

(12) BREVET D'INVENTION BELGE

(47) Date de publication : 20/12/2017

(21) Numéro de demande : BE2016/5838

(22) Date de dépôt : 08/11/2016

(62) Divisé de la demande de base :

(62) Date de dépôt demande de base :

(51) Classification internationale : C12M 1/12, B01L 1/04

(30) Données de priorité :

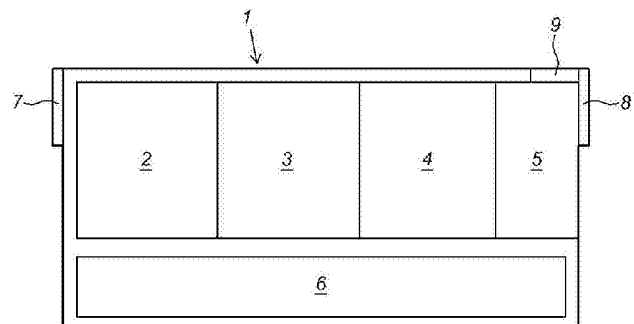
(73) Titulaire(s) :

UNIVERCELLS SA
1040, ETTERBEEK
Belgique

(72) Inventeur(s) :

CASTILLO José
1000 BRUXELLES
BelgiqueMAIRESSE Bastien
1601 RUISBROEK
Belgique**(54) Production contenue de cellules et/ou de produits cellulaires**

(57) L'invention fournit un procédé et un système pour la production de virus ou produits dérivés de virus. Le système comprend une enceinte de confinement munie d'un seul moyen d'entrée et un seul moyen de sortie qui sont mobiles entre une position fermée et une position ouverte. L'enceinte de confinement comprend au moins une unité de production comprenant au moins un bioréacteur pour la culture du virus, ledit bioréacteur est pourvu d'au moins une entrée et au moins une sortie; au moins une unité de purification reliée de manière fluïdique à l'unité de production et comprenant au moins un moyen de purification ayant au moins une entrée et

*Fig. 1*

au moins une sortie; au moins un moyen de désinfection relié de manière fluïdique à l'unité de production et/ou l'unité de purification. L'enceinte de confinement comprend au moins un dispositif de commande de processus relié au moyen de sortie. Le mouvement du moyen de sortie de la position fermée à la position ouverte peut être commandé par ledit dispositif de commande de processus.

BREVET D'INVENTION BELGE

SPF Economie, PME, Classes
Moyennes & Energie

Numéro de publication : 1024230
Numéro de dépôt : BE2016/5838

Office de la Propriété intellectuelle

Classification Internationale : C12M 1/12 B01L 1/04
Date de délivrance : 20/12/2017

Le Ministre de l'Economie,

Vu la Convention de Paris du 20 mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle ;

Vu la loi du 28 mars 1984 sur les brevets d'invention, l'article 22, pour les demandes de brevet introduites avant le 22 septembre 2014 ;

Vu le Titre Ier "Brevets d'invention" du Livre XI du Code de droit économique, l'article XI.24, pour les demandes de brevet introduites à partir du 22 septembre 2014 ;

Vu l'arrêté royal du 2 décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, l'article 28 ;

Vu la demande de brevet d'invention reçue par l'Office de la Propriété intellectuelle en date du 08/11/2016.

Considérant que pour les demandes de brevet tombant dans le champ d'application du Titre Ier, du Livre XI du Code de Droit économique (ci-après CDE), conformément à l'article XI. 19, §4, alinéa 2, du CDE, si la demande de brevet a fait l'objet d'un rapport de recherche mentionnant un défaut d'unité d'invention au sens du §1er de l'article XI.19 précité et dans le cas où le demandeur n'effectue ni une limitation de sa demande ni un dépôt d'une demande divisionnaire conformément aux résultats du rapport de recherche, le brevet délivré sera limité aux revendications pour lesquelles le rapport de recherche a été établi.

Arrête :

Article premier. - Il est délivré à

UNIVERCELLS SA, Avenue Victor Jacobs 80, 1040 ETTERBEEK Belgique;

représenté par

BRANTS Johan Philippe Emile, Pauline Van Pottelsberghelaan 24, 9051, GENT;

un brevet d'invention belge d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles visées à l'article XI.48, §1 du Code de droit économique, pour : Production contenue de cellules et/ou de produits cellulaires.

INVENTEUR(S) :

CASTILLO José, Rue de la Buanderie 18 boîte 3.1, 1000, BRUXELLES;

MAIRESSE Bastien, Pieter Michielsstraat 62, 1601, RUISBROEK;

PRIORITE(S) :

DIVISION :

divisé de la demande de base :

date de dépôt de la demande de base :

Article 2. – Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du (des) demandeur(s).

Bruxelles, le 20/12/2017,

Par délégation spéciale :

Production contenue de cellules et/ou de produits cellulaires**Domaine technique**

- 5 L'invention concerne un système et un procédé pour la production contenue et confinée de produits biologiques. En particulier, l'invention concerne la production de cellules, de virus ou de produits dérivés de cellules ou de virus.

Contexte

- 10 Les produits biopharmaceutiques et les produits chimiques renouvelables (également appelés «produits biologiques») constituent un segment croissant sur le marché mondial des produits biologiques. Les produits biologiques connus peuvent comprendre, par exemple, des protéines vétérinaires, des protéines humaines, des protéines animales, des protéines végétales, des
- 15 protéines pharmaceutiques, de la biomasse microbienne, des virus ou des particules virales. La fabrication de produits biologiques est un processus technologiquement compliqué qui est fortement réglementé. Cette fabrication nécessite des capacités de bioréacteur qui peuvent produire des produits biologiques compatibles avec de bonnes pratiques de laboratoire ou de bonnes normes de pratiques de fabrication. Par rapport à d'autres types de fabrication, les
- 20 produits biologiques exigent beaucoup plus de planification, d'investissement, de documentation, de personnel qualifié, et d'approbation réglementaire, et peuvent donc être beaucoup plus risqués.

- La recherche et la manipulation de certains virus nécessitent des niveaux de confinement
- 25 spécifiques fournis par les installations connues de niveau de biosécurité 3 (BSL-3) et de biosécurité 4 (BSL-4). Ces installations sont coûteuses, nécessitent une formation substantielle pour le personnel concerné et exigent l'utilisation de vêtements et de l'équipement de protection. La fourniture aux installations existantes de moyens empêchant la contamination de l'environnement extérieur par les cellules cultivées ou les virus entraîne
- 30 des dépenses en capital extrêmement élevées.

- Le but de la présente invention est de fournir des procédés et des systèmes pour la production de virus ou de produits viraux qui surmontent au moins une partie des inconvénients et désavantages mentionnés ci-dessus. Un objet de l'invention est de fournir des procédés et
- 35 des systèmes permettant la production de virus ou de produits virales et d'éliminer tout risque de contamination de l'environnement par le virus produit.

Résumé de l'invention

Dans un premier aspect, la présente invention fournit un système pour la production de cellules, de virus ou de produits dérivés de cellules ou de virus, comprenant une enceinte de confinement pourvue d'au moins un moyen d'entrée par lequel des utilisateurs et/ou des matériaux entrent dans l'enceinte de confinement et au moins un moyen de sortie par lequel les utilisateurs et/ou les matériaux sortent de l'enceinte de confinement, lesdits moyen d'entrée et moyen de sortie sont mobiles entre une position fermée et une position ouverte. L'enceinte de confinement comprend au moins une unité de production comprenant au moins un bioréacteur pour cultiver les cellules ou virus, ledit bioréacteur est pourvu d'au moins une entrée et au moins une sortie; au moins une unité de purification reliée de manière fluïdique à l'unité de production et comprenant au moins un moyen de purification; et au moins une unité de stérilisation reliée de manière fluïdique à n'importe quelle unité de l'enceinte de confinement. L'enceinte de confinement comprend en outre au moins un dispositif de commande de processus relié à au moins un moyen de sortie, dans lequel le déplacement du moyen de sortie de la position fermée à la position ouverte peut être commandé par le dispositif de commande de processus.

Dans un deuxième aspect, la présente invention fournit un procédé de production de cellules, de virus ou de produits dérivés de cellules ou de virus dans une enceinte de confinement qui est pourvue d'au moins un moyen d'entrée par lequel des utilisateurs et/ou des matériaux entrent dans l'enceinte de confinement et au moins un moyen de sortie par lequel des utilisateurs et/ou des matériaux sortent de l'enceinte de confinement, lesdits moyen d'entrée et moyen de sortie sont déplaçables entre une position fermée et une position ouverte. Le procédé comprend les étapes de cultiver les cellules ou virus dans au moins un bioréacteur qui est positionné dans une unité de production comprise dans l'enceinte de confinement; purifier les cellules, le virus et/ou le produit viral dans une unité de purification qui est comprise dans l'enceinte de confinement et qui est reliée de manière fluïdique au bioréacteur de l'unité de production; stériliser tout matériau utilisé dans une unité de stérilisation qui est comprise dans l'enceinte de confinement et reliée de manière fluïdique à toute unité de ladite enceinte, et déplacer le moyen de sortie de la position fermée à la position ouverte de sorte que les utilisateurs et/ou les matériaux peuvent sortir de l'enceinte de confinement. Le déplacement du moyen de sortie de la position fermée à la position ouverte est commandé par un dispositif de commande de processus compris dans l'enceinte de confinement et relié audit moyen de sortie.

