



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0109000
(43) 공개일자 2013년10월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12M 3/04 (2006.01) *C12M 1/14* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7032214
- (22) 출원일자(국제) 2011년05월11일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출입자 2012년12월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2011/057621
- (87) 국제공개번호 WO 2011/141512
국제공개일자 2011년11월17일
- (30) 우선권주장
1007855.8 2010년05월11일 영국(GB)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
아르텔리스 에스에이
벨기에 비-1120 브뤼셀 뤼 드 란스비크 310
- (72) 발명자
카레란가보 디디어
벨기에 비-1000 브뤼셀 뤼 드 랑글 12
카돈 줄리엔
벨기에 비-1040 브뤼셀 뤼 드 라 그란데 하이에
139
- (73) 카스틸로 곤잘레스 호세 안토니오
벨기에 비-1080 브뤼셀 뤼 두 본 파스퇴르 8
- (74) 대리인
제일특허법인

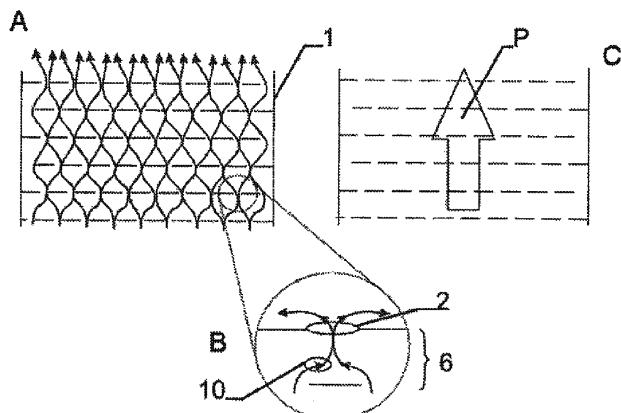
전체 청구항 수 : 총 122 항

(54) 발명의 명칭 세포 배양 장치 및 방법

(57) 요 약

본 발명은 세포(C) 부착 및 액체 배지(M) 분배를 위한 담체(7)의 단을 포함하는 세포(C) 배양용 생물반응기(1)에 관한 것이다. 상기 담체(7)는 상기 액체 배지(M)의 흐름을 위해 인접한 담체(7) 사이의 수위(6)를 한정하도록 적층된다. 인접한 수위(6)는 상기 액체 배지(M)가 하나의 수위(6)로부터 인접한 수위(6)로 흐를 수 있도록 개방 공간(2)을 통해 유동적으로 서로 연결된다. 제 1 및 인접한 제 2 수위(6') 사이의 개방 공간(2)은 제 2 수위(6') 및 인접한 제 3 수위(6'') 사이의 하나 이상의 개방 공간(2)과 겹치지 않는다. 상기 담체 중 하나 이상은 또한 세포 부착 또는 증식을 방지하기에 적합한 영역을 포함할 수 있고, 이에 의해 상기 생물반응기에 대해 외부의 유리한 지점으로부터 인접한 담체 상의 세포 증식을 볼 수 있다. 관련된 방법들을 또한 개시한다.

대 표 도 - 도8



(30) 우선권주장

1007861.6 2010년05월11일 영국(GB)

1007863.2 2010년05월11일 영국(GB)

특허청구의 범위

청구항 1

제 1 및 제 2 담체(7)를 포함하고, 각각의 담체가 유체 배지를 수용하기 위한 하나 이상의 유입구를 갖고, 상기 제 1 담체가 세포(C) 부착에 적합한 제 1 부분을 포함하고, 상기 제 2 담체가 세포 부착을 방지하기에 적합한 제 2 부분을 추가로 포함하고, 이에 의해 상기 제 1 및 제 2 부분을 정렬시킬 때 상기 제 2 담체의 제 2 부분이 상기 제 1 담체의 제 1 부분을 볼 수 있게 하는 세포(C) 배양용 생물반응기(1).

청구항 2

제 1 항에 있어서,

제 1 및 제 2 부분이 담체(7) 상의 표면을 포함하는 생물반응기(1).

청구항 3

제 1 항에 있어서,

제 2 부분이 제 2 담체와 제 1 담체 사이에 광학적으로 투명한 물질을 포함하는 생물반응기(1).

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

담체(7)를 수용하기 위한 단일 틀을 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

담체(7)가 적층 가능한 선반 또는 큐브를 포함하는 생물반응기(1).

청구항 6

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

세포 부착에 적합한 제 1 부분을 갖는 제 3 담체, 및 사용 시 제 2 담체의 제 2 부분과 함께 정렬하기 위한, 세포 부착을 방지하기에 적합한 제 3 부분을 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 7

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

제 2 부분이 담체 중에 형성된 개구를 포함하는 생물반응기(1).

청구항 8

담체(7)의 단을 포함하고, 제 2 담체 위에 위치한 제 1 담체가 세포 부착을 방지하기에 적합한 영역을 갖고, 이에 의해 세포 부착이 없는 상기 제 1 담체의 영역이 상기 제 1 담체를 통해 상기 제 2 담체 상의 세포 성장 영역을 볼 수 있게 하는 세포(C) 배양용 생물반응기(1).

청구항 9

N 개의 담체(7)의 단을 포함하는 세포(C) 배양용 생물반응기(1)로서, 담체 N-1이 세포 부착을 방지하기에 적합한 하나 이상의 영역을 갖고, 이에 의해 상기 담체 N-1의 영역이 담체 N-1을 통해 담체 N 상의 세포 성장 영역을 볼 수 있게 하는 생물반응기(1).

청구항 10

제 9 항에 있어서,

담체 N-2가 세포 부착을 방지하기에 적합한 2 개 이상의 영역을 갖고, 상기 제 1 방지 영역이 담체 N-1 상의 제 1 세포 성장 영역을 볼 수 있게 하고, 상기 제 2 방지 영역이 담체 N-1의 방지 영역을 통한 시선을 사용하여 담체 N 상의 제 2 세포 성장 영역을 볼 수 있게 하는 생물반응기(1).

청구항 11

N 개의 담체(7)의 단을 포함하는 세포(C) 배양용 생물반응기(1)로서, 담체 N-M이 세포 부착을 방지하기에 적합한 M 개 이상의 영역을 갖고, 이에 의해 상기 담체 N-M의 영역이 담체 N-M을 통해 담체 N 상의 세포 성장 영역을 볼 수 있게 하는 생물반응기(1).

청구항 12

N 개의 담체(7)의 단을 포함하고 외부의 유리한 지점으로부터 담체 N-1의 표면상의 세포 성장 영역까지 광학적으로 투명한 시선을 갖는 생물반응기(1).

청구항 13

제 12 항에 있어서,

광학적으로 투명한 시선을 형성하기 위한 투명 물질(T)의 원주를 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 14

인접한 담체 사이의 공간에 위치한 광학적으로 투명한 고체 물질을 갖는 담체(7)의 단을 포함하는 생물반응기(1).

청구항 15

담체(7)의 수직 단을 포함하고, 각각의 담체가 유체 배지(M)를 수용하기 위한 유입구를 갖고, 상기 유입구가 아닌 인접한 담체를 통해서 하나의 담체 상의 성장 영역을 볼 수 있게 하기에 적합한 생물반응기(1).

청구항 16

담체(7)의 단을 포함하고 상기 담체(7)가 생물반응기(1)의 유입구(21)로부터 유출구(22)까지의 액체 배지(M)의 흐름을 위해 인접한 담체(7) 사이의 수위(6)를 한정하도록 적층되는 세포(C) 배양용 생물반응기(1)로서, 인접한 수위(6)가, 상기 액체 배지(M)가 하나의 수위(6)로부터 인접한 수위(6)로 흐를 수 있도록 2 개 이상의 개방 공간(2)을 통해 유체 연통되고, 제 1 담체에 의해 제공된 개방 공간 중 하나 이상이 인접한 제 2 담체에 의해 제공된 개방 공간(2)과 적어도 부분적으로 겹쳐 제 3 담체 상의 성장 영역을 보기 위한 실질적으로 가리지 않은 광학 경로를 생성시키는 생물반응기(1).

청구항 17

제 16 항에 있어서,

담체(7)가, 주 방향(P)을 따라 돌출 시 제 2 수위(6')와 인접한 제 3 수위(6'') 사이의 하나 이상의 개방 공간(2)과 겹치지 않는 제 1 수위와 인접한 제 2 수위(6') 사이의 하나 이상의 개방 공간(2)을 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 18

3 개 이상 담체(7)의 단을 포함하는 세포(C) 배양용 생물반응기(1)로서, 제 1 담체가 세포 부착이 없는 3 개 이상의 개방 공간을 제공하고, 상기 제 1 담체 상의 하나 이상의 개방 공간이 제 3 담체 상의 세포 성장 영역을 볼 수 있게 하기 위해 제 2 담체 상의 하나 이상의 개방 공간과 함께 정렬되어 있는 생물반응기(1).

청구항 19

제 18 항에 있어서,

제 2 담체가 2 개 이상의 개방 공간을 포함하는 생물반응기(1).

청구항 20

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,
적어도 부분적으로 투명한 측벽을 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 21

세포(C) 부착 및 액체 배지(M) 분배용 담체(7)의 단을 포함하고, 상기 담체(7)가 상기 액체 배지(M)의 흐름을 위해 인접한 담체(7) 사이에 수위(6)를 형성하는 세포(C) 배양용 생물반응기(1)로서, 인접한 수위(6)가, 상기 액체 배지(M)가 하나의 수위(6)로부터 인접한 수위(6)로 흐를 수 있도록 하나 이상의 개방 공간(2)을 통해 유체 연통되고, 제 1 수위와 인접한 제 2 수위(6') 사이의 개방 공간(2)이 상기 제 2 수위(6')와 인접한 제 3 수위(6'') 사이의 개방 공간(2)과 겹치지 않는 생물반응기(1).

청구항 22

제 21 항에 있어서,
개방 공간(2)이 담체(7) 중에 형성되고 주 방향(P)으로 겹치지 않는 생물반응기(1).

청구항 23

제 21 항 또는 제 22 항에 있어서,
담체(7) 중의 하나 이상이 단일 플레이트 또는 맴브레인에 의해 제공되고, 개방 공간(2)이 상기 단일 플레이트 또는 맴브레인 중의 구멍인 생물반응기(1).

청구항 24

제 23 항에 있어서,
담체(7)가 각각 하나 이상의 구멍을 포함하는 단일 플레이트 및/또는 맴브레인에 의해 제공되는 생물반응기(1).

청구항 25

제 1 항 내지 제 24 항 중 어느 한 항에 있어서,
하나 이상의 담체(7)가 개방 공간(2)에 의해 측 방향으로 분리된 일련의 플레이트(8) 또는 맴브레인(8)에 의해 제공되는 생물반응기(1).

청구항 26

제 21 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,
개방 공간(2)이 담체 중의 홈을 포함하는 생물반응기(1).

청구항 27

제 21 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,
담체(7) 중의 개방 공간(2)이 대칭적인 생물반응기(1).

청구항 28

제 21 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,
하나 이상의 담체(7)에서 개방 공간(2)에 의해 덮인 전체 표면적이 상기 담체(7)의 기하학적 중심으로부터 증가하는 방사상 거리에 따라 더 빠르게 증가하는 생물반응기(1).

청구항 29

제 21 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 있어서,
하나 이상의 개방 공간(2)이 담체(7)의 기하학적 중심으로부터 증가하는 방사상 거리에 따라 더 넓어지는 생물

반응기(1).

청구항 30

제 1 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서,
단 중에 포함된 담체(7)의 수가 5 내지 500 개인 생물반응기(1).

청구항 31

제 21 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서,
개방 공간(2)에 의해 덮인 전체 표면적과 하나 이상의 담체(7)의 고체 부분에 의해 덮인 전체 표면적 간의 비가
상기 담체 면적의 1% 내지 10%인 생물반응기(1).

청구항 32

제 1 항 내지 제 31 항 중 어느 한 항에 있어서,
하나 이상의 담체(7)가 주 방향(P)에 대해 비-직각을 포함하는 방향으로 배향되는 부분을 적어도 갖고, 상기 부
분이 하나 이상의 개방 공간(2)을 포함하는 생물반응기(1).

청구항 33

제 1 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서,
하나 이상의 담체(7)가 생물반응기(1)에서 액체 배지의 흐름의 주 방향(P)에 대해 비-직각인 주 표면을 갖도록
배향되는 생물반응기(1).

청구항 34

제 1 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서,
담체(7)가 원추형인 생물반응기(1).

청구항 35

제 1 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 있어서,
담체(7)가, 하나 이상의 측면 융기부(10)가 제공된 하나 이상의 측면 가장자리(18)를 포함하고, 제 1 및 제 2
인접 담체(7)의 측면 융기부(10)가 상기 측면 가장자리(18)에서 담체(7) 사이의 상호 거리를 한정하는 생물반응
기(1).

청구항 36

제 1 항 내지 제 35 항 중 어느 한 항에 있어서,
인접한 담체(7) 사이에 한정된 수위(6)가 상기 담체(7)의 측면 가장자리(18)에서 밀봉 폐쇄된 생물반응기(1).

청구항 37

제 36 항에 있어서,
수위(6)의 폐쇄가 중합체 물질에 의해 제공되는 생물반응기(1).

청구항 38

제 37 항에 있어서,
담체(7)의 측면 가장자리가 상기 가장자리로부터 바깥쪽으로 돌출되고 중합체 물질 중에 매몰된 융기부(19)를
포함하는 생물반응기(1).

청구항 39

제 1 항 내지 제 38 항 중 어느 한 항에 있어서,

생물반응기(1) 내에서 액체 배지(M)의 흐름을 구동하기 위한 하나 이상의 순환 수단(9)을 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 40

제 1 항 내지 제 39 항 중 어느 한 항에 있어서,

담체(7)의 단의 제 1 단부의 제 1 담체(7)와 담체(7)의 단의 제 2 단부의 제 2 담체(7) 사이에 유체 연통을 제공하고, 이와 함께 상기 액체 배지(M)에 대한 순환 시스템을 제공하는, 상기 담체(7)의 단으로부터 분리된 하나 이상의 유체 채널(5)을 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 41

제 40 항에 있어서,

유체 채널(5)이 담체(7)의 단에 대해 동심원이고 상기 담체(7)의 단에 대해 내부 또는 외부인 생물반응기(1).

청구항 42

제 41 항에 있어서,

유체 채널(5)이 담체(7)의 단에 대해 내부의 중심 원주인 생물반응기(1).

청구항 43

제 40 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항에 있어서,

담체(7)의 단의 제 1 및 제 2 최단부 각각에 인접하고 이들 및 유체 채널(5)과 유체 연통하는 상부 공동 및 하부 공동을 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 44

제 43 항에 있어서,

상부 공동(4) 및/또는 하부 공동(3)에 대한 유입구/유출구를 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 45

제 43 항 또는 제 44 항에 있어서,

하나 이상의 유입구(21)가 하부 공동(3)에 존재하고, 하나 이상의 유출구(22)가 상부 공동(4)에 존재하고, 외부 순환 수단이 상기 유입구(21)와 유출구(22) 사이에서 결합되는 생물반응기(1).

청구항 46

제 21 항 내지 제 45 항 중 어느 한 항에 있어서,

개방 공간(2)이 0.05㎟ 직경의 경질 구형 물체의 통과를 허용하는 모양 및 치수를 갖는 생물반응기(1).

청구항 47

제 1 항 내지 제 46 항 중 어느 한 항에 있어서,

액체 배지(M)의 매개변수를 측정하기 위한 탐침(23)을 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 48

제 47 항에 있어서,

탐침(23)으로부터 조절기에 의해 수용된 입력의 함수로 매개변수를 조절하기 위한 상기 탐침(23)에 연결된 상기 조절기를 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 49

제 1 항 내지 제 48 항 중 어느 한 항에 있어서,
단 중의 교번 담체가 중심 개방 공간 및 주변 개방 공간을 번갈아 갖는 생물반응기(1).

청구항 50

세포(C) 부착 및 액체 배지(M) 분배용 담체(7)의 단을 포함하고, 상기 단 내의 인접한 담체의 각 쌍이 상기 액체 배지(M)의 흐름을 위해 상기 인접한 담체(7) 사이의 수위(6)를 한정하도록 서로 분리되는 세포(C) 배양용 생물반응기(1)로서, 인접한 수위(6)가, 상기 액체 배지(M)가 상기 인접한 수위(6) 사이에서 흐를 수 있도록 상기 인접한 수위(6)에 공통인 담체(7) 중의 다수의 개방 공간(2)을 통해 유체 연통되고, 담체(7) 중 개방 공간(2)이 상기 인접한 담체(7)로부터 상기 담체를 분리시키는 평균 거리(H)보다 5 배 이상 더 작은 너비(W)를 갖는 생물반응기(1).

청구항 51

제 50 항에 있어서,
제 1 담체(7) 중의 개방 공간(2)이 인접한 제 2 담체(7) 중의 개방 공간(2)과 겹치지 않는 생물반응기(1).

청구항 52

제 50 항 또는 제 51 항에 있어서,

하나 이상의 담체(7)가 단일 플레이트 또는 멤브레인에 의해 제공되고, 하나 이상의 개방 공간(2)이 상기 단일 플레이트 또는 멤브레인 중의 구멍인 생물반응기(1).

청구항 53

제 51 항에 있어서,
담체(7)가 각각 하나 이상의 구멍을 포함하는 단일 플레이트 및/또는 멤브레인에 의해 제공되는 생물반응기(1).

청구항 54

제 51 항 내지 제 53 항 중 어느 한 항에 있어서,
개방 공간(2)이 1 대 4의 너비에 대한 길이 비를 갖는 생물반응기(1).

청구항 55

제 51 항 내지 제 54 항 중 어느 한 항에 있어서,
개방 공간(2)이 원형인 생물반응기(1).

청구항 56

제 51 항 내지 제 55 항 중 어느 한 항에 있어서,
담체의 단위 면적당 개방 공간(2)의 수가 상기 담체의 전체 표면상에서 일정한 생물반응기(1).

청구항 57

제 51 항 내지 제 56 항 중 어느 한 항에 있어서,
개방 공간(2)이 담체 중의 홈을 포함하는 생물반응기(1).

청구항 58

제 51 항 내지 제 57 항 중 어느 한 항에 있어서,
담체(7) 중의 개방 공간(2)이 중심 둘레에서 회전 방향으로 대칭적으로 위치하는 생물반응기(1).

청구항 59

제 51 항 내지 제 58 항 중 어느 한 항에 있어서,
하나 이상의 담체(7)에서 개방 공간(2)에 의해 덮인 전체 표면적이 상기 담체(7)의 기하학적 중심으로부터 증가하는 방사상 거리에 따라 더 빠르게 증가하는 생물반응기(1).

청구항 60

제 51 항 내지 제 59 항 중 어느 한 항에 있어서,
하나 이상의 개방 공간(2)이 담체(7)의 기하학적 중심으로부터 증가하는 방사상 거리에 따라 더 넓어지는 생물반응기(1).

청구항 61

제 51 항 내지 제 60 항 중 어느 한 항에 있어서,
단 중에 포함된 담체(7)의 수가 5 내지 500 개인 생물반응기(1).

청구항 62

제 51 항 내지 제 61 항 중 어느 한 항에 있어서,
담체가 고체 담체 및 개방 공간으로 이루어지고, 개방 공간에 의해 덮인 전체 표면과 하나 이상의 고체 담체 및 바람직하게는 각각의 담체에 의해 덮인 전체 표면적 간의 비가 1% 내지 20%인 생물반응기(1).

청구항 63

제 51 항 내지 제 62 항 중 어느 한 항에 있어서,
하나 이상의 담체(7)가 주 방향(P)에 대해 비-직각을 포함하는 방향으로 배향되는 부분을 적어도 갖고, 상기 부분이 하나 이상의 개방 공간(2)을 포함하는 생물반응기(1).

청구항 64

제 51 항 내지 제 63 항 중 어느 한 항에 있어서,
적어도 일부의 담체(7)가 주 방향(P)에 대해 비-직각인 주 표면을 갖는 생물반응기(1).

청구항 65

제 51 항 내지 제 64 항 중 어느 한 항에 있어서,
담체(7)가 원추형인 생물반응기(1).

