm以上、例えば25mm以上、および試料から50mm以上を含む、試料から0.01mm以上離れて配置されてもよい。検出器はまた、試料に対して変わる角度で配置されてもよい。例えば、検出器は、例えば15°～85°、例えば20°～80°、例えば25°～75°、および30°～60°を含む、10°～90°の範囲のフローストリームに対してある角度で配置され得る。ある特定の実施形態では、検出器は、フローストリームに対して90°の角度で配置される。いくつかの実施形態では、システムは、フローストリームから前方散乱光を検出するように配置された検出器を含む。他の実施形態では、システムは、フローストリームから側方散乱光を検出するように配置された検出器を含む。さらに他の実施形態では、システムは、フローストリームから蛍光を検出するように配置された検出器を含む。

10

【0092】

フローサイトメータシステムおよびその構成要素に関するさらなる詳細は、US 2017-0299493として公開された米国特許出願第15/472,020号に記載されており、その開示が参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0093】

図2は、無菌フローサイトメータ細胞ソータを生成するために、図1に例示されるように、密閉粒子選別モジュールに動作可能に係合されるように構成されているフローサイトメータシステムの例示を提供する。図2に示されるように、システム200は、密閉粒子選別モジュールが動作可能に係合され得る位置215を明らかにするために開かれるドア205および210を含む。サンプル入力モジュール220もまた示される。

【0094】

図3は、本発明の一実施形態によるフローサイトメータ細胞ソータの概略図を提供する。図3に例示されるように、セルソータ300は、ライン315によって試料入力モジュール310に動作可能に結合された密閉粒子選別モジュール305を含み、試料入力モジュール310は、試料チューブ316、試料ライン317、およびエアフィルタ318を含む。密閉粒子選別モジュール305はまた、シース流体ライン321によってシース流体サブシステム320に結合され、シース流体サブシステムは、ある量のシース流体を保持するシースバッグ322およびシースフィルタ323を含む。選別チャンバ306に近接し、選別チャンバ306と放射加熱関係にあるものは、加熱要素307aおよび307bである。選別チャンバの第1の中央出力308は、廃棄物流と軸方向に整列され、ライン331によって廃棄物貯蔵器330に流体接続される。出力308からかなりの距離の場合、ライン331の縦軸は、廃棄物流が、チャンバの選別に近接する位置でライン331の内壁に接触しないように、出力308の中心と整列される。さらに、ライン331は、廃棄物流が内壁に接触するとき、エアロゾル形成を最小限に抑えるために浅い角度でそれを行うように、出力308から遠い距離で徐々に曲がる。選別チャンバ内で所望の低い湿度を達成するために適切な気流を提供するために、ライン331は、廃棄物バッグ335および戻りライン337も含む閉鎖された再循環ガス流の構成要素であり、戻りライン337は、エン트리位置309で選別チャンバと接続することによって、廃棄物バッグ335と選別チャンバとの間の気体連通を提供する。戻りライン337は、ガスからの水蒸気をエン트리位置309を介して選別チャンバに再導入する前に除去する乾燥剤チャンバ338を含む。また、エアフィルタ339も示される。閉鎖された再循環ガス流中の所望の空気流を提供するために、蠕動ポンプ340が提供される。選別済み粒子収集システム350は、密閉粒子選別モジュールの選別済み粒子出力304との粒子受容関係で示される。選別済み粒子収集システム350は、収集バッグ351、培地入力ライン352、嵌

30

40

50

合要素 354 を有する試料出力 353、および VACUTAINER (登録商標) 採血チューブ 355 を含む。

【0095】

フローストリーム内の試料の粒子成分を選別するための方法

本開示の態様は、生体試料内の細胞など、試料の粒子を選別するための方法も含む。ある特定の実施形態による方法は、粒子選別モジュールの検査領域内のフローストリーム内に粒子を含む試料を照射することと、試料から光（例えば、蛍光光）を検出することと、試料の粒子を2つ以上の試料収集容器に選別することとを含む。ある特定の実施形態では、試料は、生体試料であり、方法は、2つ以上の異なるタイプの細胞を選別し、収集することを含む。

10

【0096】

いくつかの事例では、試料は、生体試料である。「生体試料」という用語は、その従来の意味で、全生物、植物、真菌、または、ある特定の事例において、血液、粘液、リンパ液、滑液、脳脊髄液、唾液、気管支肺胞洗浄、羊水、羊髄血、尿、膿液、および精液中に見られ得る動物組織、細胞、または成分部分のサブセットを指すために使用される。したがって、「生体試料」は、天然生物またはその組織のサブセットの両方、ならびに、これらに限定されないが、例えば、血漿、血清、脊髄液、リンパ液、皮膚の切片、呼吸器、胃腸、心血管、および泌尿器管、涙液、唾液、乳、血液細胞、腫瘍、臓器を含む、生物またはその組織のサブセットから調製されるホモジネート、溶解物、または抽出物を指す。生物学的試料は、健康組織と疾患組織（例えば、がん性、悪性、壊死性など）との両方を含む、任意のタイプの生物組織であってもよい。ある特定の実施形態では、生体試料は、血液またはその誘導体、例えば、血漿、涙液、尿、精液などの液体試料であり、いくつかの事例では、試料は、静脈穿刺または指先から取得された血液など、全血を含む血液試料である（血液は、防腐剤、抗凝固剤などのアッセイの前に任意の試薬と組み合わせられてもよく、組み合わせられなくてもよい）。

20

【0097】

ある特定の実施形態では、試料のソースは、「哺乳類」または「哺乳類の動物」であり、これらの用語は、肉食類（例えば、イヌおよびネコ）、げっ歯類（例えば、マウス、モルモット、およびラット）、および霊長類（例えば、ヒト、チンパンジー、およびサル）を含む、哺乳類内の生物を記載するために広く使用される。いくつかの事例では、対象は、ヒトである。方法は、両方の性別のヒト対象から取得された試料に、および発達の任意の段階（すなわち、新生児、乳幼児、少年、思春期、成人）に適用されてもよく、ある特定の実施形態では、ヒト対象は、少年、思春期、または成人である。本発明は、ヒト対象からの試料に適用され得るが、これらに限定されないが、鳥、マウス、ラット、イヌ、ネコ、家畜、およびウマなど他の動物対象（すなわち、「非ヒト対象」において）からの試料に対しても実施され得ることを理解されたい。