Le système et/ou le procédé de la présente invention fournissent un niveau élevé de confinement et assurent la prévention de la contamination de l'environnement par la cellule des cultures et/ou le virus. L'ouverture du moyen de sortie du système n'est autorisée que par le dispositif de commande de processus lorsqu'un certain nombre d'actions prédéterminées sont réalisées. Ceci fournit à l'utilisateur un outil pour contrôler l'achèvement des différentes étapes du processus. L'utilisateur peut sélectionner les actions prédéterminées et peut donc avoir un contrôle sur l'achèvement des étapes menant à la production du produit

d'intérêt et/ou l'achèvement des étapes requises pour la décontamination et/ou la stérilisation de tout matériau utilisé pendant ladite production. Le système selon l'invention peut être utilisé en chambre propre de classe C ou D tout en fournissant le niveau de biosécurité requis qui est fourni par l'enceinte de confinement elle-même.

5

Les systèmes et procédés de l'invention permettent également une production rapide de cellules et/ou de produits cellulaires utilisant un équipement beaucoup plus petit par rapport aux systèmes et procédés de l'art antérieur. Un autre avantage est de fournir des cellules et/ou une production de produits cellulaires à rendement élevé par rapport aux procédés et

10 aux systèmes de l'art antérieur, réduisant ainsi les coûts du produit final. La présente invention fournit des systèmes entièrement automatisés et intégrés moins chers, dont le coût est au moins 5 à 6 fois inférieur à celui des systèmes de configuration à grande échelle habituels. Il en résulte finalement un coût d'investissement et de production réduit, ce qui est un avantage considérable.

15

Le système de l'invention est un système intégré qui est pourvu des dispositifs nécessaires pour toutes les étapes de fabrication et de décontamination de l'air circulant et/ou des liquides et/ou des matières solides. En outre, les étapes du procédé de l'invention peuvent être exécutées de manière ultérieure dans l'enceinte de confinement et peuvent être entièrement

20 automatisées. Par conséquent, le système et le procédé de l'invention réduisent considérablement l'effort opérationnel et l'intervention du personnel.

Description des figures

25 La **figure 1** montre un mode de réalisation du système dans lequel l'enceinte de confinement comprend une unité d'inactivation.

La **figure 2** montre un mode de réalisation du système dans lequel l'enceinte de confinement est reliée à une unité de remplissage et de finition positionnée à l'extérieur de l'enceinte.

30 La **figure 3** montre un mode de réalisation du système dans lequel l'unité de production et l'unité de purification sont comprises dans une seule chambre à l'intérieur de l'enceinte.

La **figure 4** montre un mode de réalisation du système dans lequel l'enceinte de confinement est reliée à une unité d'inactivation et une unité de remplissage et finition, les deux positionnées à l'extérieur de l'enceinte.

35 La **figure 5** montre un mode de réalisation du système de l'invention dans lequel l'enceinte de confinement comprend deux unités d'inactivation.

Description détaillée de l'invention

40 La présente invention concerne un système et un procédé de production de produits biologiques. En particulier, l'invention fournit un système et un procédé pour la production de cellules, de virus ou de produits dérivés de cellules ou de virus. Lesdites cellules, virus ou produits dérivés de cellules ou de virus sont désignés ici par "produit".

Sauf indication contraire, tous les termes utilisés dans la divulgation de l'invention, y compris les termes techniques et scientifiques, ont la signification communément comprise par l'homme de l'art auquel cette invention appartient. Par le biais de plus amples renseignements, les définitions des termes sont incluses afin de mieux apprécier l'enseignement de la présente invention.

Tel qu'utilisé ici, les termes suivants ont les significations suivantes:

« Un », « une », et « le », « la », tel qu'utilisé ici, font référence à la fois aux référents singuliers et pluriels sauf si le contexte indique clairement le contraire. A titre d'exemple, « un compartiment » fait référence à un ou plus d'un compartiment.

« Environ », tel qu'utilisé ici, faisant référence à une valeur mesurable telle qu'un paramètre, une quantité, une durée temporelle, et analogue, est destinée à englober des variantes de +/- 20% ou moins, de préférence +/-10% ou moins, plus de préférence de +/-5% ou moins, encore plus préférentiellement +/-1% ou moins, et encore plus préférentiellement +/-0,1% ou moins de et à partir de la valeur spécifiée, dans la mesure où de telles variations sont appropriées pour la réalisation de l'invention divulguée. Cependant, il doit être entendu que la valeur à laquelle le modificateur « environ » fait référence est elle-même également spécifiquement divulguée.

« Comprendre », « comprenant » et « comprend » et « comprenant de », tel qu'utilisé ici, sont synonymes de « inclure », « incluant », « inclut » ou « contenir », « contenant », ou « contient » et sont des termes inclusifs ou illimités qui spécifient la présence de ce qui suit, par exemple composant et n'interdisent ou excluent pas la présence de composants, caractéristiques, éléments, membres, étapes supplémentaires, non récités, connues dans l'art ou qui y sont décrits.

La récitation de plages numériques par des points terminaux comprend tous les nombres et fractions englobés dans cette plage, ainsi que les points terminaux récités.

Dans un premier aspect, la présente invention fournit un système pour la production de cellules, de virus ou de produits dérivés de cellules ou de virus. Le système comprend une enceinte de confinement 1 ayant des parois qui définissent un espace intérieur d'enceinte et un espace extérieur d'enceinte. L'espace intérieur est configuré pour fournir un environnement aseptique pour la production manufacturière, la purification et/ou le remplissage et la finition stérile du produit. L'enceinte 1 est munie d'au moins un moyen d'entrée 7 par lequel des utilisateurs et/ou des matériaux entrent dans l'enceinte de confinement et au moins un moyen de sortie 8 par lequel des utilisateurs et/ou des matériaux sortent de l'enceinte de confinement 1 (figure 1). Le moyen d'entrée et le moyen de sortie sont déplaçables entre une position fermée dans laquelle l'espace intérieur de l'enceinte n'est pas accessible et une position ouverte dans laquelle l'enceinte intérieure est accessible aux utilisateurs et/ou aux matériaux. De préférence, l'enceinte comprend au moins un moyen d'entrée de matériau liquide et/ou au moins un moyen d'entrée de matériau solide et/ou au

moins un moyen d'entrée d'utilisateur. L'enceinte comprend également au moins un moyen de sortie de matériau liquide et/ou au moins un moyen de sortie de matériau solide et/ou au moins un moyen de sortie d'utilisateur.

- 5 L'enceinte de confinement 1 comprend au moins une unité de production 2 comprenant au moins un bioréacteur pour cultiver les cellules ou virus, ledit bioréacteur étant pourvu d'au moins une entrée et au moins une sortie; au moins une unité de purification 3 reliée de manière fluïdique à l'unité de production 2 et comprenant au moins un moyen de purification, et au moins une unité de stérilisation 5 reliée de manière fluïdique à toute unité de l'enceinte
- 10 de confinement 1.

- Les unités du système qui sont comprises dans l'enceinte de confinement 1 peuvent être séparées les unes des autres par des parois latérales. Chaque unité peut partager au moins une paroi commune avec au moins une autre unité du système. Lesdites parois communes
- 15 sont munies d'au moins une porte d'accès pour le passage des utilisateurs et/ou des matériaux. Dans un mode de réalisation préféré, toute porte d'accès et/ou tout moyen d'entrée 7 et/ou tout moyen de sortie 8 du système est pourvu(e) d'un système de sas à air qui filtre des poussières, des particules, et d'autres contaminants de l'air.

- 20 Les portes d'accès des parois communes et/ou le moyen d'entrée 7 et/ou le moyen de sortie 8 peuvent être réalisées en un matériau résistant, par exemple, en aluminium, en acier inoxydable, en fibre de verre ou tout autre matériau approprié. Les portes et/ou le moyen d'entrée 7 et/ou le moyen de sortie 8 peuvent inclure des portes de type hayon, des portes battantes ou des portes coulissantes et peuvent inclure des panneaux en verre ou en plexiglas.
- 25 Un mécanisme d'accès approprié, par exemple, un mécanisme de verrouillage et de clé, un clavier de perforation de code de passe, un lecteur de carte, une unité de lecture à transpondeur, un lecteur d'empreinte digitale, un lecteur de rétine ou tout autre mécanisme d'accès, peuvent être fournis pour déverrouiller les portes et/ou le moyen d'entrée 7 et/ou le moyen de sortie 8.

- 30 L'enceinte de confinement 1 comprend en outre au moins un dispositif de commande de processus 9 relié à au moins un moyen de sortie 8 de dans laquelle le déplacement du moyen de sortie de la position fermée à la position ouverte peut être commandé par le dispositif de commande de processus 9. Ledit dispositif de commande de processus 9 comprend au moins
- 35 un moyen d'entrée de données par lequel des informations sur la réalisation d'un nombre d'actions prédéterminées sont entrées et/ou enregistrées dans le dispositif de commande de processus 9.

- Le nombre d'actions prédéterminées comprend au moins l'une des caractéristiques suivantes:
- 40 état de la culture cellulaire et/ou virale, état de la purification du produit, état de la décontamination des déchets liquides, état de la stérilisation des matières solides, état de l'inactivation du produit, état de décontamination des gaz. L'état desdites actions comprend en cours, non commencé ou accompli. Dans un mode de réalisation préféré, l'ouverture du

moyen de sortie n'est autorisée par le dispositif de commande de processus 9 que lorsque l'état de tout le nombre d'actions prédéterminées est entré comme accompli dans le moyen d'entrée de données. Ceci est avantageux car il fournit une ouverture contrôlée du moyen de sortie assurant ainsi que toutes actions sont accomplies. Le risque de contamination de l'environnement externe par le virus et/ou la cellule cultivé(e) est donc évité.

