

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-502702

(P2017-502702A)

(43) 公表日 平成29年1月26日(2017.1.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 1 2 M 1/34 (2006.01)</b>	C 1 2 M 1/34	Z 4 B 0 2 9
<b>C 1 2 M 1/00 (2006.01)</b>	C 1 2 M 1/00	Z 4 B 0 6 5
<b>C 1 2 N 1/00 (2006.01)</b>	C 1 2 N 1/00	B

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁)

(21) 出願番号	特願2016-565114 (P2016-565114)	(71) 出願人	514078933
(86) (22) 出願日	平成27年1月16日 (2015. 1. 16)		ライフ テクノロジーズ コーポレイシ ン
(85) 翻訳文提出日	平成28年9月14日 (2016. 9. 14)		アメリカ合衆国 9 2 0 0 8 カリフォル ニア州 カールスバッド バン アレン ウェイ 5 7 9 1
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/011769	(74) 代理人	110001243
(87) 国際公開番号	W02015/109192		特許業務法人 谷・阿部特許事務所
(87) 国際公開日	平成27年7月23日 (2015. 7. 23)	(72) 発明者	スティーブン アール. クジャル
(31) 優先権主張番号	61/928, 091		アメリカ合衆国 8 4 3 2 1 ユタ州 ロ ーガン ノース 1 6 4 0 イースト 1 4 3 5
(32) 優先日	平成26年1月16日 (2014. 1. 16)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 反応器気泡センサシステム及び使用方法

## (57) 【要約】

気泡センサシステムは、ポリマー材料からなり、かつ小区画と隣接する可撓性バッグを含む。気泡センサ組立体は、可撓性バッグ上に据え付けられ、可撓性バッグの小区画内に配された気泡接触部を含む。接地組立体は、可撓性バッグ上に据え付けられ、可撓性バッグの小区画内に配された接地接触部を含み、気泡センサ組立体及び接地組立体は、気泡接触部と接地接触部との間に電位が印加され得るように構成されている。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

反応器と共に使用するための気泡センサであって、  
金属からなる基部と、

金属からなり、かつ第 1 の端部と対向する第 2 の端部との間に延在する長手方向軸を有する細長い気泡接触部であって、前記気泡接触部の少なくとも一部分が、前記長手方向軸に垂直な第 1 の直径を有する、気泡接触部と、

前記基部と前記気泡接触部との間に延在するワイヤであって、前記ワイヤの少なくとも一部分が、2.5 mm 未満であり、かつ前記第 1 の直径の大きさの  $1/3$  以下である第 2 の直径を有する、ワイヤと、を備え、前記基部、気泡接触部、及びワイヤが、電気信号がそれらを通り得るように一緒に接続されている、前記気泡センサ。

10

## 【請求項 2】

前記第 1 の直径が 3 mm より大きく、前記第 2 の直径が 1 mm より小さい、請求項 1 に記載の前記気泡センサ。

## 【請求項 3】

前記第 2 の直径が、前記第 1 の直径の大きさの  $1/4$  以下である、請求項 1 に記載の前記気泡センサ。

## 【請求項 4】

前記第 1 の直径が、前記気泡接触部の最大直径であり、前記第 2 の直径が、前記ワイヤの最大直径である、請求項 1 に記載の前記気泡センサ。

20

## 【請求項 5】

前記第 1 の直径が、前記気泡接触部の最小直径であり、前記第 2 の直径が、前記ワイヤの最小直径である、請求項 1 に記載の前記気泡センサ。

## 【請求項 6】

前記ワイヤが、形状記憶金属からなる、請求項 1 に記載の前記気泡センサ。

## 【請求項 7】

前記ワイヤが、ニッケル - チタン合金または銅 - アルミニウム - ニッケル合金からなる、請求項 1 に記載の前記気泡センサ。

## 【請求項 8】

前記ワイヤが、塑性変形を伴わずに少なくとも  $180^\circ$  の角度曲げられ得る、請求項 1 に記載の前記気泡センサ。

30

## 【請求項 9】

前記ワイヤが、塑性変形を伴わずに少なくとも  $360^\circ$  の角度曲げられ得る、請求項 1 に記載の前記気泡センサ。

## 【請求項 10】

前記ワイヤが、2 cm ~ 15 cm の範囲内の露出した長さを有する、請求項 1 に記載の前記気泡センサ。

## 【請求項 11】

前記基部及び前記気泡接触部が、前記ワイヤの前記金属とは異なる金属からなる、請求項 1 に記載の前記気泡センサ。

40

## 【請求項 12】

前記基部及び前記気泡接触部の両方がステンレス鋼からなる、請求項 11 に記載の前記気泡センサ。

## 【請求項 13】

前記基部が、

第 1 の端部及び対向する第 2 の端部を有する細長い本体と、

前記本体を包囲し、前記本体から径方向外向きに突出する環状バンプと、を備える、請求項 1 に記載の前記気泡センサ。

## 【請求項 14】

前記基部及び前記気泡接触部が、前記ワイヤ上に圧着される、請求項 1 に記載の前記気

50

泡センサ。

【請求項 15】

前記基部に連結された電気ワイヤをさらに備える、請求項 1 に記載の前記気泡センサ。

【請求項 16】

気泡センサ組立体であって、

ポリマー材料からなる収容部であって、径方向外向きに突出するフランジを有するステムを含み、前記ステムが開口部と隣接する、収容部と、

気泡センサであって、

金属からなり、かつ前記ステムの前記開口部内に少なくとも部分的に配されている基部と、

金属からなり、かつ前記ステムの前記開口部の外側に配された気泡接触部であって、前記気泡接触部の少なくとも一部分が、第 1 の直径を有する、気泡接触部と、

金属からなり、かつ前記基部と前記気泡接触部との間に延在する移行部材であって、前記移行部材の少なくとも一部分が、前記ステムの前記開口部の外側に配され、前記移行部材の少なくとも一部分が、前記第 1 の直径の大きさの  $1/3$  以下である第 2 の直径を有する、移行部材と、を備え、前記基部、気泡接触部、及びワイヤが、電流がそれらを通り得るように一緒に接続されている、気泡センサと、を備える、前記気泡センサ組立体。

【請求項 17】

前記第 1 の直径が 3 mm より大きく、前記第 2 の直径が 2 mm より小さい、請求項 16 に記載の前記気泡センサ組立体。

【請求項 18】

前記移行部材が、ワイヤが塑性変形を伴わずに少なくとも  $180^\circ$  の角度曲げられることを可能にする弾性的に可撓性の金属で作製された前記ワイヤを備える、請求項 16 に記載の前記気泡センサ組立体。

【請求項 19】

前記ワイヤが、ニッケル - チタン合金または銅 - アルミニウム - ニッケル合金からなる、請求項 18 に記載の前記気泡センサ組立体。

【請求項 20】

前記基部及び前記気泡接触部が、前記移行部材の前記金属とは異なる金属からなる、請求項 16 に記載の前記気泡センサ組立体。

【請求項 21】

前記収容部が、前記ステムを通して延在し、かつ前記フランジによって包囲されている通路を備える前記開口部を有するポートを備える、請求項 16 に記載の前記気泡センサ組立体。

【請求項 22】

前記フランジが、前記気泡接触部と前記移行部材の少なくとも一部分とが可撓性バッグの小区画内に配されるように、前記可撓性バッグ上に溶接されている、請求項 16 に記載の前記気泡センサ組立体。

【請求項 23】

前記基部に連結された電気ワイヤをさらに備える、請求項 16 に記載の前記気泡センサ組立体。

【請求項 24】

前記収容部の前記開口部の一部分内に配されている前記移行部材の少なくとも一部分をさらに備え、前記開口部の前記一部分が、10 mm 超、より好ましくは 20 mm 超、最も好ましくは 30 mm 超の直径を有する前記移行部材の前記一部分を包囲する、請求項 16 に記載の前記気泡センサ組立体。

【請求項 25】

気泡センサシステムであって、

ポリマー材料からなり、かつ小区画と隣接する可撓性バッグと、

前記可撓性バッグ上に据え付けられ、かつ、前記可撓性バッグの前記小区画内に配され

10

20

30

40

50

、金属からなる気泡接触部を備える、気泡センサ組立体と、  
前記可撓性バッグ上に据え付けられ、かつ、前記可撓性バッグの前記小区画内に配され、  
金属からなる接地接触部を備える、接地組立体と、を備え、前記気泡センサ組立体及び  
前記接地組立体が、前記気泡接触部と前記接地接触部との間に電位が印加され得るよう  
構成されている、前記気泡センサシステム。

【請求項 26】

前記可撓性バッグの前記小区画内に配され、上面を有する流体と、  
前記流体の前記上面と前記可撓性バッグの上端部との間に形成されるガス充填間隙と、  
前記小区画内で前記流体と接触する前記接地接触部と、  
前記流体から離間するように前記容器内の前記間隙内に配されている前記気泡接触部と

10

、  
前記気泡接触部と前記接地接触部との間に印加される電位と、をさらに備える、請求項  
25に記載の前記気泡センサシステム。

【請求項 27】

前記可撓性バッグの前記小区画内で前記流体を混合するための手段と、  
生細胞または微生物培養液を含む前記流体と、  
前記気泡接触部及び前記接地接触部と電氣的に連結されたCPUと、をさらに備え、前  
記CPUが、前記可撓性バッグの前記容器内で前記気泡接触部と前記接地接触部との間  
に電気信号が通るとき、ある量の消泡剤を前記可撓性バッグの前記小区画内に分注する  
ようにプログラムされている、請求項26に記載の前記気泡センサシステム。

20

【請求項 28】

前記気泡センサ組立体が、  
ポリマー材料からなり、かつ前記可撓性バッグに固定されている収容部と、  
気泡センサであって、  
金属からなり、かつ前記収容部に固定されている基部と、  
前記基部及び収容部から離間している前記気泡接触部であって、前記気泡接触部の少  
なくとも一部分が、第1の直径を有する、前記気泡接触部と、  
金属からなり、かつ前記基部と前記気泡接触部との間に延在する移行部材であって、  
前記移行部材の少なくとも一部分が、前記可撓性バッグの前記小区画内で露出しており、  
前記移行部材の少なくとも一部分が、前記第1の直径の大きさの1/3以下である第2の  
直径を有する、移行部材と、を備え、前記基部、気泡接触部、及び移行部材が、電気信号  
がそれらを通り得るよう一緒に接続されている、気泡センサと、を備える、請求項25  
に記載の前記気泡センサシステム。

30

【請求項 29】

前記第1の直径が3mmより大きく、前記第2の直径が2mmより小さい、請求項28  
に記載の前記気泡センサシステム。

【請求項 30】

前記移行部材が、ワイヤが塑性変形を伴わずに少なくとも180°の角度曲げられるこ  
とを可能にする弾性的に可撓性の金属で作製された前記ワイヤを備える、請求項28に記  
載の前記気泡センサシステム。

40

【請求項 31】

前記ワイヤが、ニッケル-チタン合金または銅-アルミニウム-ニッケル合金からなる  
、請求項30に記載の前記気泡センサシステム。

【請求項 32】

前記接地組立体が、  
ポリマー材料からなり、かつ前記可撓性バッグに固定されている収容部と、  
前記収容部に固定された前記接地接触部と、を備え、前記接地接触部の一部分が、前記  
容器の前記小区画内に突出している、請求項25に記載の前記気泡センサシステム。