청구항 66

제 51 항 내지 제 65 항 중 어느 한 항에 있어서,
거리(H)가 고정된 거리(H)인 생물반응기(1).

청구항 67

제 51 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서,
거리(H)가 0.5 내지 10 μm 인 생물반응기(1).

청구항 68

제 51 항 내지 제 67 항 중 어느 한 항에 있어서,
적어도 일부의 담체(7)가, 하나 이상의 측면 융기부(10)가 제공된 하나 이상의 측면 가장자리(18)를 포함하고, 제 1 및 제 2 인접 담체(7)의 측면 융기부(10)가 상기 측면 가장자리(18)에서 담체(7) 사이의 상호 거리를 한정

하는 생물반응기(1).

청구항 69

제 51 항 내지 제 68 항 중 어느 한 항에 있어서,

인접한 담체(7) 사이에 한정된 수위(6)가 상기 담체(7)의 측면 가장자리(18)에서 밀봉 폐쇄된 생물반응기(1).

청구항 70

제 69 항에 있어서,

중합체 물질이 수위(6)의 폐쇄를 제공하는 생물반응기(1).

청구항 71

제 70 항에 있어서,

담체(7)의 측면 가장자리가, 상기 가장자리로부터 바깥쪽으로 돌출되고 중합체 물질 중에 매몰된 용기부(19)를 포함하는 생물반응기(1).

청구항 72

제 51 항 내지 제 71 항 중 어느 한 항에 있어서,

생물반응기(1) 내에서 액체 배지(M)의 흐름을 구동하기 위한 하나 이상의 순환 수단(9)을 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 73

제 51 항 내지 제 72 항 중 어느 한 항에 있어서,

담체(7)의 단의 제 1 최단부의 제 1 담체(7)와 담체(7)의 단의 제 2 최단부의 제 2 담체(7) 사이에 유체 연통을 제공하고, 이와 함께 상기 액체 배지(M)에 대한 순환 시스템을 제공하는, 상기 담체(7)의 단으로부터 분리된 하나 이상의 유체 채널(5)을 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 74

제 73 항에 있어서,

유체 채널(5)이 담체(7)의 단에 대해 동심원이고 상기 담체(7)의 단에 대해 내부 또는 외부인 생물반응기(1).

청구항 75

제 74 항에 있어서,

유체 채널(5)이 담체(7)의 단에 대해 내부의 중심 원주인 생물반응기(1).

청구항 76

제 73 항 내지 제 75 항 중 어느 한 항에 있어서,

담체(7)의 단의 제 1 및 제 2 최단부 각각에 인접하고 이를 및 유체 채널(5)과 유체 연통하는 상부 공동 및 하부 공동을 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 77

제 76 항에 있어서,

상부 공동(4) 및/또는 하부 공동(3)에 대한 유입구/유출구를 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 78

제 76 항 또는 제 77 항에 있어서,

하나 이상의 유입구(21)가 하부 공동(3)에 존재하고, 하나 이상의 유출구(22)가 상부 공동(4)에 존재하고, 외부 순환 수단이 상기 유입구(21)와 유출구(22) 사이에서 결합되는 생물반응기(1).

청구항 79

제 51 항 내지 제 78 항 중 어느 한 항에 있어서,

개방 공간(2)이 0.05㎟ 직경의 경질 구형 물체의 통과를 허용하는 모양 및 치수를 갖는 생물반응기(1).

청구항 80

제 51 항 내지 제 79 항 중 어느 한 항에 있어서,

개방 공간이 0.05㎟ 내지 2㎟의 너비를 갖는 생물반응기(1).

청구항 81

제 51 항 내지 제 79 항 중 어느 한 항에 있어서,

액체 배지(M)의 매개변수를 측정하기 위한 탐침(23)을 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 82

제 81 항에 있어서,

탐침(23)으로부터 조절기에 의해 수용된 입력의 함수로 매개변수를 조절하기 위한 상기 탐침(23)에 연결된 상기 조절기를 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 83

세포(C) 부착용 담체(7)의 단을 포함하고, 상기 담체(7)가 액체 배지(M)의 흐름을 위해 인접한 담체(7) 사이의 수위(6)를 한정하도록 상기 단의 제 1 최단부의 제 1 담체 내지 상기 단의 제 2 최단부의 제 2 담체(7)를 포함하는 세포(C) 배양용 생물반응기(1)로서, 인접한 수위(6)가, 상기 액체 배지(M)가 하나의 수위(6)로부터 인접한 수위(6)로 흐를 수 있도록 유체 연통되고, 상기 단으로부터 분리되고 상기 단에 대해 동심원인 하나 이상의 유체 채널을 추가로 포함하여 상기 제 1 담체(7)와 제 2 담체(7) 사이에 유체 연통을 제공하고, 이와 함께 상기 액체 배지(M)에 대한 순환 시스템을 제공하고, 상기 유체 채널(5)이 상기 담체(7)의 단에 대해 내부 또는 외부 인 생물반응기(1).

청구항 84

제 83 항에 있어서,

하나 이상의 담체(7)가 단일 플레이트 또는 멤브레인에 의해 제공되는 생물반응기(1).

청구항 85

제 84 항에 있어서,

담체(7)가 각각 단일 플레이트 및/또는 멤브레인에 의해 제공되는 생물반응기(1).

청구항 86

제 83 항에 있어서,

하나 이상의 담체(7)가, 인접한 수위(6) 사이에 유체 연통을 제공하는 하나 이상의 개방 공간(2)에 의해 측 방향으로 분리된 일련의 플레이트(8) 및/또는 멤브레인(8)에 의해 제공되는 생물반응기(1).

청구항 87

제 83 항에 있어서,

인접한 수위가 하나 이상의 개방 공간(2)을 통해 유체 연통되고, 제 1 수위와 인접한 제 2 수위(6') 사이의 하나 이상의 개방 공간(2)이 상기 제 2 수위(6')와 인접한 제 3 수위(6'') 사이의 하나 이상의 개방 공간(2)과 겹

치지 않는 생물반응기(1).

청구항 88

제 86 항 또는 제 87 항에 있어서,

개방 공간(2)이 담체(7) 중에 형성되는 생물반응기(1).

청구항 89

제 87 항 또는 제 88 항에 있어서,

하나 이상의 개방 공간(2)이 담체 중의 구멍인 생물반응기(1).

청구항 90

제 87 항 내지 제 89 항 중 어느 한 항에 있어서,

개방 공간(2)이 담체 중의 홈을 포함하는 생물반응기(1).

청구항 91

제 87 항 내지 제 90 항 중 어느 한 항에 있어서,

담체(7) 중의 개방 공간(2)이 중심 둘레에서 회전 방향으로 대칭적으로 위치하는 생물반응기(1).

청구항 92

제 87 항 내지 제 91 항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 담체(7)에서 개방 공간(2)에 의해 덮인 전체 표면적이 상기 담체(7)의 기하학적 중심으로부터 증가하는 방사상 거리에 따라 더 빠르게 증가하는 생물반응기(1).

청구항 93

제 87 항 내지 제 92 항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 개방 공간(2)이 담체(7)의 기하학적 중심으로부터 증가하는 방사상 거리에 따라 더 넓어지는 생물반응기(1).

청구항 94

제 83 항 내지 제 93 항 중 어느 한 항에 있어서,

단 중에 포함된 담체(7)의 수가 5 내지 500 개인 생물반응기(1).

청구항 95

제 83 항 내지 제 94 항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상 및 바람직하게는 각각의 담체 중의 개방 공간에 의해 덮인 전체 표면적이 상기 담체 면적의 1% 내지 10%인 생물반응기(1).

청구항 96

제 83 항 내지 제 95 항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 담체(7)가 주 방향(P)에 대해 비-직각을 포함하는 방향으로 배향되는 부분을 적어도 갖는 생물반응기(1).

청구항 97

제 96 항에 있어서,

부분이 하나 이상의 개방 공간(2) 둘레의 주변부를 포함하는 생물반응기(1).

청구항 98

제 83 항 내지 제 97 항 중 어느 한 항에 있어서,
하나 이상의 담체(7)가 주 방향(P)에 대해 비-직각을 만드는 방향으로 배향되는 주 표면을 갖는 생물반응기(1).

청구항 99

제 83 항 내지 제 98 항 중 어느 한 항에 있어서,
담체(7)가 원추형인 생물반응기(1).

청구항 100

제 83 항 내지 제 99 항 중 어느 한 항에 있어서,
담체(7)가, 하나 이상의 측면 융기부(10)가 제공된 하나 이상의 측면 가장자리(18)를 갖고, 제 1 및 제 2 인접 담체(7)의 측면 융기부(10)가 상기 측면 가장자리(18)에서 담체(7) 사이의 상호 거리를 한정하는 생물반응기(1).

청구항 101

제 100 항에 있어서,
인접한 담체(7) 사이에 한정된 수위(6)가 상기 담체(7)의 측면 가장자리(18)에서 밀봉 폐쇄된 생물반응기(1).

청구항 102

제 101 항에 있어서,
중합체 물질이 수위(6)의 폐쇄를 형성하는 생물반응기(1).

청구항 103

제 102 항에 있어서,
담체(7)의 측면 가장자리가, 상기 가장자리로부터 바깥쪽으로 돌출되고 중합체 물질 중에 매몰된 융기부(19)를 포함하는 생물반응기(1).

청구항 104

제 83 항 내지 제 103 항 중 어느 한 항에 있어서,
생물반응기(1) 내에서 액체 배지(M)의 흐름을 구동하기 위한 하나 이상의 순환 수단(9)을 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 105

제 83 항 내지 제 104 항 중 어느 한 항에 있어서,
유체 채널(5)이 담체(7)의 단에 대해 내부의 중심 원주인 생물반응기(1).

청구항 106

제 83 항 내지 제 105 항 중 어느 한 항에 있어서,
담체(7)의 단의 제 1 및 제 2 최단부 각각에 인접하고 이들 및 유체 채널(5)과 유체 연통하는 상부 공동 및 하부 공동을 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 107

제 106 항에 있어서,
상부 공동(4) 및/또는 하부 공동(3)에 대한 유입구/유출구를 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 108

제 107 항에 있어서,

하나 이상의 유입구(21)가 하부 공동(3)에 존재하고, 하나 이상의 유출구(22)가 상부 공동(4)에 존재하고, 외부 순환 수단이 상기 유입구(21)와 유출구(22) 사이에서 결합되는 생물반응기(1).

청구항 109

제 83 항에 있어서,

개방 공간(2)이 0.05㎟ 직경의 경질 구형 물체의 통과를 허용하는 모양 및 치수를 갖는 생물반응기(1).

청구항 110

제 83 항 내지 제 109 항 중 어느 한 항에 있어서,

액체 배지(M)의 매개변수를 측정하기 위한 탐침(23)을 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 111

제 110 항에 있어서,

탐침(23)으로부터 조절기에 의해 수용된 입력의 함수로 매개변수를 조절하기 위한 상기 탐침(23)에 연결된 상기 조절기를 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 112

제 1 항 내지 제 111 항 중 어느 한 항에 있어서,

세포를 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 113

제 1 항 내지 제 112 항 중 어느 한 항에 있어서,

필터를 추가로 포함하는 생물반응기(1).

청구항 114

줄기 세포 또는 1차 세포의 배양을 위한 제 1 항 내지 제 113 항 중 어느 한 항에 따른 생물반응기(1)의 용도.

청구항 115

포유동물 세포, 곤충 세포, 어류 세포 또는 식물 세포의 배양을 위한 제 1 항 내지 제 114 항 중 어느 한 항에 정의된 생물반응기(1)의 용도.

청구항 116

인간 및 동물 백신 모두에 대한 바이러스의 생산을 위한 제 1 항 내지 제 115 항 중 어느 한 항에 정의된 생물 반응기(1)의 용도.

청구항 117

단백질 또는 항체의 생산을 위한 제 1 항 내지 제 116 항 중 어느 한 항에 정의된 생물반응기(1)의 용도.

청구항 118

세포 배양에 사용하기 위한 생물반응기(1)용 담체(7)로서, 세포 부착에 적합한 영역 및 세포 부착 방지에 적합한 영역을 갖는 표면을 포함하는 담체(7).

청구항 119

제 118 항에 있어서,

세포 부착 방지용 표면이 투명 물질(T)의 조각과 회합된 담체(7).

청구항 120

제 118 항에 있어서,

세포 부착 방지용 표면이 소수성인 담체(7).

청구항 121

제 118 항 내지 제 120 항 중 어느 한 항에 따른 담체(7)를 하나 이상 포함하는 생물반응기.

청구항 122

제 118 항 내지 제 120 항 중 어느 한 항에 따른 담체(7)를 다수 포함하는 생물반응기.

명세서

기술분야

[0001] 본원은 세포 배양 장치, 그의 제조 및 작동 방법, 및 부착 세포의 배양, 줄기 세포 또는 1차 세포의 배양, 포유 동물 세포의 배양, 및 항체 또는 바이러스의 생산, 예를 들어 인간 및/또는 동물 요법 또는 백신을 위한 상기 장치의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 상업적으로 적합한 진핵생물 세포의 세포 배양을 2 개의 부류, 즉 세포주 및 1차 또는 줄기 세포로 나눌 수 있다. 상기 세포주는 백신(바이러스) 및 단백질, 예를 들어 항체의 제조와 관련된다. 상기 세포는 생물반응기로서 사용되며, 따라서 상기 세포는 숙주 이외는 아무것도 아니다. 상기 세포를 유전자 조작할 수 있다, 즉 상기 세포 내에 상기 세포에 의해 생산하기를 원하는 유전자 산물을 갖는 유전자 서열을 도입시킬 수 있다. 상기 부류의 세포를 고정 층 생물 반응기, 예를 들어 WO 2007/039600 A(그의 내용은 본 발명에 참고로 인용된다)에 개시된 것에서 증식시킬 수 있다. 줄기 세포의 경우, 상기 세포 자체를 수확할 수 있으며 따라서 상기 세포가 생성물이다. 상기 생성물을 예를 들어 재생 의학 및 조직 공학에 사용할 수 있다.

[0003] 실험들은 몇몇 유형의 세포, 예를 들어 줄기 세포의 배양이 여러 가지 인자들로 인해 세포주의 배양보다 훨씬 더 민감함을 입증하였다. 상기 세포는 기계적 응력 및 다른 외부 영향에 매우 민감한 것으로 판명되었다. 생물반응기로부터 세포를 확대 및 수확하기 위해 세포주의 생산에 행해지고 있는 전형적인 과정은 종종 줄기 세포에는 적합하지 않으며; 상기 과정은 모든 줄기 세포를 손상시키거나 죽인다.

[0004] 현재, 줄기 세포는 전형적으로는 정지 상태로, 조직 배양 플라스크에서 증식되고, 배양기에 놓인다. 명확성을 위해서, "배양 플라스크"는 모든 정지 배양 장치, 예를 들어 T-플라스크, 페트리 디쉬, 세포 공장 세포 단 등을 지칭한다. 회전 병이 또한 배양 플라스크와 관련된다. 이러한 정지 플라스크에는 가스 교환용 필터가 제공된다. 상기 배양기는 다수의 T-플라스크를 포함하며, 상기 각각의 플라스크는 적합한 영양분 제공 시 세포 배양에 적합한 기질을 구성한다. 상기와 같은 시스템은 단위 부피당 이용 가능한 표면으로 환산하면 매우 비효율적이라는 단점을 갖는다. 더욱이, 세포 증식의 준비는 시간이 걸린다, 즉 T-플라스크의 충전은, 증식되고 영양공급되는 세포를 포함하는 전용 액체(예를 들어 분산액, 혼탁액 등)를 삽입하고 그 후에, 상기 세포를 이용 가능한 수위를 넘어 분배하기 위해서 상기 T-플라스크를 1 회 이상 뒤집음으로써 수행된다. 또한, 상기 작업은 치료에 필요한 충분 량의 세포를 생산하기 위해 요청된 T-플라스크의 수를 근거로, 각각의 배치/각각의 환자에 대해 수 회 반복할 필요가 있다.

[0005] 따라서, 상기와 같은 장치 등의 한계에 역점을 두어 다루는 장치를 찾아낼 필요가 있다.

발명의 내용

[0006] 따라서, 본 발명의 목적은 대안의 생물반응기를 제공하는 것이다. 본 발명의 실시태양들의 이점은 세포, 특히

줄기 세포 및/또는 1차 세포의 보다 비용 효과적인 배양을 허용하면서, 그럼에도 불구하고 세포가 표면에 부착되게 하고/하거나, 양호한 2차원 증식을 제공하고/하거나 상기 세포를 목적하는 품질 수위로 수확할 수 있게 함을 포함한다.

- [0007] 본 발명의 목적은 본 발명의 첫 번째 태양의 실시태양에 의해 충족된다. 본 발명의 첫 번째 태양에서, 세포 배양용 생물 반응기를 제공한다.
- [0008] 상기 첫 번째 태양의 실시태양에서, 본원은 세포 배양용 장치에 관한 것이다. 상기 장치는 다수의 세포 부착 및 액체 배지 분배용 담체를 포함한다. 상기 담체는 액체 배지의 흐름을 위해 인접 담체들 사이의 수위를 한정하도록 적층된다. 상기 수위는 상기 액체 담체가 하나의 수위에서 인접한 수위로 흐를 수 있도록 상기 담체 중의 하나 이상의 개방 공간을 통해 유동적으로 서로 연결된다. 제 1 수위 및 상기 제 1 수위와 인접한 제 2 수위 사이의 하나 이상의 개방 공간은 서로 겹치지 않는다.
- [0009] 상기 첫 번째 태양의 실시태양에서, 본원은 세포 부착을 위한 표면을 갖고 액체 배지가 분배될 수 있는 플레이트 또는 멤브레인 형태의 담체들의 단을 포함하는, 세포 배양용 생물반응기에 관한 것이다. 상기 담체는 액체 배지의 흐름을 위해 인접한 표면들 간의 수위를 한정하며, 여기에서 상기 수위는 액체 배지가 하나의 수위에서 인접한 수위으로 흐를 수 있도록 각각의 표면에서 하나 이상의 개방 공간을 통해 서로 연결된다. 제 1 담체 중의 하나 이상의 개방 공간은 인접한 제 2 담체 상에서 수직으로 투영될 때 상기 제 2 담체 중의 하나 이상의 개방 공간과 겹치지 않는다. 즉, 단일 수위의 대향 면상의 제 1 및 제 2 담체 중의 제 1 개방 공간이, 상기 제 1 담체 중의 제 1 개방 공간이 상기 제 2 담체 중의 제 2 개방 공간상에 수직으로 투영되어 보일 때, 서로 측 방향으로 또는 회전방향으로 이동된다. 인접한 담체들 간에 한정된 수위는 바람직하게는 상기 담체들의 측면 가장자리에서 밀봉 폐쇄된다. 이는 상기 액체 배지가 강제로 담체 내의 개방 공간을 사용하게 하여 하나의 수위에서 인접 수위로 가게 한다.
- [0010] 상기 단의 상단 및/또는 기부 담체는, 인접 수위를 공유하지는 않지만, 그럼에도 불구하고 본원의 첫 번째 태양의 임의의 실시태양의 특징들 중 어느 한 특징을 갖는다. 예를 들어, 이들 담체는 액체 배지가 상기 상단 또는 기부 담체를 가로질러 흐를 수 있도록(상기 단에 유입되거나 상기 단을 유출하도록)하는 다수의 개방 공간을 가질 수 있다. 기부 담체의 경우에 인접한 담체는 상기 기부 담체의 위에 위치하는 반면, 상단 담체의 경우에 인접한 담체는 상기 상단 담체의 아래에 위치한다. 상기 상단 또는 기부 담체 외의 임의의 다른 담체의 경우에 인접한 담체는 위나 아래의 담체이다. 바람직하게는, 상기 인접한 담체는 구동 수단에 의해 가해지는 흐름 방향으로 다음 담체(및 가장 바람직하게는 위의 담체)이다.
- [0011] 하나의 실시태양에서, 상기 담체들 중 하나 이상은 단일 고체 담체(예를 들어 플레이트 또는 멤브레인)에 의해 제공될 수 있으며, 여기에서 하나 이상의 개방 공간은 상기 고체 담체 중의 구멍이다. 상기 담체는 바람직하게는 플레이트 또는 멤브레인에 의해 제공된다. 상기 플레이트 또는 멤브레인은 비-다공성이나 다공성(상기 물질을 통한 흐름이 흡수공(pore)을 통해서 라기보다는 개방 공간(예를 들어 원형 구멍(aperture))을 통한 흐름에 의해 지배되도록 0.05 mm 미만의 흡수공을 갖는다)일 수 있으며, 바람직하게는 강성 플레이트를 포함할 수 있다. 임의로, 상기 담체는 적어도 서로 연결되는 개방 공간으로부터 떨어진 영역에서는 비-다공성일 수 있다.
- [0012] 한편으로, 상기 물질을 통한 흐름이 흡수공을 통해서 라기보다는 구멍을 통한 흐름에 의해 지배되는 한 거대한 공성 물질을 사용할 수도 있다. 예를 들어, 불침투성 직물을 사용할 수 있다. 플라스틱 물질, 예를 들어 강성 폴리스타이렌 플레이트를 또한 사용할 수 있다.
- [0013] 하나의 실시태양에서, 상기 담체들 중 하나 이상은 하나 이상의 개방 공간에 의해 측 방향으로 분리된 일련의 고체 담체(예를 들어 플레이트들 및/또는 멤브레인들)에 의해 제공될 수도 있다. 일련의 고체 담체가 하나 이상의 개방 공간에 의해 측 방향으로 분리되는 경우에, 상기 고체 담체들은 모두 동일 평면에 있거나(상기 담체가 주 방향에 수직인 경우), 또는 모두 동일한 원추 또는 피라미드 표면의 일원이다(상기 담체가 상기 주 방향에 대해 비-수직인 방향으로 배향되는 경우). 상기 담체 중의 개방 공간들은 인접한 수위 사이의 유동적인 상호연결부로서 작용한다. 하나의 실시태양에서, 각 담체 중의 상기 개방 표면으로 덮인 전체 표면적과 상기 고체 담체로 덮인 전체 면적 간의 비는 1% 내지 20%, 바람직하게는 1% 내지 15% 및 보다 바람직하게는 1% 내지 10%의 범위일 수 있다. 상기 전체 표면적에 의해 나타내는 담체 영역의 부분은 바람직하게는 세포의 운반에 이용 가능한 표면이 가능한 한 넓게 유지되도록 가능한 한 작게 유지된다. 그러나, 모든 세포에 대해 양호한 산소공급 및 영양분 공급을 보장하기에 충분히 많고 충분히 균일한 액체 배지의 흐름은 상기 담체 영역의 부분이 충분히 클 것을 요한다. 본원의 실시태양들은 상기 세포 담체 영역 요구와 산소공급/영양분 요구를 모두 충족 시킬 수 있다.