30

【0098】

対象の細胞は、特定の蛍光標識の対象の細胞への付着を介して識別される表現型特性など様々なパラメータに従ってフローストリームからの分離のための標的とされ得る。いくつかの実施形態では、システムは、標的細胞を含むと決定される分析された液滴を偏向させるように構成されている。主題の方法を使用して選別するために、様々な細胞が標的とされ得る。対象の標的細胞は、これらに限定されないが、幹細胞、T細胞、樹状細胞、B細胞、顆粒球、白血病細胞、リンパ腫細胞、ウイルス細胞（例えば、HIV細胞）NK細胞、マクロファージ、単球、線維芽細胞、上皮細胞、内皮細胞、および赤血球細胞を含む。対象の標的細胞は、便利な親和性剤またはそのコンジュゲートによって捕捉または標識され得る便利な細胞表面マーカまたは抗原を有する細胞を含む。例えば、標的細胞は、CD11b、CD123、CD14、CD15、CD16、CD19、CD193、CD2、CD25、CD27、CD3、CD335、CD36、CD4、CD43、CD45RO、CD56、CD61、CD7、CD8、CD34、CD1c、CD23、CD304、CD235a、T細胞受容体 / 、T細胞受容体 / 、CD253、CD95、C

40

50

D20、CD105、CD117、CD120b、Notch4、Lgr5 (N末端)、SSEA-3、TRA-1-60抗原、ジシアログリオシドGD2、およびCD71などの細胞表面抗原を含み得る。いくつかの実施形態では、標的細胞は、全血、骨髄または臍帯血からのHIV含有細胞、Treg細胞、抗原特異的T細胞集団、腫瘍細胞または造血前駆細胞(CD34+)から選択される。

【0099】

主題の方法を実践する際に、粒子選別モジュールは、粒子選別システムに結合される。粒子選別モジュールを粒子選別システムに結合するために、粒子選別モジュールハウジングの外壁上のアライナは、粒子選別システムのレジスタ上のアライナと接触するように配置される。存在する場合、粒子選別モジュールハウジングの外壁上のアライナが粒子選別システムレジスタのアライナと接触して粒子選別モジュールを粒子選別システムに固定するとき、1つ以上のファスナが係合され得る。分析される試料に応じて、粒子選別モジュールは、例えば1分以上、例えば2分以上、例えば5分以上、例えば10分以上、例えば30分以上、例えば60分以上、例えば120分以上、例えば240分以上、および480分以上を含む、任意の所望の持続時間の間、粒子選別システムと接触して維持され得る。

10

【0100】

粒子選別モジュールを粒子選別システムに結合した後、ある量の流体試料が粒子選別モジュールに注入される。粒子選別モジュールに注入される試料の量は、例えば0.005 mL~900 mL、例えば0.01 mL~800 mL、例えば0.05 mL~700 mL、例えば0.1 mL~600 mL、例えば0.5 mL~500 mL、例えば1 mL~400 mL、例えば2 mL~300 mL、および5 mL~100 mLを含む、例えば0.001 mL~1000 mLの範囲で変わり得る。

20

【0101】

本開示の実施形態による方法は、試料内の標識された粒子(例えば、標的細胞)を計数し、選別することを含む。主題の方法を実践する際に、粒子を含む流体試料は、最初に粒子選別モジュールフローノズルに導入される。フローノズルから出ると、粒子は、試料検査を通して実質的に1つずつ通過し、粒子の各々が光源に照射され、必要に応じて、光散乱パラメータおよび蛍光放射の測定値(例えば、2つ以上の光散乱パラメータおよび1つ以上の蛍光放射の測定値)が粒子ごとに別々に記録される。粒子は、各粒子が光源によって照射される粒子選別モジュール内の試料検査領域を通る流路において、実質的に1つずつフローストリームで通される。検査されるフローストリームの特性に応じて、フローストリームの0.001 mm以上は、光で照射され得、例えば0.005 mm以上、例えば0.01 mm以上、例えば0.05 mm以上、例えば0.1 mm以上、例えば0.5 mm以上、およびフローストリームの1 mm以上を含む。ある特定の実施形態では、方法は、試料検査領域内のフローストリームの平面断面を、例えば(上述のように)レーザで照射することを含む。他の実施形態では、方法は、拡散レーザビームまたはランプの照射プロファイルに対応するなど、試料検査領域内の所定の長さのフローストリームを照射することを含む。

30

【0102】

ある特定の実施形態では、方法は、フローセルノズルオリフィスにおいてまたはその近くでフローストリームを照射することを含む。例えば、方法は、例えば0.005 mm以上、例えば0.01 mm以上、例えば0.05 mm以上、例えば0.1 mm以上、例えば0.5 mm以上、およびノズルオリフィスから1 mm以上を含む、ノズルオリフィスから約0.001 mm以上の位置でフローストリームを照射することを含んでもよい。ある特定の実施形態では、方法は、フローセルノズルオリフィスに直接隣接するフローストリームを照射することを含む。

40

【0103】

感知領域と直列に、光増倍管(または「PMT」)などの検出器を使用して、粒子が感知領域を通過し、エネルギー源によって照らされるときに、各粒子を通過する光(ある特定の場合は前方光散乱と呼ばれる)、感知領域を通過する粒子の流れの方向に直交して反

50

射される光（いくつかの場合は直交または側方光散乱と呼ばれる）、および蛍光マーカで標識される場合、粒子から発せられる蛍光光を記録する。順方向光散乱（またはFSC）、直交光散乱（SSC）、および蛍光放射（FL1、FL2など）の各々は、各粒子（または各「イベント」）について別々のパラメータを含む。したがって、例えば、2つの異なる蛍光マーカで標識された粒子から2つ、3つ、または4つのパラメータを収集（および記録）することができる。

【0104】

上記で説明したように、好適な光検出プロトコルは、これらに限定されないが、他の光検出器の中でも、アクティブピクセルセンサ（APS）、アパランシェフォトダイオード、画像センサ、電荷結合デバイス（CCD）、強化電荷結合デバイス（ICCD）、発光ダイオード、フォトンカウンタ、ボロメータ、焦電検出器、光抵抗器、太陽電池、フォトダイオード、光電子増倍管、フォトトランジスタ、量子ドット光伝導体またはフォトダイオード、ならびにこれらの組み合わせなどの光学センサまたは光検出器を含む。ある特定の形態では、粒子選別モジュールの試料検査領域で照射されたフローストリームからの光は、電荷結合デバイス（CCD）、半導体電荷結合デバイス（CCD）、アクティブピクセルセンサ（APS）、相補的金属酸化物半導体（CMOS）画像センサ、またはN型金属酸化物半導体（NMOS）画像センサで測定される。ある特定の形態では、光は、電荷結合デバイス（CCD）で測定される。粒子選別モジュールの試料検査領域における照射されたフローストリームからの光がCCDで測定される場合、CCDの活性検出表面積は、例えば $0.05\text{ cm}^2 \sim 9\text{ cm}^2$ 、例えば $0.1\text{ cm}^2 \sim 8\text{ cm}^2$ 、例えば $0.5\text{ cm}^2 \sim 7\text{ cm}^2$ 、および $1\text{ cm}^2 \sim 5\text{ cm}^2$ を含む、例えば $0.01\text{ cm}^2 \sim 10\text{ cm}^2$ など変わり得る。

