

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6169847号  
(P6169847)

(45) 発行日 平成29年7月26日 (2017.7.26)

(24) 登録日 平成29年7月7日 (2017.7.7)

(51) Int. Cl.

F 1

C 1 2 M 1/00 (2006.01)

C 1 2 M 1/00

C

請求項の数 11 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2012-545901 (P2012-545901)	(73) 特許権者	597064713
(86) (22) 出願日	平成22年12月20日 (2010.12.20)		ジーイー・ヘルスケア・バイオサイエンス
(65) 公表番号	特表2013-514804 (P2013-514804A)		・アクチボラダ
(43) 公表日	平成25年5月2日 (2013.5.2)		スウェーデン国エスエー 7 5 1 8 4
(86) 国際出願番号	PCT/SE2010/051425		ウプサラ ビヨルクガタン 3 0
(87) 国際公開番号	W02011/078773	(74) 代理人	100137545
(87) 国際公開日	平成23年6月30日 (2011.6.30)		弁理士 荒川 聡志
審査請求日	平成25年12月6日 (2013.12.6)	(74) 代理人	100105588
審査番号	不服2015-21536 (P2015-21536/J1)		弁理士 小倉 博
審査請求日	平成27年12月4日 (2015.12.4)	(74) 代理人	100129779
(31) 優先権主張番号	0951006-6		弁理士 黒川 俊久
(32) 優先日	平成21年12月22日 (2009.12.22)	(72) 発明者	ゲバウアー, クラウス
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)		アメリカ合衆国、エス 7 5 1 8 4 ウ プサラ、ビヨルクガタン 3 0、ジーイー ・ヘルスケア

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 バイオリアクター内の培養パラメーターの制御方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

バイオリアクターシステム内に設けられる揺動式バイオリアクターバッグ ( 1 ; 3 1 a 、 3 1 b ) 内の 1 以上の培養パラメーターを制御する方法であって、当該方法が、

バイオリアクターシステムを制御するバイオリアクター情報を制御装置 ( 5 ; 3 5 ) に提供する段階と、

バイオリアクター情報に応じて 1 以上の培養パラメーターを制御する段階とを含んでおり、

バイオリアクター情報が、バイオリアクターバッグのサイズ及びバイオリアクターバッグの重量の少なくとも 1 つに関する情報であり、

培養パラメーターが温度及び / 又は p H 及び / 又は D O であり、

当該方法が、さらに、制御装置 ( 5 ; 3 5 ) を用いて、バイオリアクター情報に応じて多数の様々な P I D パラメーターの組の中から特定の 1 つの組を選択することを更に含んでいる、方法。

【請求項 2】

バイオリアクター情報が、制御装置 ( 5 ; 3 5 ) に手動入力されるか、又はバイオリアクターバッグ上のバーコード若しくは R F I D タグから読み取られる、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

培養液を含むバイオリアクターバッグ ( 1 ) がバイオリアクターシステムに入れられる

と自動的に秤量することと、培養液を含むバイオリアクターの重量を、1以上の培養パラメーターを制御するためのバイオリアクター情報として使用することとを更に含む、請求項1又は請求項2記載の方法。

【請求項4】

1以上の培養パラメーターを制御することが、バイオリアクター情報に応じた、バイオリアクターに対する加熱及び/又は冷却及び/又は酸素の添加及び/又は二酸化炭素の添加及び/又は窒素の添加及び/又は酸の添加及び/又は塩基の添加及び/又はガス流の変更を含む、請求項1乃至請求項3のいずれか1項記載の方法。

【請求項5】

培養液を含む1以上の揺動式バイオリアクターバッグ(1; 31a、31b)を備えるバイオリアクターシステムであって、バイオリアクターシステムが、バイオリアクターシステムを制御する制御装置(5; 35)を更に備えてなり、制御装置(5; 35)がバイオリアクター情報を受信するのに適した受信手段(7; 37)を備え、制御装置(5; 35)が、バイオリアクター情報に応じて1以上のバイオリアクターバッグ(1; 31a、31b)の1以上の培養パラメーターを制御するように構成され、

