



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119948146 A

(43) 申请公布日 2025. 05. 06

(21) 申请号 202280100382.8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2022.10.13

G12N 1/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2025.03.24

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2022/038171 2022.10.13

(87) PCT国际申请的公布数据
W02024/079840 JA 2024.04.18

(71) 申请人 株式会社日立制作所
地址 日本

(72) 发明人 曾根广行 浅田裕之

(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322
专利代理师 龙淳 程采

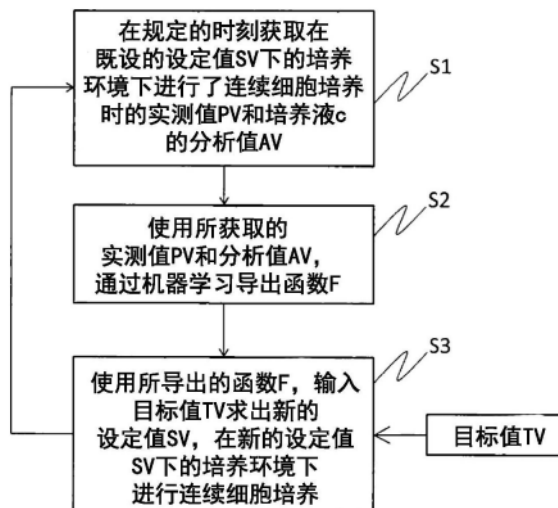
权利要求书1页 说明书6页 附图3页

(54) 发明名称

培养装置的控制方法以及伴随细胞培养的培养装置的控制方法

(57) 摘要

本发明的目的在于提供一种能够在更适宜的培养环境下进行培养的培养装置的控制方法。培养装置(1)的控制方法是对输入设定培养环境的设定值(SV)进行培养的培养装置进行控制的培养装置的控制方法,其包括:第一步骤(S1),在规定的时刻获取设定值(SV)下的培养环境的实测值(PV)以及培养所得到的培养液(c)的分析值(AV);第二步骤(S2),利用在规定的时刻所获取的实测值(PV)和分析值(AV),通过机器学习导出用于求出重新设定培养环境的新的设定值(SV)的函数(F);第三步骤(S3),使用函数(F),基于所希望的培养液的目标值(TV)求出新的设定值(SV),并输入该新的设定值(SV)进行培养。第三步骤(S3)中所使用的函数(F)是包含在规定的时刻所获取的最新的实测值(PV)和分析值(AV)在内的、通过机器学习随时导出的新的函数(F)。



1. 一种培养装置的控制方法,其对输入设定培养环境的设定值进行培养的培养装置进行控制,该控制方法的特征在于,包括:

第一步骤,在规定的时刻获取所述设定值下的培养环境的实测值、以及培养所得到的培养液的分析值;

第二步骤,利用在所述规定的时刻所获取的实测值和分析值,通过机器学习导出用于求出重新设定所述培养环境的新的设定值的函数;和

第三步骤,使用所述函数,基于所希望的培养液的目标值求出新的设定值,并输入该新的设定值进行培养,

所述第三步骤中所使用的函数是包含在规定的时刻所获取的最新的实测值和分析值在内通过机器学习随时导出的新的函数。

2. 如权利要求1所述的控制方法,其特征在于,
在与所述规定的时刻相同的时刻将所述函数更新为所述新的函数。

3. 如权利要求1所述的控制方法,其特征在于,
所述机器学习使用贝叶斯推断或支持向量回归进行。

4. 如权利要求1所述的控制方法,其特征在于,
所述新的设定值以成为规定范围内的值的方式求出。

5. 一种伴随细胞培养的培养装置的控制方法,其特征在于,
将权利要求1至权利要求4中任一项所述的控制方法用于伴随细胞培养的生物医药品的制造。

培养装置的控制方法以及伴随细胞培养的培养装置的控制方法

技术领域

[0001] 本发明涉及培养装置的控制方法、以及伴随细胞培养的培养装置的控制方法。

现有技术

[0002] 作为通过培养产生的产物,可列举化妆品和抗体等医药等。例如,在制造抗体医药品的情况下,培养重组有产生抗体的基因的细胞,对由所培养的细胞分泌的抗体进行精制,由此来制造抗体医药品。

[0003] 在这样的伴随培养的产物中,也存在诸如疫苗等那样要求高品质且急于向市场供给的产品。

[0004] 作为控制如上所述的通过培养产生的产物的品质等的方法,例如提出了一面监测生物学制剂的精制和浓缩工艺等精制工序(下游工艺)的中间产品的品质特性等一面控制精制等的方法(例如,参照专利文献1)。

[0005] 通过采用这样的控制方法,基于实时监测的精制和浓缩工艺的信息进行下游工艺的控制。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献1:日本特表2019-522802号公报