L'état de l'action prédéterminée peut être entré manuellement ou automatiquement dans le moyen d'entrée de données du dispositif de commande de processus 9. Les différents dispositifs des unités du système peuvent être munis de capteurs qui transmettent les informations sur le nombre d'actions prédéterminées au moyen d'entrée de données. Ce transfert d'informations peut être continu ou discontinu. De préférence, le nombre d'actions prédéterminées est défini par l'utilisateur et elles sont sélectionnées en fonction du produit à être obtenu et du matériau liquide et/ou solide utilisé pour la production dudit produit.

Dans un mode de réalisation préféré, le système comprend au moins une unité de décontamination de gaz 6 reliée de manière fluidique à toute unité de l'enceinte de confinement 1, ladite unité de décontamination de gaz comprend au moins un moyen de décontamination de gaz qui est choisi parmi le groupe comprenant le peroxyde d'hydrogène, l'aérosol, des moyens de vaporisation de formaldéhyde, des moyens de vaporisation de peroxyde d'hydrogène, des moyens de vaporisation d'aérosol ou toute combinaison de ceux-ci. L'unité de décontamination de gaz 6 peut fonctionner en mode continu ou discontinu pendant tout le processus de fabrication du produit. L'unité de décontamination de gaz 6 permet la décontamination de l'air circulant et toutes les surfaces de l'enceinte et de ses différentes unités. L'unité de décontamination de gaz 6 peut être positionnée à l'intérieur ou à l'extérieur de l'enceinte de confinement 1.

Le moyen de décontamination de gaz 6 peut inclure un système CVC configuré pour fournir de l'air chaud et/ou froid à l'espace intérieur de l'enceinte 1 et/ou pour fournir un contrôle d'humidité. De préférence, ledit système CVC comprend au moins un filtre pour purifier l'air entrant dans l'espace intérieur. Par exemple, des filtres HEPA peuvent être inclus pour fournir une quantité contrôlée d'écoulement de particules au volume interne défini par l'enceinte 1.

Dans un mode de réalisation préféré, au moins une température est maintenue dans les différentes unités de l'enceinte de confinement 1. Lesdites unités de l'enceinte et de l'enceinte elle-même peuvent fonctionner à des températures similaires ou différentes. De préférence, la température de fonctionnement de l'unité de production est comprise entre 20°C et 40°C, de préférence entre 25°C et 37°C. La température de fonctionnement de l'unité de purification est comprise entre 0°C et 25°C, plus préférentiellement entre 1°C et 20°C, encore plus préférentiellement entre 2°C et 10°C, le plus préférentiellement environ 4°C. La température des deux unités est maintenue par des unités de refroidissement et/ou de réchauffement et la maintenance de la température peut être vérifiée par des capteurs.

Dans un mode de réalisation préféré, le système comprend au moins un dispositif de commande de fonction pour le contrôle des processus de culture cellulaire ou virale et/ou de purification et/ou d'inactivation et/ou de désinfection, ledit dispositif de commande de fonction peut être relié à au moins une unité de l'enceinte. Le dispositif de commande de fonction est configuré pour commander les opérations de n'importe quelle unité du système. Et peut inclure une pluralité de capteurs, un ordinateur local, un serveur local, un ordinateur distant, un serveur distant ou un réseau. Le contrôleur de fonctionnement peut être opérationnel pour contrôler tous les aspects du procédé de fabrication du produit et peut être couplé à des capteurs disposés dans le bioréacteur, pour par exemple, contrôler la température, le débit volumique et le débit de gaz dans le bioréacteur en temps réel. Le contrôleur de fonctionnement peut inclure un écran, par exemple, un moniteur d'ordinateur, une application de téléphone intelligent, une application de tablette ou un affichage analogique, qui peut être accédé par un utilisateur pour déterminer l'état de n'importe quelle unité du système. Le contrôleur de fonctionnement peut inclure une entrée, par exemple un clavier, un pavé numérique, une souris ou un écran tactile, pour permettre à un utilisateur d'entrer des paramètres de commande pour commander le fonctionnement de n'importe quelle unité du système.

Unité de production

L'unité de production 2 comprend au moins un bioréacteur et au moins un moyen d'alimentation pour alimenter ledit bioréacteur en milieu cellulaire et gaz ou mélange gazeux. L'unité de production peut comprendre en outre un réservoir comprenant un milieu cellulaire qui peut être introduit dans le bioréacteur. Le bioréacteur peut être fixé de façon permanente ou amovible à l'unité de production et peut être réutilisable ou un bioréacteur à usage unique.

Dans un mode de réalisation préféré, le bioréacteur permet une croissance cellulaire à haute densité. Cette densité est d'au moins 20 millions de cellules/ml, de préférence d'au moins 40 millions de cellules/ml, plus préférentiellement d'au moins 60 millions de cellules/ml, le plus préférentiellement d'au moins 100 millions de cellules/ml. Cette densité peut atteindre 300, 250 ou 200 millions de cellules/ml.

Dans un mode de réalisation préféré, le volume total du bioréacteur est d'au moins 1 L, de préférence d'au moins 10 L, plus préférentiellement d'au moins 30 L, encore plus préférentiellement d'au moins 40 L, le plus préférentiellement d'au moins 50 L. Le volume total du bioréacteur est au plus 2500 L, de préférence au plus 200 L, plus préférentiellement au plus 150L, encore plus préférentiellement au plus 100L, le plus préférentiellement 75L. Par volume total de bioréacteur, on fait référence au volume total de liquide qui peut être introduit dans le bioréacteur, qui sera alors rempli. Le volume total du bioréacteur et le bioréacteur lui-même selon l'invention sont plus petits comparés aux bioréacteurs classiques utilisés pour une culture à haute densité cellulaire. Ceci est avantageux en termes d'espace requis pour le système et pour la facilité d'utilisation.

Le bioréacteur peut être n'importe quel type de bioréacteur qui permet des cultures à haute densité cellulaire. Le bioréacteur peut être un bioréacteur de perfusion, un bioréacteur à ondes, un bioréacteur cylindrique, un bioréacteur de sac, un bioréacteur à lit mobile, un
5 bioréacteur à lit garni, un bioréacteur fibreux, un bioréacteur à membrane, un bioréacteur en batch ou un bioréacteur continu. Les bioréacteurs peuvent être fabriqués à partir d'un matériau approprié, par exemple en acier inoxydable, en verre ou en matière plastique. Les bioréacteurs peuvent inclure un ou plusieurs capteurs, par exemple, un capteur de température (par exemple thermocouple), un capteur de débit, un capteur de gaz, ou tout
10 autre capteur.

Le bioréacteur peut être fourni avec des supports tels que des fibres, des microfibrilles, des fibres creuses ou des microfibrilles creuses. Lesdits supports fournissent un substrat excellent pour les cellules à croître sur ceux-ci. De préférence, le bioréacteur comprend des supports,
15 de préférence des supports de microfibrilles de polyester. De préférence, les supports en microfibrilles sont biocompatibles. De préférence, ce sont des supports de polyester non tissé. Après l'inoculation par le bioréacteur avec des cellules, l'unité de culture cellulaire suit des processus préprogrammés et automatisés pour délivrer des milieux de culture au bioréacteur et/ou maintenir le pH et/ou maintenir la température. Des paramètres de croissance de culture cellulaire standard ou uniques peuvent être programmés, de telle sorte que divers types de cellules puissent être expansés et que des cellules ou des produits cellulaires puissent être récoltés de manière efficace et reproductible avec une probabilité minimale d'erreur humaine. Dans un autre mode de réalisation préféré, lesdits supports ont
20 reçu un traitement au plasma pour les rendre hydrophiles. Les cellules s'attacheront aux supports sous la forme d'un substrat de croissance 3D.

De préférence, les supports présents dans le bioréacteur fournissent une surface de croissance cellulaire d'au moins 0,5 mètres carrés (m^2), d'au moins $1m^2$, d'au moins $5m^2$, d'au moins $10m^2$, d'au moins $20m^2$, d'au moins $30m^2$, d'au moins $40m^2$, d'au moins $50m^2$, d'au moins
30 $60m^2$, d'au moins $70m^2$, d'au moins $80m^2$, d'au moins $90m^2$, d'au moins $100m^2$, d'au moins $200m^2$, d'au moins $300m^2$, d'au moins $400m^2$. Les supports fournissent une surface de croissance cellulaire d'au plus $2000m^2$, d'au plus $1000m^2$, d'au plus $800m^2$, d'au plus $600m^2$ ou toute valeur comprise entre les valeurs précitées. De préférence, la surface de croissance cellulaire fournie par les supports est d'environ $500 m^2$.

35 De préférence, dans lequel le bioréacteur est actionné en mode perfusion ou en bioréacteur de perfusion, le rapport du volume du milieu de culture introduit dans le bioréacteur et la surface de croissance cellulaire est d'au moins $0,2 ml/cm^2$, de préférence d'au moins $0,5 ml/cm^2$. Ledit rapport permet d'introduire des volumes d'environ 10L dans un bioréacteur
40 ayant une surface de croissance cellulaire d'environ $1m^2$, environ 2500L dans un bioréacteur ayant une surface de croissance cellulaire d'environ $500m^2$ et environ 10000L dans un bioréacteur ayant une surface de croissance cellulaire d'environ $2000m^2$.