バイオリアクター情報が、バイオリアクターバッグのサイズ及びバイオリアクターバッグの重量の少なくとも1つに関する情報であり、

制御装置(5; 35)が、バイオリアクター情報に応じて、1以上のバイオリアクターバッグ内の温度、pH、及びDOの1以上を制御するように構成され、かつ

制御装置(5; 35)が、バイオリアクター情報に応じて多数の様々なPIDパラメーターの組の中から特定の1つの組を選択するように構成されている、バイオリアクターシステム。

【請求項6】

バイオリアクターバッグ内部に設けられ、制御装置(5; 35)と接続した1以上のセンサー(11a、11b、41a、41b)を更に備え、センサーが、制御すべき培養パラメーター、及び/又はバイオマス、細胞増殖相、若しくは代謝産物などの1以上の細胞培養状態を測定するように構成されている、請求項5記載のバイオリアクターシステム。

【請求項7】

1以上のバイオリアクターバッグ(1; 31a、31b)を加熱若しくは冷却するのに適した1以上の加熱手段及び/又は冷却手段(19; 49a、49b)を更に備え、加熱及び/又は冷却手段(19; 49a、49b)が、バイオリアクター情報に応じて制御装置(5; 35)によって制御される、請求項5又は請求項6記載のバイオリアクターシステム。

【請求項8】

酸素及び/又は二酸化炭素及び/又は窒素及び/又は酸及び/又は塩基を1以上のバイオリアクターに添加するのに適した1以上の添加手段(21; 51a、51b)を更に備え、添加手段(21; 51a、51b)が、バイオリアクター情報に応じて制御装置(5; 35)によって制御される、請求項5乃至請求項7のいずれか1項記載のバイオリアクターシステム。

【請求項9】

受信手段(7; 37)が、制御装置(5; 35)への手動入力によって、又はバイオリアクターバッグ上のバーコード若しくはRFIDタグからの読取りによって、バイオリアクター情報を受信するように構成されている、請求項5乃至請求項8のいずれか1項記載のバイオリアクターシステム。

【請求項10】

バイオリアクターバッグの支持体(3)上に設けられ、培養液を含む1以上のバイオリアクターバッグを秤量するのに適した1以上のロードセル(13)を更に備え、受信手段(7)がロードセル(13)に更に接続され、制御装置(5)が、1以上のバイオリアクターバッグの重量に応じて1以上のバイオリアクターバッグ(1)の1以上の培養パラメ

10

20

30

40

50

ーターを制御するように構成されている、請求項 5 乃至請求項 9 のいずれか 1 項記載のバイオリアクターシステム。

【請求項 11】

1 つの支持体 ( 33 ) 上に 2 つのバイオリアクターバッグ ( 31 a、31 b ) を備え、制御装置 ( 35 ) が、バイオリアクターバッグそれぞれのバイオリアクター情報に応じてバイオリアクターバッグ ( 31 a、31 b ) の各々を独立して制御するように構成されている、請求項 5 乃至請求項 10 のいずれか 1 項記載のバイオリアクターシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、バイオリアクターシステム内に提供されるバイオリアクターバッグ内の 1 以上の培養パラメーターの制御方法に関する。本発明は更に、バイオリアクターシステムに関する。

【背景技術】

【0002】

バイオリアクターでは、温度、pH 又は DO ( 溶存酸素量 ) などの培養パラメーターは様々な手段によって制御される。例えば、温度は、バイオリアクターを取り囲むヒーターブランケット、バイオリアクターの下に配置される加熱 / 冷却要素、バイオリアクターを取り囲む液体含有ジャケット、バイオリアクターの周囲の環境の加熱 / 冷却、バイオリアクター内の加熱 / 冷却コイル、並びにバイオリアクターに添加される液体又はガスの温度の制御によって、制御することができる。pH は、酸もしくは塩基の添加、ガスの添加又は培地の交換によって制御することができる。DO は、例えば、バイオリアクターのヘッドスペースへの酸素及び / 又は窒素の添加、バルク流体への酸素及び / 又は窒素の添加、攪拌機速度の変更、揺動速度の変更、揺動角度の変更、並びにバイオリアクターの垂直 / 水平移動の変更によって、制御することができる。