【0105】

粒子ごとに記録されたデータは、必要に応じて、リアルタイムで分析されるか、またはコンピュータなどのデータ記憶および分析手段に記憶される。米国特許第4,284,412号は、単一の光源を備えた対象のフローサイトメータの構成および使用について記載し、米国特許第4,727,020号は、2つの光源を備えたフローサイトメータの構成および使用について記載している。

【0106】

ある特定の形態による本開示の形態では、粒子は、必要に応じて、粒子を励起光にさらし、1つ以上の検出チャンネル内の各粒子の蛍光を測定することによって検出され、一意に識別される。粒子およびそれに関連付けられた結合複合体を識別するために使用される検出チャンネルで発せられる蛍光は、単一の光源での励起後に測定されてもよく、または別個の光源での励起後に個別に測定されてもよい。粒子標識を励起するために個別の励起光源が使用される場合、標識は、すべての標識が使用される励起光源の各々によって励起可能であるように選択され得る。

【0107】

ある特定の形態における方法はまた、コンピュータなどによるデータ取得、分析、および記録を含み、複数のデータチャンネルは、各粒子が粒子選別モジュールの試料検査領域を通過する際に各粒子によって放射される光散乱および蛍光について各検出器からデータを記録する。これらの形態では、分析は、各粒子がデジタル化されたパラメータ値のセットとして存在するように、粒子を分類し、計数することを含む。主題のシステムは、対象の粒子を背景およびノイズから区別するために、選択されたパラメータ上でトリガするように設定され得る。「トリガ」は、パラメータを検出するための事前設定された閾値を指し、光源を通る粒子の通過を検出するための手段として使用され得る。選択されたパラメータの閾値を超えるイベントの検出は、粒子の光散乱および蛍光データの取得をトリガする。アッセイされる媒体内の粒子または他の成分に関して、閾値未満の応答を引き起こすデータは取得されない。トリガパラメータは、粒子が光ビームを通過することによって引き起こされる前方散乱光の検出であってもよい。次いで、フローサイトメータは、粒子に関する光散乱および蛍光データを検出し、収集する。

【0108】

次いで、対象の特定の亜集団は、集団全体について収集されたデータに基づいて「ゲーティング」することによってさらに分析される。適切なゲートを選択するために、可能な限り亜集団の最良の分離を取得するために、データがプロットされる。この手順は、順方向光散乱（FSC）対側方（すなわち、直交）光散乱（SSC）を2次元ドットプロット上にプロットすることによって実行され得る。次いで、粒子の亜集団（すなわち、ゲート内のそれらの細胞）が選択され、ゲート内にはない粒子が除外される。望まれる場合、ゲートは、コンピュータ画面上のカーソルを使用して、所望の亜集団の周囲にラインを描画することによって選択され得る。次いで、ゲート内のそれらの粒子のみが、蛍光など、これらの粒子の他のパラメータをプロットすることによってさらに分析される。望まれる場合、上記分析は、試料内の対象の粒子の計数をもたらすように構成され得る。

10

【0109】

ある特定の実施形態では、システムは、粒子選別モジュールの遠位端にある1つ以上の容器が偏向された液滴受容位置と整列されるタイムスロットを決定するように動作する。いくつかの事例では、偏向信号は、初期偏向サブ信号および最終偏向サブ信号を含み、システムは、存在する場合、分析された液滴を偏向させるようにデフレクタを構成する初期偏向サブ信号をタイムスロットの開始時に送信することによって、偏向信号を生成するように動作する。ある特定の場合では、方法は、分析された液滴を偏向させないようにデフレクタを構成する最終偏向サブ信号をタイムスロットの最後に粒子選別モジュールに送信することを含む。いくつかの実施形態では、方法は、単一の分析された液滴がタイムスロット中に偏向された後に、最終偏向サブ信号を粒子選別モジュールに送信することを含み、最終偏向サブ信号は、分析された液滴を偏向させないようにデフレクタを構成する。

20

【0110】

いくつかの事例では、方法は、選別モジュールの選別チャンバ内の所望の温度を維持することを含み得る。例えば、方法は、例えば、上述のように、選別チャンバ内の所望の温度を維持するために、システムまたはモジュールと統合され得る1つ以上の加熱要素を動作させることを含んでもよく、所望の温度は、選別チャンバ内の露点を上回ってもよい。

【0111】

いくつかの実施形態では、方法は、粒子選別システムから粒子選別モジュールを切り離すために、アライナ（および存在する場合、ファスナ）を取り外すことによって、粒子選別モジュールを粒子選別システムから切り離すことを含む。いくつかの事例では、方法は、第1の粒子選別モジュールが除去された後に、第2の粒子選別モジュールを粒子選別システムに再度取り付けることをさらに含む。第1の粒子選別モジュールは、後続の使用のために（例えば、オートクレーブで）洗浄され、滅菌されてもよく、または廃棄されてもよい。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載される粒子選別モジュールは、単一回の使用後など、使い捨てできる。

30

【0112】

コンピュータ制御システム

本開示の態様は、主題の方法を実践するためのコンピュータ制御システムをさらに含み、システムは、本明細書に記載される方法を実践するためのシステムの完全な自動化または部分的な自動化のための1つ以上のコンピュータをさらに含む。いくつかの実施形態では、システムは、コンピュータプログラムが記憶されたコンピュータ可読記憶媒体を有するコンピュータを含み、コンピュータプログラムは、コンピュータにロードされると、粒子選別モジュールの試料検査領域内のフローストリーム内の試料を照射するための命令と、試料から光を検出し、1つ以上の波長で検出された光を測定するためのアルゴリズムと、試料内の粒子を2つ以上の試料収集容器に選別するためのアルゴリズムとを含む。

40

【0113】

実施形態では、システムは、入力モジュール、処理モジュール、および出力モジュールを含む。いくつかの実施形態では、主題のシステムは、各流体試料に関するパラメータまたは情報として、適用された光源の強度および波長（別個のまたは範囲）、フローセルノ