- [0014] 하나의 실시태양에서, 상기 개방 공간은 1 대 4, 바람직하게는 1 대 2의 종횡비(너비에 대한 길이의 비)를 가질 수 있다.
- [0015] 하나의 실시태양에서, 상기 개방 공간은 원형일 수 있다.
- [0016] 하나의 실시태양에서, 상기 개방 공간의 모양과 독립적으로, 상기 개방 공간의 너비는 0.05 mm 이상, 0.1 mm 이상, 0.2 mm 이상, 0.5 mm 이하, 1 mm 이하, 0.05 mm 이상의 크기가 세포의 통과를 허용하기에 바람직하다.
- [0017] 하나의 실시태양에서, 상기 개방 공간의 크기 및 모양과 독립적으로, 적층 담체의 단위 면적당 개방 공간의 수는 바람직하게는 상기 유동적인 상호연결을 위한 개방 공간의 총체로 덮인 표면적과 세포 부착을 위한 고체 담체의 표면적 간의 비가 바람직하게는 20% 이하, 보다 바람직하게는 15% 이하 및 가장 바람직하게는 10% 이하이도록 하는 것이다. 바람직하게는 상기 비는 1% 이상이다.
- [0018] 하나의 실시태양에서, 적층 담체의 단위 면적당 개방 공간의 수는 상기 적층 담체의 전체 표면상에서 일정할 수 있다. 상기 개방 공간(구멍)의 밀도는 예를 들어 0.001 내지 100 개방 공간/ mm^2 , 0.03 내지 60 개방 공간/ mm^2 또는 0.1 내지 10 개방 공간/ mm^2 일 수 있다.
- [0019] 하나의 실시태양에서, 다수 개의 개방 공간이 제 1 적층 담체 중에 존재하며 이를 각각의 개방 공간은 상기 제 1 적층 담체 직경의 1/10 미만, 바람직하게는 1/50 미만, 보다 바람직하게는 1/100 미만, 가장 바람직하게는 1/1000 미만인 직경을 갖는, 상기 적층 담체(예를 들어 플레이트 또는 멤브레인)를 통과하는 원형 구멍으로서 유형화된다. 상기 실시태양에서, 플레이트당 개방 공간의 수는 예를 들어 2 개방 공간 내지 4×10^7 개방 공간, 10 개방 공간 내지 10^7 개방 공간, 100 개방 공간 내지 10^6 개방 공간, 1000 개방 공간 내지 10^5 개방 공간, 또는 5000 개방 공간 내지 20000 개방 공간일 수 있다. 상기 개방 공간의 수는 물론 상기 적층 담체의 크기에 매우 의존한다. 상기 실시태양에서, 적층 담체 당 개방 공간의 수는 적합하게는 25 초파, 바람직하게는 50 초파, 보다 바람직하게는 100 이상 및 가장 바람직하게는 1000 이상이다. 상기 개방 공간의 직경은 바람직하게는 0.05 mm 내지 2 mm , 보다 바람직하게는 0.1 mm 내지 1 mm , 더욱 더 바람직하게는 0.2 mm 내지 0.5 mm 이다. 이는 세포의 통과를 허용한다.
- [0020] 또 다른 실시태양에서, 상기 개방 공간은 흄이 파인 모양이다. 담체 당 흄-모양 개방 공간의 수는 바람직하게는 1 내지 30, 보다 바람직하게는 2 내지 20, 보다 바람직하게는 4 내지 25, 더욱 더 바람직하게는 8 내지 20 및 훨씬 더 바람직하게는 12 내지 18(예를 들어 16)이다. 담체 당 흄-모양 개방 공간의 수 n 이 존재하는 경우, 2 개의 인접한 담체들은 $1/2n$ 회전수의 회전에 의해 서로 이동된 개방 공간을 갖는다.
- [0021] 상기 흄의 너비는 세포의 통과를 허용하기 위해서 바람직하게는 0.05 mm 내지 2 mm , 보다 바람직하게는 0.05 mm 내지 0.5 mm , 훨씬 더 바람직하게는 0.05 mm 내지 0.1 mm 이다. 상기 적층 담체의 중심에서부터 가장자리로 넓어지는 흄의 경우에, 상기 흄의 보다 큰 부분은 바람직하게는 0.05 mm 내지 1 mm , 보다 바람직하게는 0.05 mm 내지 0.5 mm , 훨씬 더 바람직하게는 0.05 mm 내지 0.1 mm 의 너비를 갖는다.
- [0022] 하나의 실시태양에서, 상기 개방 공간의 모양과 독립적으로, 상기 개방 공간의 가장 작은 치수는 0.05 mm , 바람직하게는 0.1 mm , 보다 바람직하게는 0.5 mm , 가장 바람직하게는 1 mm 일 수 있다.
- [0023] 하나의 실시태양에서, 상기 개방 공간은 0.05 mm 직경, 바람직하게는 0.1 mm 직경, 보다 바람직하게는 0.5 mm 직경, 가장 바람직하게는 1 mm 직경의 구형 물체의 통과를 허용하는 모양 및 치수를 갖는다.
- [0024] 바람직하게는, 상기와 같은 흄 모양 개방 공간은 플레이트 또는 멤브레인의 주 표면의 중심과 가장자리 사이의 큰 부분(예를 들어 원형 담체의 경우에 반지름의 큰 부분)에 걸쳐 연장된다. 도 15에 관하여(여기에서 상기 담체는 개방 공간에 의해 측 방향으로 분리된 일련의 고체 담체를 포함한다), 흄 모양 개방 공간이 상기 담체의 중심과 가장자리 사이의 전체 부분에 걸쳐 연장되는 실시태양을 도시한다. 흄은 액체 배지를 담체의 실질적으로 모든 지점들까지 균등하게 분배함에 있어서 보다 효율적이므로 유리하다. 원형 구멍은 그의 불연속적인 성질로 인해 액체의 흐름을 덜 균일하게 분배한다. 실시태양들에서, 상기 흄 모양 개방 공간을 일련의 흄-모양 도량으로 세분할 수 있으며, 이는 상기 담체의 강성을 개선시킨다.
- [0025] 예를 들어, 융기부가 담체 상에 존재하여, 흄에 의해 분리된 담체들을 가교하거나 또는 흄에 의해 분리된 동일한 담체의 부분을 가교할 수 있다. 상기와 같은 가교 융기부는 상기 담체의 강성 및 따라서 전체로서의 상기 장치의 강성을 개선시킨다. 상기와 같은 가교 융기부는 바람직하게는 상기 개방 공간을 침입하지 못한다. 더

옥이, 본원의 생물반응기의 구조는 바람직하게는 세포의 수확을 좌절시키지 않는다. 본 발명의 실시태양에 따라, 상기 개방 공간을 배지 및 세포의 흐름에 적합하도록 디자인한다. 즉, 상기 개방 공간을 또한 단지 순환만의 목적이 아니라 수확 중에도 사용하고자 한다.

[0026] 하나의 실시태양에서, 상기 개방 공간의 최소 치수는 0.05㎟, 바람직하게는 0.1㎟, 보다 바람직하게는 0.5㎟, 가장 바람직하게는 1㎟이다. 이는 세포의 손상 없이 상기 세포의 통과를 허용한다.

[0027] 하나의 실시태양에서, 상기 개방 공간들 중 하나 이상은 상기 담체의 기하학적 중심으로부터 증가하는 방사상 거리에 따라 더 넓어진다. 이는 흄의 경우에 특히 유리하다. 이는 전체 담체 표면상에서의 유량의 균등화를 돋는다.

[0028] 하나의 실시태양에서, 담체 중의 개방 공간들을 중심 둘레에서 회전방향으로 대칭적으로 배치할 수 있다. 이는 상기 배치가 개별적인 수위에 대해 배지의 비교적 균일한 분배를 제공하므로 유리하다. 더욱이, 상기 담체의 모양이 원형인 경우, 상기 단 중 수위의 회전이 담체 가장자리를 결코 상기 단 밖으로 뛰어나오지 못하게 하므로 상기 담체들의 적층이 단순화된다. 이는 타원형 또는 직사각형 모양과 같은 다른 담체 모양에 대한 경우는 그렇지 않다. 그러나 상기와 같은 다른 모양들도 제외되지 않는다.

[0029] 하나의 실시태양에서, 상기 담체의 표면적(상기 담체 중의 개방 공간에 의해 덮인 표면 포함)은 50㎠ 내지 1m², 바람직하게는 75㎠ 내지 0.8m²일 수 있다.

[0030] 예를 들어, 상기 담체가 원형인 실시태양에서, 상기 담체의 직경은 10 내지 100cm일 수 있다.

[0031] 상기 담체의 두께는 가능한 한 작은 부피로 더 많은 수의 담체를 허용하도록 가능한 한 얇은 것이 바람직하다. 예를 들어, 0.4 내지 2㎟ 또는 0.6 내지 1㎟의 두께를 갖는 담체를 사용할 수 있다.

[0032] 하나의 실시태양에서, 담체 중 하나 이상의 개방 공간에 의해 덮인 전체 표면적은 상기 담체의 기하학적 중심에 대해 증가하는 방사상 거리에 따라 빠르게 증가한다. 이는 상기 담체의 기하학적 중심에 가까운 세포와 상기 담체의 기하학적 중심으로부터 더 멀리 떨어진 세포가 겪는 유량의 차이를 감소시키므로 유리하다. 이는 상기 유량이 상기 담체의 기하학적 중심의 모든 거리에서 실질적으로 균등하게 이루어질 수 있도록 상기 유량을 최적화되게 한다. 바람직하게는, 상기 개방 공간은 표면적을 갖고 상기 개방 공간의 전체 표면적이 중심에 대해 증가하는 방사상 거리에 따라 증가하도록 디자인되고/되거나 분포된다. 이는 생물반응기를 가로지르는 유량의 균일성을 개선시키는 것으로 밝혀졌다. 이러한 증가된 전체 표면적을 단일 개방 공간의 너비의 증가에 의해 획득할 수 있음이 명확하게 관찰된다. 한편으로 또는 추가로, 상기 표면적은 개방 공간의 수의 증가에 의해 획득될 수도 있다. 이러한 표면적의 증가는 연속적이거나 또는 불연속적, 예를 들어 계단식일 수 있다. 상기 생물반응기가 원통형 모양(바람직하다)을 갖는 경우에, 전체 표면적의 증가는 상기 개방 공간의 위치 또는 위상과 무관할 것이다. 상기 생물반응기가 또 다른 모양을 갖는 경우, 예를 들어 타원형 또는 주 방향에 대해 수직인 직사각형 횡단면을 갖는 경우에, 표면적의 증가는 중심으로부터 떨어져 상이한 방향에 대해 상이할 수도 있다.

[0033] 하나의 실시태양에서, 하나 이상의 플레이트 또는 멤브레인의 개방 공간에 의해 덮인 전체 표면적은 유량이 상기 담체의 기하학적 중심의 모든 거리에서 실질적으로 균일한 방식으로 상기 담체의 기하학적 중심에 대해 증가하는 방사상 거리에 따라 더 빠르게 증가한다.

[0034] 모든 실시태양들에서, 제 1 담체의 하나 이상의 개방 공간은 인접한 제 2 담체 상에 수직으로 투영될 때 상기 제 2 담체 중의 하나 이상의 개방 공간과 겹치지 않는다. 이는 액체 배지가 인접한 수위들 사이를 직선으로 이동하는 것을 방지하며 상기 액체 배지의 적어도 일부를 인접한 수위(전형적으로는 인접한 상부 수위)에 도달할 수 있기 전에 한 수위 내에서 측 방향으로 흐르게 하기 때문에 유리하다. 상기 액체 배지의 전체적인 흐름은 주 방향을 따르지만(예를 들어 상기 액체는 담체 단의 기부로부터 상기 단의 상단으로 전체적으로 이동할 수 있다), 상기 액체 배지는 인접한 수위를 가로지르기보다는(예를 들어 수직으로) 한 수위 내에서 흐르는데(예를 들어 측 방향으로) 더 많은 시간을 쓴다. 이는 상기 액체 배지를 담체의 각 표면의 전체 영역에 도달할 수 있게 하며 따라서 생물반응기 중 어느 곳에서나 실질적으로 동일한 흐름을 갖게 한다.

[0035] 즉, 단일 수위의 대향면 상의 제 1 및 제 2 담체 중의 제 1 개방 공간들은, 상기 제 1 담체 중의 제 1 개방 공간이 상기 제 2 담체 상에 수직으로 투영되어 보일 때, 서로 회전방향으로 또는 측 방향으로 이동한다. 상기와 같은 회전 또는 측 방향 이동에 의해, 일련의 개방 공간이 여러 수준에 걸쳐 연장되는 컬럼 채널을 한정하는 위험을 피한다. 이의 실행에 있어서, 상기 제 1 담체 중의 하나 이상의 개방 공간에는 하부와 상부 각도 사이의 제 1 위상이 제공되며, 상기 위상은 상기 수위의 중심 둘레에 위상 또는 배향으로서 한정된다. 상기 제 2 담체 중의 개방 공간은 하부와 상부 각도 사이의 제 2 위상이 제공되며, 여기에서 상기 제 1 위상은 상기 제 2 위상

과 겹치지 않는다.

- [0036] 상기 첫 번째 태양의 실시태양은 세포 배양용 생물반응기에 관한 것이며, 상기 반응기는 세포 부착 및 액체 배지 분배용 적층 담체의 단을 포함하고, 상기 적층 담체는 주 방향으로 적층되고, 상기 단 내의 인접한 적층 담체들의 각 쌍은 상기 인접한 적층 담체들 사이에 상기 액체 배지의 흐름을 위한 수위를 한정하기 위해서 평균 거리에 의해 서로 분리되어 있으며, 여기에서 인접한 수위들은 상기 액체 배지가 상기 인접한 수위들 사이를 흐를 수 있도록 상기 인접한 수위들에 공통인 적층 담체 중의 다수의 개방 공간을 통해 유동적으로 서로 연결되고, 적층 담체 중의 상기 개방 공간들은 상기 적층 담체를 인접한 적층 담체로부터 분리시키는 평균 거리보다 5 배 이상 및 바람직하게는 10 배 이상 더 작은 너비를 갖고, 상기 너비는 0.05 mm 이상이다. 놀랍게도, 상기 개방 공간이 상기 평균 거리보다 5 배 이상 및 바람직하게는 10 배 이상 더 작은 너비를 갖는 경우, 제 1 적층 담체의 개방 공간이 제 2 적층 담체의 개방 공간상에 수직으로 투영될 때 겹치는 경우에조차도, 상기 액체 배지가 인접한 수위들 사이를 직선으로 이동하지 않고 상기 액체 배지의 적어도 일부가 인접한 수위(전형적으로는 인접한 상부 수위)에 도달할 수 있기 전에 한 수위 내에서 측 방향으로 흐르는 것이 관찰되었다. 상기 액체 배지의 전체적인 흐름이 주 방향을 따르지만(예를 들어 상기 액체는 담체 단의 기부로부터 상기 단의 상단으로 전체적으로 이동할 수 있다), 상기 액체 배지는 인접한 수위를 가로지르기 보다는(예를 들어 수직으로) 한 수위 내에서 흐르는데(예를 들어 측 방향으로) 더 많은 시간을 쓴다. 이는 상기 액체 배지를 적층 담체의 각 표면의 전체 영역에 도달할 수 있게 하며 따라서 생물반응기 중 어느 곳에서나 실질적으로 동일한 흐름을 갖게 한다.
- [0037] 적층 담체 중의 상기 개방 공간이 상기 적층 담체를 인접한 적층 담체로부터 분리시키는 평균 거리보다 5 배 이상 및 바람직하게는 10 배 이상 더 작은 너비를 갖고, 상기 너비가 0.05 mm 이상인 실시태양에서, 상기 개방 공간은 1 대 4, 바람직하게는 1 대 2의 종횡비(너비에 대한 길이의 비)를 가질 수 있다.
- [0038] 적층 담체 중의 상기 개방 공간이 상기 적층 담체를 인접한 적층 담체로부터 분리시키는 평균 거리보다 5 배 이상 및 바람직하게는 10 배 이상 더 작은 너비를 갖고, 상기 너비가 0.05 mm 이상인 실시태양에서, 상기 개방 공간은 원형일 수 있다.
- [0039] 적층 담체 중의 상기 개방 공간이 상기 적층 담체를 인접한 적층 담체로부터 분리시키는 평균 거리보다 5 배 이상 및 바람직하게는 10 배 이상 더 작은 너비를 갖고, 상기 너비가 0.05 mm 이상인 실시태양에서, 상기 개방 공간의 모양과 독립적으로, 상기 개방 공간의 너비는 0.05 mm 이상, 0.1 mm 이상, 0.2 mm 이상, 0.5 mm 이상, 2 mm 이하, 1 mm 이하, 0.5 mm 이하일 수 있다. 0.05 mm 이상의 크기가 세포의 통과를 허용하기에 바람직하다.
- [0040] 하나의 실시태양에서 적층 담체 중의 상기 개방 공간은 상기 적층 담체를 인접한 적층 담체로부터 분리시키는 평균 거리보다 5 배 이상 및 바람직하게는 10 배 이상 더 작은 너비를 갖고, 상기 너비는 0.05 mm 이상이다.
- [0041] 상기 단의 상단 및/또는 기부 적층 담체는, 인접 수위를 공유하지는 않지만, 그럼에도 불구하고 본원의 첫 번째 태양의 임의의 실시태양의 특징들 중 어느 한 특징을 갖는다. 예를 들어, 상기 담체는 액체 배지가 상기 상단 또는 기부 담체를 가로질러 흐를 수 있도록(상기 단에 유입되거나 상기 단을 유출하도록)하는 다수의 개방 공간을 가질 수 있으며, 여기에서 적층 담체 중의 상기 개방 공간은 상기 적층 담체를 인접한 적층 담체로부터 분리시키는 평균 거리보다 5 배 이상 및 바람직하게는 10 배 이상 더 작은 너비를 갖고, 상기 너비는 0.05 mm 이상이다. 기부 적층 담체의 경우에 인접한 적층 담체는 상기 담체의 위에 위치하는 반면, 상단 적층 담체의 경우에 인접한 적층 담체는 상기 담체의 아래에 위치한다. 상기 상단 또는 기부 담체 외의 임의의 다른 적층 담체의 경우에 인접한 적층 담체는 위나 아래의 적층 담체이다. 바람직하게는, 상기 인접한 담체는 구동 수단에 의해 가해지는 흐름 방향으로 다음 적층 담체이다. 바람직하게는 상기 담체는 위의 적층 담체이다.
- [0042] 담체들의 단 내에서, 상기 적층 담체들은 바람직하게는 서로 평행하다. 이 경우에, 평균 거리는 고정된 거리이다.
- [0043] 2 개의 적층 담체 사이의 평균 또는 고정된 거리는 바람직하게는 0.5 내지 10 mm, 바람직하게는 1 내지 5 mm, 보다 바람직하게는 1 내지 3 mm 및 훨씬 더 바람직하게는 1.2 내지 2 mm이다. 본 실시태양은 상기와 같은 작은 수위-간 거리를 생육 가능하게(세포의 경우) 할 수 있는 이점을 갖는다. 정적인 세포 배양 장치에서, 상기와 같은 작은 수위-간 거리는 세포의 충분한 산소공급을 허용할 정도로 충분한 세포 위 공간을 허용하지 않을 수도 있다. 또한, 상기 개방 공간이 상기 평균 거리보다 5 배 이상 및 바람직하게는 10 배 이상 더 작은 너비를 갖는, 상기 적층 담체 중의 다수의 개방 공간의 존재는, 세포가 경험하는 액체 흐름을 감소시키는 동시에 상기 액체 배지가 상기 적층 담체 단의 기부에서부터 상단으로 이동하는데 필요한 시간을 감소시킴으로써 상기와 같은 작은 수위-간 거리가 사용될 수 있게 한다.