发明内容

[0009] 发明所要解决的问题

[0010] 而在如增殖培养细胞或微生物等的培养工序(上游工艺)中,仍存在着对应于因细胞的滞留时间等而出现的培养状态的经时变化实现更适合的控制的可能性。

[0011] 本发明是鉴于这样的情况而完成的,其目的在于提供一种能够在更适宜的培养环境下进行培养的培养装置的控制方法、以及伴随细胞培养的培养装置的控制方法。

[0012] 用于解决问题的技术手段

[0013] 本发明的一个方式是一种培养装置的控制方法,其对输入设定培养环境的设定值进行培养的培养装置进行控制,该控制方法包括:

[0014] 第一步骤,在规定的时刻获取上述设定值下的培养环境的实测值、以及培养所得到的培养液的分析值;

[0015] 第二步骤,利用在上述规定的时刻所获取的实测值和分析值,通过机器学习导出用于求出重新设定上述培养环境的新的设定值的函数;和

[0016] 第三步骤,使用上述函数,基于所希望的培养液的目标值求出新的设定值,并输入该新的设定值进行培养,

[0017] 上述第三步骤中所使用的函数是包含在规定的时刻所获取的最新的实测值和分析值在内的通过机器学习随时导出的新的函数。

[0018] 并且,本发明包括伴随细胞培养的培养装置的控制方法,上述控制方法用于伴随细胞培养的生物医药品的制造。

[0019] 其中,在本说明书中,“培养”意指使单一的细胞或微生物(单细胞生物、多细胞生物)在培养基中增殖。“随时更新”既包括连续地进行更新(实时更新)的概念,亦包括以规定间隔断续地进行更新的概念。

[0020] 发明的效果

[0021] 本发明提供一种能够在更适宜的培养环境下进行培养的培养装置的控制方法、以及伴随细胞培养的培养装置的控制方法。

附图说明

[0022] 图1是表示使用连续细胞培养装置制造抗体医药品的制造工序的一例的工序示意图。

[0023] 图2是表示连续细胞培养装置的一例的示意图。

[0024] 图3是表示一个实施方式中的培养装置的控制方法的示意图。

[0025] 图4是表示连续细胞培养装置的一例的示意图。

[0026] 图5是表示使用分批式培养装置制造抗体医药品的制造工序的一例的工序示意图。

具体实施方式

[0027] <培养装置的控制方法>

[0028] 本发明的培养装置的控制方法是对输入设定培养环境的设定值进行培养的培养装置进行控制的培养装置的控制方法,其包括:第一步骤,在规定的时刻获取上述设定值下的培养环境的实测值、以及培养所得到的培养液的分析值;第二步骤,利用在上述规定的时刻所获取的实测值和分析值,通过机器学习导出用于求出重新设定上述培养环境的新的设定值的函数;和第三步骤,使用上述函数,基于所希望的培养液的目标值求出新的设定值,并输入该新的设定值进行培养。上述第三步骤中所使用的函数是包含在规定的时刻所获取的最新的实测值和分析值在内的通过机器学习随时导出的新的函数。

[0029] 以下,以培养细胞的细胞培养装置的控制方法作为一例对本发明的培养装置的控制方法进行说明。该细胞培养装置的控制方法例如可用于培养细胞来制造抗体等医药品的细胞培养装置的控制。在本说明书中,作为细胞培养装置,例示连续细胞培养装置。在连续细胞培养装置中,连续地向培养体系供给培养基,同时从培养体系中抽取等量的培养液。

[0030] 但以下所述的培养装置的控制方法并不限于细胞培养装置的控制。并且,参照附图对本发明的一个实施方式进行说明,但本发明并不限于该附图所记载的实施方式。

[0031] 图1是表示使用连续细胞培养装置制造抗体医药品的制造工序的一例的工序示意图。如图1所示,抗体医药品原药例如可以通过依序执行培养工序P1、精制工序P2来制造。

[0032] 培养工序P1是培养(增殖)细胞的工序。本实施方式的培养工序P1通过控制连续细胞培养装置来执行。如图2所示,连续细胞培养装置1例如可以由连续细胞培养槽100、培养基添加装置200、细胞分离装置300、培养环境调整装置400、控制装置500和培养液分析装置

600构成。

[0033] 连续细胞培养槽100在特定的培养环境下对培养液c中的细胞进行培养。连续细胞培养槽100所设置的传感器101、102和培养液分析装置600测定后述的实测值PV(Process Variable)和分析值AV(Analytical Variable)。培养基添加装置200收纳新鲜的培养基,并且将该培养基供给至连续细胞培养槽100。细胞分离装置300利用膜将培养液与细胞分离,仅提取培养液。培养环境调整装置400调整培养液c的温度、pH值、溶存氧浓度等培养环境。控制装置500控制连续细胞培养槽100、培养基添加装置200、细胞分离装置300、培养环境调整装置400等。其中,控制装置500的详情见下文。

[0034] 设定值SV(Set Variable)是设定连续细胞培养槽100的培养环境的变量。设定值SV包含一个或二个以上的参数。作为参数,例如可列举培养基的供给速度、连续细胞培养槽100中的培养液的温度、pH值、溶存氧浓度、培养液的搅拌速度、灌注率等。为了利用设定值SV来实现所希望的培养环境,在连续细胞培养装置1中设有未图示的用于调节培养液c的温度的温度调整器、用于调整培养液c的pH值的pH值调整器、调整培养液c中的溶存氧浓度的氧浓度调整器、用于均匀搅拌培养液c的搅拌器、用于灌注培养液c的灌注器等。