【請求項 33】

前記接地組立体が、

50

ポリマー材料からなり、かつ前記可撓性バッグに固定された管組立体であって、前記小区画 前記可撓性バッグ内に突出し、かつプローブ通路と隣接するプローブ管を備える、前記管組立体と、

前記プローブ通路と連通するように前記プローブ管に固定されている前記接地接触部と、

前記プローブ通路内に取り外し可能に受容され、電気信号がプローブと前記接地接触部との間を通り得るように前記接地接触部と接触する、前記プローブと、を備える、請求項 25 に記載の前記気泡センサシステム。

【請求項 34】

前記プローブが、前記プローブが前記プローブ管を引き伸ばすように前記プローブ通路内に押し込まれる、請求項 33 に記載の前記気泡センサシステム。

10

【請求項 35】

前記管組立体が、試料採取管を通して前記小区画から流体が引き出され得るように、前記小区画 前記可撓性バッグ内に突出する前記試料採取管をさらに備える、請求項 33 に記載の前記気泡センサシステム。

【請求項 36】

反応器内の気泡を制御するための方法であって、

気泡がポリマーバッグの上端部におけるヘッドスペース内の流体の上部に成長し始めるように、前記バッグの小区画内に位置付けられた前記流体中にガスを注入することと、

前記流体から離れた位置で前記ヘッドスペース内に位置付けられた気泡接触部と、前記流体内に少なくとも部分的に配される接地接触部との間に電位を印加することと、

20

前記気泡接触部と前記接地接触部との間に電気信号が通されるように、前記流体の前記上面上で成長した気泡が前記気泡接触部に触れると、消泡剤を前記バッグの前記小区画内に自動的に分注することと、を含む、前記方法。

【請求項 37】

前記流体が、生細胞または微生物培養液を含む、請求項 36 に記載の前記方法。

【請求項 38】

ポリマー材料からなり、前記ポリマーバッグに固定されている収容部と、

気泡センサであって、

金属からなり、かつ前記収容部に固定されている基部と、

30

前記基部及び収容部から離間している前記気泡接触部であって、前記気泡接触部の少なくとも一部分が、第 1 の直径を有する、前記気泡接触部と、

金属からなり、かつ前記基部と前記気泡接触部との間に延在する移行部材であって、前記移行部材の少なくとも一部分が、前記可撓性バッグの前記小区画内で露出して配されており、前記移行部材の少なくとも一部分が、前記第 1 の直径の大きさの 1 / 3 以下である第 2 の直径を有する、移行部材と、を備える、気泡センサと、をさらに備え、前記電位が、前記気泡センサと前記接地接触部との間に印加される、請求項 36 に記載の前記方法。

【請求項 39】

前記第 1 の直径が 3 mm より大きく、前記第 2 の直径が 2 mm より小さい、請求項 36 に記載の前記方法。

40

【請求項 40】

前記移行部材が、ワイヤが塑性変形を伴わずに少なくとも 180° の角度曲げられることを可能にする弾性的に可撓性の金属で作製された前記ワイヤを備える、請求項 38 に記載の前記方法。

【請求項 41】

前記ワイヤが、ニッケル - チタン合金または銅 - アルミニウム - ニッケル合金からなる、請求項 38 に記載の前記方法。

【請求項 42】

前記電気信号を感知することと、前記電気信号が所定値を超えるとときにのみ前記消泡剤

50

を自動的に分注することと、をさらに含む、請求項 3 6 に記載の前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ガス排出フィルタの意図的でない詰まりを防止するように反応器バッグ内の気泡レベルを制御するための、生物反応器及び発酵器などの反応器内で使用される気泡センサシステムに関する。

【背景技術】

【0002】

生物製剤業界では、異なるバッチ間で滅菌または洗浄が不要になるように、細胞培養液と接触する反応器の一部が使い捨てである生物反応器を使用することが現在一般的である。使い捨て型反応器の一例は、支持収容部内に配される大型の可撓性バッグを含み、このバッグは、成長中の細胞培養液を含む。必要なガスを培養液に送達するためにスパージャーが使用され、バッグ内に位置付けられたインペラーが培養液を連続的に混合するために使用される。このスパージャーガスは、ガス排出フィルタを通してバッグから出る。

10

【0003】

インペラーによって引き起こされる細胞への剪断損傷の防止または制限を助けるために、界面活性剤が典型的に培養液に添加される。しかしながら、界面活性剤、細胞からの老廃物、及び培養液を通過するスパージャーガスが組み合わせると、反応器バッグ内の培養液の上部に集まる気泡の継続的な生成をもたらされることになる。生成される気泡を反応器バッグ内に蓄積させ続けた場合、この気泡は最終的にスパージャーガスと共にガス排出ラインから引き出され、ガス排出フィルタ内を通ることになる。この気泡は非常に粘着性が高いため、この気泡はほぼ直ちにフィルタを詰まらせ、それによって、スパージャーガスが反応器バッグを脱することができなくなるため、反応器を停止させることになる。この状況は「フォーミングアウト (foaming-out)」として知られている。反応器が停止すると、細胞は急速に死滅し、全培養液が損失されることになる。結果として、培養液の損失、培養液の成長に使用されたそれまでの時間及び労力の損失、ならびに新たな反応器バッグ及び培養液を用いてその過程を再度やり直すのに必要な時間及び費用のため、生物反応器のフォーミングアウトは極めて費用のかかるものとなり得る。加えて、フォーミングアウトは、生産時間を著しく遅延させ得る。

20

30

【0004】

フォーミングアウトの防止を助けるために、培養液が反応器バッグ内で成長している間に消泡剤が培養液に添加されてもよい。しかしながら、消泡剤の有効性は一時的でしかない。したがって、生産サイクル中、生物反応器を継続的に監視し、必要に応じて追加の消泡剤を添加しなければならない。しかしながら、この過程は大きな労働力を要し、反応器がしっかりと監視されていなければ不具合を起こしやすい。必要とされる監視の排除を助けるために、気泡生成とは無関係に、比較的大量の消泡剤が定められた時間間隔で培養液に添加されることが多い。しかしながら、この過程は、気泡を制御するために実際に必要とされるよりも多くの消泡剤を使用する傾向がある。消泡剤が接触する表面上に消泡剤が蓄積し得、これが生産上の問題を引き起こし得るという点で、また消泡剤は最終的に生産終了段階のステップにおいて培養液から除去される必要があることから、消泡剤、特に過剰量の消泡剤の使用は問題になり得る。培養液中の消泡剤が多いほど、培養液から消泡剤を除去することがより困難になり、時間のかかるものとなる。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献 1】米国特許第 6,083,587 号明細書

【特許文献 2】米国特許出願公開第 2003/0077466 号公報

【特許文献 3】米国特許出願公開第 2002/0131654 号公報

【特許文献 4】米国特許第 7,879,599 号明細書

50

- 【特許文献 5】米国特許第 8, 4 5 5, 2 4 2 号号明細書
- 【特許文献 6】米国特許出願第 1 4 / 5 8 8, 0 6 3 号明細書
- 【特許文献 7】米国特許第 7, 3 8 4, 7 8 3 号明細書
- 【特許文献 8】米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 2 7 0 0 3 6 号公報
- 【特許文献 9】米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 0 8 2 4 1 0 号公報
- 【特許文献 1 0】米国特許第 7, 3 8 4, 7 8 3 号明細書
- 【特許文献 1 1】米国特許第 7, 6 8 2, 0 6 7 号明細書
- 【特許文献 1 2】米国特許公開第 2 0 0 6 / 0 1 9 6 5 0 1 号公報
- 【特許文献 1 3】米国特許第 7, 8 7 9, 5 9 9 号明細書

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 6】

したがって、上記の問題のうちの全てまたは少なくともいくつかを制限する反応器システムが当該技術分野において必要とされている。

【図面の簡単な説明】

【0 0 0 7】

【図 1】気泡センサシステムを含む反応器システムの部分断面側面図である。

【図 2】図 1 に示される気泡センサ組立体の拡大部分断面図である。

【図 3】図 2 に示される気泡センサ組立体の分解斜視図である。

【図 4】図 1 に示される 1 つの接地組立体の拡大断面側面図である。

20

【図 5】図 4 に示される接地組立体の分解斜視図である。

【図 6】図 4 に示される接地組立体の代替的な一実施形態の断面側面図である。

【図 7】同様に図 1 に示される接地組立体の代替的な一実施形態の拡大図である。

【発明を実施するための形態】

【0 0 0 8】

以降、添付の図面を参照して本発明の様々な実施形態を説明する。これらの図面は本発明の典型的な実施形態のみを示すものであり、それ故にその範囲を限定するものと見なされるべきではないことが理解される。

【0 0 0 9】

本開示を詳細に説明する前に、本開示が、具体的に例示される装置、システム、方法、または当然ながら変動し得るプロセスパラメータに限定されないことを理解されたい。本明細書において使用される用語は本開示の特定の実施形態を説明することのみを目的とし、本発明の範囲の限定を意図するものではないことも理解されたい。

30

【0 0 1 0】

上記または下記かを問わず、本明細書に引用される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、各個別の刊行物、特許、または特許出願が参照により組み込まれるよう具体的かつ個別に示されるのと同程度に、それらの全体において参照により本明細書に組み込まれる。

【0 0 1 1】

「含む (including)」、「含有する (containing)」、「有する (having)」、または「を特徴とする (characterized by)」と同義である「備える (comprising)」という用語は、包括的すなわち無制限であり、列挙されていない追加の要素または方法ステップを除外しない。

40

【0 0 1 2】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用される場合、「1 つの (a)」、「1 つの (an)」及び「その (the)」という単数形は、文脈による別段の指示が明確でない限り、複数の指示対象を含むことに留意されたい。したがって、例えば、「1 つの」ポートへの言及は、1 つ、2 つ、またはそれより多くのポートを含む。

【0 0 1 3】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用される場合、「上部 (top)」、「底部 (bottom)」、「左 (left)」、「右 (right)」、「上 (up)」

50

、「下(down)」、「上の(upper)」、「下の(lower)」、「内の(inner)」、「外の(outer)」、「内側の(internal)」、「外側の(external)」、「内部の(interior)」、「外部の(exterior)」、「近位の(proximal)」、「遠位の(distal)」などの方向指示語は、専ら相対的方向を示すために本明細書において使用され、本発明の範囲または特許請求の範囲を限定するよう別様に意図されるものではない。

【0014】

可能な場合、様々な図において同じ要素の番号を使用している。さらに、特定の要素の代替的な構成はそれぞれ、要素番号に付加された別々の文字を含み得る。したがって、付加された文字は、文字が付加されていない要素または特徴の代替的な設計、構造、機能、実装形態、及び/または実施形態を示すように使用され得る。例えば、要素「80」は、代替的な構成で実施され、「80a」と示され得る。同様に、一要素及びまたは親要素の部分要素の複数の事例はそれぞれ、要素番号に付加された別々の文字を含み得る。各事例において、要素の表示は、その要素または代替的な要素のうちいずれか1つの事例を概して参照するために、付加された文字なしで使用され得る。付加された文字を含む要素の表示は、その要素の特定の事例を参照するために、またはその要素の複数の使用を区別するために、すなわちそれに注目するために使用され得る。

10

【0015】

本デバイス、システム、及び方法の様々な態様は、1つ以上の例示的な実施形態を参照して例示され得る。本明細書において使用される場合、「実施形態」という用語は、「1つの例、事例、または例示としての機能を果たすこと」を意味し、本明細書に開示される他の実施形態と比べて好ましいものまたは有利なものとして必ずしも解釈されるべきではない。