Dans un mode de réalisation préféré, le bioréacteur est un bioréacteur de petite taille qui peut avoir une forme circulaire ayant un diamètre d'au moins 20 cm, de préférence d'au moins 40 cm et d'au plus 100 cm, de préférence d'au plus 75 cm, plus préférentiellement d'au plus 50 cm. Ce bioréacteur peut également être un bioréacteur rectangulaire ou carré ayant une

5 hauteur d'au moins 40 cm, de préférence d'au moins 50 cm, plus préférentiellement d'au moins 60 cm et d'au plus 110 cm, de préférence d'au plus 100 cm, plus préférentiellement d'au plus 80 cm, le plus préférentiellement d'au plus 70 cm. La largeur dudit bioréacteur rectangulaire ou carré est d'au moins 40 cm, de préférence d'au moins 50 cm, plus

10 préférentiellement d'au moins 60 cm et d'au plus 100 cm, de préférence d'au plus 90 cm, plus préférentiellement d'au plus 80 cm, le plus préférentiellement d'au plus 70 cm .

Le bioréacteur peut être gyré ou mis en mouvement, augmentant ainsi le transfert d'oxygène et assurant l'équilibre des gaz dans ledit bioréacteur. Ceci permet d'effectuer des cultures dans un bioréacteur qui est dépourvu de capteurs, fournissant ainsi une installation de

15 bioréacteur simple et moins compliquée par rapport aux bioréacteurs de l'art antérieur. En outre, l'utilisation d'un bioréacteur dépourvu de capteurs fournit une diminution considérable du risque de contamination. La mise en mouvement du bioréacteur améliore encore la récolte des cellules. En effet, la récolte de cellules à partir d'un bioréacteur contenant des supports,

20 comme des bioréacteurs à fibres ou à microfibres, a été difficile à réaliser. Typiquement, les cellules sont collantes et s'attachent aux supports ou à d'autres cellules et forment des grappes ou groupes. La mise en mouvement du bioréacteur force les cellules à libérer, assurant ainsi une efficacité accrue de récolte cellulaire à des viabilités cellulaires élevées sans

25 l'utilisation d'additifs chimiques ou enzymatiques de libération. Le bioréacteur peut avoir un corps extérieur rigide ou non rigide. Le corps extérieur rigide permet au boîtier du bioréacteur de se plier en provoquant un mouvement de microfibre. Ce mouvement améliore la libération de cellules qui sont attachées au côté de la matrice de bioréacteur.

De préférence, le bioréacteur est pourvu d'au moins une entrée pour l'introduction de gaz et/ou de milieu de culture et au moins une sortie pour la collecte du milieu contenu dans le

30 bioréacteur. Au moins un tuyau d'entrée est prévu pour relier le bioréacteur de manière fluide, par son entrée, à un réservoir de milieu de culture et/ou à une source gazeuse. Au moins un tuyau de sortie est prévu pour relier le bioréacteur de manière fluide, par sa sortie, à l'unité de purification ou à tout dispositif de ladite unité. Le bioréacteur peut être muni d'au moins un filtre interne.

35 De préférence, le milieu de culture est introduit dans le bioréacteur en utilisant au moins une pompe. De préférence, le milieu est préchauffé à une température comprise entre 25°C et 37°C et mélangé avant le transfert au bioréacteur. Cela garantit que les cellules ne perçoivent pas un choc de froid lorsqu'elles sont mises en contact avec un nouveau milieu (ce qui affecterait négativement leur croissance) ainsi qu'assurer que tous les nutriments dans le

40 milieu sont mélangés et présents dans les quantités requises. Le milieu peut être un liquide comprenant un mélange bien défini de sels, d'acides aminés, de vitamines et d'un ou plusieurs facteurs de croissance des protéines.

Un gaz tel que de l'oxygène pur ou un mélange gazeux comprenant de l'oxygène est également fourni par l'entrée du bioréacteur. L'oxygène est une condition essentielle pour la croissance normale des cellules de mammifères. De préférence, ledit gaz ou mélange gazeux est fourni sous pression. Dans un mode de réalisation, les cellules seront exposées à des concentrations d'oxygène dissous de 300 μM ou moins (pression partielle de 160 mmHg), de préférence moins de 200 μM , le plus préférentiellement entre 20 et 150 μM .

Dans un mode de réalisation préféré, le mélange de gaz ou gazeux et le milieu de culture seront mélangés avant d'être fournis au bioréacteur. Par conséquent, le mélange de gaz ou le mélange gazeux et le milieu de culture sont fournis à travers une ligne d'alimentation. Cela donne l'avantage qu'un milieu cellulaire avec une concentration optimale en oxygène est fourni directement aux cellules. Dans un autre mode de réalisation préféré, ledit mélange de gaz ou gazeux est choisi parmi l'air ou l'oxygène. De préférence, de l'air est utilisé. L'air doit être considéré comme un mélange gazeux comprenant environ 78% d'azote, 21% d'oxygène et d'argon et de dioxyde de carbone. La fourniture d'air à la place de l'oxygène pur ou des atmosphères enrichies en oxygène a pour avantage que le système employant le procédé peut être omis de fournir des unités d'oxygène fortement concentré, ce qui autrement peut impliquer un risque d'incendie ou d'explosion.

La faible solubilité de l'oxygène en milieu aqueux (tel qu'un milieu de culture cellulaire) par rapport à son taux de consommation fait que son débit d'alimentation est le facteur limitant pour la croissance cellulaire. Généralement, le taux de transfert d'oxygène dans un fermenteur ou bioréacteur est décrit par:

$$\text{OTR} = \text{KLa} (\text{C}_{\text{gaz}} - \text{C}_{\text{liq}}),$$

Dans lequel OTR = taux de transfert d'oxygène en $\mu\text{mol O}_2 \text{ l}^{-1}\text{h}^{-1}$;

KLa = est le coefficient de transfert d'oxygène en h^{-1} ;

C_{gaz} = concentration de phase gazeuse O_2 (équilibre) en μM ;

C_{liq} = concentration de phase liquide O_2 en μM

De préférence, le coefficient de transfert d'oxygène (KLa) dans le présent procédé est d'au moins 20 h^{-1} , de préférence d'au moins 30 h^{-1} , plus préférentiellement d'au moins 35 h^{-1} . Ledit coefficient de transfert d'oxygène est d'au plus 100 h^{-1} , de préférence d'au plus 50 h^{-1} , plus préférentiellement d'au plus 40 h^{-1} .

Un coefficient de transfert d'oxygène élevé et donc aussi un OTR élevé auront une influence positive sur la croissance/santé des cellules et donc sur le rendement du produit final souhaité. Les inventeurs de la méthode actuelle ont trouvé qu'un coefficient de transfert d'oxygène tel que défini ci-dessus est particulièrement bénéfique en termes de rendement du produit, même en utilisant une quantité relativement petite de culture de départ de cellule.

Unité de purification

L'unité de purification 3 peut être séparée de et de préférence partage une paroi commune avec l'unité de production. Cette paroi commune comprend de préférence au moins une porte à travers laquelle les utilisateurs et/ou le matériau peuvent passer. L'unité de purification peut également être positionnée dans la même salle 2 que l'unité de purification (figure 3). Dans
5 cette configuration, une chambre unique comprend un premier espace ou banc de travail qui est l'unité de production et un deuxième espace ou banc de travail qui est l'unité de purification.

L'unité de purification 3 comprend au moins un moyen de purification qui est pourvu d'une
10 entrée et d'une sortie. L'entrée est reliée de manière fluïdique à la sortie du bioréacteur. Ledit moyen de purification est choisi parmi le groupe comprenant un dispositif de filtration, un dispositif d'ultrafiltration, un dispositif de diafiltration, un dispositif de réglage du pH, un dispositif de centrifugation, un dispositif de lavage, une colonne de chromatographie, une membrane de chromatographie, un dispositif de récolte, un dispositif de dialyse, un dispositif
15 de concentration ou toute combinaison de ceux-ci. Chacun desdits dispositifs est pourvu d'au moins une entrée et une sortie permettant de connecter le dispositif à tout autre dispositif de la même unité ou d'une unité différente du système.

De préférence, le moyen de filtrage comprend un filtre qui retiendra sélectivement les
20 molécules sur la base de leur masse en Dalton par exemple. Le moyen de filtration peut comprendre des filtres creux de virus qui peuvent être utilisés pour filtrer et éliminer les particules virales de la solution sortant du bioréacteur.

La colonne de chromatographie peut être une chromatographie d'affinité, une
25 chromatographie d'échange ionique (par exemple un anion ou un cation), une chromatographie d'interaction hydrophobe, une chromatographie d'exclusion de taille (SEC), une chromatographie d'immuno-affinité qui est une colonne garnie d'une résine d'affinité telle qu'une résine anti-IgM, une protéine A, une protéine G, ou une résine anti-IgG. La taille de la colonne de chromatographie peut varier en fonction du type de produit à purifier et/ou du
30 volume de la solution à partir de laquelle ledit produit doit être purifié. De préférence, le dispositif de purification est relié de manière fluïdique à au moins une source de solution d'élution pour éluer et récupérer la molécule d'intérêt.