50

ズルチャンバサイズ、ノズルオリフィスサイズ、粒子選別モジュールの試料検査領域の寸法を含む粒子選別モジュールの特性、偏向板の印加電圧、粒子選別モジュールの遠位端における容器の位置、光源による照射の持続時間、異なる光源の数、粒子選別モジュールの試料検査領域内の光源からフローストリームまでの距離、任意の光学調整構成要素の焦点距離、フローストリーム媒体（例えば、シース流体）の屈折率、任意の波長セパレータの存在、バンドパス幅、不透明度、格子間隔を含む波長セパレータの特性、ならびに光検出器の特性および感度のような、入力モジュールを含んでもよい。

【0114】

処理モジュールは、粒子選別モジュールの試料検査領域内のフローストリーム内の試料を照射すること、フローストリーム内の試料から光を検出すること、1つ以上の波長で検出された光を測定すること、および試料中の粒子を、粒子選別モジュールの遠位端に配置された2つ以上の試料収集容器に選別することなど、主題の方法のステップを実行するための複数の命令を有するメモリを含む。

10

【0115】

処理モジュールが主題の方法のステップのうちの1つ以上を実行した後、出力モジュールは、例えば、モニタ上に表示することによって、またはレポートを印刷することによって、結果をユーザに伝える。

【0116】

主題のシステムは、ハードウェア構成要素とソフトウェア構成要素との両方を含んでもよく、ハードウェア構成要素は、例えば、サーバの形態で1つ以上のプラットフォームの形態をとってもよく、その結果、システムの機能要素、すなわち、特定のタスク（情報の入出力の管理、情報の処理など）を実行するシステムのそれらの要素は、システムに表される1つ以上のコンピュータプラットフォーム上でおよびそれにわたってソフトウェアアプリケーションの実行によって実行されてもよい。

20

【0117】

システムは、ディスプレイおよびオペレータ入力デバイスを含んでもよい。オペレータ入力デバイスは、例えば、キーボード、マウスなどであり得る。処理モジュールは、粒子選別モジュールの試料検査領域内のフローストリーム内の試料を照射すること、フローストリーム内の試料から光を検出すること、1つ以上の波長で検出された光を測定すること、および試料内の粒子を、粒子選別モジュールの遠位端に配置された2つ以上の試料収集容器に選別することなど、主題の方法のステップを実行するために自身に記憶された命令を有するメモリにアクセスするプロセッサを含む。

30

【0118】

処理モジュールは、オペレーティングシステム、グラフィカルユーザインターフェース（GUI）コントローラ、システムメモリ、メモリ記憶デバイス、および入出力コントローラ、キャッシュメモリ、データバックアップユニット、および多くの他のデバイスを含み得る。プロセッサは、市販のプロセッサであり得るか、または利用可能であるか、もしくは利用可能になる他のプロセッサのうちの1つであり得る。プロセッサは、オペレーティングシステムを実行し、オペレーティングシステムは、周知の方法でファームウェアおよびハードウェアとインターフェースし、当技術分野で既知のように、Java、Perl、C++、他の高レベルまたは低レベル言語、ならびにそれらの組み合わせなどの様々なプログラミング言語で書かれ得る様々なコンピュータプログラムの機能をプロセッサが協調させ、実行することを容易にする。オペレーティングシステムは、典型的には、プロセッサと協働して、コンピュータの他の構成要素の機能を協調させ、実行する。オペレーティングシステムはまた、すべて既知の技術に従って、スケジューリング、入出力制御、ファイルおよびデータ管理、メモリ管理、ならびに通信制御および関連サービスを提供する。

40

【0119】

システムメモリは、様々な既知または将来のメモリ記憶デバイスのいずれかであり得る。例としては、任意の一般的に入手可能なランダムアクセスメモリ（RAM）、常駐ハー

50

ドディスクまたはテープなどの磁気媒体、読み取りおよび書き込みコンパクトディスクなどの光学媒体、フラッシュメモリデバイス、または他のメモリ記憶デバイスが挙げられる。メモリ記憶デバイスは、コンパクトディスクドライブ、テープドライブ、リムーバブルハードディスクドライブ、またはディスクドライブを含む、様々な既知のデバイスまたは将来のデバイスのいずれかであり得る。そのようなタイプのメモリ記憶デバイスは、典型的には、それぞれ、コンパクトディスク、磁気テープ、リムーバブルハードディスク、または磁気ディスクなどのプログラム記憶媒体（図示せず）から読み取り、および/またはプログラム記憶媒体に書き込む。これらのプログラム記憶媒体のいずれか、または現在使用されている、または後に開発され得る他のものは、コンピュータプログラム製品とみなされ得る。理解されるように、これらのプログラム記憶媒体は、典型的には、コンピュータソフトウェアプログラムおよび/またはデータを記憶する。コンピュータ制御ロジックとも呼ばれるコンピュータソフトウェアプログラムは、典型的には、システムメモリおよび/またはメモリ記憶デバイスと併せて使用されるプログラム記憶デバイスに記憶される。

10

【0120】

いくつかの実施形態では、制御ロジック（プログラムコードを含むコンピュータソフトウェアプログラム）を自身に記憶するコンピュータ使用可能媒体を含むコンピュータプログラム製品が記載されている。制御ロジックは、コンピュータのプロセッサによって実行されると、プロセッサに本明細書に記載される機能を実行させる。他の実施形態では、いくつかの機能は、例えば、ハードウェア状態機械を使用して、主にハードウェアで実装される。本明細書に記載される機能を実行するためのハードウェア状態機械の実装は、当業者には明らかである。

20

【0121】

メモリは、プロセッサがデータを記憶し、取り出すことができる任意の好適なデバイスであってもよく、例えば、磁気、光学、または固体記憶デバイス（磁気もしくは光学ディスク、もしくはテープもしくはRAM、または固定またはポータブルのいずれかの任意の他の好適なデバイスを含む）であってもよい。プロセッサは、必要なプログラムコードを運ぶコンピュータ可読媒体から好適にプログラムされた汎用デジタルマイクロプロセッサを含んでもよい。プログラミングは、通信チャネルを介してプロセッサにリモートで提供され得るか、またはメモリに関連してそれらのデバイスのいずれかを使用して、メモリまたは何らかの他のポータブルもしくは固定コンピュータ可読記憶媒体などのコンピュータプログラム製品にあらかじめ保存され得る。例えば、磁気ディスクまたは光学ディスクは、プログラミングを運ぶことができ、ディスクライタ/リーダーによって読み取ることができる。本発明のシステムはまた、例えば、コンピュータプログラム製品の形態でのプログラミング、上記の方法を実践する際に使用するためのアルゴリズムも含む。本発明によるプログラミングは、コンピュータ可読媒体、例えば、コンピュータによって直接読み取りおよびアクセスすることができる任意の媒体に記録され得る。そのような媒体は、これらに限定されないが、磁気ディスク、ハードディスク記憶媒体、および磁気テープなどの磁気記憶媒体、CD-ROMなどの光学記憶媒体、RAMおよびROMなどの電気記憶媒体、ポータブルフラッシュドライブ、ならびに磁気/光学記憶媒体などこれらのカテゴリのハイブリッドを含む。