20

【0016】

本デバイス及びシステムの様々な態様は、連結され、取り付けられ、かつ/または一緒に接合されている部品を説明することによって例示され得る。本明細書において使用される場合、「連結されている」、「取り付けられている」、「接続されている」、及び/または「接合されている」という用語は、2つの部品間の直接接続、または、適切な場合、介在する部品すなわち中間部品による相互の間接接続のいずれかを示すように使用される。対照的に、ある部品が別の部品に「直接連結されている」、「直接取り付けられている」、「直接接続されている」、及び/または「直接接合されている」ものとして言及されるとき、介在する要素は存在しない。

30

【0017】

別段の定義がない限り、本明細書において使用される技術用語及び科学用語は全て、本開示が関連する技術分野の当業者に一般的に理解されている意味と同じ意味を有する。好ましい材料及び方法を本明細書に記載するが、本明細書に記載されるものと同様または等価のいくつかの方法及び材料が本開示の実践において使用され得る。

【0018】

本発明は、細胞または微生物を成長させるため、または気泡が発生する他の流体を処理するための、反応器システム内に組み込まれる気泡センサ及び気泡センサシステムに関する。概して、本気泡センサシステムは、適量の消泡剤が反応器内に自動的に分注されて望まれない気泡の蓄積を防止することができるように、反応器内で過剰な気泡が生成されることを自動的かつ連続的に検出する。気泡レベルを自動的かつ連続的に監視することにより、本発明の気泡センサシステムは、生成される気泡を所望のレベル内に維持して、反応器と連通している排ガスフィルタを気泡が詰まらせないことを確実にすることができる。本システムは、消泡剤の過剰な使用を避けるために、使用される消泡剤の量を最適化するのにも役立つ。

40

【0019】

図1には、本発明の特徴を組み込んだ反応器システム10の一実施形態が示されている。反応器システム10は、細胞を成長させるための生物反応器または微生物を成長させる

50

ための発酵器として機能し得る。反応器システム10は、気泡を制御することが所望される、他の種類の流体、例えば化学物質、飲料、食品製品、またはその他のものなどの生産において使用されてもよい。反応器システム10は、実質的に剛性の支持収容部12を備え、その中に容器システム30が配される。支持収容部12は、上端部14、下端部16、及び小区画20と隣接する内部表面18を有する。下端部16には床22が形成される。包囲側壁23が、床22から上端部14に向かって上に延在する。1つ以上の開口部24が、小区画20と連通するように、支持収容部12の床22及び側壁23を通過して延在し得る。上端部14は、小区画20へのアクセス開口部28と隣接するリップ26で終わる。所望であれば、アクセス開口部28の全てまたは一部を覆うように、カバー（図示せず）がヒンジ式にまたは取り外し可能に上端部14上に据え付けられてもよい。

10

#### 【0020】

支持収容部12は、様々な異なる大きさ、形状、及び構成をとることができる。アクセスポートが、小区画20への手動のアクセスを可能にするように、側壁23または床22上など、支持収容部12上に形成されてもよい。アクセスポートは、扉によって選択的に閉鎖されてもよい。支持収容部12は、典型的にはステンレス鋼などの金属で作製されるが、他の剛性または半剛性材料も使用され得る。

#### 【0021】

同様に図1に示されるように、容器システム30は、支持収容部12の小区画20内に少なくとも部分的に配され、それによって支持される。容器システム30は、上に据え付けられた複数の管ポート33を有する容器32を備える。図示される実施形態では、容器32は、流体41を保持するのに好適なチャンバ40と隣接する内部表面38を有する可撓性バッグを備える。より具体的には、容器32は、容器32が膨張すると、第1の端部44と対向する第2の端部46との間に延在する実質的に円形または多角形の横断面を有する、側壁42を備える。第1の端部44は上端壁48で終わり、一方で、第2の端部46は底端壁50で終わる。流体41は、上述のように生物培養液または他の気泡発生流体を含み得る。

20

#### 【0022】

容器32は、低密度ポリエチレン、または約0.1mm~約5mm、より一般的には約0.2mm~約2mmの範囲内の厚さを有する他のポリマーシートもしくはフィルムなどの可撓性の不透水性材料からなる。他の厚さが使用されてもよい。この材料は、一重の材料からなってもよく、あるいは、二重壁容器を形成するように一緒に封着されているか、または分離しているかのいずれかである、2つ以上の層を備えてもよい。層が一緒に封着されている場合、この材料は、積層または押出された材料を含み得る。積層材料は、後に接着剤により一緒に固定される、別々に形成された2つ以上の層を含む。

30

#### 【0023】

押出材料は、それぞれ接触層により分離されている異なる材料の2つ以上の層を備える単一の一体型シートを含む。層の全てが同時に共押出される。本発明において使用される押出材料の一例は、Thermo Fisher Scientificから入手可能なThermo Scientific CX3-9フィルムである。Thermo Scientific CX3-9フィルムは、cGMP施設内で生産されている3層の9ミリ流延フィルムである。その外層は、超低密度ポリエチレンの製品接触層と共押出されたポリエステルエラストマーである。本発明において使用され得る押出材料の別の例は、同様にThermo Fisher Scientificから入手可能なThermo Scientific CX5-14流延フィルムである。

40

#### 【0024】

この材料は、生細胞との直接接触に認可されており、溶液を無菌に維持することができる。かかる一実施形態では、この材料は、電離放射線などによって滅菌可能であってもよい。異なる状況で使用され得る材料の例は、2000年7月4日発行の特許文献1、及び2003年4月24日公開の特許文献2に開示されており、これらはそれぞれ、具体的な参照により本明細書に組み込まれる。

50

## 【 0 0 2 5 】

一実施形態では、容器 3 2 は、2 枚のシートの材料が重なり合う関係で配置され、これら 2 枚のシートがそれらの外縁で隣接して内側チャンバ 4 0 を形成する、2 次元の枕型バッグを備える。代替的に、単一のシートの材料が折り重ねられ、外縁の周囲で継合されて内側チャンバ 4 0 を形成してもよい。別の実施形態では、容器 3 2 は、長さに合わせて裁断され、端部が閉じて継合された、ポリマー材料の連続的な管状の押し出しから形成され得る。

## 【 0 0 2 6 】

さらに他の実施形態では、容器 3 2 は、環状側壁だけでなく 2 次元の上端壁 4 8 及び 2 次元の底端壁 5 0 も有する 3 次元のバッグを備えてもよい。3 次元の容器 3 2 は、典型的には 3 枚以上、より一般的には 4 枚または 6 枚の複数の別個のパネルを備える。各パネルは実質的に同一であり、容器 3 2 の側壁、上端壁、及び底端壁の一部を構成する。各パネルの対応する外周縁は、一緒に継合される。この継目は、典型的には、熱エネルギー、RF エネルギー、音波、または他の封着エネルギーなどの当該技術分野で既知の方法を使用して形成される。

10

## 【 0 0 2 7 】

代替的な実施形態では、パネルは、様々な異なるパターンで形成され得る。3 次元のバッグを製造する 1 つの方法に関するさらなる開示は、2 0 0 2 年 9 月 1 9 日公開の特許文献 3 に開示されており、この特許公開は、具体的な参照により本明細書に組み込まれる。

## 【 0 0 2 8 】

容器 3 2 は、典型的には、流体 4 1 をチャンバ 4 0 内に送達する前に内部表面 3 8 及びチャンバ 4 0 が無菌であるように滅菌される。容器 3 2 は、事実上いかなる所望の大きさ、形状、及び構成を有するように製造されてもよいことが理解される。例えば、1 0 リットル、3 0 リットル、1 0 0 リットル、2 5 0 リットル、5 0 0 リットル、7 5 0 リットル、1, 0 0 0 リットル、1, 5 0 0 リットル、3, 0 0 0 リットル、5, 0 0 0 リットル、1 0, 0 0 0 リットルを超えるか、それ未満か、もしくはそれと実質的に等しい容積、または他の所望の容積を有するチャンバ 4 0 を有する容器 3 2 が形成されてもよい。小区画の大きさも、上記の容積のうちいずれか 2 つの間の範囲内であってもよい。容器 3 2 は任意の形状であってもよいが、一実施形態では、容器 3 2 は、支持収容部 1 2 の小区画 2 0 に対して補完的または実質的に補完的になるように特別に構成される。容器 3 2 が小区画 2 0 内に受容されるとき、容器 3 2 が支持収容部 1 2 によって略均一に支持されることが望ましい。支持収容部 1 2 による容器 3 2 の少なくとも略均一な支持を有することは、流体が充填されるときに容器 3 2 に適用される動水力による容器 3 2 の不具合を防ぐのに役立つ。

20

30

## 【 0 0 2 9 】

上述の実施形態では、容器 3 2 は可撓性バッグとして図示及び記載されているが、代替的な実施形態では、容器 3 2 は、任意の形態の圧潰可能な容器または半剛性の容器を備えてもよいことが理解される。容器 3 2 は、透明または不透明であってもよく、その中に紫外線抑制剤が組み込まれていてもよい。

## 【 0 0 3 0 】

側壁 4 2、上端壁 4 8、及び底端壁 5 0 の上には、チャンバ 4 0 と流体連通している複数の管ポート 3 3 が据え付けられている。各管ポート 3 3 は、典型的には、容器 3 2 上の穴を通過する管状ステム 3 4 と、ステム 3 4 を包囲し、ステムから径方向外向きに突出する環状フランジ 3 5 とを備える。フランジ 3 5 は、ステム 3 4 が通る開口部を密閉するように、容器 3 2 の内部表面 3 8 に溶接される。容器 3 2 の意図される用途に応じて任意の数の管ポート 3 3 が存在してもよく、管ポート 3 3 が様々な異なる種類、大きさ、及び構成であってもよいことが理解される。例えば、管ポート 3 3 は、剛性もしくは可撓性であってもよく、ステム 3 4 は、実質的に円筒形の構成を有するように形成されても、または外向きに包囲するパーブと共に形成されてもよい。使用され得る管ポートの一例は特許文献 4 に開示されており、この特許は 2 0 1 1 年 2 月 1 日に発行され、その全体において具

40

50

体的な参照により本明細書に組み込まれる。

【0031】

各管ポート33は、実行される処理の種類に応じて異なる目的を果たすことができる。例えば、以下により詳細に記載されるように、管ポート33Aは、容器32のチャンバ40内に媒体、培養液、栄養分、構成成分、ならびに/または他の種類の流体及び添加物を分注するために、上端壁48上に据え付けられ、流体ライン52と連結される。管ポート33Bも上端壁48上に据え付けられ、起動されると容器32のチャンバ40内に所定の量すなわち流量の消泡剤を分注することができる分注器54に連結される。

【0032】

管ポート33Cは、上端壁48上に据え付けられ、直接かまたはガス排出ライン56によってのいずれかで1つ以上の排ガスフィルタ58に連結される。フィルタ58は、いかなる汚染するが容器32に進入することも防止しながら、容器32からガスが外に出ることを可能にする。フィルタ58はまた、排ガスがフィルタ58を通過する際に、排ガスから任意の汚染する及び/または水分を除去するために使用され得る。使用され得るフィルタの一例は、0.2ミクロンまで汚染するを除去することができる滅菌フィルタである。他のフィルタが使用されてもよい。