Dans un mode de réalisation préféré, le bioréacteur et/ou l'unité de purification et/ou tout
35 dispositif de ledites unités est relié de manière fluïdique à un conteneur de déchets liquides qui peut être positionné à l'intérieur ou à l'extérieur de l'enceinte de confinement. Toute autre unité ou tout dispositif de l'enceinte peut également être relié de manière fluïdique au conteneur de déchets liquides. Des connexions et dispositifs nécessaires sont prévus pour diriger les déchets liquides du bioréacteur et/ou tout dispositif du système vers le conteneur
40 de déchets.

Dans un mode de réalisation préféré, le système comprend au moins un moyen de décontamination des déchets qui est positionné à l'intérieur de l'enceinte de confinement 1

pour la décontamination de tout déchet liquide, ledit moyen de décontamination des déchets est positionné en amont et/ou en aval du conteneur de déchets liquides. Le moyen de décontamination des déchets peut être un dispositif de chauffage qui chauffe les déchets liquides à une température suffisante pour l'inactivation de tous les virus et/ou cellules présents dans lesdits déchets liquides. Ceci est avantageux car il garantit que tout déchet liquide sortant de l'enceinte de confinement est décontaminé et exempt de tout virus et/ou cellules actifs. La contamination de l'environnement externe de l'enceinte est ainsi évitée et un confinement efficace pendant la production du produit est fourni.

10 Unité d'inactivation

Dans un mode de réalisation préféré, l'unité d'inactivation 4 contient au moins un moyen d'inactivation du virus; ladite unité d'inactivation peut être connectée à n'importe quelle unité de l'enceinte de confinement 1. Le moyen d'inactivation est choisi parmi le groupe comprenant le formaldéhyde, au moins un détergent, au moins un acide ou toute combinaison de ceux-ci.

L'unité d'inactivation 4 peut être positionnée à l'intérieur ou à l'extérieur de l'enceinte de confinement 1 (figure 4). Lorsqu'elle est positionnée à l'intérieur de l'enceinte, l'unité d'inactivation est de préférence séparée de et partage une paroi commune avec l'unité de production et/ou l'unité de purification et/ou la pièce comprenant l'unité de production et l'unité de purification. Ladite paroi commune comprend de préférence au moins une porte par laquelle les utilisateurs et/ou le matériel peuvent passer.

Dans un mode de réalisation préféré, la solution obtenue à partir du dispositif de purification est complétée par une quantité de moyens d'inactivation, de préférence du formaldéhyde, qui est suffisante pour inactiver les cellules et/ou virus présents dans ladite solution. Le formaldéhyde est de préférence utilisé en tant que solution de 37% en poids et est ajouté à la solution obtenue à partir du dispositif de purification telle que la concentration en formaldéhyde dans ladite solution est d'au moins 0,005%, de préférence au moins 0,01%, plus préférentiellement d'au moins 0,02%, le plus préférentiellement 0,03%, et au plus 0,1%, de préférence au plus 0,08%, plus préférentiellement au plus 0,06%. L'inactivation est effectuée de préférence à une température constante qui est au moins 30°C, de préférence au moins 35°C, plus préférentiellement environ 37°C.

Dans un mode de réalisation préféré, avant l'inactivation, une filtration de la solution obtenue à partir de l'unité de purification est effectuée. Un filtre ayant une taille de pores d'au moins 0,1 mm, de préférence d'au moins 0,2 mm et au plus 1 mm, de préférence au plus 0,8 mm est utilisé. La filtration permet l'élimination des cellules ou des virus agrégats, exposant ainsi mieux les cellules et/ou virus au formaldéhyde.

La solution inactivée est ensuite transférée à une unité de remplissage et de finition 10 (figure 2) qui peut être positionnée à l'intérieur de l'unité d'inactivation. Ladite unité de remplissage

et de finition 10 peut également être positionnée à l'extérieur de l'enceinte de confinement 1 du système.

5 L'unité de remplissage et de finition 10 peut être séparée de l'unité d'inactivation et partager une paroi commune avec celle-ci. Ladite paroi commune comprend de préférence une porte. Dans l'unité de remplissage et de finition, la solution inactivée subit toute ou toute combinaison des étapes suivantes: concentration, stérilisation pour l'emballage. L'homme de l'art reconnaît que l'unité de remplissage et de finition comprend des moyens aptes à effectuer une des étapes mentionnées. Lesdits moyens comprennent des flacons, des bouteilles, des seringues, des pompes, du matériel de lyophilisation, équipement capsule/bouchon, équipement d'emballage/conditionnement finale et tout autre matériel d'emballage ou une combinaison de ceux-ci.

15 Le système peut comprendre plus d'une unité d'inactivation avec le fonctionnement intermittent. Cela permet l'initiation d'une seconde culture cellulaire ou virale tandis que la première solution obtenue à partir d'une première culture est inactivée. Par exemple, en se référant à la figure 5, une première culture cellulaire ou virale est initiée dans l'unité de production 2, la solution de culture est ensuite purifiée dans l'unité de purification 3, la solution purifiée est inactivée dans une première unité d'inactivation 4. Tandis que le processus d'inactivation soit en cours, un deuxième cycle de culture cellulaire ou virale est initié dans l'unité de production 2, la seconde solution de culture est ensuite purifiée dans l'unité de purification 3 et inactivée dans une seconde unité d'inactivation 4'. Tandis que la deuxième solution purifiée est inactivée dans la seconde unité d'inactivation 4', la première unité d'inactivation 4 est stérilisée et prête pour l'inactivation d'une solution dérivée d'une troisième culture cellulaire ou virale. Ceci est avantageux car il optimise l'utilisation du système, et conduit à la production de taux élevés en un temps court par rapport aux systèmes de l'art antérieur.

Unité de stérilisation

30 L'unité de stérilisation 5 comprend au moins un autoclave pour la stérilisation d'un quelconque matériau solide utilisé au cours de la fabrication du produit. Ledit matériau solide comprend des bouteilles, flacons et pipettes.

35 Le moyen de stérilisation peut comprendre au moins un moyen de mesure de poids pour mesurer le poids du matériau solide stérilisé. Dans un mode de réalisation préféré, l'état de stérilisation solide mentionné ci-dessus comprend un poids prédéterminé de matériau solide qui doit être stérilisé.

40 Dans un second aspect, l'invention fournit un procédé pour la production de cellules, des virus ou des produits dérivés de virus ou cellules dans une enceinte de confinement 1 qui est munie d'au moins un moyen d'entrée 7 par lequel les utilisateurs et/ou des matériaux entrent dans l'enceinte de confinement et au moins un moyen de sortie 8 par lequel les utilisateurs et/ou des matériaux sortent de l'enceinte de confinement 1, ledit moyen d'entrée et moyen de sortie

sont mobiles entre une position fermée et une position ouverte, le procédé comprend les étapes suivantes:

- la culture des cellules ou des virus dans au moins un bioréacteur qui est positionné dans une unité de production 2 comprise dans l'enceinte de confinement 1,
- 5 - la purification de cellules, virus et/ou du produit de virus dans une unité de purification 3, qui est comprise dans l'enceinte de confinement 1 et est reliée de manière fluide avec le bioréacteur de l'unité de production 2,
- la stérilisation de tout matériau utilisé dans une unité de stérilisation 5 qui est comprise dans l'enceinte de confinement 1 et reliée de manière fluide à toute unité de ladite enceinte 1,
- 10 et
- le déplacement du moyen de sortie 8 de la position fermée à la position ouverte de telle sorte que les utilisateurs et/ou des matériaux peuvent sortir de l'enceinte de confinement 1, caractérisé en ce que le mouvement du moyen de sortie 8 de la position fermée à la position ouverte est commandée par un dispositif de commande de processus 9 compris dans
- 15 l'enceinte de confinement 1 et connecté audit moyen de sortie 8. Le bioréacteur et les différentes unités du procédé sont de préférence comme décrits ci-dessus.

Dans un mode de réalisation préféré, le procédé comprend en outre l'étape d'entrer des données relatives à l'achèvement d'un nombre prédéterminé d'actions dans un dispositif

20 d'entrée de données compris dans le dispositif de commande de processus 9 pour déplacer ledit moyen de sortie de la position fermée à la position ouverte. Le moyen de sortie est seulement déplacé de la position fermée à la position ouverte uniquement lorsque des données indiquant que toutes les actions prédéterminées sont dans un état rempli. Les actions et leur état sont tels que décrits ci-dessus. Les données relatives à l'état des actions prédéterminées

25 peuvent être entrées automatiquement ou manuellement dans le dispositif d'entrée de données du dispositif de commande de processus 9.

Dans un mode de réalisation préféré, le procédé comprend l'étape d'inactiver les cellules et/ou le virus dans une unité d'inactivation virale 4 qui peut être reliée à l'enceinte de confinement

30 1. L'unité d'inactivation comprend au moins un moyen d'inactivation. L'unité d'inactivation et le moyen d'inactivation sont tels que décrits ci-dessus.

Dans un mode de réalisation préféré, le procédé comprend l'étape de décontaminer l'enceinte de confinement 1 et/ou au moins une unité de ladite enceinte par une unité de

35 décontamination de gaz 6 qui est reliée de manière fluide à l'enceinte et/ou toute unité de ladite enceinte 1. L'unité de décontamination de gaz est telle que décrite ci-dessus.