20

【0003】

温度及び / 又は pH 及び / 又は DO の制御は、a) 培養液中に浸漬或いは又はその近傍に配置されるセンサーのような測定デバイス又は電極と、b) 制御用ソフトウェアと、c) 個々のパラメーターに作用する手段とからなるフィードバックループを用いて実施できる。測定デバイスは個々のパラメーターのプロセス値を記録し、センサー信号は制御ソフトウェアにデータを提供する。ソフトウェアは、現在のプロセス値及びプロセス履歴、コントローラーの種類、並びに一連の固有のコントローラーパラメーターに応じて、コントローラー手段の出力を調整する。パラメーターは、グラフィカルユーザインターフェースでアクセス可能であるか、或いはソフトウェアに隠すことができる。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】国際公開第 2009 / 002772 号

【発明の概要】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の 1 つの目的は、バイオリアクター内の培養パラメーターを制御する改良方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

これは、請求項 1 記載の方法及び請求項 9 記載のバイオリアクターシステムで達成される。

【0007】

こうして、例えばバッグのサイズ又は重量が異なっていたり或いは様々な状態の培養液

50

を収容するバイオリアクターバッグ内の培養パラメーターを種々制御することができる。

【 0 0 0 8 】

適切な実施形態は従属請求項に記載される。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 0 9 】

【図 1】本発明の一実施形態に係るバイオリアクターシステムの概略図である。

【図 2】本発明の別の実施形態に係るバイオリアクターシステムの概略図である。

【図 3】本発明の一実施形態に係る方法のフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 0 】

発明では、培養液を含む 1 以上のバイオリアクターバッグを備えるバイオリアクターシステムを提供する。本システムの制御装置は、1 以上のバイオリアクターに関する情報を受信し、バイオリアクター情報に応じて 1 以上の培養パラメーターを制御するように構成される。バイオリアクター情報は、例えば、バイオリアクターバッグのサイズ、バッグの内容物を含むバイオリアクターバッグの重量、又はバイオリアクターバッグ内の細胞培養状態に関する情報などである。細胞培養状態情報は、例えば、バイオリアクターバッグ内の細胞培養液中に設けられたセンサーから取得することができ、情報は、例えば、細胞培養の増殖相、代謝産物に関する情報又はバイオマスに関する情報である。1 以上の培養パラメーターの制御としては、バイオリアクター情報に応じた、PID パラメーターの変更、又は様々な PID パラメーターの組からの適切な選択が挙げられる。こうして、培養パラメーターの制御を、バイオリアクター情報として述べたバイオリアクターの様々な特徴に対して自動的に適合させることができる。2 つのバイオリアクターバッグが同じバイオリアクターシステムに入れられた場合、個々のバイオリアクター情報に応じて、バイオリアクターバッグの培養パラメーターを独立して制御することができる。本発明の特定の実施形態について更に詳細に後述する。

【 0 0 1 1 】

図 1 は、本発明の一実施形態に係るバイオリアクターシステムの概略図である。この実施形態では、バイオリアクターバッグ 1 は揺動トレイ 3（支持体とも呼ばれる）に入れられる。揺動は、バッグ 1 内部の培養液を適切に通気し混合するのに適している。しかし、水平及び／若しくは垂直移動、インペラを用いた攪拌、バイオリアクターのヘッドスペース及び／若しくはバルク流体へのガス添加、並びに／又はポンプなど、他の通気及び混合方法も使用できる。バイオリアクターシステムは制御装置 5 を更に備える。制御装置 5 は、この実施形態では入力手段 9 に接続される受信手段 7 を備える。入力手段 9 を介して、ユーザがバイオリアクターバッグ 1 のサイズに関する情報を制御手段 5 に入力するように適合される。ユーザからのこの入力は、手動入力或いはバーコード読取り若しくは RF ID タグの RF 読取りなどのある種の自動読取りのいずれでもよい。受信手段 7 は更に、バイオリアクターバッグ 1 内の 1 以上のセンサーに適切に接続される。この実施形態では、受信手段 7 は、バイオリアクターバッグ 1 内の 2 つのセンサー 11 a、11 b に接続される。センサーは、例えば、温度センサー、pH センサー、DO センサーでよい。センサー 11 a、11 b はまた、増殖相、バイオマス、又は代謝産物などの細胞培養状態を測定するセンサーでよい。この実施形態では、受信手段 7 は更に、バイオリアクターバッグ 1 の下にあるトレイ 3 上に設けられたロードセル 13 に接続される。こうして、バイオリアクターバッグがトレイに載せられると、培養液の内容物を含むバイオリアクターバッグの重量が、制御装置 5 内の受信手段 7 への入力として受信される。