10

【0033】

より具体的には、フィルタ58は、ガスは通過し得るが細菌及び微生物などの望まれない汚染物質は通過し得ない多孔性材料を含む。この多孔性材料は典型的に疎水性であり、このことは、材料が液体を撥くのに役立つ。例えば、フィルタ58は、フッ化ポリビニリデン(PVDF)からなり得る。他の材料が使用されてもよい。本システムが生物反応器または発酵器の機能を果たしている場合、フィルタ本体58またはその多孔性材料は、典型的には、滅菌フィルタとして動作する必要がある、したがって典型的には0.22マイクロメートル( $\mu\text{m}$ )以下の細孔の大きさを有する。「細孔の大きさ」という用語は、粒子が通過し得る材料内の最大の細孔と定義される。一般的には、フィルタ58の多孔性材料は、0.22~0.18 $\mu\text{m}$ の範囲内の細孔の大きさを有する。しかしながら、事前濾過(pre-filtering)用途または非滅菌用途では、フィルタ58の多孔性材料は、約0.3~1.0 $\mu\text{m}$ の範囲内など、より大きな細孔の大きさを有してもよい。さらに他の用途では、細孔の大きさは、1.0 $\mu\text{m}$ 超であってもよい。フィルタ58の一例は、Milliporeにより生産されているDURAPORE(0.22 $\mu\text{m}$ )の疎水性カートリッジフィルタである。別の例は、ZenPureから入手可能なPUREFLOWのカートリッジフィルタである。

20

30

【0034】

所望であれば、排ガスが凝縮器60を通過するように、ポート33Cとフィルタ58との間に凝縮器60を配してもよい。凝縮器60は、排ガスがフィルタ58に達する前に排ガスから水分を除去するために使用され得る。このように凝縮器60は、フィルタ58を詰まらせ得る水分を除去するのに役立つ。凝縮された水分は、容器32に戻されるか、または別々に収集されるかのいずれかであってもよい。凝縮器60として使用され得る凝縮器の一例、及びこの凝縮器を操作するために必要な残りの部品は、特許文献5に開示されており、この特許は2013年6月4日に発行され、その全体において具体的な参照により本明細書に組み込まれる。使用され得るフィルタ及び凝縮器の別の例は、2014年12月31日出願の特許文献6に開示されており、この特許出願は、その全体において具体的な参照により本明細書に組み込まれる。他の凝縮器及びフィルタが使用されてもよい。

40

【0035】

管ポート33Dは、底端壁50上に据え付けられ、排出ライン62に連結される。排出ライン62は、流体41を容器32から試料採取または別様に分注するために使用され得る。管ポート33E及び33Fも側壁42上で容器32と連結されているものとして図示されており、それらの機能は以下に記載される。図示されているものに加えて、他の管ポートが、他の所望の機能を達成するために容器32上に据え付けられてもよい。例えば、容器32が細胞または微生物を成長させるための反応器として使用されるとき、他の管ポ

50

ート 3 3 が、温度プローブ、pHプローブ、溶解酸素プローブなどの様々なプローブを容器 3 2 に取り付けるために使用され得る。

【 0 0 3 6 】

同様に図 1 に図示されるように、容器 3 2 内に配されている流体 4 1 に制御された種類及び量のガスを送達するために、スパージャー 6 6 が容器 3 2 上に据え付けられる。これが、ガスフィルタ 5 8 を通過して出るガスである。スパージャー 6 6 は、様々な異なる大きさ、形状、及び構成をとることができ、容器 3 2 に固定されるか、その上で自由に静止しているか、またはその中に配されているかのいずれかであってもよい。1 つ以上のスパージャーが使用され得、それらの機能に応じて、ガスの微細な泡、ガスのより大きな泡、またはそれらの組み合わせを放出することができる。放出されるガスは、典型的には、空気、酸素、窒素、またはそれらの組み合わせであるが、他のガスが使用されてもよい。使用され得るスパージャーの例は、2008年6月10日発行の特許文献7、2006年11月30日公開の特許文献8、及び2013年4月4日公開の米国特許公開特許文献9に開示されており、これらは、それらの全体において具体的な参照により本明細書に組み込まれる。他のスパージャーが使用されてもよい。

10

【 0 0 3 7 】

一実施形態では、スパージャー 6 6 は、ステム 3 4 を通してガスを送達することによってそのガスが押されてガス透過性スパージャー材料を通り抜けて移動するように、ガス透過性スパージャー材料を管ポート 3 3 G のフランジ 3 5 に固定することによって形成され得ることに留意されたい。ガス透過性スパージャー材料に使用され得る材料の種類、及びそれをフランジ 3 5 に取り付ける方法に関するさらなる開示も、上で参照した特許文献 8 に開示されている。

20

【 0 0 3 8 】

必ずしも必要とは限らないが、一実施形態では、容器 3 2 のチャンバ 4 0 内で流体を混合するための手段も提供される。限定ではなく一例として、一実施形態では、ドライブシャフト 6 8 が、運動用シール 7 2 を通ってチャンバ 4 0 内に突出し、その端部に据え付けられたインペラー 7 0 または他の混合要素を有する。このように、ドライブシャフト 6 8 の外旋が、チャンバ 4 0 内の流体 4 1 を混合及び/または懸濁させるインペラー 7 0 または他の混合要素の回転を容易にする。スパージャー 6 6 は、典型的には、混合機によって生じる流体の混合または運動がガス気泡を流体 4 1 内に取り込むのに役立つように、混合手段の直下に配される。

30

【 0 0 3 9 】

混合手段の別の実施形態では、密封軸受によって容器 3 2 と連結された第 1 の端部と、上に据え付けられたインペラーまたは他の混合要素を有する対向する第 2 の端部とを有するチャンバ 4 0 内に、可撓性管が配されてもよい。ドライブシャフトの回転が流体 4 1 を混合するためにインペラーを回転させるがドライブシャフトが流体 4 1 に直接接触しないように、ドライブシャフトがこの管に選択的に通され、インペラーに連結されてもよい。別の実施形態では、ドライブシャフト 6 5 は、流体 4 1 を混合するためにシャフトに取り付けられた混合要素を繰り返し上昇及び下降させるように構成され得る。代替的に、磁気攪拌棒を容器 3 2 の小区画 4 0 内に配し、容器 3 2 の外側に配された磁気混合機によって回転させてもよい。さらに他の実施形態では、容器 3 2 の小区画 4 0 内に突出する攪拌棒、パドルなどを駆動させるか、旋回させるか、または別様に動かして、流体 4 1 を混合してもよい。加えて、この混合は、蠕動ポンプを使用して、容器 3 2 に封着された両端部を有する管を通してチャンバ 4 0 の中及び外に流体 4 1 を移動させることなどによる、チャンバ 4 0 中に流体を循環させることにより達成されてもよい。所望の混合を達成するように、ガス気泡を流体に通してもよい。最後に、容器 3 2 内で流体を混合するために、支持収容部 1 2 及び容器 3 2 を駆動させるか、回転させるか、または別様に動かしてもよい。他の従来 of 混合技術が使用されてもよい。

40

【 0 0 4 0 】

混合機を可撓性バッグ内に組み込む方法の具体例は、2008年6月10日発行の特許

50

文献 10、2010年3月23日発行の特許文献 11、及び2006年9月7日発行の特許文献 12に開示されており、これらは、具体的な参照により本明細書に組み込まれる。

【0041】

前述のように、本発明は、容器 32 のチャンバ 40 内の気泡蓄積の検出及び制御の両方のために使用される気泡センサシステムを含む。すなわち、反応器システム 10 が生物反応器または発酵器として機能しているとき、流体 41 は、生細胞または微生物培養液を含む。流体 41 は、上面 76 と容器 32 の上端壁 48 との間に間隙すなわちヘッドスペース 78 が形成されるようにチャンバ 40 内に配された上面 76 を有する。流体 41 内の細胞 / 微生物を酸素化するため、及び別様に流体 41 内の化学作用を制御するために、インペラー 70 などによって容器 32 内の流体を混合しながら、スパージャー 66 によって流体 41 内にガスを注入する。インペラーまたは他の混合要素によって引き起こされる細胞または微生物上の望まれない剪断力を制限するために、界面活性剤が典型的に培養液に添加される。注入されたガス気泡は流体 41 を通って上に渡り、次いで、湿った排ガスとして間隙 78 に進入する。この排ガスは管ポート 33C を通って間隙 78 を通り抜け、最終的に排ガスフィルタ 58 を通って環境に出る。前述のように、この排ガスは、フィルタ 58 を通過する前に必要に応じて凝縮器 60 を通過してもよい。界面活性剤、細胞 / 微生物からの老廃物、及び培養液を通過する注入気泡が組み合わせるため、流体 41 の上面 76 上で気泡が次第に蓄積し始める。この気泡が放置されたままである場合、この気泡は最終的に排ガスと共に管ポート 33C を通り抜け、ここでフィルタ 58 に進入し、フィルタを詰まらせ得る。フィルタ 58 が気泡によって詰まると、反応器システム全体が動作不能になり、システムが停止する。したがって、容器 32 内の培養液が死滅する。この気泡はまた、凝縮器 60 内に蓄積物及び妨害物を生じさせ得、管ポート 33C の下流の他のプロセス部品上に蓄積し得る。

10

20

【0042】

図 1 に示されるように、気泡センサシステム 80 は、流体 41 の上面 76 上の望まれない気泡蓄積を検出及び制御するために提供される。気泡センサシステム 80 は、部分的に、中央処理ユニット (CPU) 336 によって一緒に電気接続されている気泡センサ組立体 82 及び接地組立体 140 を備える。図 2 に示されるように、気泡センサ組立体 82 は、収容部 87 及びそれと連結された気泡センサ 84 を含む。図 3 に示されるように、収容部 87 は、端部を包囲し、かつ端部から径方向外向きに突出する環状フランジ 89 を有する管状ステム 88 を含む。ステム 88 は、ステムを通して長手方向に延在する開口部 86 と隣接する。一実施形態では、収容部 87 は管ポート 33 を備えてもよく、したがってその設計及びそれと共に記載される代替形態は収容部 87 に適用可能である。他の実施形態では、収容部 87 は、気泡センサ 84 のために特別に設計され、それと共に製造されてもよい。気泡センサ 84 は、基部 90 と、気泡接触部 92 と、それらの間に延在する移行部材 94 とを備える。

30

【0043】

基部 90 は、典型的に円筒形であり、かつ第 1 の端部 98 と対向する第 2 の端部 100 との間に延在する、細長い本体 96 を備える。第 1 の端部 98 は第 1 の端部面 102 で終わり、一方で、第 2 の端部 100 は第 2 の端部面 104 で終わる。環状パーブ 106 が、第 1 の端部 98 と第 2 の端部 100 との間の位置で本体 96 を包囲し、本体から径方向外向きに突出する。いくつかの実施形態では、パーブ 106 は、第 1 の端部 98 において、またはそれに向かって配される。図 2 に示されるように、パーブ 106 は、基部 90 がステム 88 の開口部 86 内に受容されるとき、パーブ 106 がステム 88 の内部表面を外向きに押し、それらの間に液密シールを形成するような大きさである。必要に応じて、留具、圧着具、または他の挟着具が、パーブ 106 に対する封着を強化するようにステム 34 の外部表面を包囲し、その上に収縮力を生じさせてもよい。基部 90 は、金属または他の導電性材料からなる。一実施形態では、基部 90 はステンレス鋼からなる。しかしながら、他の金属が使用されてもよい。さらに、基部 90 は単一の一体型部材として形成されるものとして示されているが、基部 90 は、一緒に接続されている複数の部材から、そし