Dans un mode de réalisation préféré, le procédé comprend l'étape de décontaminer tous déchets liquides à l'intérieur de l'enceinte de confinement 1 avant de diriger lesdits déchets

40 liquides vers un conteneur de déchets liquides. La décontamination des déchets liquides est exécutée par au moins un moyen de décontamination des déchets. Le conteneur de déchets liquides et le moyen de décontamination des déchets sont tels que décrits ci-dessus. Le conteneur de déchets liquides est relié de manière fluide à tout dispositif et/ou toute unité

du système. Les déchets liquides peuvent être dirigés vers le conteneur de déchets liquides en mode continu ou discontinu.

5 De préférence, le procédé selon l'invention est réalisé dans un système selon l'une quelconque mode de réalisation de l'invention. De préférence, le cas échéant, tous modes de réalisation du système s'appliquent au procédé et vice-versa.

10 L'homme du métier appréciera que les tubes et/ou la pompe nécessaire(s) peuvent être prévus à l'intérieur du système pour réaliser la connexion fluidique entre les différentes unités et/ou les dispositifs différents. En outre, le système peut être pourvu d'une pluralité de valves de commutation ou commutateurs utilisées pour acheminer les fluides entre lesdites différentes unités et/ou dispositifs. En plus, un programme de logiciel pour faire fonctionner le système et le procédé selon un mode de réalisation de l'invention peut être fourni.

15 Il est supposé que la présente invention ne se limite pas à une quelconque forme de réalisation décrite précédemment et que certaines modifications peuvent être ajoutées à l'exemple présenté sans réévaluation des revendications annexées.

Revendications

1. Un système pour la production de cellules, virus ou de produits dérivés de cellules ou virus, comprenant une enceinte de confinement (1) munie d'au moins un moyen d'entrée (7) par lequel des utilisateurs et/ou des matériaux entrent dans l'enceinte de confinement et d'au moins un moyen de sortie (8) par lequel des utilisateurs et/ou des matériaux sortent de l'enceinte de confinement (1), ledit moyen d'entrée et moyen de sortie sont mobiles entre une position fermée et une position ouverte, l'enceinte de confinement (1) comprend:
 - au moins une unité de production (2) comprenant au moins un bioréacteur pour la culture des cellules ou virus, ledit bioréacteur est pourvu d'au moins une entrée et au moins une sortie,
 - au moins une unité de purification (3) reliée de manière fluidique à l'unité de production (2) et comprenant au moins un moyen de purification, ledit système comprenant en outre au moins une unité d'inactivation (4) contenant au moins un moyen d'inactivation de virus, et/ou au moins une unité de décontamination de gaz (6), positionnée à l'intérieur ou à l'extérieur de l'enceinte de confinement (1),caractérisé en ce que l'enceinte de confinement (1) comprend au moins un dispositif de commande de processus (9) relié à l'au moins un moyen de sortie (8) dans lequel le mouvement du moyen de sortie de la position fermée à la position ouverte peut être commandé par le dispositif de commande de processus (9).
2. Le système selon la revendication 1, dans lequel ladite unité d'inactivation peut être connectée à toute unité de l'enceinte de confinement (1).
3. Le système selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, dans lequel le moyen d'inactivation est choisi parmi le groupe comprenant le formaldéhyde, au moins un détergent, au moins un acide ou toute combinaison de ceux - ci.
4. Le système selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le dispositif de commande de processus (9) comprend au moins un moyen d'entrée de données par lequel des informations sur l'achèvement d'un nombre d'actions prédéterminées sont entrées et/ou enregistrées dans le dispositif de commande de processus.
5. Le système selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel l'unité de stérilisation (5) comprend au moins un autoclave pour la stérilisation de matériaux solides.
6. Le système selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel l'une unité de décontamination de gaz (6) est reliée à toute unité de l'enceinte de confinement (1), ladite unité de décontamination de gaz comprend au moins un moyen de décontamination de gaz qui est choisi parmi le groupe comprenant du peroxyde d'hydrogène, l'aérosol, des moyens de vaporisation de formaldéhyde, des moyens de vaporisation de peroxyde d'hydrogène, des moyens de vaporisation d'aérosol ou toute combinaison de ceux-ci.
7. Le système selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel le bioréacteur et/ou l'unité de purification est reliée de manière fluidique à un conteneur de déchets liquides.

8. Le système selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel le conteneur de déchets liquides est positionné à l'intérieur de l'enceinte de confinement.
9. Le système selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel conteneur de déchets liquides est positionné à l'extérieur de l'enceinte de confinement.
- 5 10. Le système selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, comprenant en outre au moins un moyen de décontamination des déchets contenu dans l'enceinte de confinement (1) pour la décontamination de tous les déchets liquides, ledit moyen de décontamination des déchets est positionné en amont et/ou en aval du conteneur de déchets liquides.
- 10 11. Le système selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans lequel au moins une température est maintenue dans les différentes unités de l'enceinte de confinement (1).
12. Le système selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans lequel le moyen de purification est muni d'une entrée qui est reliée de manière fluïdique à la sortie du bioréacteur et est choisi parmi le groupe comprenant un dispositif d'ultrafiltration, un dispositif de diafiltration, un dispositif de centrifugation, un dispositif de lavage, une colonne de chromatographie ou une combinaison quelconque de ceux-ci.
- 15 13. Le système selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, comprenant au moins un dispositif de commande de fonction pour le contrôle de la culture cellulaire ou virale et/ou la purification et/ou l'inactivation et/ou les processus de désinfection, ledit dispositif de commande de fonction peut être connecté à au moins une unité de l'enceinte.
- 20 14. Un procédé pour la production de cellules, virus ou des produits dérivés de cellules ou virus dans une enceinte de confinement (1) qui est munie d'au moins un moyen d'entrée (7) par lequel des utilisateurs et/ou des matériaux entrent dans l'enceinte de confinement et au moins un moyen de sortie (8) par lequel des utilisateurs et/ou des matériaux sortent de l'enceinte de confinement (1), ledit moyen d'entrée et moyen de sortie sont mobiles entre une position fermée et une position ouverte, le procédé comprend les étapes suivantes:
- 30 - la culture des cellules ou virus dans au moins un bioréacteur qui est positionné dans une unité de production (2) comprise dans l'enceinte de confinement (1),
- la purification de cellules, virus et/ou du produit de virus dans une unité de purification (3) qui est comprise dans l'enceinte de confinement (1) et est reliée de manière fluïdique au bioréacteur de l'unité de production (2),
- 35 - la décontamination de l'enceinte de confinement (1) et/ou l'inactivation des cellules, virus et/ou du produit de virus et
- le déplacement du moyen de sortie (8) de la position fermée à la position ouverte de telle sorte que les utilisateurs et/ou les matériaux peuvent sortir de l'enceinte de confinement (1),
- 40 caractérisé en ce que le mouvement du moyen de sortie (8) est commandé par un dispositif de commande de processus (9) compris dans l'enceinte de confinement (1) et connecté audit moyen de sortie (8).

15. Le procédé selon la revendication 14, dans lequel ladite inactivation se produit dans une unité d'inactivation de virus (4) qui peut être reliée à l'enceinte de confinement (1).
- 5 16. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 15, comprenant en outre l'étape d'entrer des données relatives à l'achèvement d'un nombre prédéterminé d'actions dans un dispositif d'entrée de données du dispositif de commande de processus pour déplacer ledit moyen de sortie de la position fermée à la position ouverte .
- 10 17. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 16, dans lequel les données relatives à l'achèvement des différentes étapes du procédé sont automatiquement ou manuellement entrées dans le dispositif d'entrée de données du dispositif de commande de processus (9).
- 15 18. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 17, dans lequel ladite décontamination se produit par une unité de décontamination de gaz (6) qui est reliée de manière fluidique à l'enceinte et/ou toute unité d' ladite enceinte (1).
- 20 19. Le procédé selon l'une quelconque des revendications 14 à 18, comprenant en outre l'étape de décontaminer tous déchets liquides à l'intérieur de l'enceinte de confinement (1) avant de diriger lesdits déchets liquides à un conteneur de déchets liquides.