【 0 0 1 2 】

制御装置 5 は、受信手段 7 と接続した判定手段 15 を更に備える。この実施形態では、判定手段 15 は、バッグのサイズに関する情報を、場合によってはセンサー 11 a、11 b から受信した 1 以上の培養パラメーターに関する情報と併せて使用して、この 1 以上の培養パラメーターをどのように制御するかを決定するように適合される。別の実施形態は、センサー 11 a、11 b からの細胞培養状態に関する情報を使用して、1 以上の培養パ

10

20

30

40

50

ラメーターをどのように制御するかを決定する。本発明の一実施形態では、パラメーターの定義済みの組、場合によってはPIDパラメーターが使用されるが、各組は、バイオリアクターバッグの可能な各サイズ（又は別の実施形態では、可能な様々な細胞培養状態）専用のものである。この場合、判定手段15は、受信手段7から受信したサイズ情報に応じて、パラメーター組の1つを単に選択すればよい。本発明の別の実施形態では、培養パラメーターの最適制御を判定するための更に複雑な機能を提供することができる。機能は、例えば、バッグのサイズ及び形状の両方、トレイのサイズ、バッグ内の液体内容物の重量、センサー11a、11bから受信した培養パラメーター値、並びに/又はセンサー11a、11bから受信した細胞培養状態情報に依存することができる。更に、ロードセル13が設けられる本発明の実施形態では、判定手段15は、最良なやり方で1以上の培養パラメーターをどのように制御するかを判定するため、バイオリアクターバッグ1のサイズ情報又は重量のいずれかを使用することができる。サイズ情報と重量情報の組合せを使用することもできる。

10

#### 【0013】

制御装置5は、判定手段15に接続され、判定手段15における判定にしたがって1以上の培養パラメーターを制御するのに適した制御手段17を更に備える。この実施形態では、制御手段17は、トレイの下に設けられるヒーターパッド/クーラーパッドの形態の加熱及び/又は冷却手段19に接続される。他の可能な加熱及び/又は冷却手段は、周囲のガスの加熱又は冷却、バイオリアクターに入れられるガスの加熱又は冷却、並びにバイオリアクター内部の加熱及び/又は冷却手段であり得る。発明では、加熱及び/又は冷却手段19は、その結果、この実施形態ではバッグサイズであるが、上述したように細胞培養状態若しくは重量であることもできるバイオリアクター情報に応じて、バイオリアクターバッグ1内の温度を制御する。この実施形態では、接続手段17は、バイオリアクターバッグへの入口23と接続したある種の添加手段21にも接続できることも示されている。この添加手段21は、例えば、酸素、二酸化炭素、窒素、酸、塩基、特定の栄養素濃縮物、又は完全細胞培地の1つ以上を添加するように適合することができる。こうして、温度以外の培養パラメーターをバイオリアクター情報に応じて制御することができる。これらの他の培養パラメーターは、例えばpH、DOである。

20

#### 【0014】

様々なバイオリアクターバッグのサイズを同じバイオリアクターシステムに使用することができるので、本発明は非常に有利である。様々なバッグサイズが使用される場合、同じ制御が適用されるのであれば、培養パラメーターは異なる量だけ変わる。例えば、小さなバッグサイズの加熱は大きなバッグサイズの加熱よりもはるかに速い。こうして、本発明による適合された制御が有利であり、特に体積範囲が大きいバイオリアクターシステムにおいて有利である。