40

50

と一緒に縛束、製織、または別様に固定されている一連の複数のワイヤ、例えばケーブルなどから形成されてもよい。必要に応じて、パープ106は、ステム88と液密シールを形成する他の構造と置き換えられてもよい。他の実施形態では、収容部87は、基部と収容部との間に液密シールが形成されるように、基部90上にオーバーモールドまたは別様に基部に固定または固着されてもよい。

#### 【0044】

同様に図2に示されるように、ソケット108が、本体96内に長手方向に突出するように第1の端面102上に形成される。電気配線112を有する電気プラグ110は、プラグ110と基部90との間に正電気接点が作られるように、ソケット108内に摩擦嵌合接続して受容されるように構成される。他の実施形態では、電気配線112は、溶着または他の電氣的接続などによって本体96に恒久的に固定され得る。

10

#### 【0045】

図3に戻ると、気泡接触部92は細長くなっており、第1の端面119で終わる第1の端部118と、第2の端面122で終わる対向する第2の端部120との間に延在する。一実施形態では、気泡接触部92は、端面119と122との間に0.5cm~1.5cm、より一般的には1cm~8cmまたは2cm~6cmの範囲内の長さを有する。他の寸法が使用されてもよい。必須ではないが、図示される実施形態では、気泡接触部92は、その長さに沿って延在する実質的に円筒形の構成を有する。代替的な実施形態では、接触部92は、多角形、楕円形、不規則などの代替的な横断面構成を有し得る。接触部92も金属または他の導電性材料で作製され、典型的にはステンレス鋼で作製される。しかしながら、他の金属が使用されてもよい。さらに、接触部92は単一の一体型部材として形成されるものとして示されているが、接触部92は、一緒に接続されている複数の部材から、及び一緒に縛束、製織、または別様に固定されている一連の複数のワイヤ、例えばケーブルなどから形成されてもよい。

20

#### 【0046】

典型的には比較的剛性の金属で作製される基部90及び気泡接触部92とは対照的に、一実施形態では、移行部材94は、金属または他の導電性材料からなる高度に弾性的に可撓性のワイヤから作製されていてもよい。一実施形態では、移行部材94は、形状記憶金属から作製される。形状記憶金属の例には、ニチノールの名称で市販されているものなどのニッケル-チタン合金、及び銅-アルミニウム-ニッケル合金が含まれる。移行部材94は、その部材が塑性変形を伴わずに少なくとも90°、より一般的には少なくとも180°、270°、または少なくとも360°の角度曲げられることを可能にする材料から作製されていてもよい。代替的な実施形態では、移行部材94は、塑性変形を伴って曲がるワイヤで作製されていてもよく、それは基部90または気泡接触部92と同じ材料または異なる材料のいずれかで作製される。他の実施形態では、移行部材94は、ワイヤである必要はなく、単に比較的小さな直径のシャフトを備え得る。さらに、移行部材94は単一の一体型部材として形成されるものとして示されているが、移行部材94は、一緒に接続されている複数の部材から、及び一緒に縛束、製織、または別様に固定されている一連の複数のワイヤ、例えばケーブルなどから形成されてもよい。加えて、移行部材94は、基部90及び/または気泡接触部92と共に単一の結束部材として形成されてもよい。例えば、基部90、移行部材94、及び気泡接触部92は、一緒に固定されている2つ以上の別々の部材とは対照的に1つの連続的部材を形成するように、成形、打ち出し、または裁断され得る。

30

40

#### 【0047】

移行部材94は、典型的には、基部90または気泡接触部92とは異なる材料で作製される。基部90及び気泡接触部92は典型的に同じ材料から作製されるが、これは必須ではない。一実施形態では、移行部材94を基部90及び気泡接触部92に取り付けるために、ソケット128が基部90の第2の端面104上に形成され、一方で、ソケット130が気泡接触部92の第1の端面119上に形成される。移行部材94の第1の端部124はソケット128内に受容され、一方で、移行部材94の第2の端部126はソケ

50

ット130内に受容される。次いで、移行部材94の両端部が基部90及び気泡接触部92内で圧着接続によって保持されるように、移行部材94を包囲する基部90及び気泡接触部92の一部分の周囲に圧着力が適用され得る。この圧着力は、基部90上の陥凹した圧着溝131、及び気泡接触部92上の圧着溝132を作り出すことができる。他の取り付け方法が使用されてもよい。一実施形態では、移行部材94の露出部分は、2cm~15cm、より一般的には3cm~10cmまたは4cm~8cmの範囲内の長さを有する。他の寸法が使用されてもよい。

#### 【0048】

気泡センサ組立体82は、典型的には、図2に示されるように組み立てられる。すなわち、基部90は、ステムと液密シールを形成するようにステム88内に受容される。基部92の第2の端面104はまた、典型的には、移行部材94の第1の端部124の少なくとも一部分が開口部86内に配され、一方で、移行部材94の第2の端部126が容器32の小区画40内に配されるように、ステム88の開口部86内に配される。気泡接触部92は、完全に容器32の小区画40内に配され、典型的には、反応器システム10の動作中に端面122が容器32の上端壁48から3cm~約25cmの距離に、より一般的には上端壁48から5cm~15cmまたは6cm~12cmにあるように位置付けられる。用途に応じて他の距離が使用されてもよい。代替的な一実施形態では、形状センサ組立体82は、第1の端部44において容器32の側壁42上に据え付けられ得る。しかしながら、繰り返しになるが、この実施形態では、端面122も典型的には、反応器システム10の動作中に容器32の上端壁48から上記の範囲内で位置付けられる。両方の実施形態において、小区画40内のガスの圧力が容器32を膨張姿勢で支持し、同時に気泡センサ組立体82を支持する。

10

20

#### 【0049】

弾性的に可撓性のワイヤで移行部材94を作製することにより、容器システム30は、気泡センサ84が取り付けられた後でも気泡センサ84または容器32への損傷の危険性を伴わずに貯蔵、運搬、及び/または滅菌のために折り畳まれるか、または巻き上げられることができる。すなわち、移行部材94は、容器システム30が折り畳まれるかまたは巻き上げられると、気泡センサ84が容器32を破損または穿刺しないように曲がる。容器32が展開及び膨張すると、移行部材94は、その最初の所望の構成に弾性的に戻る。移行部材94はまた、気泡接触部92よりも小さな直径を有するものとして示されている。こうした直径の差を有することから得られる利点は、以下で後に説明される。

30

#### 【0050】

気泡センサシステム80は、気泡センサ組立体82と連動して機能する接地組立体140も含む。図4には、複数の用途を有する接地組立体140の一実施形態が示されている。概して、接地組立体140は、管組立体142(本明細書において収容部とも称され得る)と、管組立体142を容器32に連結させる管ポート33Eと、管組立体142の一端に連結された接地接触部146と、管組立体142内に受容され、接地接触部146に係合するプローブ148とを備える。以降、接地組立体140の要素のより詳細な説明を提供する。

40

#### 【0051】

図4及び5に示されるように、管組立体142は、本体206にそれぞれ連結されている、細長い可撓性のプローブ管202と、細長い可撓性の試料採取管204とを備える。管組立体142の本体206は略円筒形状を有し、外部表面210が第1の端面212と対向する第2の端面214との間に延在する。本体206は、第1の端面212と第2の端面214との間にそれぞれ延在する、第1の通路216及び第2の通路218と隣接する。一実施形態では、第1の通路216及び第2の通路218は、本体206の実質的に全長にわたって隣接した平行配列において延在する。代替的な実施形態では、本体206の外部表面210は、楕円形もしくは多角形、または不規則などの様々な代替的な横断面を有し得る。

#### 【0052】

50

管組立体 142 のプローブ管 202 は、第 1 の端部 224 と、長手方向に離間した第 2 の端部 226 との間にそれぞれ延在する、内部表面 220 及び対向する外部表面 222 を有する。内部表面 220 は、プローブ管 202 を通って長手方向に延在する第 1 の通路 228 と隣接する。以下により詳細に記載されるように、接地接触部 146 は、プローブ管 202 の第 1 の端部 224 と連結する。プローブ管 202 の第 2 の端部 226 は、本体 206 の第 1 の通路 216 と連通するように、本体 206 の第 1 の端面 212 と連結される。このような様式で、プローブ管 202 の第 1 の通路 228 と本体 206 の第 1 の通路 216 とが組み合わさって、本体 206 の第 2 の端面 214 における、またはそれに向かう第 1 の端部 224 及び第 2 の端部 236 を有するプローブ通路 232 を形成する。

【0053】

プローブ管 202 と同様に、管組立体 142 の試料採取管 204 は、第 1 の端部 248 と、長手方向に離間した第 2 の端部 250 との間にそれぞれ延在する、内部表面 244 及び対向する外部表面 246 を有する。内部表面 244 は、試料採取管 204 を通って長手方向に延在する第 2 の通路 252 と隣接する。第 2 の通路 252 は、第 1 の端部 248 及び第 2 の端部 250 において開放しており、したがって試料採取管 204 を完全に通る流体連通を可能にする。試料採取管 204 の第 2 の端部 250 は、本体 206 の第 2 の通路 218 と連通するように、本体 206 の第 1 の端面 212 と連結される。このような様式で、試料採取管 204 の第 2 の通路 252 と本体 206 の第 2 の通路 218 とが組み合わさって、本体 206 の第 2 の端面 214 における、またはそれに向かう第 1 の端部 248 及び第 2 の端部 258 を有する試料採取通路 254 を形成し、それを通る流体連通を可能にする。

【0054】

試料採取管 204 の少なくとも一部分は、プローブ管 202 の第 1 の端部 224 において、またはそれに向かって配されている試料採取管 204 の第 1 の端部 248 と隣接した平行配列において、プローブ管 202 に沿って延在する。図示される実施形態では、試料採取管 204 は、試料採取管 204 の全長に沿ってプローブ管 202 と隣接した平行配列にある。平行配列を容易にするために、試料採取管 204 は、試料採取管 204 の全長に沿って、プローブ管 202 と、一体化して一緒に成形されること、または接着剤もしくは他の固着具などにより一緒に固定されることなどによって連結される。代替的な実施形態では、試料採取管 204 は、離間した位置においてプローブ管 202 に連結され得る。この連結の結果として、以下に記載されるようにプローブ 148 がプローブ管 202 内に挿入されるとき、試料採取管 204 も、容器 32 のチャンバ 40 内に伸びるにつれて実質的に剛性になる。

【0055】

図示される実施形態では、試料採取管 204 は、プローブ管 202 よりも小さな直径を有する。代替的な実施形態では、試料採取管 204 は、プローブ管 202 よりも大きな直径を有しても、または同じ直径を有してもよいことが理解される。試料採取管 204 及びプローブ管 202 はそれぞれ、典型的に約 2 cm ~ 約 40 cm、より一般的には約 5 cm ~ 約 25 cm の範囲内の長さを有する。他の長さが使用されてもよい。

【0056】

プローブ管 202、試料採取管 204、及び本体 206 は、単一の一体型部品として成形され得る。代替的に、プローブ管 202 及び試料採取管 204 は、熱溶接、RF エネルギー、超音波などの従来の溶接技術を使用した溶接によって、または接着剤その他の任意の他の従来の取り付け技術もしくは固着技術の使用によって、互いに、かつ/または本体 206 に接続され得る。