19

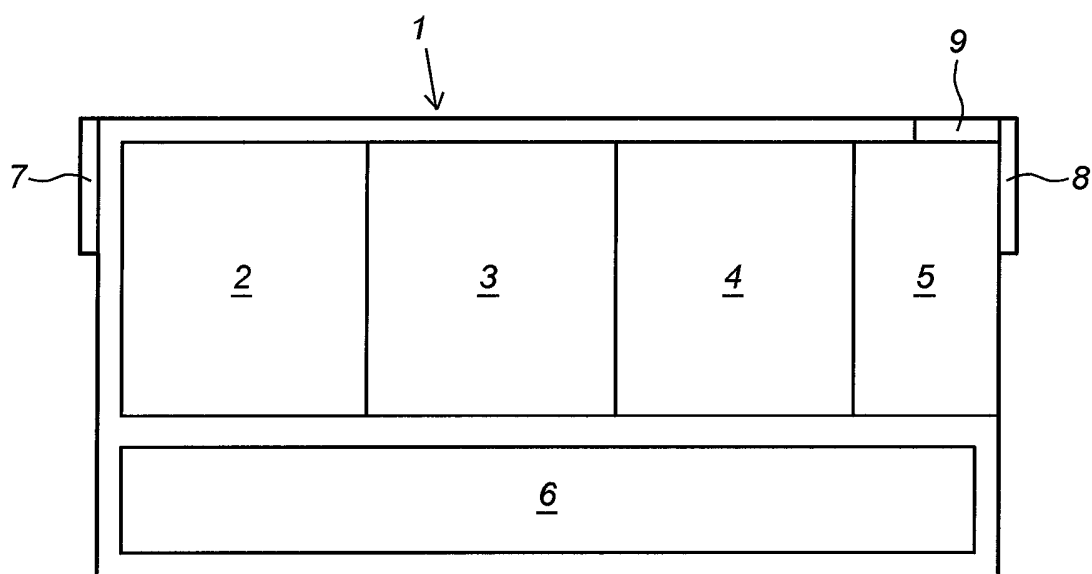


Fig. 1

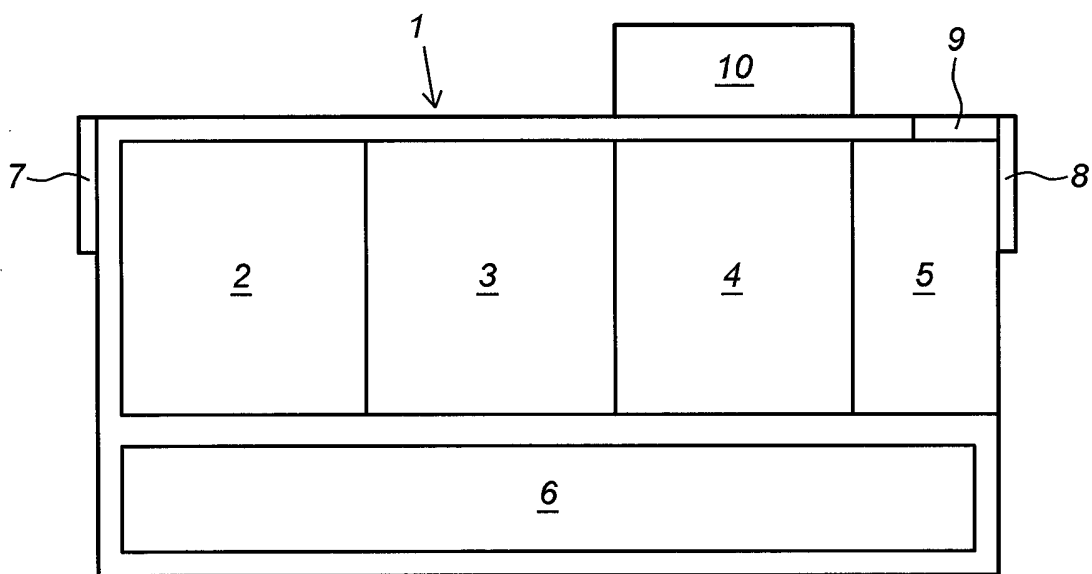
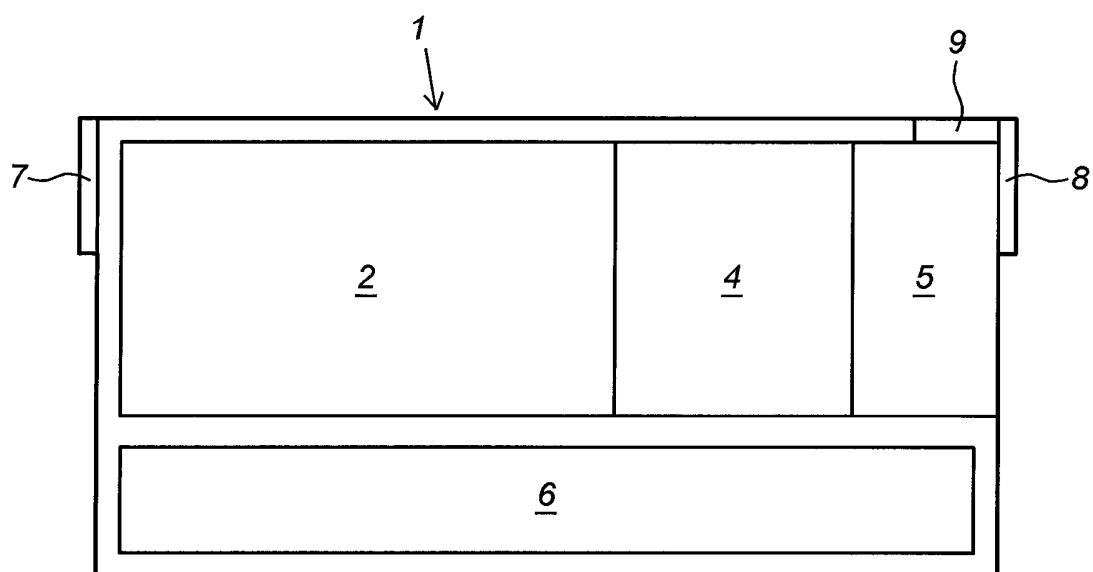
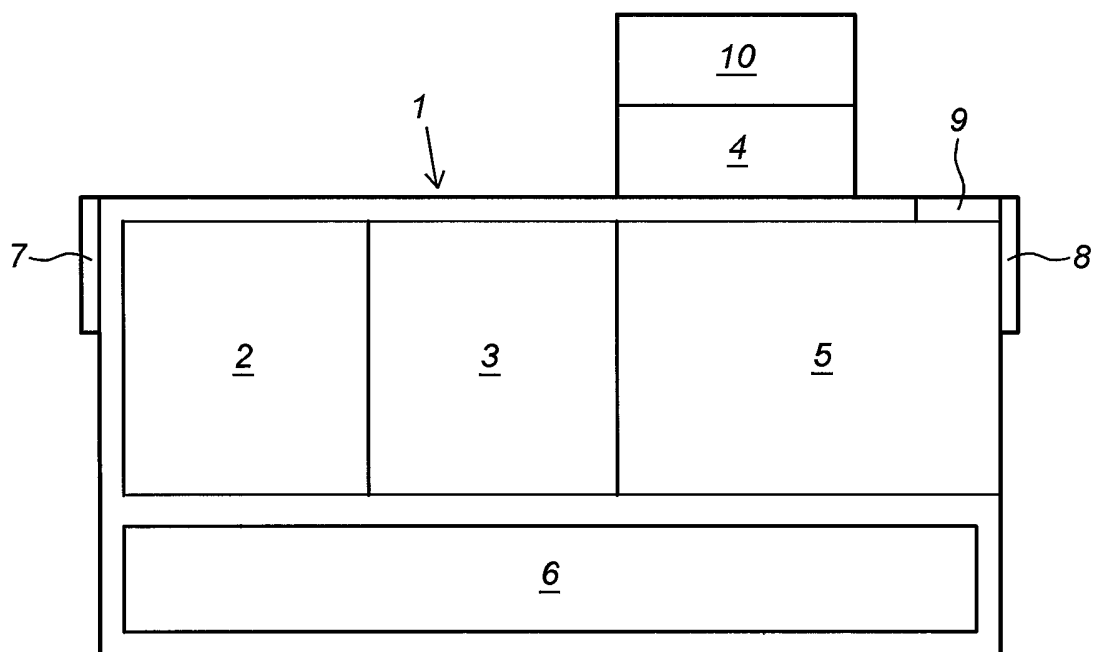


Fig. 2

20

*Fig. 3**Fig. 4*

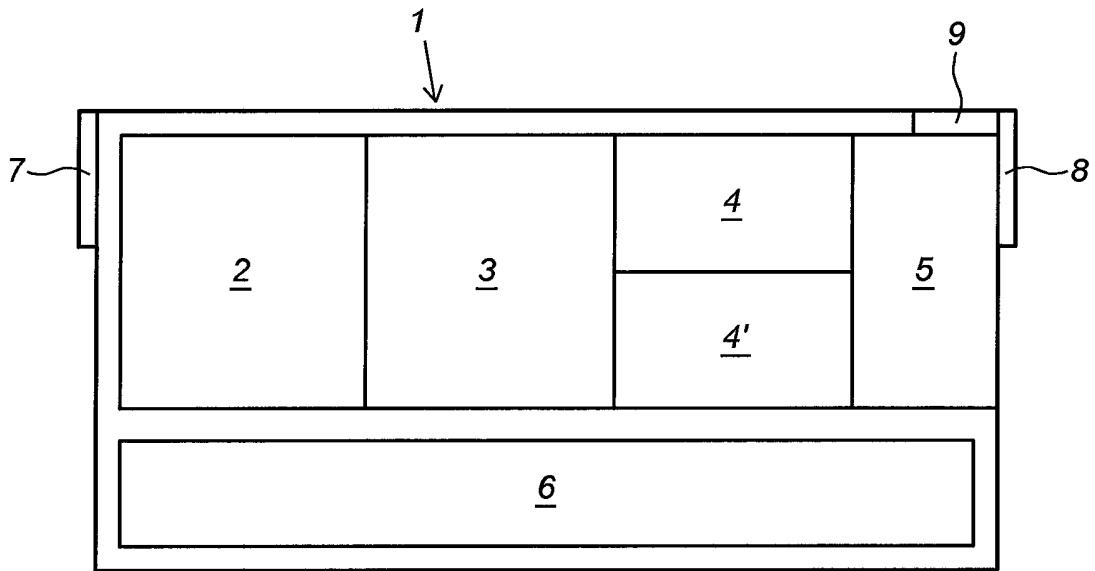


Fig. 5

Production confinée de cellules et/ou des produits de cellules**Abrégé**

5

L'invention fournit un procédé et un système pour la production de virus ou produits dérivés de virus. Le système comprend une enceinte de confinement munie d'un seul moyen d'entrée et un seul moyen de sortie qui sont mobiles entre une position fermée et une position ouverte. L'enceinte de confinement comprend au moins une unité de production comprenant au moins un bioréacteur pour la culture du virus, ledit bioréacteur est pourvu d'au moins une entrée et au moins une sortie; au moins une unité de purification reliée de manière fluïdique à l'unité de production et comprenant au moins un moyen de purification ayant au moins une entrée et au moins une sortie; au moins un moyen de désinfection relié de manière fluïdique à l'unité de production et/ou l'unité de purification. L'enceinte de confinement comprend au moins un dispositif de commande de processus relié au moyen de sortie. Le mouvement du moyen de sortie de la position fermée à la position ouverte peut être commandé par ledit dispositif de commande de processus.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL ETABLI EN VERTU DE L'ARTICLE 21 § 9 DE LA LOI BELGE SUR LES BREVETS D'INVENTION DU 28 MARS 1984

IDENTIFICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE	REFERENCE DU DEPOSANT OU DU MANDATAIRE UCEL-008-BE
Demande nationale belge n° 201605838	Date du dépôt 08-11-2016
	Date de priorité revendiquée
Déposant (Nom) UNIVERCELLS SA	
Date de la requête d'une recherche de type international 11-02-2017	Numéro attribué par l'administration chargée de la recherche internationale à la requête d'une recherche de type international SN68383
I. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE (en cas de plusieurs symboles de la classification, les indiquer tous) Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB <div style="text-align: center;">C12M1/12;B01L1/04</div>	
II. DOMAINES RECHERCHES	
Documentation minimale consultée	
Système de classification	Symboles de la classification
IPC	C12M;B01L;F24F;E04H
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents font partie des domaines consultés	
III. <input type="checkbox"/> IT A ETE ESTIME QUE CERTAINES REVENDEICATIONS NE POUVAIENT FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE (Observations sur la feuille supplémentaire)	
IV. <input type="checkbox"/> ABSENCE D'UNITE DE L'INVENTION ET/OU CONSTATATION RELATIVE A L'ETENDUE DE LA RECHERCHE (Observations sur la feuille supplémentaire)	

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL

Demande de recherche No

BE 201605838

<p>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C12M1/12 B01L1/04 ADD.</p>		
<p>Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB</p>		
<p>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</p>		
<p>Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C12M B01L F24F E04H</p>		
<p>Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche</p>		
<p>Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal</p>		
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</p>		
<p>Catégorie *</p>	<p>Documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents</p>	<p>no. des revendications visées</p>
X	<p>JP 2006 223207 A (SANYO ELECTRIC CO; SANYO ELECTRIC BIOMED CO LTD) 31 août 2006 (2006-08-31)</p>	<p>1,2,4,5, 11-18</p>
Y	<p>* alinéas [0007], [0044], [0045] * * alinéa [0049] - alinéa [0054] * * alinéa [0057] - alinéa [0058] * * alinéa [0061] - alinéa [0067] * * alinéas [0071], [0076], [0129] * * figures 1,2 *</p>	<p>3,6-10, 19</p>
Y	<p>----- US 2005/193643 A1 (PETTUS DARYL O [NZ]) 8 septembre 2005 (2005-09-08) * alinéa [0085] - alinéa [0092]; figures 1-7 *</p> <p>-----</p>	<p>3,6-10, 19</p>
	<p>-/--</p>	
<p><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</p>		
<p><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</p>		
<p>* Catégories spéciales de documents cités:</p>		
<p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p>		<p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p>
<p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date</p>		
<p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p>		
<p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p>		
<p>"P" document publié avant la date de dépôt, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p>		
<p>Date à laquelle la recherche de type international a été effectivement achevée</p> <p style="text-align: center;">28 juin 2017</p>		<p>Date d'expédition du rapport de recherche de type international</p>
<p>Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale</p> <p style="text-align: center;">Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016</p>		<p>Fonctionnaire autorisé</p> <p style="text-align: center;">Cubas Alcaraz, Jose</p>

1

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL

Demande de recherche No

BE 201605838

C.(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	JP 2005 013094 A (OLYMPUS CORP) 20 janvier 2005 (2005-01-20) * alinéas [0007], [0023], [0034] * * alinéa [0041] - alinéa [0043] * * pages 1,2 *	1-19
A	----- WO 2014/049151 A1 (PROMETHERA BIOSCIENCES [BE]) 3 avril 2014 (2014-04-03) * revendications 1-10; figures 1,2 * -----	1-19

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande de recherche n.

BE 201605838

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication	
JP 2006223207	A	31-08-2006	JP 4632806 B2 JP 2006223207 A	23-02-2011 31-08-2006
US 2005193643	A1	08-09-2005	AU 2003234368 A1 US 2005193643 A1 WO 03095765 A1	11-11-2003 08-09-2005 20-11-2003
JP 2005013094	A	20-01-2005	JP 4354221 B2 JP 2005013094 A	28-10-2009 20-01-2005
WO 2014049151	A1	03-04-2014	EP 2900362 A1 US 2015307829 A1 WO 2014049151 A1	05-08-2015 29-10-2015 03-04-2014



OPINION ÉCRITE

Dossier N° SN68383	Date du dépôt (jour/mois/année) 08.11.2016	Date de priorité (jour/mois/année)	Demande n° BE201605838
Classification internationale des brevets (CIB) INV. C12M1/12 B01L1/04			
Déposant UNIVERCELLS SA			

La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- Cadre n° I Base de l'opinion
- Cadre n° II Priorité
- Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention
- Cadre n° V Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle: citations et explications à l'appui de cette déclaration
- Cadre n° VI Certains documents cités
- Cadre n° VII Irrégularités dans la demande
- Cadre n° VIII Observations relatives à la demande

Formulaire BE237A (feuille de couverture) (Janvier 2007)	Examineur Cubas Alcaraz, Jose
--	----------------------------------

OPINION ÉCRITE

Demande n°
BE201605838

Cadre n° I Base de l'opinion

1. Cette opinion a été établie sur la base des revendications déposées avant le commencement de la recherche.
2. En ce qui concerne **la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande, le cas échéant, cette opinion a été effectuée sur la base des éléments suivants :
 - a. Nature de l'élément :
 - un listage de la ou des séquences
 - un ou des tableaux relatifs au listage de la ou des séquences
 - b. Type de support :
 - sur papier
 - sous forme électronique
 - c. Moment du dépôt ou de la remise :
 - contenu(s) dans la demande telle que déposée
 - déposé(s) avec la demande, sous forme électronique
 - remis ultérieurement
3. De plus, lorsque plus d'une version ou d'une copie d'un listage des séquences ou d'un ou plusieurs tableaux y relatifs a été déposée, les déclarations requises selon lesquelles les informations fournies ultérieurement ou au titre de copies supplémentaires sont identiques à celles initialement fournies et ne vont pas au-delà de la divulgation faite dans la demande internationale telle que déposée initialement, selon le cas, ont été remises.
4. Commentaires complémentaires :

OPINION ÉCRITE

Demande n°
BE201605838

Cadre n° V Opinion motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications	3, 5-10, 19
	Non : Revendications	1, 2, 4, 11-18
Activité inventive	Oui : Revendications	
	Non : Revendications	1-19
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications	1-19
	Non : Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Ad point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle ; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1, Il est fait référence aux documents suivants :

- D1 JP 2006 223207 A (SANYO ELECTRIC CO; SANYO ELECTRIC BIOMED CO LTD) 31 août 2006 (2006-08-31)
- D2 US 2005/193643 A1 (PETTUS DARYL O [NZ]) 8 septembre 2005 (2005-09-08)

2. La présente demande ne remplit pas les conditions de brevetabilité, l'objet des revendications 1 et 14 n'étant pas nouveau.

D1 divulgue (alinéas [0007], [0044], [0045]; alinéa [0049] - alinéa [0054]; alinéa [0057] - alinéa [0058]; alinéa [0061] - alinéa [0067]; alinéas [0071], [0076], [0129]; figures 1,2) un système pour la production de cellules ou de produits dérivés de cellules, comprenant une enceinte de confinement (6,7,) munie d'un moyen d'entrée (37) et d'un moyen de sortie (38, 39), lesdits moyen d'entrée et moyen de sortie sont mobiles entre une position fermée et une position ouverte.

L'enceinte de confinement comprend aussi une unité de production pour la culture de cellules (25, une unité de purification comprenant un moyen de séparation des cellules (27) et au moins une unité de stérilisation (22, 28).

L'enceinte de confinement comprend en outre un dispositif de commande de processus (33) relié au moyen de sortie avec lequel le mouvement du moyen de sortie de la position fermée à la position ouverte peut être commandé (alinéa [0061] - alinéa [0067]).

D1 décrit aussi un procédé de culture de cellules utilisant le dispositif.

3. Les revendications dépendantes 2-13 et 15-19 ne contiennent pas de caractéristiques qui satisfassent aux exigences de nouveauté et/ou d'activité inventive en étant combinées aux caractéristiques de l'une quelconque des revendications auxquelles lesdites revendications dépendantes sont liées.

L'objet des revendications 2, 4, 11-13 et 15-18 a été décrit dans le document D1.

L'utilisation de différents moyens d'inactivation et de stérilisation, tels que le formaldéhyde, et le traitement de déchets liquides est connue dans la technique, voir le document D2 (alinéa [0085] - alinéa [0092]; figures 1-7). Il serait donc évident pour l'homme du métier d'appliquer ces caractéristiques, avec un effet correspondant, au dispositif décrit dans D1.