30

#### 【0015】

本発明の更なる利点は、2つのバイオリアクターバッグを同じトレイに提供する場合、2つのバイオリアクターバッグを独立して、且つ個々のサイズそれぞれ又は他の個々のバイオリアクター情報それぞれに応じて制御できるという点である。図1に示されるバイオリアクターシステムに、2つのバイオリアクターバッグを提供することができる。

40

#### 【0016】

図2は、2つのバイオリアクター31a、31bが揺動トレイ33（支持体とも呼ばれる）に提供される、本発明によるバイオリアクターシステムを概略的に示す。制御装置35がバイオリアクターシステムに提供される。制御装置35は、入力手段39と接続した受信手段37を備える。入力手段39を介して、ユーザが、2つのバイオリアクターバッグ31a、31bのサイズに関する情報を制御手段35に提供するように適合される。ユーザからのこの入力、手動入力か、又はバーコード読み取り若しくはRFIDタグのRF読み取りなどのある種の自動読み取りのいずれでもよい。受信手段37は更に、各バイオリアクターバッグ31a、31b内の1以上のセンサー41a、41bに適切に接続される。センサーは、例えば、温度センサー、pHセンサー、DOセンサーでよい。センサーはま

50

た、上述したように細胞培養状態を測定することもできる。

【 0 0 1 7 】

図 1 に関して上述したのと同様に、制御装置 3 5 は、受信手段 3 7 に接続され、例えばバッグのサイズに関するバイオリアクター情報を、センサー 4 1 a、4 1 b から受信した 1 以上の培養パラメーターに関する情報と併せて適宜使用するのに適した判定手段 4 5 を更に備え、それによって、2つのバイオリアクターバッグ 3 1 a、3 1 b それぞれにおいて独立して、この 1 以上の培養パラメーターをどのように制御するかを決定する。上述したように、様々なバッグサイズに対して適合された様々な組のパラメーターを提供することができ、その結果、判定手段は各バッグに対して適切なパラメーターの組を選択しなければならない。

10

【 0 0 1 8 】

更に、制御装置 3 5 はまた、判定手段 4 5 と接続した制御手段 4 7 を備える。制御手段 4 7 はまた、例えば、各バイオリアクターバッグ 3 1 a、3 1 b と接続した加熱及び / 又は冷却手段 4 9 a、4 9 b に、並びに / 或いは入口 5 3 a、5 3 b を通して各バイオリアクターバッグ 3 1 a、3 1 b にそれぞれ接続された添加手段 5 1 a、5 1 b に接続される。制御については上述したのと同じである。上述したように、これら 2 つのバイオリアクターバッグを独立して、且つ個々のバッグサイズそれぞれ ( 又は他のバイオリアクター情報 ) に応じて制御できることが利点である。

【 0 0 1 9 】

図 3 は、本発明の一実施形態の方法段階を説明するフローチャートである。

20

【 0 0 2 0 】

S 1 : トレイ 3、3 3 上に置かれた 1 つ又は 2 つのバッグ 1、3 1 a、3 1 b のバイオリアクター情報を、場合によっては入力手段 9、3 9 を介して、バイオリアクターシステムの制御装置 5、3 5 に提供する。一実施形態では、バイオリアクター情報はサイズであり、したがって、情報の提供は、バッグサイズの手動入力、又はバッグサイズのある種のバーコード読取り、若しくはバイオリアクターバッグ上に設けられた R F I D タグの R F 読取りのいずれでもよい。他の実施形態では、バイオリアクター情報は、バイオリアクターバッグ内のセンサーから、又は上述したようなトレイ上のロードセルから、制御装置に提供することができる。

【 0 0 2 1 】

30

S 3 : バイオリアクターバッグ 1、3 1 a、3 1 b 内に設けられたセンサー 1 1 a、1 1 b、4 1 a、4 1 b から、培養パラメーター情報を制御装置で受信する。