【0057】

いくつかの実施形態では、第 3 の通路 268 と隣接する細長い収集管 266 が、本体 206 の第 2 の端面 214 から外向きに延在する。収集管 266 は、試料採取通路 254 と連通するように本体 206 の第 2 の端面 214 と連結された第 1 の端部 272 を有し、対向する第 2 の端部 274 を有する。管状連結具 280 は第 1 の端部 282 を有し、そ

10

20

30

40

50

の上には、第3の通路268の第2の端部274内に受容されてそれと液密接続を形成することができる環状パーブが形成されている。管状連結具280は第2の端部284を有し、その上には、試料採取管204から収集された流体を、収集バッグまたは他の容器などの所望の位置に送達するための別々の流体ライン内に受容され得る環状パーブが形成されている。代替的に、収集管266は、容器から流体または他の材料を回収して、チャンバ40内に流体を挿入するために使用され得る。

#### 【0058】

一実施形態では、管組立体142は、軟性の弾性的に可撓性のポリマー材料またはエラストマー材料、例えば、90未満、より好ましくは70未満だが、典型的には5超の値のショアAスケールでのデュロメータを有するポリエチレン、シリコン、またはKRATON（登録商標）などから成形される。他の実施形態では、上記の範囲内のデュロメータを有する他の熱硬化性または熱可塑性ポリマーが使用されてもよい。容器32に関して前述されたものなどの他の材料が使用されてもよい。いくつかの実施形態では、材料特性の結果として、プローブ管202及び試料採取管204は、その中の通路を折り閉じるように手で折り畳まれ得る、すなわち、プローブ管202及び試料採取管204は、プローブ管202または試料採取管204を恒久的に変形させることなく、その中の通路を閉じるように挟着具などによって手で挟まれ得る。

#### 【0059】

引き続き図4及び5を参照すると、管ポート33Eは、前述のようにステム34及び環状フランジ35を含む。この実施形態では、フランジ35が突出する端部において、またはそれに向かって、環状リップシール288がステム34の内部表面から径方向内向きに突出する。本明細書に開示される管ポート33E及び他の管ポートは、管組立体142に関して上述されたものと同じ材料で作製され得る。管ポート33Fに関するさらなる開示内容及び代替的な実施形態は、2011年2月1日発行の特許文献13に記載されており、この特許は、その全体において具体的な参照により本明細書に組み込まれる。管組立体142の本体206は、本体とステムとの間に液密シールが形成されるように管ポート33Fのステム34にぴったり嵌合するように構成されている実質的に円筒形の構成を有する。

#### 【0060】

組み立て中、フランジ35が、ステム34がその上の開口部を通して外向きに突出するように容器32の内部表面に溶接される。管組立体142のプローブ管202及び試料採取管204は、管ポート33Eのステム34を通して前進する。管ポート33は、本体206を超えて、本体206の第2の端部から外向きに突出する環状肩部292に対してステム34の端部290がぶつかるまで前進する。図4に示されるように、この位置でリップシール288は、リップシールと本体との間に密封係合を形成するように、その第1の端部において本体206の外部表面に対して径方向に偏っている。ステム34と本体206との間により安全な係合及び密封を提供するために、1つ以上の引留具、挟着具、または他の締着デバイスが使用され得る。例えば、図示される実施形態では、プラスチックの引留具294が、本体206の上に配された管状ステム34の一部分の周囲に、それらの間の密封係合をさらに確実にするように固定されている。代替的な一組立方法では、フランジ34は、管組立体142が管ポート33Eに固定された後に容器32に溶接され得る。

#### 【0061】

同様に図4及び5に示されるように、接地接触部146は、一端から突出するステム302と、ステム302を包囲し、かつステムから径方向外向きに突出する環状パーブ304とを有する、円筒形本体300を備える。ステム302は、中にブラインドソケット308が形成される端面306で終わる。接地接触部146は、ステンレス鋼などの金属または他の導電性材料から形成される。組み立て中、ステム302は、環状パーブ304が接地接触部146とプローブ管202との間に液密シールを形成するように、プローブ管202の第1の端部224内に受容される。組み立てられた構成において、ブラインド

10

20

30

40

50

ソケット 308 は、プローブ管 202 のプローブ通路 232 と整列し、連通している。

【0062】

フィッティング 312 が、プローブ通路 232 の第 2 の端部と連通するように管組立体 142 に固定される。フィッティング 312 は、ステムを通して延在する通路 316 と隣接する内部表面を有する管状ステム 314 を備える。ステム 314 は、第 1 の端部を包囲し、かつ第 1 の端部から径方向外向きに突出する環状パーブを備えた第 1 の端部と、上に形成されたルアーロックねじ山 (lure lock thread) 318 または他の接続具を備えた対向する第 2 の端部とを有する。組み立て中、ステム 314 の第 1 の端部は、パーブが管組立体 142 と固定された係合を形成するように、プローブ通路 232 の第 2 の端部内に受容される。

10

【0063】

前述のように、接地組立体 140 は、プローブ 148 も含む。プローブ 148 は、第 1 の端部 324 と、対向する第 2 の端部 326 とを有する、細長いプローブステム 322 を備える。接続具 328 が、プローブステム 322 の第 2 の端部 326 を包囲し、その上に据え付けられる。この実施形態では、接続具 328 は、メスのルアーロックを備える。しかしながら、フィッティング 312 と適合する他の種類の接続具が使用されてもよい。電気配線 330 が、第 2 の端部 326 においてプローブステム 322 に取り付けられ、それと連通する。プローブステム 322 は、電荷または電気信号がプローブステム 322 の長さに沿って電気配線 320 内に通り得るように、金属または他の導電性材料からなる。一実施形態では、プローブ 148 はまた、抵抗温度検出器 (RTD) などの温度センサプローブとして機能するように構成される。

20

【0064】

組み立て中、プローブステム 322 の第 1 の端部 324 は、フィッティング 312 を通り、プローブ通路 232 に沿って接地接触部 146 のブラインドソケット 308 内に前進する。プローブステム 322 は、電気信号または電流が接地接触部 146 とプローブ 148 との間に通され得るように、ブラインドソケット 308 内に精密嵌合を有する。プローブ 148 と接地接触部 146 との間確動係合を容易にすることを助けるために、プローブステム 148 は、プローブ通路 232 とブラインドソケット 308 を合わせた長さよりも僅かに長い長さを有する。結果として、接続具 328 がフィッティング 312 に係合することを可能にするために、プローブ 148 は、一実施形態では、接続具 328 がフィッティング 312 に達し、それに固定され得る前の距離を管組立体 142 が引き伸ばすように、プローブ通路 232 内に押し込まれなければならない。この組み立ては、プローブ 148 の第 1 の端部 324 と接地接続具 146 との間に良好な電気接点を確保することを助けるように、それらの間に正の偏向力をもたらす。他の電氣的接続が使用されてもよい。上述のようにプローブ通路 232 内にプローブ 148 を固定することの追加の利点は、容器 32 の壁部から離れた位置で試料採取流体が採取され得るように、試料採取管を容器 32 内に突出させることである。

30

【0065】

プローブ管 202 が接地接触部 146 によって第 1 の端部 224 において密閉されているため、プローブ管 202 内に挿入されるプローブ 148 または他の支持体は、容器 32 のチャンバ 40 内の液体または他の材料に直接接触しない。結果として、いかなる液体もしくは他の材料がチャンバ 40 から漏出すること、またはプローブ 148 によって汚染されることの恐れもなく、プローブ 148 がプローブ通路 232 から挿入され取り除かれることができる。さらに、プローブ 148 はチャンバ 40 の内容物と接触しないため、プローブ 148 は、使用間の滅菌または洗浄の必要性なしに繰り返し使用され得る。

40

【0066】

図 1 に示される完全な組み立て構成では、接地センサ 140 のプローブ 148 及び気泡センサ 84 の両方が、中央処理ユニット (CPU) 336 と電氣的に連通している。CPU 336 は、プローブ 148 (ひいては同様に接地接触部 146) と気泡センサ 84 との間に電位または電圧を印加する。前述のように、反応器システム 10 の動作中、流体 41

50

の上面 76 上に気泡がゆっくりと蓄積し始める。気泡が気泡センサ 84 の気泡接触部 92 と接触するのに十分に高く上面 76 上に蓄積すると、気泡を通過し流体 41 を通過することによって、気泡センサ 84 と接地接触部 146 / プローブ 148 との間に電気信号が通される。

【0067】

この電気信号は CPU 336 によって感知され、次いで CPU は、気泡蓄積を一時的に消散させるかまたは少なくとも軽減させる所定量の消泡剤を容器 32 内に分注するように分注器 54 に信号を送る。CPU 336 は、消泡剤を分注するように様々な異なる方法でプログラムされ得る。例えば、消泡剤が大きなボラスとして分注されてもよく、その後、CPU 336 は、電気信号を再度点検する前にある期間待機する。代替的に、消泡剤は、信号が検出されるとゆっくりかつ連続的に放出され、次いで、CPU 336 が電気信号を検出することができなくなると停止されてもよい。他の方法が使用されてもよい。気泡センサシステム 80 を使用して気泡レベルを自動的かつ継続的に監視することにより、気泡がガス排出ポート 33C を通り抜けガスフィルタ 58 を詰まらせる危険性がないように十分に低く気泡レベルを維持することができる。加えて、気泡センサシステム 80 は、所望のレベル内に気泡を維持するのに必要な量の消泡剤しか分注しない。したがって、培養液に添加される消泡剤がより少なくなり、ひいては培養液から除去される必要のある消泡剤がより少なくなる。

10

【0068】

気泡センサシステム 80 の課題の 1 つは、気泡が比較的粘着性であり、容器 32 の内部表面及び気泡センサ 84 の両方に接着することである。間隙 78 を通って流れるガス、及び気泡の小粒子を担持し得る間隙 78 内の湿めった蒸気の結果として、間隙 78 内の容器 32 の内部表面 38 上、及び間隙 78 内の気泡センサ 84 の露出部分上に気泡の薄層が蓄積し得る。加えて、気泡は概して流体 41 の上面 76 上に均一な層として蓄積せず、典型的には塊になって蓄積する。この塊は、気泡が最初に気泡センサ 84 にぶつかる前に、移行部材 94 (図 2) まで伸びる高さを得る場合がある。これらの塊はまた、間隙 78 内の容器 32 の内部表面上、及び間隙 78 内の気泡センサ 84 の露出部分上に気泡の層が蓄積することを助ける場合がある。流体 41 の上面 76 から気泡センサ 84 まで、容器 32 の内部表面 38 上に気泡の連続層が形成される場合、容器 32 上の気泡層及び流体 41 を通過することによって、電気信号(「誤信号」)が気泡センサ 84 と接地接触部 146 との間を通り得る。この誤信号は、流体 41 上の気泡層が気泡接触部 92 に達しているという誤測を CPU 336 に与え、ひいては消泡剤が必要とされていない場合があるときに流体 41 内への消泡剤の分注を誘発することになる。さらに、容器 32 上の気泡層のため、消泡剤が添加された後でも誤測が続き、それによって流体 41 内への消泡剤の望まれない分注が継続または反復される場合がある。