- [0044] 추가의 실시태양에서, 상기 개방 공간의 최소 치수는 두 담체 간 거리의 1/10 이상 및 바람직하게는 1/5 이상이다.
- [0045] 적층 담체 중의 상기 개방 공간이, 상기 적층 담체를 인접한 적층 담체로부터 분리시키는 평균 거리보다 5 배 이상 및 바람직하게는 10 배 이상 더 작은 너비를 갖고 상기 너비가 0.05 mm 이상인 추가의 실시태양에서, 상기 개방 공간의 최소 치수는 두 적층 담체 간 거리의 1/10 이상 및 바람직하게는 1/5 이상이다.
- [0046] 추가의 실시태양에서, 상기 담체들 중 적어도 일부는 하나 이상의 용기부가 제공된 하나 이상의 측면 가장자리를 갖고, 제 1 및 제 2 인접 담체의 용기부는 상기 측면 가장자리에서 상기 담체들 간의 상호 거리를 한정한다. 이러한 배열은 구조적 안정성을 제공한다. 상기 용기부는 상기 측면 가장자리의 제 1(예를 들어 상단) 면 및/또는 제 2(예를 들어 기부) 면 상에 연장될 수도 있다. 상기 용기부는 상기 측면 가장자리를 따라 연속적일 수 있다. 한편으로, 상기 용기부는 블록-모양이고 공간에 의해 서로 분리될 수 있다. 인접 담체의 블록-모양 용기부는 상기와 같은 공간 내로 연장될 수도 있다. 이는 서로 고정된 위치를 한정되게 한다. 즉, 플레이트 배치를 위해 암 및 수 노치가 각 담체의 가장자리에 존재할 수 있다. 용기부는 또한 상기 가장자리로부터 바깥으로 돌출될 수도 있다.
- [0047] 하나의 실시태양에서, 인접한 담체들 사이를 한정하는 수위는 상기 담체들의 측면 가장자리에서 폐쇄된다. 상기 담체의 측면 가장자리의 폐쇄는 생물반응기의 측면 외부 표면을 한정하게 될 것이다. 적층은 하나의 실시태양에서 원주형 채널의 측벽을 한정하는 기계적 연결에 의해 발생한다. 이러한 기계적 연결은 상기 단 중의 각 담체의 배향을 고정할 수 있으나, 한편으로 상기 담체들 각각의 독립적인 회전을 위해 자유롭게 둘 수도 있다. 명확하게는, 상기 원주형 채널을 포함하는 담체들의 단을, 예를 들어 성형 공정에 의해 하나의 조각으로 제작하고/하거나 접착제 또는 기계적 정착물(나사 등)을 상기 단의 부분을 고정하기 위해 사용함을 결코 배제하지 않는다. 그러나, 상기 담체들의 별도의 제조가, 상기 단을 목적하는 용도 및 필요한 조건에 따라 더 크거나 더 작게 만들기 위해 모듈로 되게 한다는 이점을 갖는다.
- [0048] 바람직하게는 폐쇄를 제공하기 위해서 상기 용기부가 사용된다. 상기 수위의 폐쇄는 용기부(예를 들어 가장자리로부터 바깥쪽으로 돌출되는 용기부)를 중합체 물질과 연결시킴으로써 획득될 수 있다. 상기와 같은 중합체 물질은 접착제, 수지 등을 포함한다. 상기 중합체 물질을 액체 또는 시트형 물질로서 적용하고 이어서 처리할 수 있다. 예를 들어 건조시키거나, 가교결합시키거나 또는 먼저 용융시키고 이어서 냉각시키고 고화시킬 수 있다. 상기 중합체 물질을 한편으로, 예를 들어 삽입-성형 또는 이송 성형에 의해 목적하는 모양으로 성형할 수도 있다.
- [0049] 상기 담체들의 단은 5 내지 500 개의 수위를 한정하는 5 내지 500 개의 담체를 포함할 수 있다. 2 개의 인접한 담체가 하나의 수위를 한정하므로, 수위의 수는 통상적으로 담체의 수 - 1이다. 그러나, 상기 단의 상단 담체는 대개 세포 배양에 또한 사용될 수 있으며, 이는 상기 담체의 수가 수위의 수와 같을 수 있음을 의미한다.
- [0050] 하나의 생물반응기 내의 수위 및/또는 담체의 수는 예를 들어 5 내지 500의 범위, 바람직하게는 80 내지 200의 범위 및 보다 바람직하게는 130 내지 180의 범위이다.
- [0051] 바람직하게는, 모든 담체는 구조적으로 동일하다, 즉 동일한 치수, 동일한 배향, 동일한 개방 공간/담체 면적 비를 갖고 동일한 모양 및 치수를 갖는 개방 공간을 갖는다. 이는 각각의 수위에서 동일한 유량을 허용한다. 바람직하게는, 상기 평균 또는 고정된 거리는 적층 담체 단 중의 적층 담체의 각 쌍에 대해 동일하다. 이는 또한 각각의 수위에서 동일한 유량을 갖는 것을 허용한다. 상기와 같은 동일한 유량(수위 내 및/또는 수위 간)이, 반드시는 아니지만, 동일한 배양 조건이 상기 생물 반응기 내 어디에나 적용되는 것을 보장하기 위해서 바람직할 수 있다.
- [0052] 각각의 담체를 가로지르는 비교적 일정한 분배 및 주로 측 방향의 흐름 방향에 의해, 세포를 상기 담체에 부착시킬 수 있으며 2차원 배양을 기본으로 양호한 세포 증식이 획득될 수 있다. 담체 중의 개방 공간은 구멍 또는 홈 형태의 구멍으로서 적합하게 유형화될 수 있다.
- [0053] 본원의 바람직한 실시태양에서, 상기 단의 각각의 담체는 2 개 이상의 개방 공간을 포함한다. 상기와 같은 경우에, 본원의 생물반응기는 직렬과 병렬 모두로 결합된 다수의 유체 상호연결부로 구성되는 것으로 간주될 수 있다. 이러한 유체 상호연결부 - 수위의 유효 부분이다 - 의 직렬 및 병렬 결합의 조합은 유체 상호연결부의 직렬만의 결합이나 병렬만의 결합보다 더 양호한 것으로 밝혀졌다. 상기 유체 상호연결부가 단지 직렬로만 결합하는 경우, 상기 연통은 단지 하나의 수위 상에서 측 방향으로만 연장될 것이다. 특히, 배지가 첫 번째 구멍에서부터 떨어진 두 번째 구멍까지의 첫 번째 수위 상에서 흐르고 이어서 다시 후속의 두 번째 수위 상에서 흐

르는 등으로 흐를 것이다. 상기 단의 각각의 담체가 2 개 이상의 개방 구멍을 포함하는 경우, 유량은 동일한 순환 시간을 유지하면서 담체 당 단지 하나의 개방 구멍이 존재하는 경우보다 더 낮을 수 있다. 따라서 전단 응력이 더 낮아지거나 순환 시간이 감소할 수 있다. 담체 당 단지 하나의 개방 공간의 경우에, 상기 순환 시간은 전단 응력을 제한하는 유량(예를 들어 2 mm/s 이하)에 따라 매우 높을 수 있다, 예를 들어 여유있게 2 시간 가량일 수 있다.

[0054] 플레이트당 단지 하나의 개방 공간이 존재하는 유용한 실시태양은, 예를 들어 외부 순환 시스템이 사용되고 상기 단 중의 교번 담체가 번갈아 중심 개방 공간 및 주변 개방 공간을 갖는 실시태양이다. 상기 실시태양에서 상기 담체는 2 가지 교번 종류를 갖는다. 예를 들어, 첫 번째 종류는 외벽에 부착된 가장자리에 의해 적소에 유지되고 중심 개방 공간을 갖는다. 이 예에서, 두 번째 종류는 중심 축에 부착됨으로써 적소에 유지되고 개방 공간이 상기 단을 폐쇄하는 벽까지 연장되지 않음으로써 2 개의 인접한 수위를 유동적으로 서로 연결하도록 보장한다. 물론, 상기 중심 축은 담체들의 단에 대해 동심원이고 내부인 유체 채널(예를 들어 중공 튜브)일 수 있다. 상기 중공 튜브는 상기 담체들의 단으로부터 분리된 유체 채널을 형성하여 상기 담체 단의 제 1 말단에서 제 1 담체와 상기 담체 단의 제 2 말단에서 제 2 담체 사이에 유체 연통을 제공하며, 이와 함께 상기 액체 배지에 순환 시스템을 제공한다.

[0055] 한편으로, 상기 유체 상호연결부가 단지 병렬로만 결합하는 경우, 하나의 유체 상호연결부는 또 다른 것보다 더 짧을 듯하다. 따라서 압력 강하가 상기 생물반응기 내에서 균등하지 않을 수 있으며, 이는 상기 시스템 내에 유량의 차이를 도출할 수 있다. 유량에 있어서 상기와 같은 큰 차이는, 세포 및 세포 증식을 쉽게 손상시킬 수도 있는 난류 및/또는 불균일성을 도출할 수 있기 때문에 바람직하지 못하다. 더욱이, 상기 생물반응기의 일부 유체 상호연결부에서 유량이 낮을 수도 있다. 이는 전형적으로 사각 지역(불충분한 혼합이 있는 지역)을 도출할 것이고, 결과적으로 상기 생물반응기 상에서 세포 증식 차이를 도출할 것이다. 최악의 시나리오에서, 몇몇 유체 상호연결부에서 세포 배양은 목적하는 품질의 적합한 최종 산물을 도출하지 못할 것이다.

[0056] 더욱이, 유체 상호연결부의 직렬 및 병렬 결합은 유체 상호연결부(예를 들어 개방 공간 또는 구멍)의 단일 폐쇄가 실질적으로 모든 추가의 흐름을 차단하는 것을 막는다.

[0057] 하나의 실시태양에서, 상기 반응기에는 제 1 면 및 대향된 제 2 면(예를 들어 기부 및 상단)이 제공되며, 본원의 첫 번째 태양의 임의의 실시태양에서 한정되는 바와 같이, 예를 들어 세포의 배양 및 배지의 흐름을 위해 인접한 담체들 간의 수위를 한정하기 위해서, 제 1 면(예를 들어 상기 반응기의 기부)에서부터 제 2 면(예를 들어 상기 반응기의 상단)까지 주 방향으로 적층되는 담체들의 단을 포함한다. 숙련가는 상기 생물반응기가 물리적 조건들을 최상의 방식으로 유지시키기 위해서 그의 제 2 면(예를 들어 상단)에서 바람직하게는 폐쇄됨을 알 것이다. 실시태양에서, 상기 반응기의 상단 및/또는 기부는 유입구 및/또는 유출구(예를 들어 가스의 유입구 및 유출구) 및/또는 탐침(예를 들어 온도 탐침, pH 탐침, 용해된 O₂ 탐침, 용해된 CO₂ 탐침, 바이오매스 탐침 또는 임의의 다른 탐침)을 포함할 수 있다. 상기 상단 및/또는 기부는 또한 혼미경 매개된 관찰을 허용하기 위해서 적어도 부분적으로 투명할 수 있다. 예를 들어, 상기 제 1 및/또는 제 2 면은 광학적으로 투명한 창을 포함할 수 있다.

[0058] 하나의 실시태양에서, 상기 반응기는 액체 배지의 매개변수(물리적, 화학적 또는 생물학적 매개변수, 예를 들어 다른 것들 중에서도 온도, pH, O₂ 농도, CO₂ 농도, 배지(바이오매스) 중 세포 밀도)를 측정하기 위한 하나 이상의 탐침을 포함할 수 있다. 상기 생물반응기는 상기 매개변수를 탐침으로부터 조절기에 의해 수용되는 입력의 함수로 조절하기 위해 상기 탐침에 연결된 조절기를 추가로 포함할 수 있다. 실시태양들에서, 상기 생물반응기는 상기 매개변수를 조절하기 위한 수단을 추가로 포함할 수 있다. 실시태양들에서, 상기 수단은 상기 조절기에 연결된다. 상기와 같은 수단의 예는 다른 것들 중에서도 가열 수단, 냉각 수단, 가스 전달 수단 및 구동 수단이다.

[0059] 또 다른 실시태양에서, 상기 생물반응기에는 주 방향으로 배지의 순환을 위한 펌프 또는 배지 순환 수단(예를 들어 임펠러)이 추가로 제공된다. 유리한 점은 다른 것들 중에서도 보다 양호한 통기, 열 전달 및 조절 가능성이다. 더욱 또한, 본원에 따라, 배지가 또한 수확 도중 순환될 수 있도록 유체 순환을 가능하게 한다.

[0060] 이러한 방식으로, 본 발명의 생물반응기는 적합한 배지 흐름 및 수확과 함께 세포 배양을 위한 2-차원 구조를 제공한다.

[0061] 세포와 배지의 불균등한 분배를 도출하는 여러 수위에 걸친 상기 배지의 완전히 수직인 흐름을 발생시키는 위험은 2 개의 적층 담체 사이의 거리보다 5 배 이상 더 작은 개방 공간의 너비를 가짐으로써 감소시킬 수 있거나

또는 인접한 적층 담체들 간에 겹치지 않는 개방 공간들을 가짐으로써 감소시킬 수 있으며, 한편으로 또는 추가로 유체 상호연결부의 모양에 의해서 및/또는 능동 흐름 자극을 통해서 감소시킬 수도 있다. 상기 후자의 능동 흐름 자극은 당해 분야에 공지된 바와 같이 순환 수단(예를 들어 임펠러, 예를 들어 기계적 임펠러 및 바람직하게는 자기 임펠러)을 통해 적합하게 배열된다. 상기 임펠러를 적합하게는 적층 담체 단 위 및 상기 단에 인접한 상부 공동에 또는 상기 생물반응기의 기부(상기 적층 담체의 단 아래에) 및 상기 기부에 인접한 하부 공동에 제공한다. 한편으로, 상기 생물반응기를 뒤집어 작동할 수 있게 하기 위해서, 상기 하부 공동 중에 제 1 임펠러가 존재하고 상기 상부 공동 중에 제 2 임펠러가 존재한다. 바람직하게는, 상기 임펠러의 배치를 위해서 상기 하부 및/또는 상부 공동에 베어링이 제공된다. 상기 임펠러는 유체 채널 중에(예를 들어 상기 제 1 적층 담체와 상기 제 2 적층 담체 사이에 유체 연결을 제공하고 액체 배지용 순환 시스템을 제공하는 중심 및 동심원 원주 중에) 존재할 수 있다.

- [0062] 본원의 실시태양에서, 상기 생물반응기는 상기 담체 단의 제 1 및 제 2 말단 각각에 인접하고 이들과 및 중심 유체 채널과 유체 연통하는 상단 대역 및 기부 대역을 추가로 포함할 수도 있다.
- [0063] 본원의 실시태양에서, 상기 생물반응기는 상기 상단 및/또는 기부 대역에 대한 유입구/유출구를 추가로 포함할 수도 있다.
- [0064] 본원의 실시태양에서, 하나 이상의 유입구가 기부 대역에 존재할 수 있고 하나 이상의 유출구가 상단 대역에 존재할 수 있으며 외부 순환 수단, 예를 들어 펌프가 상기 유입구와 유출구 사이에서 결합될 수도 있다.
- [0065] 다시 또 다른 실시태양에서, 상기 담체들 중 적어도 일부는 주 방향에 비-직각을 포함한 방향으로 배향되는 부분을 갖고, 상기 부분은 하나 이상의 개방 공간을 포함한다. 상기 실시태양의 바람직한 실행은 상기 담체가, 중심축을 통해 횡단면 쪽 시선으로 볼 때 굽은 모양을 갖는 것이다. 예를 들어, 상기 담체는 원추형일 수 있다. 한편으로, 상기 담체는 또한 피라미드형일 수 있다. 실질적으로 모든 담체가 동일하거나 유사한 모양 및 배향을 갖는 것이 적합한 것으로 생각되지만, 필수적인 것으로 생각되지는 않는다. 예를 들어, 제 1 담체는 중심보다 생물반응기의 제 1 면에 더 가까운 가장자리를 갖는 굽은 모양(예를 들어 원추형 또는 피라미드형)일 수 있는 반면, 제 2 담체는 굽은 모양을 갖고 중심보다 생물반응기의 제 2 면에 더 가까운 가장자리가 제공된다, 즉 배향이 반대일 수 있다. 추가로 상기 제 1 담체는 평평하고 상기 제 2 담체는 다른 모양(예를 들어 원추형)을 갖는 것이 있을 수도 있다. 추가로 상기 제 1 및 제 2 담체가 구부러지고 동일한 배향을 갖지만, 상기 제 1 담체의 곡률이 상기 제 2 담체의 곡률과 상이한 것이 있을 수도 있다. 상기와 같은 실시태양들은, 수위가 다양한 높이를 갖고, 이는 개선된 수학에 유리할 수도 있음을 도출한다. 또한, 단을 제 1 및 제 2 하위 단으로 세분할 수도 있으며, 이를 사이에 유체 및/또는 배지에 대한 유입구 및/또는 유출구가 존재할 수도 있다. 이어서 상기와 같은 배출구를 다양한 높이를 갖는 수위에 적합하게 결합시킨다.
- [0066] 하나의 추가의 실시태양에서, 상기 생물반응기의 물리적인 조건을 모니터하고 적합하게 조절할 수 있다. 이는 줄기 세포/1차 세포가 매우 약하기 때문에 이로운 것으로 생각된다. 온도, 바이오매스, pH, O₂ 및 CO₂-농도 및 기계적 충격과 같은 물리적 조건에 있어서 약간의 변화도 상기 줄기 세포를 손상시킬 수 있다. 본원의 생물반응기에, 담체 단의 상단에 및 상기 담체 단에 인접하여 상부 공동을 적합하게 제공한다. 센서가 적어도 상기 상부 공동에 존재할 수도 있다.
- [0067] 센서는 상기 생물반응기 내부에 존재할 수도 있다. 또한, 또는 한편으로, 상기 외부 순환 시스템(존재하는 경우)의 조성 및 물리적 조건을, 예를 들어 상기 생물반응기의 유출구와 배지 저장 탱크 사이에서 모니터할 수 있다. 별도의 감지 용기가 이를 예견할 수도 있다. 측정되는 전형적인 조건은 pH, 온도, 바이오매스, 배지의 산소 및 CO₂ 함량, 생물학적 물질의 양, 및/또는 유효 유량을 포함한다. 본원에 따른 생물반응기는 바람직하게는 제 1 면에서부터 제 2 면까지 실질적으로 연장되는 유체 연결을 제공하고, 이와 함께 배지의 내부 순환 시스템을 제공하는, 담체 단으로부터 분리된 하나 이상의 유체 채널을 포함할 수 있다. 배지용 내부 순환 시스템은 외부 순환 시스템보다 더 작은 자국을 도출한다. 더욱이, 외부 성분의 수는 외부 순환 시스템보다 작으며, 이는 사용자 친밀성에 이롭다. 다른 말로 표현하면, 하나의 실시태양에서, 상기 생물반응기는, 담체 단의 제 1 말단에서 제 1 담체와 담체 단의 제 2 말단에서 제 2 담체 사이에 유체 연결을 제공하고, 이와 함께 액체 배지용 순환 시스템을 제공하는, 상기 담체 단으로부터 분리된 하나 이상의 유체 채널을 추가로 포함할 수 있다. 바람직하게는, 상기 유체 채널은 상기 생물반응기의 중심 축 상에 배치된 원주형 채널로서 유형화된다. 하나의 실시태양에서, 상기 유체 채널은 상기 담체의 단에 동심원이고 상기 담체의 단에 대해 내부이거나 외부일 수 있다. 예를 들어, 상기 유체 채널은 상기 담체의 단에 대해 내부의 중심 원주일 수 있다.