30

40

【0122】

プロセッサはまた、リモート位置でユーザと通信するための通信チャネルへのアクセスを有し得る。リモート位置とは、ユーザがシステムと直接接触せず、ワイドエリアネットワーク（「WAN」）、電話ネットワーク、衛星ネットワーク、または携帯電話（すなわち、スマートフォン）を含む任意の他の好適な通信チャネルに接続されたコンピュータなど、外部デバイスから入力マネージャに入力情報を中継することを意味する。

【0123】

いくつかの実施形態では、本開示によるシステムは、通信インターフェースを含むように構成され得る。いくつかの実施形態では、通信インターフェースは、ネットワークおよび/または別のデバイスと通信するための受信機および/または送信機を含む。通信イン

50

ターフェースは、これらに限定されないが、無線周波数（RF）通信（例えば、無線周波数識別（RFID）、ジグビー通信プロトコル、WiFi、赤外線、無線ユニバーサルシリアルバス（USB）、超広帯域（UWB）、Bluetooth（登録商標）通信プロトコル、および符号分割多重アクセス（CDMA）またはモバイル通信のためのグローバルシステム（GSM）などのセルラー通信を含む、有線または無線通信のために構成され得る。

【0124】

一実施形態では、通信インターフェースは、主題のシステムと、同様の補完的データ通信のために構成されるコンピュータ端末（例えば、医師のオフィスまたは病院環境で）など他の外部デバイスとの間のデータ通信を可能にするために、例えば、USBポート、RS-232ポート、もしくは任意の他の好適な電気接続ポートなどの物理ポートまたはインターフェースなど、1つ以上の通信ポートを含むように構成されている。

10

【0125】

一実施形態では、通信インターフェースは、主題の対象システムが、コンピュータ端末および/またはネットワーク、通信可能な携帯電話、パーソナルデジタルアシスタント、またはHIV、エイズ、もしくは貧血などの健康状態の治療を管理する際にユーザがそれと併せて使用し得る任意の他の通信デバイスなど他のデバイスと通信することを可能にするために、赤外線通信、Bluetooth（登録商標）通信、または任意の他の好適な無線通信プロトコルのために構成されている。

【0126】

一実施形態では、通信インターフェースは、携帯電話ネットワーク、ショートメッセージサービス（SMS）、インターネットに接続されるローカルエリアネットワーク（LAN）上でのパーソナルコンピュータ（PC）への無線接続、またはWiFiホットスポットでのインターネットへのWiFi接続を介して、インターネットプロトコル（IP）を利用したデータ転送のための接続を提供するように構成されている。

20

【0127】

一実施形態では、主題のシステムは、例えば802.11もしくはBluetooth（登録商標）RFプロトコル、またはIrDA赤外線プロトコルなどの共通標準を使用し、通信インターフェースを介してサーバデバイスと無線で通信するように構成されている。サーバデバイスは、スマートフォン、パーソナルデジタルアシスタント（PDA）もしくはノートブックコンピュータなど別のポータブルデバイス、またはデスクトップコンピュータ、アプライアンスなどより大きなデバイスであってもよい。いくつかの実施形態では、サーバデバイスは、液晶ディスプレイ（LCD）などのディスプレイ、ならびにボタン、キーボード、マウス、またはタッチスクリーンなどの入力デバイスを有する。

30

【0128】

いくつかの実施形態では、通信インターフェースは、上述の通信プロトコルおよび/または機構のうちの1つ以上を使用して、ネットワークまたはサーバデバイスと、主題のシステム、例えば、任意のデータ記憶ユニットに記憶されたデータを自動的にまたは半自動で通信するように構成されている。

【0129】

出力コントローラは、人間であろうと機械であろうと、ローカルであろうとリモートであろうと、ユーザに情報を提示するための様々な既知の表示デバイスのいずれかのためのコントローラを含み得る。ディスプレイデバイスのうちの1つが視覚情報を提供する場合、この情報は、典型的には、ピクチャ要素のアレイとして論理的および/または物理的に編成され得る。グラフィカルユーザインターフェース（GUI）コントローラは、システムとユーザとの間にグラフィカル入力および出力インターフェースを提供し、ユーザ入力を処理するための様々な既知または将来のソフトウェアプログラムのいずれかを含み得る。コンピュータの機能要素は、システムバスを介して互いに通信し得る。これらの通信のいくつかは、ネットワークまたは他のタイプのリモート通信を使用して代替の実施形態で達成され得る。出力マネージャはまた、既知の技術に従って、例えば、インターネット、

40

50

電話、または衛星ネットワークを介して、リモート位置でユーザに、処理モジュールによって生成される情報を提供し得る。出力マネージャによるデータの提示は、様々な既知の技術に従って実装され得る。いくつかの例として、データは、SQL、HTML、もしくはXMLドキュメント、電子メールもしくは他のファイル、または他の形態のデータを含んでもよい。データは、ユーザが追加のSQL、HTML、XML、または他のドキュメントもしくはデータをリモートソースから取り出すことができるように、インターネットURLアドレスを含んでもよい。主題のシステムに存在する1つ以上のプラットフォームは、典型的には、一般的にサーバと呼ばれるコンピュータのクラスのものであるが、任意のタイプの既知のコンピュータプラットフォームまたは将来開発されるタイプであってもよい。しかしながら、それらはまた、メインフレームコンピュータ、ワークステーション、または他のコンピュータタイプであってもよい。それらは、ネットワークなどの無線システムを含む、任意の既知または将来のタイプのケーブルまたは他の通信システムを介して接続され得る。それらは、同一場所にある場合もあれば、物理的に分離されている場合もある。場合によっては選択されたコンピュータプラットフォームのタイプおよび/または作りに応じて、様々なオペレーティングシステムがコンピュータプラットフォームのいずれかにおいて採用され得る。適切なオペレーティングシステムは、Windows NT (登録商標)、Windows XP、Windows 7、Windows 8、iOS、Sun Solaris、Linux (登録商標)、OS/400、Compaq Tru64 Unix、SGI IRIX、Siemens Reliant Unixなどを含む。