20

30

【0069】

気泡センサ 84 は、気泡接触部 92 と接触するように流体 41 の上面 76 上に気泡が蓄積することの結果として信号が生成される真信号と、気泡センサ 84 と流体 41 との間に延在するように気泡の薄膜が容器 32 の内部表面をコーティングすることの結果として信号が生成される誤信号とを区別するのに役立つように、気泡接触部 92 よりも小さい直径を有する移行部材 94 を備えて特別に設計されている。具体的には、電気コンダクタンスは、電気接点の表面積及び電流が通過する材料の体積に部分的に関連する。したがって、真信号の電流は常に誤信号の電流よりも大きくなる。このことが正しいのは、気泡センサ 84 と流体 41 との間に真の電気信号を通す気泡の体積が、気泡センサ 84 と流体 41 との間の容器 32 の内部表面 38 上に誤の電気信号を通す気泡の体積よりも大きいからである。さらに、気泡接触部 92 が移行部材 94 よりも大きな直径を有するため、気泡接触部 92 は、移行部材 94 が容器 32 の表面上の気泡の薄膜と接触している表面積を有するよりも大きい、流体 41 の上部の気泡と接触している表面積を有することになる。

40

【0070】

したがって、CPU 336 は、気泡センサシステム 80 からの電気信号が所定値未満で

50

あるとき、これは誤信号であると見なされ、消泡剤は放出されないが、信号が所定値を超えるとき、これは真信号であると見なされ、上述のように消泡剤が放出されるように、プログラムされ得る。真信号または誤信号を判定するための所定値は、測定された電気信号の強度または伝導率であり得る。例えば、一実施形態では、 $20\ \mu\text{ジーンズ}$ 超、より一般的には $30\ \mu\text{ジーンズ}$ 超または $40\ \mu\text{ジーンズ}$ の伝導率を有する信号のみが真信号であると判定される。この所定の伝導率値は、気泡接触部 9 2 と気泡接地 1 4 6 との間に印加される電圧の量、移行部材 9 4 と気泡接触部 9 2 との間の相対直径、接触に使用される材料、及び他の要因などの要因に応じて、広範囲にわたって設定されることが理解される。他の実施形態では、この所定値は、 $20\ \mu\text{ジーンズ}$ ～ $50\ \mu\text{ジーンズ}$ の任意の値に設定されてもよい。他の値が使用されてもよい。同様に、電流などの他の測定値が所定値として使用されてもよい。

10

#### 【0071】

真信号と誤信号との区別を助けるために、気泡接触部 9 2 は、典型的には、その長手方向の長さの垂直に測定されたとき、容器 3 2 のチャンバ 4 0 内に配された移行部材 9 4 の直径よりも少なくとも 3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、8 倍、または 10 倍大きい、その長手方向の長さの垂直な直径を有する。他の言葉で表現すると、移行部材 9 4 の直径は、最大限で気泡接触部 9 2 の直径の  $1/3$ 、 $1/4$ 、 $1/5$ 、 $1/6$ 、 $1/8$ 、または  $1/10$  であり得る。直径は気泡接触部 9 2 及び移行部材 9 4 の長さに沿って変化し得るため、気泡接触部 9 2 及び移行部材 9 4 に関する上記の測定及び比較される直径は、最大直径、最小直径、その長さのわたる平均直径、または気泡接触部 9 2 及び移行部材 9 4 の少なくとも一部分の上かもしくはそれより高い任意の位置における直径として選択されてもよい。他の比率が使用されてもよい。気泡接触部 9 2 の直径は、典型的には、 $2\ \text{mm}$ 超、 $3\ \text{mm}$ 、 $5\ \text{mm}$ 、 $7\ \text{mm}$ 、もしくは  $10\ \text{mm}$ 、または  $2\ \text{mm}$ ～ $10\ \text{mm}$ の範囲内であり、一方で移行部材 9 4 の直径は、典型的には、 $2.5\ \text{mm}$ 未満、 $2\ \text{mm}$ 、 $1.5\ \text{mm}$ 、 $1\ \text{mm}$ 、 $0.75\ \text{mm}$ 、もしくは  $0.5\ \text{mm}$ 、または  $2.5\ \text{mm}$ ～ $0.5\ \text{mm}$ の範囲内である。繰り返しになるが、これらの直径は、最大直径、最小直径、その長さのわたる平均直径、あるいは気泡接触部 9 2 または移行部材 9 4 の少なくとも一部分の上かもしくはそれより高い任意の位置における直径であり得る。他の寸法が使用されてもよい。本明細書において使用される「直径」という用語は、対応する構造のその中心を通過して側面から側面へと通る直線またはかかる線の長さを指し、その構造を円形またはいかなる他の定義された形状に限定するよう意図されるものではないことに留意されたい。移行部材 9 の直径が  $2\ \text{mm}$ 超に増加するにつれて、真信号と誤信号とを区別する能力は減少する。同様に、移行部材 9 の直径が特に  $0.5\ \text{mm}$ 未満に減少するにつれて、移行部材の構造上の不具合の危険性が増加する。

20

30

#### 【0072】

図 2 に示されるように、組み立てられた状態において、フランジ 8 9 から基部 9 0 の第 2 の端面 1 0 4 まで延在する空洞 9 1 (開口部 8 6 の一部分を構成する) が、ステム 8 8 内に形成されている。移行部材 9 4 とステム 8 8 の包囲内部表面との間に形成された環状間隙を備える空洞 9 1 の中心を通過して移行部材 9 4 が延在する。注入ガスの流入の結果として本システムが加圧されるため、気泡は典型的に空洞 9 1 内に進入または蓄積しない。しかしながら、気泡は、空洞 9 1 への開口部において移行部材 9 4 と管状ステム 8 8 またはフランジ 8 9 との間をブリッジする場合がある。このブリッジは、典型的には、容器 3 2 の小区画 4 0 内に気泡が集まり、消泡剤の添加の結果として気泡の残部が消散されても移行部材 9 4 上に残ることの結果として、気泡の塊が移行部材 9 4 と接触してそれに接着することの結果として起こる。気泡ブリッジが容器 3 2 の内部表面 3 8 上の気泡蓄積物と接触し、それによって上述のように接地接触部 1 4 6 への回路を完成させることの結果として誤信号が生成される場合がある。

40

#### 【0073】

移行部材 9 4 と管状ステム 8 8 /フランジ 8 9 との間の気泡ブリッジを排除すること、またはその形成を最小限に抑えること(そしてそれによっていかなる誤信号をも最小限に

50

抑えること)を助けるために、収容部 87 内の開口部 86 / 空洞 91 の直径を移行部材 94 の直径に対して増加させることができる。例えば、移行部材 94 の直径が典型的に上述の値におけるものである一方で、移行部材 94 を包囲する開口部 86 / 空洞 91 の内径は典型的に 5 mm 超、10 mm、15 mm、20 mm、30 mm、40 mm、または 50 mm である。他の寸法が使用されてもよい。概して、直径が大きいほど、気泡ブリッジが移行部材 94 と管状ステム 88 / フランジ 89 との間に形成され維持され得る可能性は低くなる。他の寸法が使用されてもよい。空洞 91 は、典型的には、フランジ 89 から基部 90 の第 2 の端面 104 までの間に延在する、5 mm ~ 50 mm、より一般的には 10 mm ~ 30 mm または 10 mm ~ 20 mm の範囲内の深さを有することにも留意されたい。他の寸法が使用されてもよい。

10

**【0074】**

前述のように、いくつかの実施形態では、気泡センサ 82 は、ヘッドスペース 78 内に位置付けられるように、容器 32 の側壁 42 (図 1) 上に配され得る。この実施形態では、空洞 91 内に生じる凝縮物が空洞 91 を出て容器 32 のチャンバ 40 内に自由に流れるように、収容部 87 が水平に対して下向きに角度付けられることが典型的には好ましい。この構成は、凝縮物が空洞 91 内に集まること(これは上述のように誤署名済の形成を補助し得る)の防止に役立つ。一実施形態では、収容部 87 は、収容部 87 の開口部 86 または空洞 91 の中心を通して延在する長手方向軸が、水平に対して約 10° ~ 約 70°、より一般的には約 30° ~ 約 45° の範囲内で下向きの角度で配されるように位置付けられ得る。他の角度が使用されてもよい。

20

**【0075】**

他の実施形態では、移行部材 94 が排除される場所に気泡センサ 84 が形成され得ることも想定される。例えば、気泡が気泡接触部に粘着することを不可能にするコーティングまたは絶縁性材料を気泡接触部の中心上に適用することによって、気泡接触部 92 が本体 96 までずっと延在し、その長さに沿って一定の直径を有することができる。したがって、誤信号は生成されない。

**【0076】**

接地組立体 140 は様々な異なる構成を有し得ることが理解される。例えば、図 6 には、接地組立体 140 と 140 A との間の同様の要素が同様の参照文字で識別されている接地組立体 140 A の一実施形態が示されている。接地組立体 140 A と 140 との唯一の差は、接地組立体 140 A では管ポート 33 E が排除されていることである。この実施形態では、環状フランジ 340 が、本体 206 を包囲し、本体から径方向外向きに突出し、本体と一体的に成形されるか、または別様に形成される。フランジ 340 は、容器 32 の内部表面に直接溶接される。他の実施形態では、試料採取管 204 が接地組立体から排除されてもよいこと、及びプローブ 148 が温度センサとして機能するように設計される必要がないことが理解される。すなわち、プローブ 148 は、気泡センサ 84 へと、または気泡センサから通る信号を伝導するためにのみ機能するよう限定されてもよい。接地接触部 146 と共に動作するよう改変され得る管組立体 142 の他の実施形態の例は、前に具体的な参照により本明細書に組み込まれた特許文献 13 に開示されている。

30

**【0077】**

図 7 には、接地組立体 140 または 140 A の代わりに使用され得る接地組立体 140 B の代替的な一実施形態が示されている。接地組立体 140 B は、前述の(そして本明細書において収容部とも称され得る)ポート 33 F 及び接地接触部 146 A を備える。接地接触部 146 A は、第 1 の端部 348 と対向する第 2 の端部 350 との間に延在する細長い本体 346 を備える。第 1 の端部 348 は丸い先端 352 で終わり、一方で、第 2 の端部は端面 354 で終わる。ブラインドソケット 356 が、端面 354 上に形成され、電気プラグ 110 A を受容するように構成されている。環状パーブ 358 が本体 346 を包囲し、第 2 の端部 350 において、またはそれに向かって径方向外向きに本体から突出する。パーブ 358 がステム 34 と流密シールを形成し、一方で先端 352 が容器 32 内に突出するように、接地接触部 146 A がポート 33 F のステム 34 内に手動で挿入され

40

50

る。繰り返しになるが、気泡が気泡接触部 9 2 に達すると接地組立体 1 4 0 B と気泡センサ組立体 8 2 との間に電気信号が通されるように、それらの間に電位または電圧が印加される。他の実施形態では、ポート 3 3 F は、気泡センサ 8 4 に関して上述のように収容部 8 7 が基部 9 0 と連結するのと同じ方法で、接地接触部 1 4 6 A と連結し得る。接地組立体の他の設計が使用されてもよい。

【 0 0 7 8 】

前述の内容を鑑み、本発明の気泡センサシステムの実施形態は、いくつかの利点を提供する。特に、選ばれた実施形態は、容器 3 2 内の気泡レベルを制御するために消泡剤が容器 3 2 内にいつ分注されるべきかを決定するための自動化機構を提供し、それによってガスフィルタが詰まる危険性を回避する。自動化システムを使用することにより、必要とされる反応器の監視が少なくなる。さらに、使用される消泡剤の量が最小限に抑えられ、それによって消泡剤に関連する問題が限定され、培養液から除去される必要のある消泡剤が少なくなる。選ばれた実施形態はまた、気泡センサ組立体または容器 3 2 への損傷の危険性を最小限に抑えた輸送、運搬、滅菌などのための容器 3 2 の容易な圧潰及び折り畳みを可能にするように設計されている。選ばれた実施形態はまた、気泡が容器 3 2 の内部表面をコーティングすること及び気泡センサ組立体の一部分と接触することの結果として生じ得るいかなる誤測をも排除するのに役立つ機構を提供する。他の利点も達成される。