- [0068] 상기 원주형 채널은 적합하게는 하부와 상부 공동 사이에서 연장된다. 임펠러가 상기 하부 공동 및/또는 상부 공동 중에 존재할 수 있다. 상기 임펠러는 바람직하게는 상기 중심 축과 혼동된 회전 축을 갖는다. 상기 언급한 바와 같이, 상기 임펠러는, 예를 들어 하부 공동이 존재하지 않는 경우, 상기 원주 채널 중에 있을 수 있다. 이 경우에, 적어도 일부의 배출구가, 상기 원주형 채널과 하나 이상의 수위(바람직하게는 상기 단의 최저 수위를 포함한다)를 서로 연결하기 위해 존재할 필요가 있다. 상기 하부 공동은 하나 이상의 구멍, 즉 배지용 출입구를 갖는 벽에 의해 상기 원주형 채널로부터 분리될 수도 있음이 관찰된다. 상기와 같은 분리는 상기 원주형 채널 중의 흐름이 상기 반응기의 수위에서보다 더 활발함을 허용한다. 상기와 같은 방식으로 세포에 적합한 혼합 및 적합한 유량이 모두 성취될 수 있다. 상기와 같은 원주형 채널과 상기 생물반응기의 개별적인 수위 사이에 배출구가 존재할 수도 있으나 바람직하게는 존재하지 않는다. 그러나, 상기 언급한 바와 같이, 기부 공동이 존재하지 않고 순환 수단 또는 펌프가 상기 원주형 채널 중의 임펠러인 경우, 바람직하게는 배출구가 존재한다. 적합하게는, 상기 원주형 채널에는 상기와 같은 배출구가 제공되지 않고, 상기 원주형 채널 내 배지 내로 성분들을 제공하기 위한 수단, 예를 들어 투브 등이 제공된다. 상기와 같은 성분의 예는 기상 성분, 예를 들어 공기, 산소 및 CO_2 , 뿐만 아니라 pH를 조정하기 위한 산 또는 염기, 또는 배양 배지, 또는 다른 영양분 또는 첨가제이다. 상기 수단은 투브로서 유형화될 수 있으나, 달리 고체 형태 성분들의 첨가를 위한 수단으로서 유형화될 수도 있다. 상기 수단이 가스 조절 및/또는 가스의 교환 및/또는 통제 및 조절(예를 들어 산소 또는 이산화탄소 농도)을 위한 투브로서 유형화되는 경우, 상기 수단은 기포에 영향을 미치기 위한 단순한 투브이거나 또는 폐쇄된 다공성 실리콘 투빙(이는 기포 및 품을 피한다)일 수 있다. 이어서 상기 원주형 채널은 상당한 양의 교반 또는 적어도 회전 움직임을 가질 수 있다. 그 결과, 산소와 같은 성분들이 상기 배지 내로 용해될 수 있고, 상기 배지가, 세포가 증식하는 수위로 제공되기 전에 적합한 혼합이 성취된다. 더욱 또한, 개별적인 수위까지 제공 전에 상기 배지에 임의의 기포가 남을 수도 있다. 상기 수위를 통해 진행하는 기포는 세포에 손상을 줄 수도 있으며 따라서 바람직하지 않다.
- [0069] 성분을 배지에 제공하기 위한 상기와 같은 수단을 또한 다른 위치에(예를 들어 상부 공동에) 제공할 수 있다. 가스 교환용 필터를 또한 제공할 수 있다.
- [0070] 다시 추가의 실시태양에서, 상기 수위는 확대시킬 세포의 크기에 적합한 공동 크기를 갖는 구조화된 고정 층을 포함한다. 더욱이, 수확을 상기 생물반응기의 진탕 없이 수행할 수도 있다. 상기와 같은 진탕은 줄기 세포 또는 1차 세포 배양의 경우에 중식된 세포를 파괴할 수도 있는 듯한 단점을 갖는다.
- [0071] 하나의 실시태양에서, 상기 생물반응기의 담체는 친수성이다. 이는 표면 처리를 통해 성취될 수 있다. 표면 처리는 세포 배양에 유리하다. 기본적으로, 친수화를 적합하게는 물리적(예를 들어 진공 또는 대기압 플라스마 처리) 또는 화학적 처리(친수성 실란에 의한 작용화)에 의해 수행한다. 보다 정교한 다른 처리를 고려할 수 있다(예를 들어 물리적, 화학적 작용화).
- [0072] 수확을, 예를 들어 효소 반응(예를 들어 트립신 처리로서)에 의해 수행할 수 있다. 상기 담체의 표면상에 고정 점들이 부착을 위해 존재할 수 있지만, 전형적으로는 평坦한 표면이 바람직하다.
- [0073] 하나의 실시태양에서, 본원의 생물반응기를, 상기 수위 중 배지의 선 속도가 2 mm/s 미만(예를 들어 1 mm/s)이고/이거나 상기 배지의 순환 시간이 60 분 미만(예를 들어 30 분) 이도록 조절한다. 이를 적합한 수위 너비, 개방 공간 밀도, 임펠러 또는 펌핑 속도 및 개방 공간 모양 및 위치를 선택하여 성취할 수 있다.
- [0074] 바람직하게는, 상기 생물반응기를 상기 배지의 선 속도가 수확 단계를 위해 10 mm/s 내지 20 mm/s 범위까지 증가하도록 추가로 조절한다. 이는 상기 담체로부터 세포를 탈착시키는데 도움이 된다.
- [0075] 본원의 실시태양에 따른 생물반응기는 동물 세포(예를 들어 포유동물 세포, 곤충 세포, 어류 세포, 식물 세포 등), 바람직하게는 인간 세포를 포함하거나 포함하지 않은, 그러나 바람직하게는 인간 세포를 포함한 포유동물 세포의 배양에 가장 적합하게 사용된다. 본원의 실시태양에 따른 생물반응기를 1차 세포 및/또는 줄기 세포의 배양에 사용할 수 있다. 그러나, 본 발명에 따른 생물반응기를 임의의 다른 유형의 세포 또는 심지어 임의의 다른 유형의 생물 물질, 예를 들어 바이러스, 세균 등의 배양에 적용함을 배제하지 않는다.
- [0076] 두 번째 태양에서, 본원은 세포 배양 방법에 관한 것이다. 상기 두 번째 태양의 하나의 실시태양에서, 상기 방법은
- [0077] -액체 배지의 매개변수(예를 들어 pH, 온도, O_2 농도, CO_2 농도...) 값을 감지하고,
- [0078] -상기 매개변수의 값이 소정의 값 이하 또는 이상인 한 순환 수단 또는 펌프를 작동시킴으로써 상기 액체 배지

- 를 상기 생물반응기에서 순환시키는
- [0079] 단계들을 포함한다.
- [0080] 상기 두 번째 태양의 특정 실시태양에서, 상기 방법은
- [0081] -액체 배지의 매개변수(예를 들어 O₂ 농도...) 값을 감지하고,
- [0082] -상기 매개변수의 값이 소정의 값 이하인 한 순환 수단 또는 펌프를 작동시킴으로써 상기 액체 배지를 상기 생물반응기에서 순환시키는
- [0083] 단계들을 포함한다.
- [0084] 상기 두 번째 태양의 또 다른 실시태양에서, 상기 방법은 일단 세포가 본원의 첫 번째 태양의 임의의 실시태양에 따라 생물반응기에서 증식되면 하기의 수거 단계들을 포함한다:
- [0085] -상기 생물반응기를 상기 액체 배지의 유출구를 개방함으로써 그의 액체(배양) 배지로부터 비우고,
- [0086] -이형제(예를 들어 트립신)를 포함하는 또 다른 액체 배지를 도입하고,
- [0087] -상기 다른 액체 배지를 순환 수단 또는 펌프를 작동시킴으로써 상기 생물반응기 내에서 순환시키고,
- [0088] -비우고 이에 의해 증식된 세포를 수거한다.
- [0089] 본원의 두 번째 태양의 또 다른 실시태양에서, 상기 방법은
- [0090] -세포를 포함하는 제 1 액체 배지를 본원의 첫 번째 태양의 임의의 실시태양에 따른 생물반응기에 도입시키고,
- [0091] -상기 생물반응기에서 상기 제 1 액체 배지를 순환시키기 위해서 순환 수단 또는 펌프를 작동시키고,
- [0092] -상기 세포가 상기 생물반응기의 담체의 제 1 면상에 정치하도록 상기 순환 수단 또는 펌프를 중지시키고,
- [0093] -상기 생물반응기로부터 상기 액체 배지를 임의로 제거하고, 상기 생물반응기에 세포를 포함하는 제 2 액체 배지를 도입시키고, 상기 생물반응기에서 상기 제 1 액체 배지를 순환시키기 위해서 순환 수단 또는 펌프를 작동시키고, 상기 순환 수단 또는 펌프를 중지시키고, 상기 생물반응기를 뒤집어 상기 세포가 상기 생물반응기의 담체의 제 2 면상에 정치하게 하는
- [0094] 단계들을 포함한다.
- [0095] 본원의 두 번째 태양의 추가의 실시태양에서, 상기 방법은 상기 단계들의 조합을 포함한다. 예를 들어 상기 방법은 하기의 단계들을 포함할 수 있다:
- [0096] -세포를 포함하는 제 1 액체 배지를 본원의 첫 번째 태양의 임의의 실시태양에 따른 생물반응기에 도입시키고,
- [0097] -상기 생물반응기에서 상기 제 1 액체 배지를 순환시키기 위해서 순환 수단 또는 펌프를 작동시키고,
- [0098] -상기 세포가 상기 생물반응기의 담체의 제 1 면상에 정치하도록 상기 순환 수단 또는 펌프를 중지시키고,
- [0099] -상기 생물반응기로부터 상기 액체 배지를 임의로 제거하고, 상기 생물반응기에 세포를 포함하는 제 2 액체 배지를 도입시키고, 상기 생물반응기에서 상기 제 1 액체 배지를 순환시키기 위해서 순환 수단 또는 펌프를 작동시키고, 상기 순환 수단 또는 펌프를 중지시키고, 상기 생물반응기를 뒤집어 상기 세포가 상기 생물반응기의 담체의 제 2 면상에 정치하게 하고, 액체 배지의 매개변수(예를 들어 산소 농도) 값을 감지하고,
- [0100] -상기 매개변수의 값이 소정의 값 이하인 한 순환 수단 또는 펌프를 작동시킴으로써 상기 액체 배지를 상기 생물반응기에서 배양하고,
- [0101] -일단 세포가 증식되면, 상기 생물반응기를 상기 액체 배지의 유출구를 개방함으로써 그의 액체(배양) 배지로부터 비우고,
- [0102] -이형제(예를 들어 트립신)를 포함하는 또 다른 액체 배지를 도입하고,
- [0103] -상기 다른 액체 배지를 순환 수단 또는 펌프를 작동시킴으로써 상기 생물반응기 내에서 순환시키고,
- [0104] -비우고 이에 의해 증식된 세포를 수거한다.
- [0105] 본원의 더욱 또 다른 태양은 다중 적층된 담체를 포함하는 세포 증식 모니터용 장치 및 방법에 관한 것이다.

제 2 담체 위에 위치하는 제 1 담체는 세포의 증식을 방지하기에 적합한 영역 또는 부분을 포함할 수 있다. 상기 영역 또는 부분이 아래에 있는 담체의 성장 영역과 일렬로 정렬되는 경우, 외부로부터 상기 생물반응기까지 및 상기 제 1 담체를 통해 상기 성장 영역까지 유지되는 시선이 허용된다.

- [0106] 본원의 더욱 추가의 태양은 생물반응기에서 세포를 배양하기 위한 담체에 관한 것이다. 상기 담체는 세포 부착에 적합한 영역 및 세포 부착을 방지하기에 적합한 영역을 갖는 표면을 포함한다. 바람직하게는, 상기 세포 부착 방지용 표면은 투명한 물질의 조각과 회합되거나 또는 소수성일 수도 있다.
- [0107] 세포의 배양을 위한 생물반응기는 제 1 및 제 2 담체를 포함할 수 있으며, 이들 담체는 각각 유체 배지를 수용하기 위한 하나 이상의 유입구를 갖는다. 상기 제 1 담체는 세포 부착에 적합한 제 1 부분을 포함하고, 상기 담체의 두 번째는 세포 부착을 방지하기에 적합한 제 2 부분을 추가로 포함한다. 따라서 상기 제 2 담체의 제 2 부분은 상기 제 1 및 제 2 부분이 일렬로 정렬될 때 상기 제 1 부분을 볼 수 있게 한다.
- [0108] 바람직하게는, 상기 제 1 및 제 2 부분은 상기 담체들 상의 표면을 포함하지만, 또한 개구를 형성할 수도 있다. 상기 제 2 부분은 상기 제 2 담체와 제 1 담체 사이에 광학적으로 투명한 물질을 포함할 수도 있다. 단일 틀이 상기 담체의 수용을 위해 제공되거나, 또는 상기 담체가 적층 가능한 선반 또는 큐브를 포함할 수도 있다.
- [0109] 세포 부착에 적합한 제 1 부분 및 상기 제 2 담체의 제 2 부분과 함께 사용 중 일렬로 정렬되는, 세포 부착 방지에 적합한 제 3 부분을 갖는 제 3 담체가 제공될 수 있다.
- [0110] 본원의 더욱 또 다른 태양은 세포 배양용 생물반응기이다. 상기 생물반응기는 담체들의 단을 포함한다. 상기 담체들 중 제 2 담체 위에 위치된 상기 담체들 중 제 1 담체는 세포 부착을 방지하기에 적합한 영역을 포함한다. 세포 부착이 없는 상기 제 1 담체의 영역은 상기 제 1 담체를 통해 상기 제 2 담체상의 세포 성장 영역을 볼 수 있게 한다.
- [0111] 상기 세포 배양용 생물반응기는 N 담체의 단을 포함한다. 담체 N-1은 세포 부착 방지에 적합한 하나 이상의 영역을 갖는다. 담체 N-1의 상기 영역은 담체 N-1을 통해 담체 N상의 세포 성장 영역을 볼 수 있게 한다. 바람직하게는, 담체 N-2는 세포 부착 방지에 적합한 2 개 이상의 영역을 갖고, 상기 방지 영역 중 첫 번째는 담체 N-1상의 제 1 세포 성장 영역을 볼 수 있게 하고 상기 방지 영역 중 두 번째는 담체 N-1의 방지 영역을 통한 시선을 사용하여 담체 N상의 제 2 세포 성장 영역을 볼 수 있게 한다.
- [0112] 또 다른 방식으로 볼 때, 상기 세포 배양용 생물반응기는 N 담체의 단을 포함한다. 담체 N-M은 세포 부착 방지에 적합한 M 개 이상의 영역을 갖는다. 담체 N-M의 상기 영역은 담체 N-M을 통해 담체 N상의 세포 성장 영역을 볼 수 있게 한다.
- [0113] 본원은 또한 N 담체들의 단을 포함하고 외부의 유리한 지점에서부터 담체 N-1의 표면상의 세포 성장 영역까지 광학적으로 투명한 시선을 갖는 생물반응기에 관한 것이다. 바람직하게는, 투명 물질의 원주는 광학적으로 투명한 시선을 형성한다.
- [0114] 또 다른 방식으로 볼 때, 담체들의 단을 포함하는 생물반응기는 인접한 담체 사이의 공간에 위치한 광학적으로 투명한 고체 물질을 포함한다.
- [0115] 본원의 더욱 추가의 태양은 담체들의 수직 단을 포함하는 생물반응기이며, 상기 담체들은 각각 유체 배지를 수용하기 위한 유입구를 갖고, 상기 유입구를 통해서 보다는 인접한 담체를 통해 하나의 담체 상의 성장 영역을 볼 수 있게 하기에 적합하다.
- [0116] 더욱 또 다른 태양은 담체들의 단을 포함하는 세포 배양용 생물반응기이다. 상기 담체들을, 상기 생물반응기의 유입구로부터 유출구까지의 액체 배지의 흐름을 위해 인접한 담체들 사이의 수위를 한정하도록 적층한다. 인접한 수위들은 상기 액체 배지가 하나의 수위로부터 인접한 수위로 흐를 수 있도록 2 개 이상의 개방 공간을 통해 유동적으로 서로 연결된다. 제 1 담체에 의해 제공된 개방 공간들 중 하나 이상은 제 2의 인접한 담체에 의해 제공된 개방 공간과 적어도 부분적으로 겹쳐 제 3 담체 상의 증식 부위가 보이는 실질적으로 폐쇄되지 않은 광학 경로를 생성시킨다. 바람직하게는, 상기 담체는 주 방향을 따라 투영 시 제 2 수위와 인접한 제 3 수위 사이의 하나 이상의 개방 공간과 겹치지 않는 제 1 및 인접한 제 2 수위 사이의 하나 이상의 개방 공간을 추가로 포함한다.
- [0117] 본원은 또한 3 개 이상의 담체들의 단을 포함하는 세포 배양용 생물반응기에 관한 것이다. 제 1 담체는 세포 부착 없는 3 개 이상의 개방 공간, 및 제 3 담체 상의 세포 성장 영역을 볼 수 있게 제 2 담체 상의 하나 이상

의 개방 공간과 정렬하는 제 1 담체 상의 하나 이상의 개방 공간을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0118]

본 발명에 따른 생물반응기를 도면을 참고로 추가로 설명할 것이며, 도면에서:

도 1은 본원의 하나의 실시태양에 따른, 외부 순환 시스템이 제공된 생물반응기의 도식도를 도시하고;

도 2는 본원의 하나의 실시태양에 따른 생물반응기에 통합된 순환 시스템을 포함하는 생물반응기의 도식적인 횡단면도를 도시하고;

도 3은 본원의 하나의 실시태양에 따른 생물반응기에 사용하기 위한 디자인에 따른 담체의 도식적인 상면도를 도시하고;

도 4는 본원의 하나의 실시태양에 따른 생물반응기에 사용하기 위한 디자인에 따른 담체의 도식적인 상면도를 도시하고;

도 5는 본원의 하나의 실시태양에 따른 생물반응기에 사용하기 위한 디자인에 따른 담체의 도식적인 상면도를 도시하고(좌측); 상기 도면은 또한 상기 담체 중의 개방 공간에 의해 덮인 전체 표면적(A)이 상기 담체의 기하학적 중심에 대해 증가하는 방사상 거리(D)에 따라 더 빨리 증가함을 나타내는 그래프를 도시하며;