10

20

【0130】

キット

本発明の態様は、キットをさらに含み、キットは、例えば、本明細書に記載されるように、1つ以上の密閉粒子選別モジュールを含む。いくつかの実施形態では、キットはまた、1つ以上の試料入力モジュールおよび1つ以上の廃棄物貯蔵器、例えば、バッグを含む。キットはまた、試料入力モジュールおよび廃棄タンクを粒子選別モジュールに流体結合するための1つ以上の導管を含むことができる。いくつかの事例では、キットはまた、試料入力モジュールを粒子選別モジュールに結合するためのコネクタ、廃棄タンクを粒子選別モジュールに結合するためのコネクタ、ならびにシース流体送達サブシステムを粒子選別モジュールに結合するためのコネクタなど、主題のシステムの構成要素と一緒に結合するためのコネクタを含む。キットは、ルアーロックコネクタ、ねじ嵌合コネクタ、ならびに壊れやすいシールで2つの構成要素を結合するコネクタなどのコネクタを含んでもよい。キットは、選別済み粒子収集構成要素など1つ以上の選別済み粒子受容容器、ならびにその構成要素、例えば、上述のように、真空にされた受容容器を含み得る。ある特定の事例では、キットは、1つ以上のアッセイ成分(例えば、上述のような標識試薬、緩衝液等)を含むことができる。いくつかの事例では、キットは、試料収集デバイス、例えば、皮膚を突き刺して、必要に応じて全血試料、ピペットなどを取得するように構成されているランスまたは針をさらに含んでもよい。

30

【0131】

キットの様々なアッセイ構成要素は、別々の容器中に存在してもよく、またはそれらの一部もしくは全部を事前に組み合わせてもよい。例えば、いくつかの事例では、キットの1つ以上の構成要素、例えば、粒子選別モジュール、試料入力モジュール、および廃棄タンクは、密封されたパウチ、例えば、無菌ホイルパウチまたはエンベロープなどの無菌包装中に存在する。

40

【0132】

上記の構成要素に加えて、主題のキットは、主題の方法を実践するための命令を(ある特定の形態では)さらに含み得る。これらの命令は、様々な形態で対象キット中に存在し得、そのうちの1つ以上は、キット中に存在し得る。これらの命令が存在し得る1つの形態は、好適な媒体または基板、例えば、情報が印刷される1枚以上の紙、キットのパッケージ、添付文書などに印刷される情報としてである。これらの命令のさらに別の形態

50

は、情報が記録されたコンピュータ可読媒体、例えば、ディスク、コンパクトディスク（CD）、ポータブルフラッシュドライブなどである。存在し得るこれらの命令のさらに別の形態は、削除されたサイトで情報にアクセスするためにインターネットを介して使用され得るウェブサイトアドレスである。

【0133】

ユーティリティ

主題の粒子選別モジュール、粒子選別システム、方法、およびコンピュータシステムは、生体試料など、流体媒体中の試料内の粒子成分を分析し、選別することが望ましい、様々な用途での使用を見出す。本発明の実施形態はまた、より純度が高い試料の収集を強化するとともに、研究および高スループット実験室試験におけるなど、分析された試料間の交差汚染の発生率を低減する、粒子選別システムへの増大した無菌性の提供における使用も見出す。本開示の実施形態はまた、改善された細胞選別精度、強化された粒子収集、粒子充電効率、より正確な粒子充電、および細胞選別中の強化された粒子偏向を有するフローサイトメータを提供することが望ましい使用も見出す。

10

【0134】

本開示の実施形態はまた、生物学的試料から調製された細胞が研究、実験室試験、または治療で使用するために望まれ得る用途での使用も見出す。いくつかの実施形態では、主題の方法およびデバイスは、目的の流体または組織生体試料から調製された個々の細胞の取得を促進し得る。例えば、主題の方法およびシステムは、がんなどの疾患の研究または診断標本として使用される流体または組織試料から細胞を取得することを容易にする。同様に、主題の方法およびシステムは、治療で使われる流体または組織試料から細胞を取得することを容易にし得る。本開示の方法およびデバイスは、従来のフローサイトメトリシステムと比較して、効率が向上し、コストが低い生体試料（例えば、臓器、組織、組織断片、流体）から細胞を分離し、収集することを可能にする。

20

【0135】

本発明の実施形態は、処理される試料の汚染のリスク、生物学的危険性がある試料が処理されている状況において重要であり得る試料成分へのオペレータの曝露のリスクなどのうちの1つ以上を低減し得る閉鎖された選別デバイスおよび方法を提供する。

【0136】

本明細書に記載のシステムおよび方法を使用して生成されたフローサイトメトリで選別された試料は、細胞療法プロトコルまたは被検者への無菌容量の生細胞の注入が望まれる任意の用途において、被検者に投与され得る。フローサイトメトリで選別された試料の投与によって治療され得る状態は、これらに限定されないが、血液障害、免疫系障害、臓器損傷などを含む。

30

【0137】

したがって、本明細書に記載のシステムおよび方法は、細胞療法プロトコルでの使用を見出すことができる。細胞療法プロトコルは、例えば、細胞および組織を含む生存細胞材料を調製し、治療処置として被検者に導入し得るプロトコルである。典型的な細胞療法プロトコルは、試料収集、細胞単離、遺伝子組み換え、インピトロでの培養および増殖、細胞収穫、試料容量の低減および洗浄、生物保存、保管、ならびに被検者への細胞の導入のステップを含み得る。プロトコルは、被検者のソース組織から生存細胞および組織を収集して、細胞および/または組織の試料を生成することから開始し得る。試料は、例えば、細胞動員剤を被検者に投与すること、被検者から血液を採取すること、被検者から骨髄を除去することなどを含む任意の好適な手順を介して収集され得る。試料を収集した後、細胞濃縮は、例えば、遠心分離ベースの方法、フィルタベースの方法、溶出、磁気分離方法、蛍光活性化細胞選別（FACS）などを含むいくつかの方法を介して生じ得る。いくつかの場合には、濃縮された細胞は、任意の便利な方法、例えば、ヌクレアーゼ媒介遺伝子編集によって遺伝子組み換えされ得る。遺伝子組み換え細胞は、インピトロで培養、活性化、および拡張することができる。いくつかの場合には、細胞は、保持され、例えば、凍結保存され、将来の使用のために保存され、細胞は、解凍され、次いで、患者に投与され

40

50

、例えば、細胞は、患者内に注入され得る。

【0138】

添付の特許請求の範囲にかかわらず、本開示はまた、以下の付記によって定義される。

【0139】

1. フローサイトメータであって、
液滴デフレクタを含む選別チャンバを有する密閉粒子選別モジュールと、
密閉粒子選別モジュールの入口に流体結合された試料入力モジュールと、
密閉粒子選別モジュールの第1の出口に流体結合された廃棄物貯蔵器と、
密閉粒子選別モジュールの第2の出口に流体結合された第1の選別済み粒子収集システムとを含み、