【 0 0 2 2 】

S 5 : 個々のバイオリアクター情報それぞれに応じて、各バイオリアクターバッグ内の 1 以上の培養パラメーターをどのように制御するかを判定する。

【 0 0 2 3 】

S 7 : 培養パラメーターを適宜制御する。

【 符号の説明 】

【 0 0 2 4 】

- 1 リアクターバッグ
- 3 揺動トレイ
- 5 制御装置
- 7 受信手段
- 9 入力手段
- 1 1 a、1 1 b センサー
- 1 3 ロードセル
- 1 5 判定手段
- 1 7 制御手段
- 1 9 加熱 / 冷却手段
- 2 1 添加手段

40

50

【図 1】

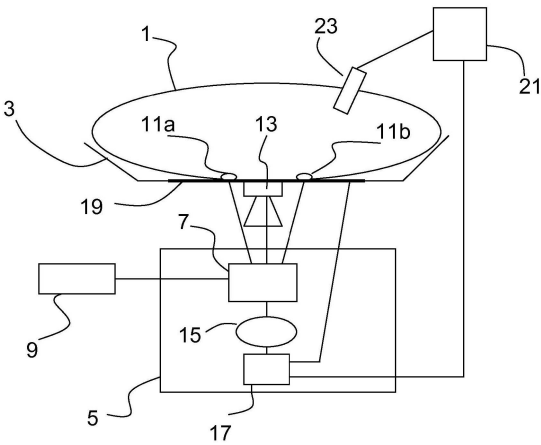


Fig. 1

【図 2】

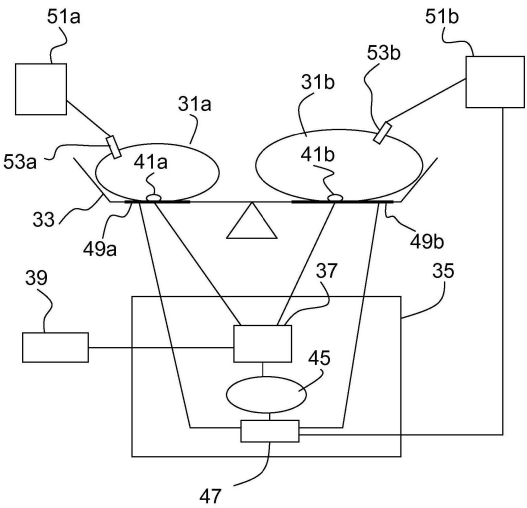


Fig. 2

## 【図 3】

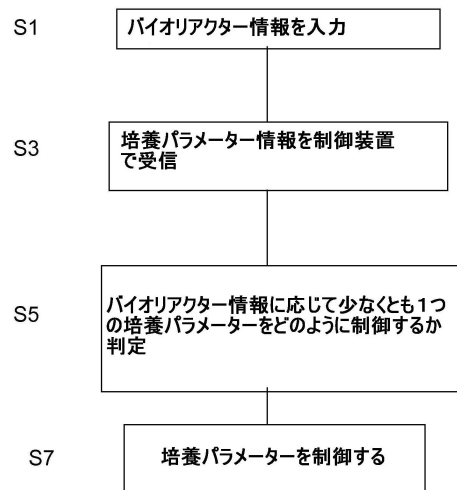


Fig. 3



---

フロントページの続き

- (72)発明者 リンドスコッグ, イヴァ  
アメリカ合衆国、エスー751 84 ウブサラ、ピヨルクガタン 30、ジーイー・ヘルスケア
- (72)発明者 マグヌソン, ラース  
アメリカ合衆国、エスー751 84 ウブサラ、ピヨルクガタン 30、ジーイー・ヘルスケア

## 合議体

審判長 中島 庸子

審判官 長井 啓子

審判官 大宅 郁治

- (56)参考文献 国際公開第2009/02772(WO, A1)  
国際公開第2009/42432(WO, A1)  
米国特許出願公開第2005/112542(US, A1)  
特開2005-341965(JP, A)  
特表2008-501347(JP, A)  
特開2008-212049(JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12M 1/00 - 3/10

PubMed

BIOSIS/MEDLINE/WPIDS/WPIX(STN)

JSTPlus(JDreamIII)