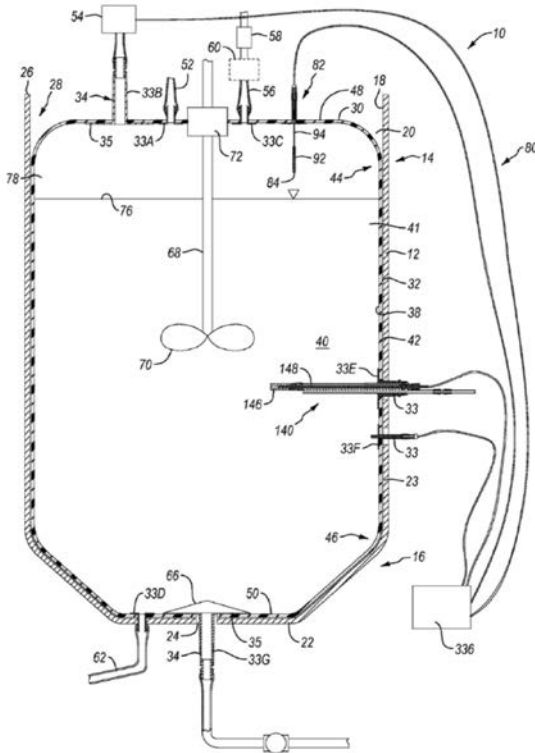
10

【 0 0 7 9 】

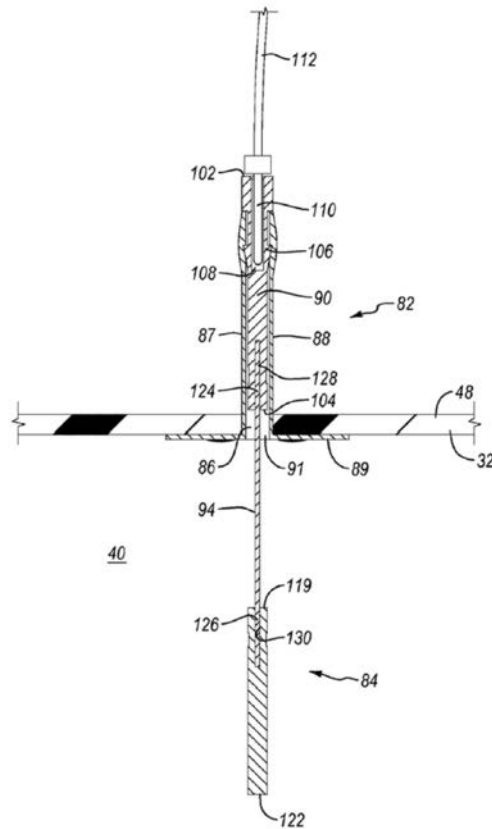
本発明は、その主旨または本質的な特徴から逸脱することなく、他の特定の形態において実施され得る。記載された実施形態は、全ての態様において制限ではなく例示としてのみ解釈されるものとする。したがって本発明の範囲は、前述の説明によってではなく添付の特許請求の範囲によって示される。特許請求の範囲の等価の意味及び範囲内に入る全ての変更が、それらの範囲内に包含されるものとする。

20

【 図 1 】

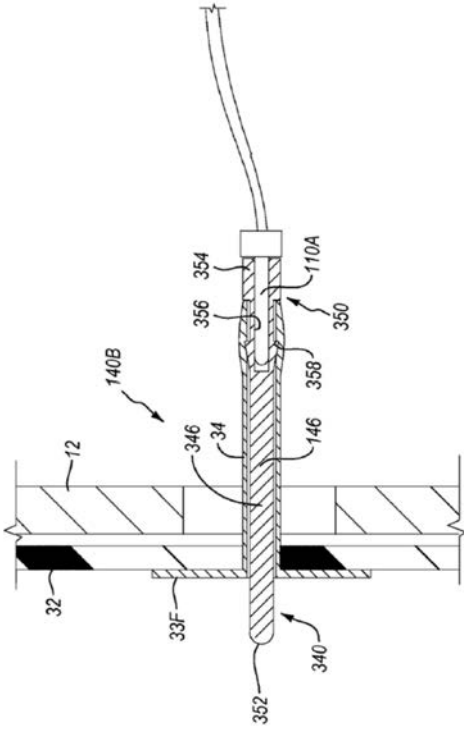


【 図 2 】





【 図 7 】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2015/011769

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	C12M1/00	C12M3/00
ADD.		C12M1/06
		C12M1/26
		C12M1/21
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
C12M		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 689 22 350 T2 (SHELL INT RESEARCH [NL]) 25 January 1996 (1996-01-25) page 1, paragraphs 1,2,4 page 2, paragraph 1-3 page 3, paragraphs 2,3 page 4, paragraphs 1,2,5,6,7 page 5, paragraphs 1,2 page 6, paragraphs 2,5 page 7, paragraph 3 claims 1,6; figure 1	1-42
Y	DE 41 42 967 A1 (ABB PATENT GMBH [DE]) 1 July 1993 (1993-07-01) column 1, lines 3-27 column 2, line 43 - column 3, line 12 claim 7; figure	1-42
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
17 April 2015		28/04/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Böhm, Ingo

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2015/011769
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/38088 A1 (INFECTECH INC [US]) 16 October 1997 (1997-10-16) page 5, lines 11-22 claims; figure 1	1-42
Y	US 2013/082410 A1 (GOODWIN MICHAEL E [US] ET AL) 4 April 2013 (2013-04-04) figures 1,9,10,13 paragraphs [0008], [0026], [0034], [0037], [0038]	1-42
A	EP 1 179 584 A1 (AJINOMOTO KK [JP]) 13 February 2002 (2002-02-13) paragraphs [0009], [0010], [0014], [0016], [0023], [0024], [0030] claims	1,16,25, 36
A	DE 10 2010 007559 A1 (SARTORIUS STEDIM BIOTECH GMBH [DE]) 11 August 2011 (2011-08-11) paragraphs [0002], [0003] claims; figure	1,16,25, 36
A	WO 02/079374 A2 (STEINER GADI [US]) 10 October 2002 (2002-10-10) page 3 - page 5	1,16,25, 36
A	WO 2011/041508 A1 (XCELLEREX INC [US]; DAMREN RICHARD [US]; TOUHEY COLIN [US]; ERDENBERGE) 7 April 2011 (2011-04-07) the whole document	1,16,25, 36
A	EP 1 950 281 A1 (FP SENSOR SYSTEMS GMBH [DE]) 30 July 2008 (2008-07-30) paragraphs [0007], [0009]; claims; figure 1	1,16,25, 36
A	US 7 879 599 B2 (GOODWIN MICHAEL E [US] ET AL) 1 February 2011 (2011-02-01) claims; figures 1,2,7,15	1,16,25, 36
A	US 2006/196501 A1 (BIBBO KENNETH L [US] ET AL) 7 September 2006 (2006-09-07) claims; figures 7,8A,8B	1,16,25, 36
A	US 2011/207218 A1 (STAHELI CLINTON C [US] ET AL) 25 August 2011 (2011-08-25) claims; figure 2	1,16,25, 36
A	US 2011/207170 A1 (NIAZI SARFARAZ K [US] NIAZI SARFARAZ [US]) 25 August 2011 (2011-08-25) paragraphs [0009], [0010], [0013] figures 1,3	1,16,25, 36

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/011769

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 68922350	T2	25-01-1996	AT 121774 T 15-05-1995
			DE 68922350 D1 01-06-1995
			DE 68922350 T2 25-01-1996
			EP 0353830 A2 07-02-1990
			JP H0286763 A 27-03-1990
			US 4987082 A 22-01-1991
-----			
DE 4142967	A1	01-07-1993	NONE
-----			
WO 9738088	A1	16-10-1997	AU 2078997 A 29-10-1997
			WO 9738088 A1 16-10-1997
-----			
US 2013082410	A1	04-04-2013	CN 104114266 A 22-10-2014
			EP 2760571 A1 06-08-2014
			JP 2014534808 A 25-12-2014
			US 2013082410 A1 04-04-2013
			WO 2013049692 A1 04-04-2013
-----			
EP 1179584	A1	13-02-2002	AU 781773 B2 09-06-2005
			AU 5779501 A 14-02-2002
			BR 0103241 A 19-03-2002
			DE 60130714 T2 30-04-2008
			EP 1179584 A1 13-02-2002
			JP 4273643 B2 03-06-2009
			JP 2002051763 A 19-02-2002
			MY 118668 A 31-12-2004
			US 2002039784 A1 04-04-2002
-----			
DE 102010007559	A1	11-08-2011	DE 102010007559 A1 11-08-2011
			US 2013039810 A1 14-02-2013
			WO 2011098204 A1 18-08-2011
-----			
WO 02079374	A2	10-10-2002	NONE
-----			
WO 2011041508	A1	07-04-2011	AU 2010300549 A1 19-04-2012
			CA 2775721 A1 07-04-2011
			EP 2483614 A1 08-08-2012
			JP 2013506424 A 28-02-2013
			US 2012260671 A1 18-10-2012
			WO 2011041508 A1 07-04-2011
-----			
EP 1950281	A1	30-07-2008	AT 442430 T 15-09-2009
			DE 102007005205 A1 31-07-2008
			EP 1950281 A1 30-07-2008
-----			
US 7879599	B2	01-02-2011	CN 101163538 A 16-04-2008
			CN 101163786 A 16-04-2008
			CN 101163915 A 16-04-2008
			JP 5265345 B2 14-08-2013
			JP 2008536525 A 11-09-2008
			US 2006240546 A1 26-10-2006
			US 2011097789 A1 28-04-2011
-----			
US 2006196501	A1	07-09-2006	US 2006196501 A1 07-09-2006
			WO 2006093572 A2 08-09-2006
-----			
US 2011207218	A1	25-08-2011	CN 102711969 A 03-10-2012
			DK 2539059 T3 17-11-2014

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/011769

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 2539059 A2	02-01-2013
		EP 2783743 A1	01-10-2014
		JP 2013520299 A	06-06-2013
		US 2011207218 A1	25-08-2011
		US 2013260463 A1	03-10-2013
		US 2014178983 A1	26-06-2014
		WO 2011102931 A2	25-08-2011
-----			
US 2011207170	A1	25-08-2011	NONE
-----			

## フロントページの続き

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

(72)発明者 ジェフリー オー・ブラウン

アメリカ合衆国 8 4 3 4 1 ユタ州 ノース ローガン イースト 2 1 0 0 ノース 9 6 2

(72)発明者 ジェイソン ディー・ブラウン

アメリカ合衆国 8 4 3 2 1 ユタ州 ローガン イースト 2 0 0 サウス 2 5 2

(72)発明者 クリストファー ディー・ブロー

アメリカ合衆国 8 4 3 2 1 ユタ州 ローガン ティール ループ 1 7 0

Fターム(参考) 4B029 AA02 AA08 BB01 CC01 DB01 DE08 DF10 DG10 FA15 GB02

GB09

4B065 AA00 AA90X BC18 CA46