도 6은 본원의 하나의 실시태양에 따른 생물반응기에 사용하기 위한 디자인에 따른 담체의 도식적인 상면도를 도시하고;

도 7은 본원의 하나의 실시태양에 따른 생물반응기에 사용하기 위한 디자인에 따른 담체의 도식적인 상면도를 도시하고;

도 8a 내지 c는 본원의 실시태양들에 따른 생물반응기 중의 흐름을 설명하기 위한 도면을 도시하고;

도 9 및 10은 생물반응기가 상기 생물반응기의 주 방향에 대해 직각을 이루지 않는 담체를 포함하는 본원의 추가의 실시태양의 도식적인 횡단면도를 도시하고;

도 11 및 12는 생물반응기가 상기 생물반응기의 주 방향에 대해 직각을 이루지 않는 담체를 포함하는 본원의 추가의 실시태양의 도식적인 횡단면도를 도시하고;

도 13은 본원의 두 번째 태양의 실시태양에 따른 방법을 도시하고;

도 14는 본원의 하나의 실시태양에 따른 생물반응기의 도식적인 횡단면도를 도시하고;

도 15는 본원의 하나의 실시태양에 따른 생물반응기에 사용하기 위한 디자인에 따른 담체의 도식적인 상면도를 도시하고;

도 16은 본원의 하나의 실시태양에 따른 생물반응기에 사용하기 위한 디자인에 따른 담체의 투시도를 도시하고;

도 17은 본원의 하나의 실시태양에 따른 생물반응기에 사용하기 위한 디자인에 따른 담체의 도식적인 상면도를 도시하고(좌측); 상기 도면은 또한 상기 담체 중의 개방 공간에 의해 덮인 전체 표면적(A)이 상기 담체의 기하학적 중심에 대해 증가하는 방사상 거리(D)에 따라 더 빨리 증가함을 나타내는 그래프를 도시하며;

도 18은 본원에 따른 반응기의 하나의 실시태양에 사용하기 위한 담체 단의 가장자리의 횡단면도를 도시하고;

도 19는 본원의 하나의 실시태양에 따른 담체 단의 투시도를 도시하고;

도 20 내지 26은 본원의 하나의 실시태양에 따른 생물반응기에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0119]

본원을 특정 실시태양 및 몇몇 도면을 참고로 개시할 것이나, 본 발명은 이들로 제한되지 않고 단지 특허청구범위에 의해서만 제한된다. 개시된 도면들은 단지 개략적일 뿐이며 제한적이지 않다. 도면에서, 요소들의 일부의 크기가 예시를 목적으로 과장될 수도 있으며 비율대로 그려지지 않을 수도 있다. 치수 및 상대 치수는 본 발명의 실행을 위한 실제 축소에 상응하지 않는다. 본 발명의 예시적인 실시태양의 설명에서, 본 발명의 다양한 특징들을 때때로 본원의 흐름 및 다양한 발명 태양들 중 하나 이상의 이해를 도울 목적으로 단일의

실시태양, 도면, 또는 그의 설명에 함께 통합시킴을 알아야 한다. 그러나, 본원의 방법을 특허청구된 발명이 각각의 특허청구범위에 명백히 인용된 것보다 더 많은 특징을 요구하는 의도를 반영하는 것으로서 해석해서는 안 된다. 오히려, 하기의 특허청구범위에서 반영하는 바와 같이, 발명의 태양들은 단일의 상기 개시된 실시태양의 모든 특징들보다 적게 인정된다. 따라서, 상세한 설명에 이은 특허청구범위를 본 발명에서 상기 상세한 설명에 명백히 인용하며, 이때 각각의 특허청구범위는 본 발명의 별도의 실시태양으로서 그 자신에 따른다.

[0120] 더욱 또한, 본 발명에 개시된 일부 실시태양들은 다른 실시태양들에 포함된 다른 특징들은 아닌 일부 특징들을 포함하지만, 당해 분야의 숙련가들에 의해 이해되는 바와 같이 상이한 실시태양들의 특징들의 조합은 본 발명의 범위 내에 있고 상이한 실시태양들을 형성함을 의미한다. 예를 들어, 하기의 특허청구범위에서, 특허청구된 실시태양들 중 임의의 실시태양을 임의의 조합으로 사용할 수 있다.

[0121] 더욱 또한, 상기 실시태양들 중 일부는 본 발명에서 컴퓨터 시스템의 프로세서에 의해서 또는 기능을 수행하는 다른 수단에 의해서 실행될 수 있는 방법으로서 또는 방법의 요소들의 조합으로서 본 발명에 개시된다. 따라서, 프로세서는 상기와 같은 방법 또는 방법의 요소를 수행하기 위해 필요한 설명서와 함께 상기 방법 또는 방법의 요소를 수행하기 위한 수단을 형성한다. 더욱 또한, 장치 실시태양의 본 발명에 개시된 요소는 본 발명을 수행할 목적으로 상기 요소에 의해 수행되는 상기 기능을 수행하기 위한 수단의 예이다.

[0122] 본 발명에 제공된 설명에서, 다수의 구체적인 세부사항들을 나타낸다. 그러나, 본 발명의 실시태양을 이러한 구체적인 세부사항 없이 실행할 수 있는 것으로 생각된다. 다른 예에서, 널리 공지된 방법, 구조 및 기법들은 본원의 이해를 모호하지 않게 하기 위해서 상세히 나타내지 않았다.

[0123] 도 1은 본 발명에 따른 생물반응기의 첫 번째 실시태양의 도식도를 도시한다. 상기 생물반응기(1)에는 제 1 면(11) 및 대향된 제 2 면(12)이 제공된다. 담체들(7)의 단이 바람직하게는 생물반응기(1) 중에 존재한다. 상기 담체들은 상기 제 1 면(11)에서부터 제 2 면(12)까지 연장되는 주 방향(P)을 따라 적층된다. 상기 담체들(7)에는 개방 공간(도시 안 됨)이 제공된다. 본 실시태양의 생물반응기(1)에는 외부 순환 시스템(30)이 제공된다. 상기 외부 순환 시스템(30)은, 투브(36)를 통해 상기 생물반응기(1)에 결합된 배지 저장 탱크(32)를 포함한다. 외부 펌프(33)가 상기 생물반응기(1)를 통한 배지의 흐름을 가능하게 하기 위해서 존재한다. 상기 투브를 통해 흐르는 배지는 상기 생물반응기(1)의 제 1 면(11)상의 유입구(21)에서 상기 생물반응기(1)로 들어간다. 상기 배지는 상기 생물반응기(1) 내에서 담체(7) 중의 개방 공간을 통해 각각의 담체를 통과하고 이어서 상기 생물반응기(1)의 제 2 면(12) 상의 유출구(22)에서 상기 생물반응기를 떠난다. 상기 배지 저장 탱크(32)에는 본 예에서 가스 교환용 필터(34) 및 성분 첨가를 위한 수단 또는 운송장치(35)가 제공된다. 상기 수단(35)은 투브로서 유형화될 수 있으나, 한편으로 고체 형태의 성분 첨가를 위한 수단으로서 유형화될 수 있다. 상기 배지 저장 탱크(32)를 여기에서 전형적인 실험용 실행으로, 예를 들어 비커 글라스로 도시하지만, 보다 큰 규모의 실행을 배제하지 않음은 명백할 것이다. 상기 배지 저장 탱크(32)를 여기에서 단일 반응기(1)에 결합된 것으로 도시하지만, 병렬로 적합하게 배열된, 다수의 생물반응기(1)에 결합된 것을 제외하지 않는다. 도시되지는 않지만, 상기 생물반응기(1)의 조성 및 물리적 조건들을 모니터하는 것이 바람직하다. 여기에서, 센서가 상기 생물반응기 내부에 존재할 수도 있다. 한편으로, 외부 순환 시스템의 조성 및 물리적 조건을, 예를 들어 상기 생물반응기(1)의 유출구(22)와 상기 배지 저장 탱크(32) 사이에서 모니터할 수도 있다. 별도의 감지 용기가 이를 예견할 수도 있다. 측정되는 전형적인 조건은 pH, 온도, 배지의 산소 및 CO₂ 함량, 생물학적 물질의 양 및/또는 유효 유량을 포함한다.

[0124] 도 2는 상기 생물반응기(1)의 두 번째 실시태양의 획단면 도식도이다. 여기에 나타낸 실시태양은 순환 시스템이 통합되어 있는 생물반응기이다. 본 예에서 상기 반응기에는 하부 공동(3), 상부 공동(4), 및 상기 생물반응기(1)의 주 방향(P)을 따라 상기 하부 및 상부 공동(3, 4) 사이에 연장되는 유체 채널(5)이 제공된다. 상기 유체 채널(5)은 여기에 도시된 예에서 상기 생물반응기(1)의 중심에 위치한 원주형 채널이며, 이는 바람직하게는 원통형 모양을 갖는다. 상기 담체들(7)이 동일한 방향을 따라 적층된다. 상기 적층은 하나의 실시태양에서 상기 원주형 채널(5)의 측벽을 한정하는 기계적 연결에 의해 발생한다. 이러한 기계적 연결은 상기 단 중의 각 담체의 배향을 고정시킬 수 있으나, 상기 각 담체의 독립적인 회전을 위해 자유롭게 둘 수도 있다. 명확하게는, 상기 원주형 채널을 포함하는 담체들의 단을, 예를 들어 성형 공정에 의해 하나의 조각으로 제작하고/하거나 접착제 또는 기계적 정착물(나사 등)을 상기 단의 부분을 고정하기 위해 사용함을 결코 배제하지 않는다. 그러나, 상기 담체들의 별도의 제조가, 상기 단을 목적하는 용도 및 필요한 조건에 따라 더 크거나 더 작게 만들기 위해 모듈로 되게 한다는 이점을 갖는다.

[0125] 바람직하게는, 도 2에 도시된 바와 같이, 상기 원주형 채널(5)은 상기 생물반응기(1) 중의 인접한 담체들(7) 사

이에서 연장되는 개별적인 수위(6)에 연결되지 않는다. 이는 상기 원주형 채널(5)이 혼합 및 용해 용기로서 사용될 수도 있다는 이점을 갖는다. 이 예에서, 상기 생물반응기(1)에는 여러 개의 배출구(13), (14), (15), 예를 들어 가스 교환용 필터(13), 액체 성분, 특히 용매, 용액, 혼탁액, 분산액 첨가용 배출구(14), 및 기상 성분, 예를 들어 공기, 산소 또는 CO₂ 첨가용 배출구(15)가 제공된다. 특히 상기 기상 성분의 첨가로부터 발생하는 임의의 기포(16)가 상기 담체들(7) 사이의 수위(6)로 들어가는 것이 더 양호하게 방지된다. 상기 생물반응기(1)에는 상기 배지 교반용 임펠러(9)가 제공된다. 상기 임펠러는 전형적으로 및 특히, 본 발명의 생물반응기(1)의 실험실 베전인 자기 임펠러이다. 그러나, 기계적으로 구동되는 임펠러가 제외되지 않는다.

[0126] 이러한 임펠러(9)는 추가로 상기 생물반응기를 통한 배지의 흐름을 제공하는 책임이 있다. 그러나, 경우에 따라, 별도의 펌프를 사용하여 상기와 같은 흐름을 조절하고 구동할 수도 있다. 상기 임펠러(9)는 하부 공동(3)에, 상기 원주형 채널(5)의 끝에서 제공될 수 있다. 상기 하부 공동(3)은 하나 이상의 구멍, 즉 상기 배지용 출입구를 갖는 벽에 의해 상기 원주형 채널로부터 분리될 수 있다. 상기와 같은 분리는 상기 원주형 채널(5) 중의 흐름이 상기 반응기(1)의 수위(6)에서보다 더 활발한 것을 허용한다. 상기와 같은 방식으로 세포에 적합한 혼합 및 적합한 유량이 모두 성취될 수 있다.

[0127] 이러한 실시태양의 생물반응기(1)에는 그의 제 1 면에 하나 이상의 유입구(21)가 제공된다. 상기 유입구(21)는 주로 상기 반응기의 충전 및 비움을 목적으로 한다. 그러나, 상기 유입구(21)가 내부 순환 시스템 이외에 사용되는 외부 순환 시스템에 대한 배출구를 형성함은 결코 제외되지 않는다. 상기와 같은 경우에, 전형적으로는 하나 이상의 유출구가 상기 반응기의 제 2 면(12) 상에 존재한다. 경우에 따라, 상기 유입구(21) 및 상기와 같은 유출구(12)가 역전될 수도 있다.

[0128] 도 2에 도시된 바와 같이, 유입구(13) 내지 (15)가 적합하게는 상부 공동(14)에 존재한다. 상기 공동(4)은 센서(23)용 공간을 추가로 남긴다. 숙련가는 상기 생물반응기(1)가 최상의 가능한 방식으로 물리적 조건들을 유지하기 위해서 그의 제 2 면(12)에서 바람직하게는 폐쇄됨을 알 것이다.

[0129] 도 3 내지 7은 본 발명에 따른 담체(7)의 상이한 실시태양들의 다수의 도식적인 상면도를 도시한다. 모든 이러한 실시태양들은 회전 대칭을 포함하기 위해서 상기 담체(7)의 중심(17)으로부터 그의 가장자리(18)까지 여러 개의 선을 따라 제공되는 개방 공간(2)을 갖는 원형 담체(7)를 도시한다. 그러나, 상기 담체(7)가 또 다른 모양을 가질 수도 있음을 결코 배제되지 않는다. 더욱이 상기 개방 공간들(2)이 방사상 선상에서보다 상기 중심(17) 주위의 원형을 따라 배향됨을 배제하지 않는다. 상기 담체는 개방 공간(2) 및 고체 담체(27)를 포함한다.

[0130] 도 3 및 5는 구멍-모양 개방 공간(2)을 기본으로 하는 실시태양을 도시한다. 도 4, 6 및 7은 홈-모양 개방 공간(2)을 기본으로 하는 실시태양을 도시하며, 여기에서 홈은 실질적으로 상기 중심(17)으로부터 측면 가장자리(18)까지 연장된다. 도시되지는 않았지만, 상기 홈-모양 개방 공간 및 구멍-모양 개방 공간은 단일 담체(7) 디자인 내에 병용될 수도 있다. 도시되지는 않았지만, 상기 홈-모양 개방 공간은 일련의 도량-모양 개방 공간으로 세분될 수 있고 상기 구멍-모양 개방 공간은 확장되어 상기와 같은 도량-모양 개방 공간을 획득할 수도 있다.

[0131] 도 3 및 4는 개방 공간(2)의 표면적이 중심(17)에 대한 거리와 무관하다는 실시태양을 도시한다. 도 5 및 6은 담체(7)의 하나 이상에서 개방 공간(2)에 의해 덮인 전체 표면적이 상기 담체(7)의 기하학적 중심에 대해 증가하는 방사상 거리에 따라 더 빠르게 증가한다는 실시태양을 도시한다. 도 6은 상기 개방 공간(2)의 표면적이 상기 중심(17)에 대한 거리에 따라 증가한다는 바람직한 실시태양을 도시한다.

[0132] 도 5는 각각 균일한 크기를 갖는 개방 공간들(2)의 밀도가, 예를 들어 개별적인 개방 공간(2) 사이의 이격의 감소에 의해, 상기 중심에 대해 증가하는 방사상 거리에 따라 증가한다는 실행을 도시한다.

[0133] 도 6은 상기 개방 공간(2)의 너비가 상기 중심(17)에 대한 거리에 따라 증가한다는 실행을 도시한다.

[0134] 도 7은 유체 상호연결부(2)가, 펌핑 시스템에 의해 회전 이동이 발생하는 상기 생물반응기(1) 중의 배지의 회전 이동을 따르도록 한정되는 특정한 실시태양을 도시한다.

[0135] 도 8a 내지 c는 본 발명의 하나의 실시태양에 따른 생물반응기에서의 흐름을 나타낸다. 용이하게 표현하기 위해서, 여기에서는 제 1 담체(7) 중의 개방 공간(2)이 인접한 제 2 담체(7) 중의 개방 공간(2)에 대해 측 방향으로, 예를 들어 회전 방향으로 이동하는 실행을 도시한다. 본 발명에서 도 8a는 미세규모의 흐름을 개시하는 반면, 도 8c는 거대규모의 흐름을 개시한다. 도 8b는 상기 미세규모를 더욱 상세히 예시한다. 거대규모의 흐름이 생물반응기(1)의 주 방향(P)을 따라 존재하지만, 미세규모로 측 방향으로 연장되는 주 성분(10)을 포함함은

명확할 것이다. 도 8b는 유효하게는 상기 흐름이 주로 수직 대신에 주로 측 방향임을 명확히 하는 상세도를 도시한다. 이는 디자인, 예를 들어 수위(6)의 너비, 개방 공간(2)의 크기 및 밀도의 디자인을 통해 성취된다.

[0136] 도 9 및 10은 생물반응기(1)의 다른 실시태양들에 대한 획단면 도식도이다. 이들 세 번째 및 네 번째 실시태양들의 생물반응기들(1)은 이들을 함께 논의하도록 상당히 더 작다. 이들 실시태양에서, 담체(7)의 단은 원추형 모양을 갖는다, 즉 상기 담체들은 각각 상기 생물반응기의 주 방향에 대해 비-직각(즉 비스듬한)을 포함하는 적어도 일부를 포함한다. 상기와 같은 원추형 모양의 한 가지 이점은 개별적인 담체들 간의 기포 제거를 간단히 한다는 것이다. 더욱 또한, 상기 반응기의 비움 및 수확이, 상기 반응기를 비울 때 물웅덩이 형성의 위험성이 회피되므로 개선된다. 전형적으로는 담체(7)의 단지 한 면만이 세포 부착에 사용되지만, 상기 담체(7)의 양면을 세포 부착에 사용하는 것도 불가능하지 않다. 이의 한 가지 실행은 상부 공동 및 하부 공동 모두에 임펠러를 사용하는 것이다(도 14 참조). 이때 상기 생물반응기의 배향이 역전될 수도 있다. 이는 처음 작동 시 세포가 삽입되는 것을 허용하며 제 1 담체 상에 침전되는 시간을 허용한다. 그 후에, 상기 반응기 배향을 역전시키고, 추가로 세포를 삽입하며(필요한 경우) 제 2 담체 상에 침전되는 시간을 허용한다.

[0137] 도 13a 내지 g는 본원의 실시태양에 따른 생물반응기 중 각 담체의 양면을 사용하기 위한 과정을 도시한다. 첫 번째 단계(도 13a)에서 배지(M) 중의 세포(C)를 생물반응기(1)에 도입하고 상기 세포(C)를 임펠러(9)의 작동을 통해 균일하게 분배시킨다. 두 번째 단계(도 13b)에서 상기 세포(C)는 담체(7)의 제 1 면상에 침전하게 된다. 상기 세포(C)로부터 나온 화살표는 정치 방향을 도시한다. 이는 중력에 의해 촉발된다. 세 번째 단계(도 13c)에서, 상기 배지(M)를 상기 생물반응기(1)로부터 제거한다. 네 번째 단계(도 13d)에서, 배지(M) 중의 추가의 세포(C)를 상기 반응기에 도입하고, 상기 세포를 상기 임펠러(9)의 작동을 통해 균일하게 분배한다. 다섯 번째 단계(도 13e)에서, 상기 임펠러(9)를 정지시킨 후에 상기 생물반응기(1)를 뒤집는다. 여섯 번째 단계(도 13f)에서, 상기 세포(C)가 상기 담체(7)의 제 2 면상에 침전하게 된다. 일곱 번째 단계(도 13g)에서, 상기 생물반응기(1)를 다시 처음의 배향으로 바꾸고 이제 상기 세포(C)는 각 담체(7)의 양면 모두에서 증식할 수 있다.

[0138] 도 14는 도 2에서와 같은 생물반응기를 도시하며, 여기에서 펌프와 같은 제 2 순환 수단이 상기 생물반응기의 상부 공동에 존재한다. 상기 반응기는 뒤집어 작동될 수 있다.