10

選別チャンバ内のエアロゾル含有量を制御するように構成されている、フローサイトメータ。

2. システムは、選別チャンバ内のエアロゾル生成を低減するように構成されている、付記1に記載のフローサイトメータ。

3. 密閉粒子選別モジュールは、廃棄物流と粒子選別モジュールの内部表面との接触を最小限に抑えるように構成されている、付記1または2に記載のフローサイトメータ。

4. 粒子選別モジュールは、廃棄物流が、第1の出口の壁に接触することなく第1の出口を通過するように構成されている、付記3に記載のフローサイトメータ。

5. 第1の出口は、5 ~ 10 mmの範囲の直径を有する、付記4に記載のフローサイトメータ。

20

【0140】

6. 廃棄物貯蔵器は、5 ~ 10 mmの範囲の内径を有する可撓性ラインによって第1の出口に流体結合されている、付記5に記載のフローサイトメータ。

7. 可撓性ラインは、廃棄物流が、最初に、第1の出口から5 mm以上の距離で可撓性ラインの内壁に接触するように構成されている、付記6に記載のフローサイトメータ。

8. 可撓性ラインは、廃棄物流が、最初に、可撓性ラインの内壁に浅い角度で接触するように構成されている、付記7に記載のフローサイトメータ。

9. フローサイトメータは、選別チャンバ内の露点を越える温度を維持するように構成されている、付記1 ~ 8のいずれか一つに記載のフローサイトメータ。

10. フローサイトメータは、ヒータを含む、付記9に記載のフローサイトメータ。

30

【0141】

11. ヒータは、密閉粒子選別モジュールに統合されていない、付記10に記載のフローサイトメータ。

12. ヒータは、密閉粒子選別モジュールに統合されている、付記10に記載のフローサイトメータ。

13. フローサイトメータは、選別チャンバ内の湿度を制御するように構成されている、付記9 ~ 12のいずれか一つに記載のフローサイトメータ。

14. システムは、選別チャンバと廃棄物貯蔵器との間の閉鎖された再循環ガスフローを含む、付記13に記載のフローサイトメータ。

15. 閉鎖された再循環ガスフローは、蠕動ポンプを含む、付記14に記載のフローサイトメータ。

40

【0142】

16. 閉鎖された再循環ガスフローは、乾燥剤を含む、付記14または15に記載のフローサイトメータ。

17. 選別済み粒子収集システムは、
(a) 第2の出口と液滴受容関係にある選別チューブを有する収集容器と、
(b) 収集容器の細胞収集位置を、真空にされた受容容器のための嵌合接続に動作可能に結合する試料出力とを含む、付記1 ~ 16のいずれか一つに記載のフローサイトメータ。

18. 密閉粒子選別モジュールは、

近位端と、遠位端と、それらの間の壁とを含むハウジングであって、壁はフローサイト

50

メータ内でハウジングを整列させるためのアライナを含む、ハウジングと、ハウジングの近位端に配置され、オリフィスを含むフローセルノズルと、フローセルノズルのオリフィスと流体連通する試料検査領域とをさらに含む、付記 1 ~ 17 のいずれか一つに記載のフローサイトメータ。

19. 密閉粒子選別モジュールの第 3 の出口に流体結合された第 2 の収集システムをさらに含む、付記 1 ~ 18 のいずれか一つに記載のフローサイトメータ。

20. フローサイトメータは、無菌である、付記 1 ~ 19 のいずれか一つに記載のフローサイトメータ。

【0143】

21. 試料をフローサイトメトリ処理する方法であって、付記 1 ~ 20 のいずれか一つに記載のフローサイトメータの密閉粒子選別モジュールに試料を導入することと、

導入された試料の粒子を選別することとを含む、方法。

22. 方法は、選別チャンバ内の露点を超える温度を維持することを含む、付記 21 に記載の方法。

23. 粒子は、細胞である、付記 21 または 22 に記載の方法。

24. 方法は、無菌条件下で実行される、付記 21 ~ 23 のいずれか一つに記載の方法。

【0144】

25. 密閉粒子選別モジュールであって、近位端および遠位端を含むハウジングと、ハウジングの近位端に配置され、オリフィスを含むフローセルノズルと、フローセルノズルのオリフィスと流体連通する試料検査領域と、検査領域と液滴受容関係にある選別チャンバと

を含んでおり、

選別チャンバが、

液滴デフレクタと、

廃棄物流を廃棄物貯蔵器に流体結合するように構成されている第 1 の出口と、

選別された粒子を収集システムに流体結合するように構成されている第 2 の出口と

を含み、

粒子選別モジュールは、廃棄物流と前記粒子選別モジュールの内部表面との接触を最小限に抑えるように構成されている、密閉粒子選別モジュール。

【0145】

26. 粒子選別モジュールは、廃棄物流が、第 1 の出口の壁に接触することなく第 1 の出口を通過して出るように構成されている、付記 25 に記載の密閉粒子選別モジュール。

27. 第 1 の出口は、5 ~ 10 mm の範囲の直径を有する、付記 26 に記載の密閉粒子選別モジュール。

28. 密閉粒子選別モジュールは、ヒータをさらに含む、付記 25 ~ 27 のいずれか一つに記載の密閉粒子選別モジュール。

29. 粒子選別モジュールは、アライナをさらに含む、付記 25 ~ 28 のいずれか一つに記載の密閉粒子選別モジュール。

30. 試料検査領域に配置されたキュベットをさらに含む、付記 25 ~ 29 のいずれか一つに記載の密閉粒子選別モジュール。

31. モジュールは、無菌である、付記 25 ~ 30 のいずれか一つに記載の密閉粒子選別モジュール。

【0146】

32. キットであって、

付記 25 ~ 31 のいずれか一つに記載の密閉粒子選別モジュールと、

密閉粒子選別モジュールのための無菌包装と

を含む、キット。

10

20

30

40

50

33. キットは、選別済み粒子収集システムをさらに含む、付記32に記載のキット。

34. 選別済み粒子収集システムは、

(a) 第2の出口と液滴受容関係にある選別チューブを有する収集容器と、

(b) 収集容器の細胞収集位置を、真空にされた受容容器のための嵌合接続に動作可能に結合する試料出力と

を含む、付記33に記載のキット。

35. キットは、真空にされた受容容器をさらに含む、付記32に記載のキット。

【0147】

上記の発明は、明確な理解のために例示および例としてある程度詳細に説明されているが、添付の特許請求の範囲の趣旨または範囲から逸脱することなく、本発明の教示に照らして、ある特定の変更および修正が行われてもよいことは、当業者には容易に明らかである。