[0139] 도 15는 담체(7) 중의 개방 공간(2)의 너비가 중심(17)에 대한 거리에 따라 증가하는 본원의 실시태양에 따른 생물반응기에 사용하기 위한 담체를 도시한다. 여기에서 상기 담체(7)는 교변하는 고체 담체(27) 및 상기 고체 담체(27)를 측 방향으로 분리하는 개방 공간(2)으로 구성된다.

[0140] 도 16은 개방 공간(2)이 용기부(19)에 의해 가교되고 이에 의해 홈-모양 도량(20)을 한정하는 본원의 실시태양에 따른 생물반응기에 사용하기 위한 담체의 일부를 도시한다.

[0141] 도 17은 본원의 하나의 실시태양에 따른 생물반응기에 사용하기 위한 디자인에 따른 담체의 도식적인 상면도를 도시하고(좌측); 상기 도면은 또한 상기 담체 중의 개방 공간에 의해 덮인 전체 표면적(A)이 상기 담체의 기하학적 중심에 대해 증가하는 방사상 거리(D)에 따라 더 빨리 증가함을 나타내는 그래프(우측)를 도시한다.

[0142] 도 18은 본원에 따른 반응기의 하나의 실시태양에 사용하기 위한 담체들(7)의 단의 가장자리의 획단면도를 도시한다. 2 개의 인접한 담체들(7) 간의 사이-거리를 결정하는 용기부(10)와 바깥으로 돌출하는 용기부(19)(이는 중합체 물질 중에 매몰됨을 의미한다)를 볼 수 있다.

[0143] 도 19는 수위(6)를 한정하는 운반체(7)의 단을 포함하는, 세포 배양용 생물반응기(1)의 투시도를 도시한다. 상기 운반체(7)는 2 개의 또 다른 종류들을 갖는다. 첫 번째 종류는 그의 가장자리에 의해 적소에 유지되고 중심 개방 공간을 갖는다. 두 번째 종류는 중심 축(24)에 부착됨으로써 적소에 유지되며, 개방 공간이, 상기 단을 폐쇄하는 벽까지 연장되지 않음으로써 2 개의 인접한 수위를 유동적으로 서로 연결하도록 보장한다.

[0144] 도 20 내지 25는 세포 배양 장치, 예를 들어 생물반응기(1)가 담체(7_a)...(7_n)을 포함하며, 외부의 유리한 지점으로부터 하나 이상의 내부 담체 상의 세포(C)의 증식을 관찰하기에 더욱 적합하다는 실시태양에 관한 것이다. 하나의 가능한 접근법에서, 이는 외부의 유리한 지점(V)으로부터 담체(7_a)...(7_{n-1})을 통해 담체(7_n)까지 광학적으로 투명한 시선을 제공함으로써 성취될 수 있다. 하나의 특정 실시태양에서, 도 20에 도시된 바와 같이, 이는 각 담체(7_a)...(7_{n-1})상에 세포가 증식하지 않는 표면적(A)을 제공함으로써 성취될 수 있다. 상기 영역은 화학적 처리를 사용하여, 예를 들어 상기 영역을 소수성으로 만들어 세포 부착 또는 증식을 방지하는 공정을 사용하거나 또는 대신에 세포 부착을 천연으로 자연하거나 방지하는 물질을 사용하고 영역(A) 옆의 영역을 증식에 적합하게 함으로써(예를 들어 친수화를 사용함으로써) 성취될 수 있다. 담체(7_a)...(7_{n-1})에서 상기 영역(A)을

일반적으로는 실질적으로 차단되지 않은 시선이 담체(7_n) 상의 세포 성장 영역(A_{cg})에 제공되도록 정렬시킨다. 따라서, 현미경(0) 등의 장치를 사용함으로써, 상기 성장 영역(A_{cg}) 상의 세포를 담체(7_a)...(7_n) 상의 세포 중식으로부터 방해 없이 쉽게 관찰할 수 있다. 상기 영역(A)은 따라서 창으로서 간주될 수 있다.

[0145] 도 21은 각 담체(7_a)...(7_{n-1})와 결합하는, 그러나 세포 중식 관찰을 요하는 담체(7_n)와는 결합하지 않는 광학적으로 투명한 물질(T)을 사용하여 세포 중식이 방지된 영역(A)을 제공함으로써 목적하는 시선이 제공되는 또 다른 실시태양을 도시한다. 바람직하게는 상기 물질은 인접한 담체들 사이의 공간을 완전히 충전하고, 따라서 목적하는 유리한 지점(V)으로부터 실질적으로 연속적인 광학 경로를 제공한다. 선행 실시태양에서와 같이, 상기 생물반응기의 상이한 수위에서의 관찰을 제공하기 위해서 다수의 시선들이 제공될 수도 있다. 상기 두 실시태양 모두에서, 상기 영역(A)은 목적하는 관찰을 여전히 수행하면서 세포 성장 영역이 최소화하는 것을 피하기 위해 가능한 한 작은 것이 바람직하다.

[0146] 도 22에 관하여, 동일한 장치, 예를 들어 생물반응기(1)에서 상이한 담체들에 대해 상이한 시선들이 제공될 수도 있음을 알아야 한다. 따라서, 예를 들어 담체(7_n) 상의 세포 중식을 관찰하기 위해서, 세포 중식이 실질적으로 방지되는 영역(A_1)을 갖는 배열은 도 20에 도시된 바와 같다. 층(7_{n-2})의 경우, 상응하는 담체(7_a)...(7_{n-3}) 상의 유사한 영역(A_2)에 의해 상이한 광학 경로가 제공된다. 더욱 또한, 상기 경로는 담체(7_{n+3})의 성장 영역에 도달하도록 상이한 영역(A_3)에서 연장될 수도 있다. 이해되는 바와 같이, 상기 패턴을 하나 이상의 상기 담체들 상에서의 관찰을 허용하기 위해 필요에 따라 또는 원하는 대로 반복할 수도 있다.

[0147] 본 발명에 개시된 바와 같이, 상기 세포 배양 장치, 예를 들어 동일한 틀 내에 적층된 담체(7)를 갖는 생물반응기(1)에서 세포 성장 영역을 관찰하기 위해 이러한 접근법을 사용하는 것이 가능하지만, 다른 용도에서도 사용될 수 있다. 따라서, 예를 들어 도 23 내지 25는 다수의 적층 가능한 담체(7_a), (7_b), 및 (7_c)(각각은 별도의 유입구를 갖는다)를 포함하는 세포 배양 장치(생물반응기(1)를 포함할 수도 있다)에서의 상술한 실시태양들의 용도를 예시한다. 도 22 내지 24에서, 담체(7_a) 및 (7_b)는 세포 중식을 방지하기 위한 영역(A)을 포함하며, 상기 영역은 담체(7_c) 상 성장 영역(A_{cg})에 대한 상기 영역들을 통한 외부 관찰을 허용한다. 유사하게, 도 25에서, "큐브" 유형 담체(7_a) 및 (7_b)에 위치한 광학적으로 투명한 물질(T)은 세포 중식을 방지하기 위한 영역(A)을 형성하며, 이는 담체(7_c) 상 성장 영역(A_{cg})에 대한 상기 영역을 통한 외부 관찰을 허용한다(물론 상기 담체(7_a) 및 (7_b)의 임의의 사이에 있는 부분들은 목적하는 방식으로 관찰을 허용할 정도로 충분히 광학적으로 투명할 것이 필요하다). 어느 경우든, 더 아래층을 관찰하는 능력은 상기 더 아래 담체에 대한 세포 중식을 관찰하기 위해 임의의 상부 담체의 단을 내려놓아야 할 비용 및 시간-소모적인 필요성을 피한다.

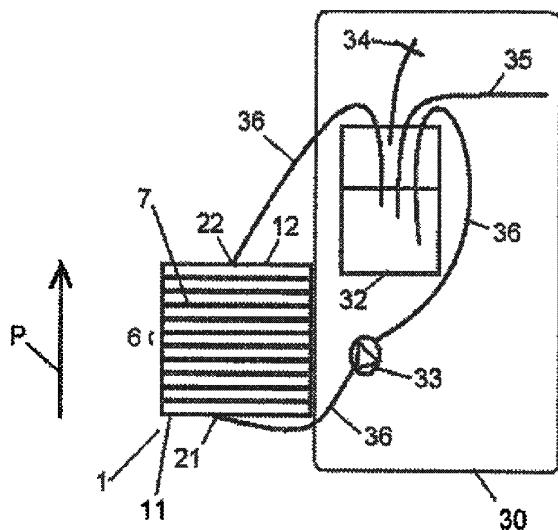
[0148] 도 26은 담체(7_a)...(7_n)가, 선택된 담체 상의 세포의 관찰을 허용하기 위해 정렬된 개구를 포함한다는 실시태양을 도시한다. 구체적으로, 상기 생물반응기(1)는 적층된 형태로 배열된 다수의 담체들을 함유하는 틀 내에 위치한 유입구(21) 및 유출구(22)를 포함할 수 있다. 제 1 담체(7_a)는 상기 틀의 제 1 면(12)을 통한 직접적인 관찰을 허용하기 위한 하나 이상의 개방 공간(2)을 다음의 인접한 담체(7_b) 상의 성장 영역(A_{cg})에 제공하도록 배열될 수 있으며, 상기 틀은 상기 목적을 위해 적어도 부분적으로 투명하다. 같은 방식으로, 상기 제 1 및 제 2 담체(7_a) 및 (7_b)는 다음의 인접한 담체(7_c)에 실질적으로 연속적인 광학 경로를 제공하기 위해 정렬된 개방 공간(2)을 제공할 수 있다. 이러한 패턴을 외부의 유리한 지점으로부터 선택된 담체 상의 성장 영역을 관찰하기 위해서 필요한 대로 또는 원하는 대로 반복할 수도 있으며, 이때 제 1 담체는 바람직하게는 관찰하려는 가장 안쪽 담체에 상응하는 개구수를 갖고, 각각의 연속하는 담체는 선행 담체보다 하나 더 적은 개구를 제공한다. 추가로, 담체(7_n) 중의 개방 공간(2)이 가리키는 바와 같이, 제 2 면(11)으로부터 담체의 관찰을 허용하기 위해 상기 접근법을 병용하거나 조절하는 것도 가능하다(단, 물론, 상기 틀이 상기 목적에 적합해야 한다).

[0149] 이해되는 바와 같이, 개방 공간(2)이 또한 상기 개략한 바와 같이, 층들로의 유체, 산소 및 영양분의 가장 바람직한 흐름을 보장하기 위해 배열될 수 있다. 예를 들어, 담체(7) 중에 2 개의 상이한 개구 세트, 예를 들어 세포 영양공급을 위한 "지그-재그" 흐름에 몰두하는 제 1 세트, 및 관찰을 위해 정렬된(및 가장 바람직하게는 상기 정렬된 개구를 통해 생성된 "직선" 흐름이, 비스듬한 개구를 통한 주 흐름에 비해 적도록 배열된) 제 2 개구 세트가 존재할 수 있다.

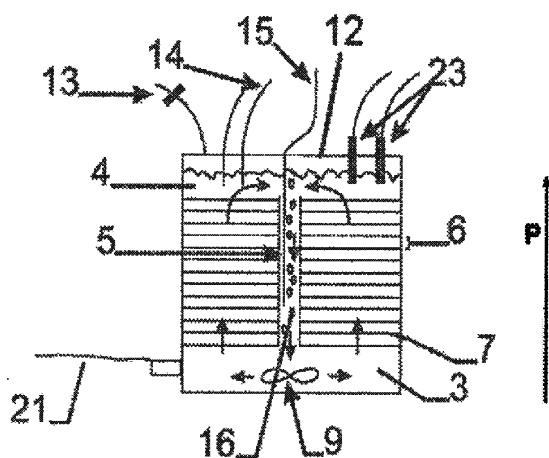
- [0150] 본 발명에 사용된 바와 같이, 달리 제공되지 않는 한, "포함하는"이란 용어는 더 좁은 의미를 갖는 "이루어지는"이란 용어의 유의어가 아니다. "포함하는"이란 용어는 이후에 나열되는 의미들로 제한되는 것으로서 해석해서는 안 되며; 다른 요소 또는 단계를 제외하지 않는다. 따라서 이는 진술된 특징, 정수, 단계 또는 성분의 존재가 하나 이상의 다른 특징, 정수, 단계 또는 성분, 또는 이들의 그룹의 존재 또는 추가를 지칭하는 것으로서, 그러나 제외하지 않는 것으로서 해석되어야 한다. 따라서, "수단 A 및 B를 포함하는 장치"란 표현의 범위는 오직 성분 A와 B만으로 이루어지는 장치로 제한되어서는 안 된다. 이는 본원에 관하여, 상기 장치의 유일한 관련 성분이 A 및 B임을 의미한다. 더욱이, "포함하는"이란 용어는 "이루어지는"이란 용어를 항상 포함하며 "포함하는"이란 용어가 본원의 실시태양에 나타나는 경우, 상기 "이루어지는"이란 용어가 상기 "포함하는"이란 용어를 대체하는 상기 동일한 실시태양이 또한 항상 본원의 실시태양이다.
- [0151] 더욱 또한, 본원의 명세서 및 특허청구범위에서 "제 1", "제 2", "제 3" 등의 용어는 유사한 요소들을 구별하기 위해 사용되며, 시간적이든, 공간적이든, 순위 결정이나 임의의 다른 방식으로 순서를 반드시 개시하는 것은 아니다. 상기와 같이 사용된 용어들을 적합한 상황 하에서 호환할 수 있으며 본 발명에 개시된 본 발명의 실시태양들을 본 발명에 개시되거나 예시된 다른 순서로 실행할 수 있음을 물론이다.
- [0152] 더욱이, 본원의 명세서 및 특허청구범위에서 "상단", "기부", "위에", "아래에" 등의 용어는 묘사를 목적으로 사용되며 반드시 상대적인 위치를 개시하는 것은 아니다. 상기와 같이 사용된 용어들을 적합한 상황 하에서 호환할 수 있으며 본 발명에 개시된 본 발명의 실시태양들을 본 발명에 개시되거나 예시된 다른 순서로 실행할 수 있음을 물론이다.
- [0153] 본원 전체를 통해 "하나의 실시태양" 또는 "한 실시태양"에 대한 언급은 상기 실시태양과 관련하여 개시된 특정한 특징, 구조 또는 특성이 본원의 하나 이상의 실시태양에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본원 전체를 통해 다양한 곳에서 "하나의 실시태양에서" 또는 "한 실시태양에서"란 어구들의 출현은, 그럴 수도 있지만, 반드시 모든 동일한 실시태양을 언급하는 것이 아니다. 더욱 또한, 특정한 특징, 구조 또는 특성을 하나 이상의 실시태양에서, 본원으로부터 당해 분야의 통상적인 숙련가에게 자명한 바와 같이, 임의의 적합한 방식으로 병용할 수도 있다.
- [0154] 본 발명에 사용된 바와 같이, 달리 제공되지 않는 한, "길이"란 용어는 대상(예를 들어 개방 공간)의 가장 긴 치수에 관한 것이다.
- [0155] 본 발명에 사용된 바와 같이, 달리 제공되지 않는 한, "너비"란 용어는 대상의, 그의 길이에 대해 직각에서 측한 가장 큰 치수에 관한 것이다. 따라서 "너비"는 "길이"보다 결코 더 길지 않다.
- [0156] 본 발명의 다양한 실시태양들의 상기 설명을 예시를 위해 제공하며, 총망라되거나 제한인 것을 의도하지 않는다. 변경 또는 변화가 상기 교시에 비추어 또한 가능하다. 상술한 실시태양들은, 당해 분야의 통상적인 숙련가가 다양한 실시태양들에서 상기 개시된 발명을 고려된 특정 용도에 적합하도록 다양하게 변경시켜 가장 잘 사용할 수 있도록 선택된다. 모든 상기와 같은 변경 및 변화는 본 발명의 범위 내에 있다.