10

【0148】

したがって、前述したことは、本発明の原理を例示するにすぎない。当業者であれば、本明細書に明示的に記載または示されていないが、本発明の原理を具現化し、その趣旨および範囲内に含まれる様々な配置を考案することができることが理解される。さらに、本明細書に列挙されるすべての例および条件付き言語は、主に、読者が本発明の原理および当該技術をさらに進めるために発明者が寄与する概念を理解することを助ける点を意図しており、そのような具体的に列挙される例および条件に限定されないと解釈されるべきである。さらに、本発明の原理、態様、および実施形態を列挙する本明細書におけるすべての記述、ならびにその具体例は、その構造的および機能的等価物の両方を包含することが意図される。加えて、そのような等価物は、構造に関係なく、現在知られている等価物と将来開発される等価物との両方、すなわち、同じ機能を実行するように開発された任意の要素を含むことが意図される。さらに、本明細書に開示されるものは、そのような開示が特許請求の範囲において明示的に列挙されるか否かにかかわらず、公衆専用であることが意図されるものではない。

20

【0149】

したがって、本発明の範囲は、本明細書に示され、記載される例示的な実施形態に限定されることを意図しない。むしろ、本発明の範囲および趣旨は、添付の特許請求の範囲によって具現化される。特許請求の範囲において、35 U.S.C. § 112(f) または 35 U.S.C. § 112(6) は、特許請求の範囲におけるそのような制限の開始時に正確な語句「のための手段」または正確な語句「のためのステップ」が列挙されるときのみ、特許請求の範囲における制限のために呼び出されるものとして明示的に定義され、そのような正確な語句が特許請求の範囲における制限で使用されない場合、35 U.S.C. § 112(f) または 35 U.S.C. § 112(6) は呼び出されない。

30

【0150】

関連出願の相互参照

35 U.S.C. § 119(e) に従って、本出願は、2018年4月27日に出願された米国仮特許出願第62/663,936号の出願日に対する優先権を主張し、その出願の開示が参照により本明細書に組み込まれる。

40

【図面】

【図 1】

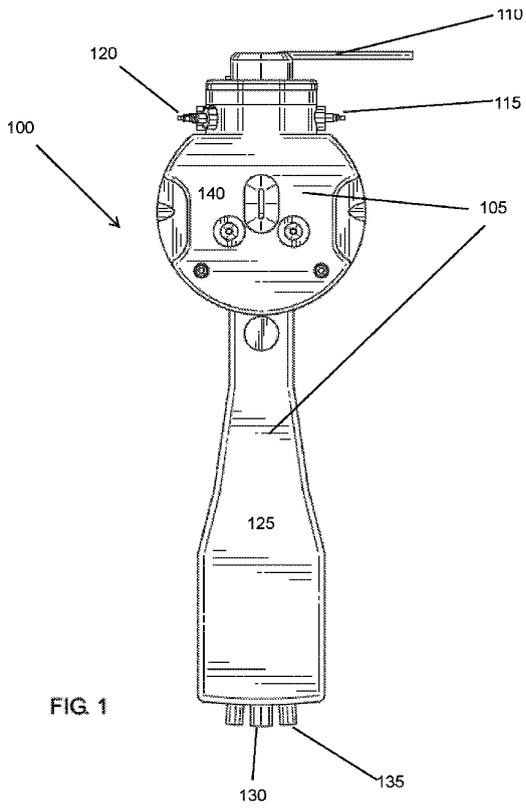


FIG. 1

【図 2】

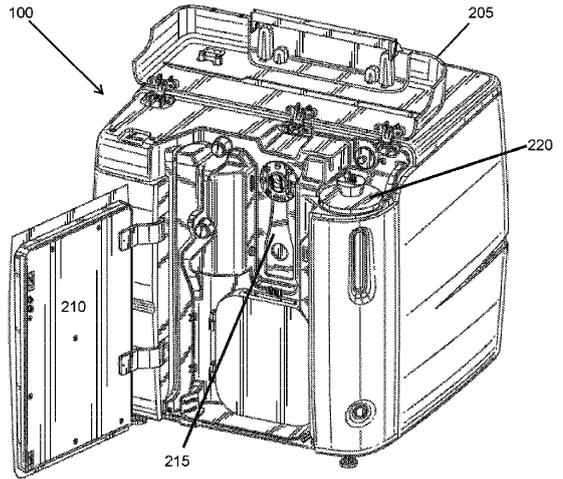
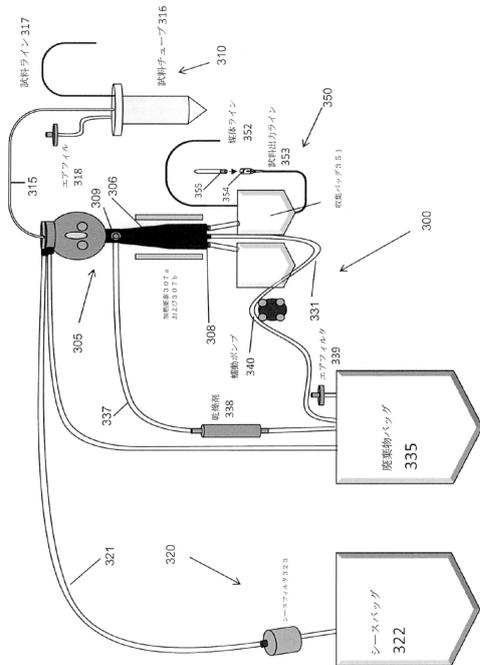


FIG. 2

【図 3】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (74)代理人 100078868
弁理士 河野 登夫
- (72)発明者 ノートン, ピアス
アメリカ合衆国 9 5 0 3 2 カリフォルニア州, ロス ガトス, グリーンリッジ テラス 1 6 2 8 0
- (72)発明者 デムスキー, カイル
アメリカ合衆国 9 5 0 6 6 カリフォルニア州, スコッツ バレー, オーク クリーク ブールバード 3 2 1
- (72)発明者 ランキラ, ヘンリー
アメリカ合衆国 9 4 5 5 0 カリフォルニア州, リバモア, ファーミントン ウェイ 1 1 4 0
- 審査官 野田 華代
- (56)参考文献 特表2016-530519(JP, A)
特開2011-043386(JP, A)
特表2002-505422(JP, A)
特表2016-521362(JP, A)
特開平04-048245(JP, A)
特表2007-526762(JP, A)
特表2014-528089(JP, A)
米国特許出願公開第2017/299493(US, A1)
特開2009-154147(JP, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
G 0 1 N 1 5 / 0 0 - 1 5 / 1 4