도면

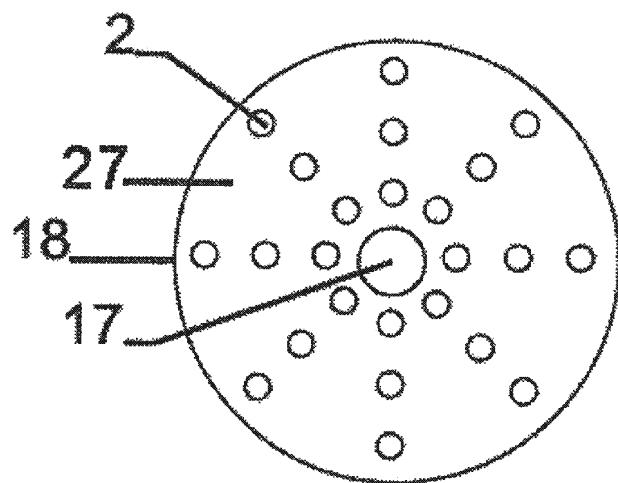
도면1



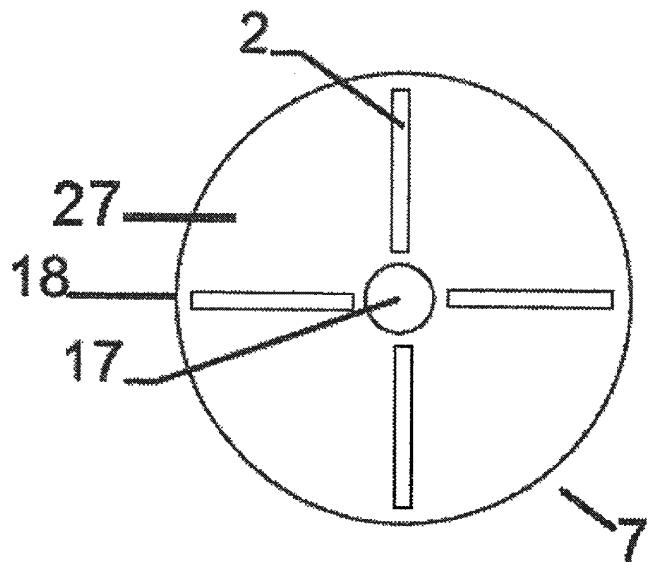
도면2



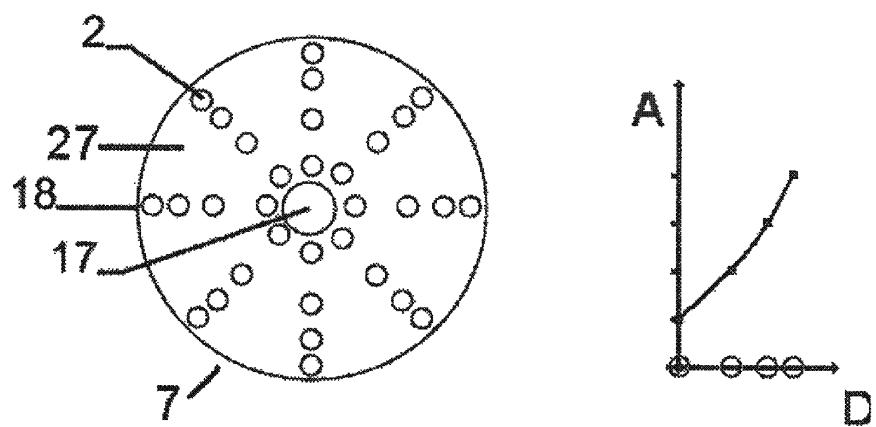
도면3



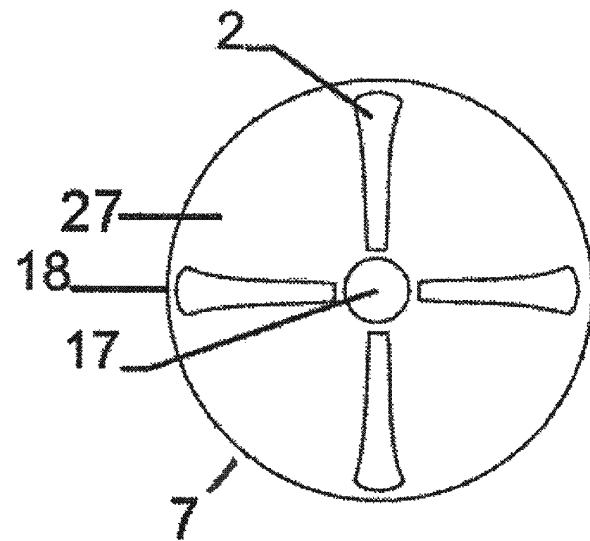
도면4



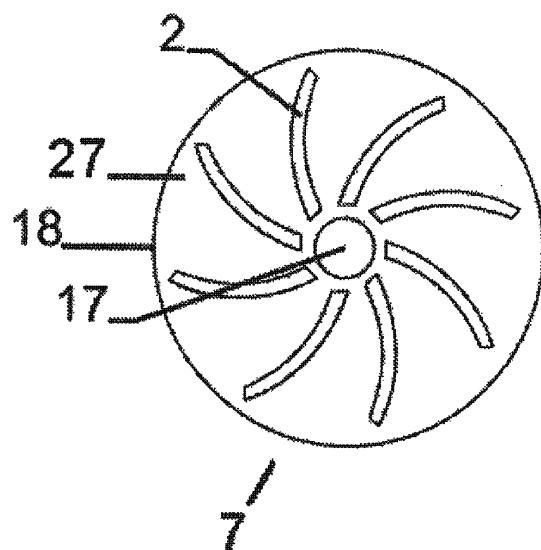
도면5



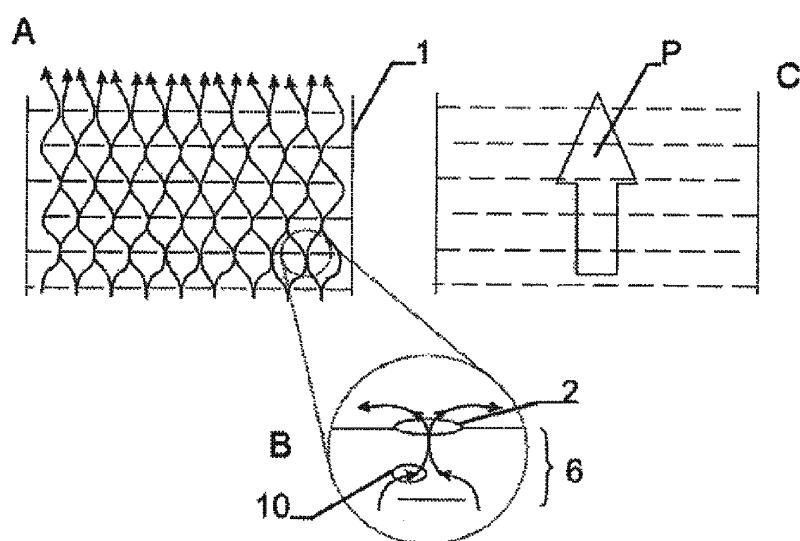
도면6



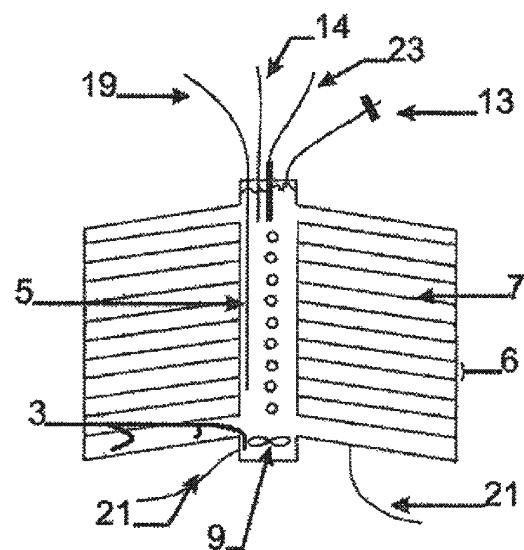
도면7



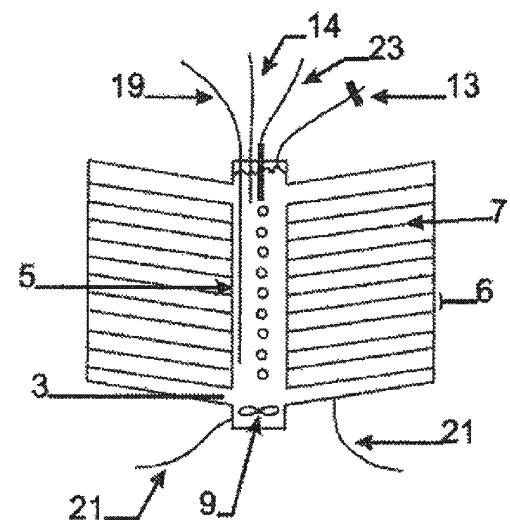
도면8



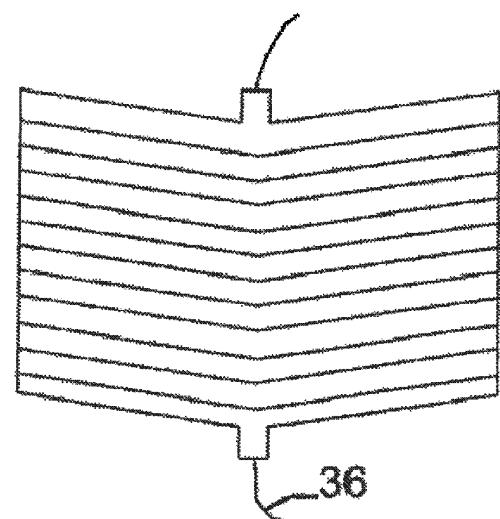
도면9



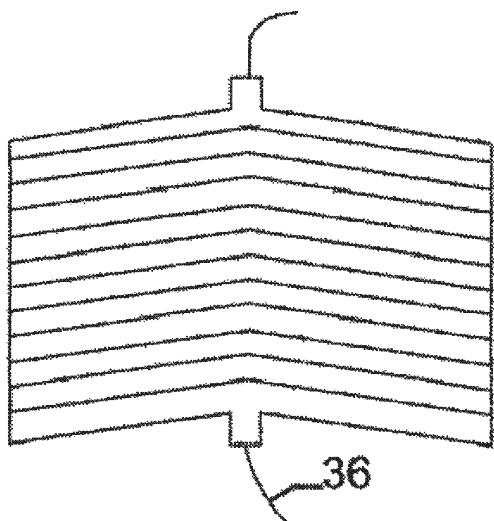
도면10



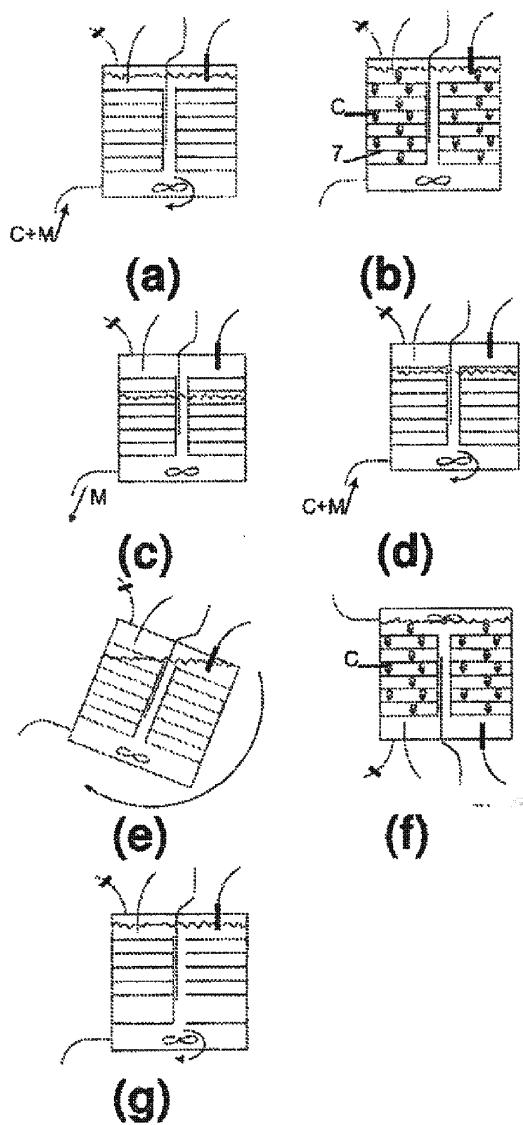
도면11



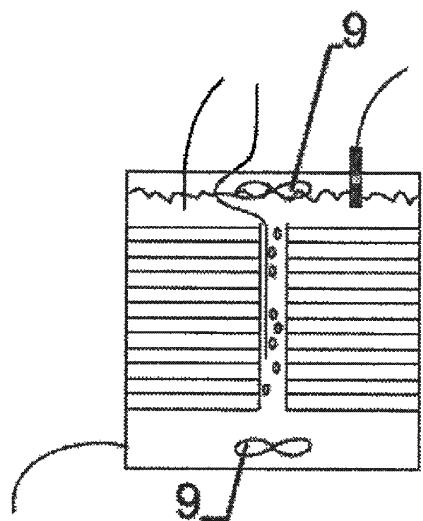
도면12



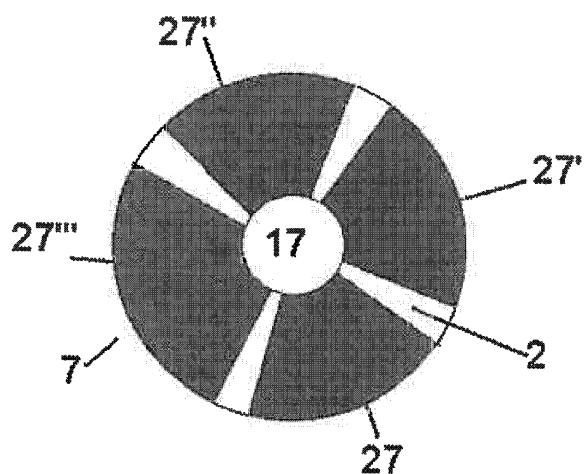
도면13



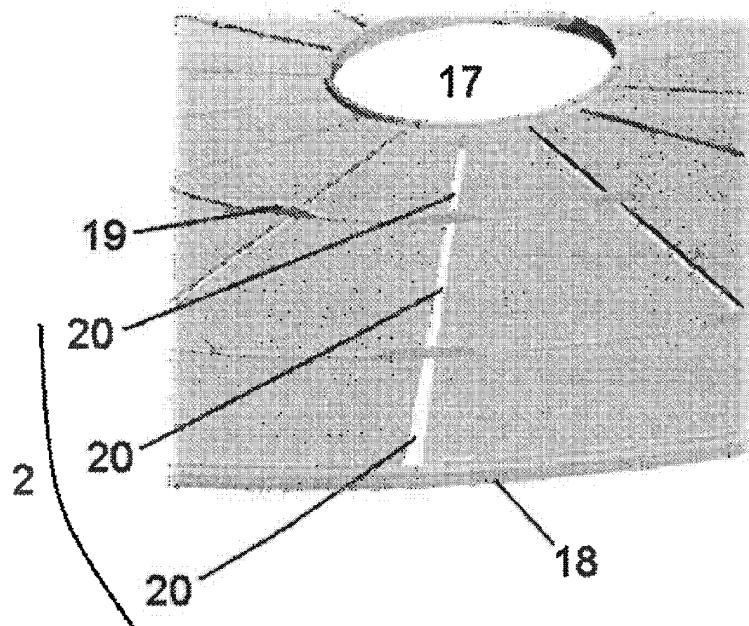
도면14



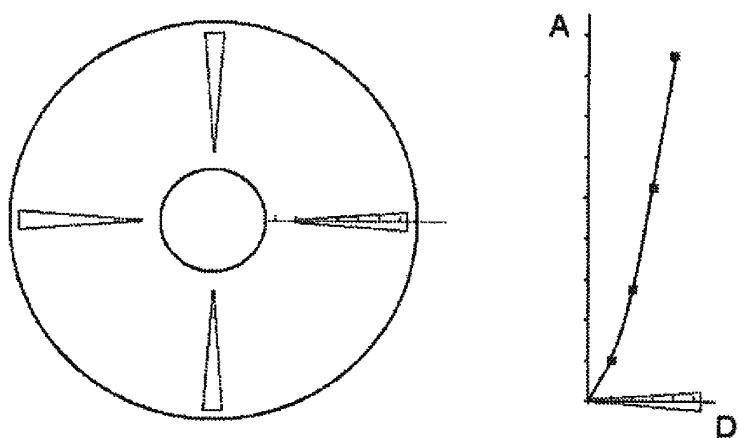
도면15



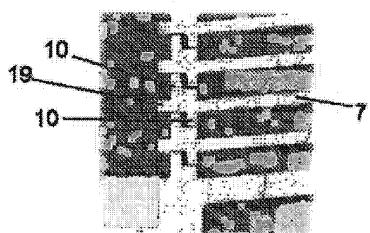
도면16



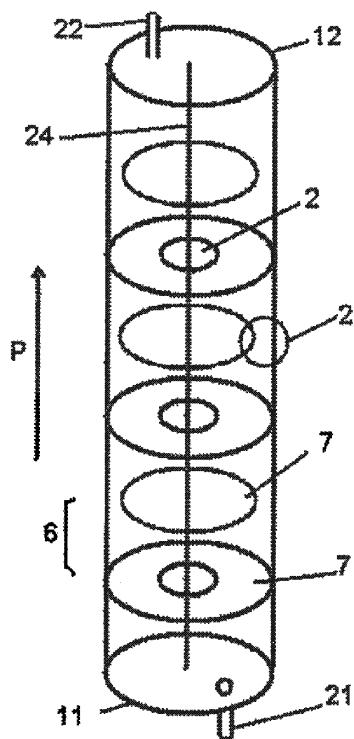
도면17



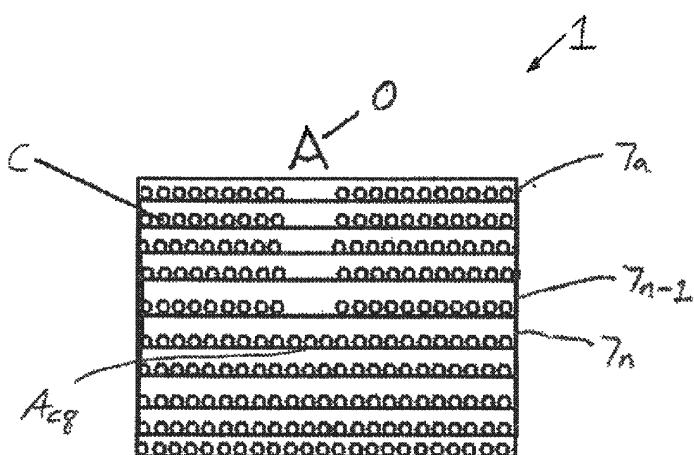
도면18



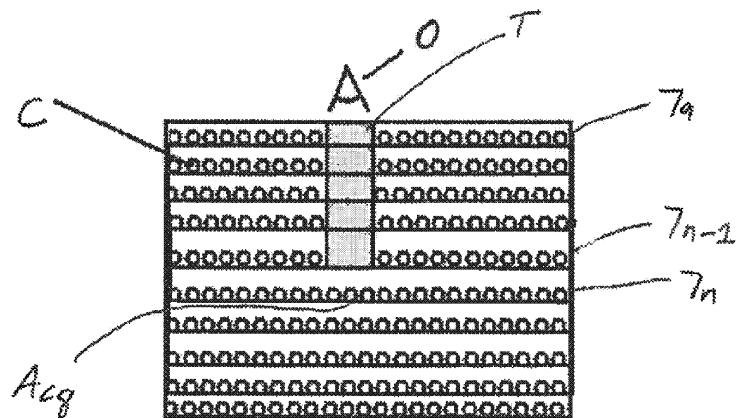
도면19



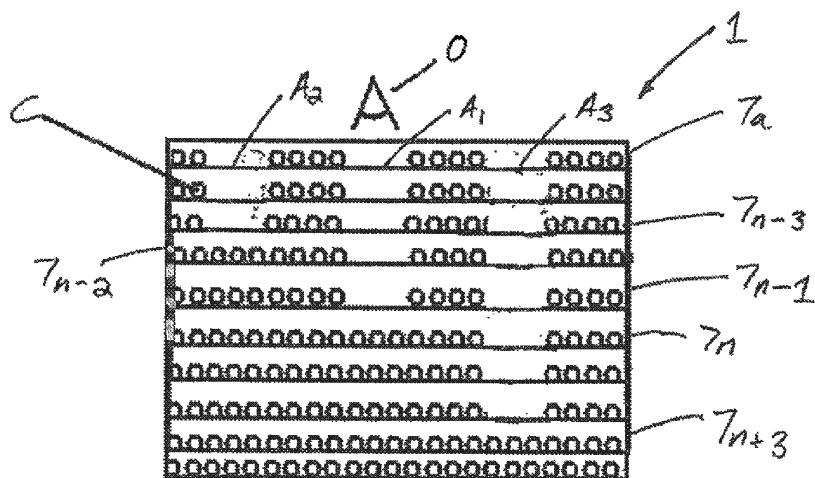
도면20



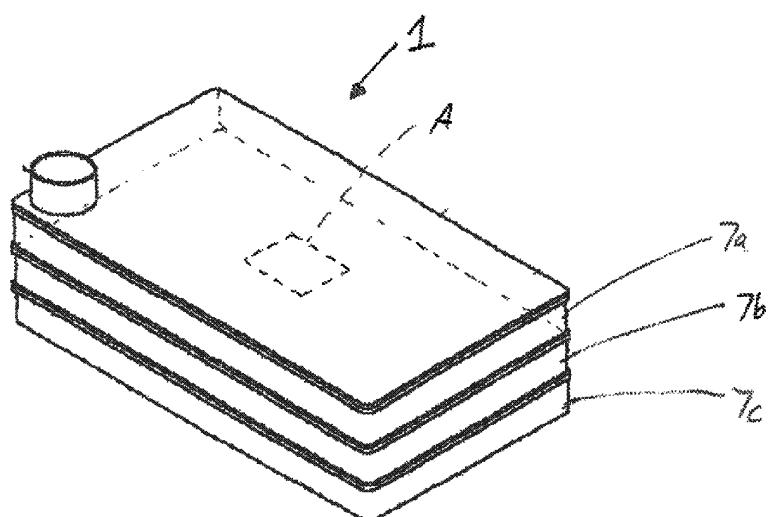
도면21



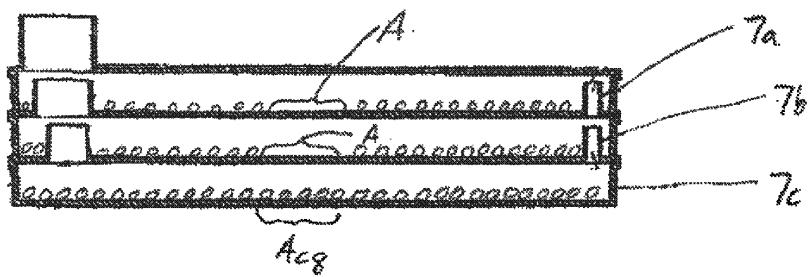
도면22



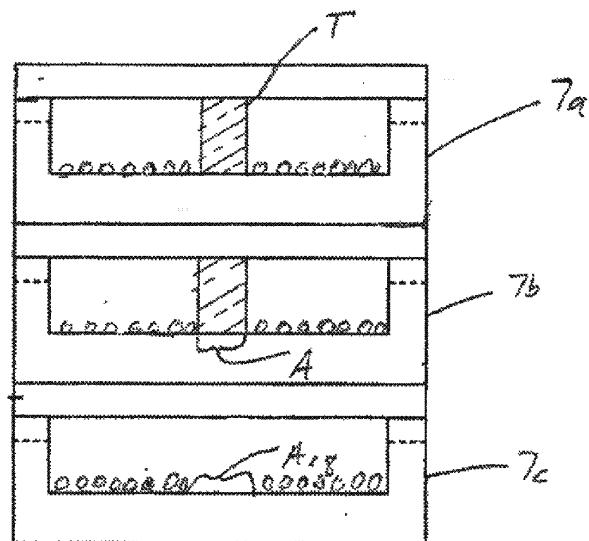
도면23



도면24



도면25



도면26