[0035] 精制工序P2是通过将由细胞分泌的特定的产物(生理活性物质、抗体等有用的蛋白质等)与除此以外的无用物质(细胞壳、病毒、由细胞分泌的乳酸或氨等产物等)分离来对特定的产物进行精制以使产品具有规定品质的工序。

[0036] 在精制工序P2中,只要能够分离特定的产物即可,所使用的精制装置(方法)并无特别限定。作为精制装置,例如可列举如图1所示的连续捕集装置、病毒钝化装置、过滤杀菌装置和未图标的重力沉降装置、超声波凝集装置、过滤分离装置等。在精制工序P2中,这些精制装置可单独使用或组合使用。

[0037] 并且,在上述的精制工序P2中,可以分别使用公知的方法和装置。

[0038] 在此,参照图3、图4对在上述工序中的培养工序P1中使用的连续细胞培养装置1的控制方法的一个实施方式进行详述。

[0039] 连续细胞培养装置1的控制方法中,输入设定培养环境的设定值SV并控制连续细胞培养装置1。如图3所示,本实施方式的连续细胞培养装置1的控制方法包括第一步骤S1、第二步骤S2和第三步骤S3。

[0040] [第一步骤]

[0041] 第一步骤S1是在规定的时刻获取设定值SV下的培养环境的实测值PV和培养所得到的培养液c的分析值AV的步骤。第一步骤S1通过利用传感器101、102、培养液分析装置600等测定实测值PV和分析值AV来执行。

[0042] 在第一步骤S1中,具体而言,使用传感器101等获取与在预先设定的设定值SV(以下亦称为“既设的设定值SV”)下的培养环境下运转的连续细胞培养装置1中的培养环境(培养液c的温度、pH值、压力、溶存氧浓度、溶存二氧化碳浓度、培养液量等)有关的实测值PV。并且,在第一步骤S1中,使用传感器102、培养液分析装置600等获取分析值AV,该分析值AV是与应用既设的设定值SV进行了培养的培养液c有关的品质或生产率的指标(活细胞数、抗体浓度、夹杂物浓度等)。分别获取(实测)实测值PV和分析值AV的时刻(以下亦称为“规定的时刻”)可以是连续的“常时”,也可以是断续的“适时”。并且,实测值PV和分析值AV可在相同时刻获取,也可以在不同时刻获取。

[0043] [第二步骤]

[0044] 第二步骤S2是利用在规定的时刻所获取的实测值PV和分析值AV,通过机器学习导出用于求出重新设定培养环境的新的设定值SV的函数F的步骤。第二步骤S2由后述的控制装置500的数据库501、数据提取部502和机器学习部503执行。

[0045] 在第二步骤S2中,具体而言,一面使用作为示教数据的在第一步骤S1中所获取的实测值PV和分析值AV进行机器学习,一面导出用于算出新的设定值SV的函数F。

[0046] 作为进行机器学习时的学习方法,例如可列举:贝叶斯推断、支持向量回归、随机森林回归、神经网络等。

[0047] 这些之中,机器学习优选使用贝叶斯推断或支持向量回归来进行。通过将贝叶斯推断或支持向量回归应用于机器学习,能够由作为示教数据的较少的实测值PV和分析值AV的数据导出更准确的函数F。这样的使用贝叶斯推断或支持向量回归的学习方法在工艺开发时有限的样品且急需向市场供给医药品的情况下是特别有效的方法。

[0048] [第三步骤]

[0049] 第三步骤S3是使用函数F,基于所希望的培养液c的目标值TV(Target Variable)求出新的设定值SV,并将该新的设定值SV输入连续细胞培养装置1中进行培养的步骤。第三步骤S3通过控制装置500的设定值运算部504(后述)、连续细胞培养槽100、培养基添加装置200、细胞分离装置300和培养环境调整装置400执行。

[0050] 在第三步骤S3中,首先,使用所希望的培养液c的目标值TV和在第二步骤S2中导出的函数F来算出新的设定值SV。

[0051] 所希望的培养液c的目标值TV是与品质或生产率相关的指标(活细胞数、抗体浓度、夹杂物浓度等)。

[0052] 另外,新的设定值SV可以以成为规定的范围内的值的方式求出。具体而言,例如,存在预先规定运转连续细胞培养装置1的培养环境等的条件(应遵守的各参数的设定范围)的情况。在该情况下,若使用函数F算出的新的设定值SV为超出上述设定范围的值,则修正使用函数F算出的新的设定值SV以使其落入上述设定范围内,并将修正后的值作为新的设定值SV。由此,例如能够在被认可的医药品的制造条件下培养细胞。

[0053] 接着,将所算出的新的设定值SV输入到连续细胞培养装置1,在使用该新的设定值SV运转的连续细胞培养装置1的培养环境下进行培养液c的培养。即,通过将既设的设定值SV替换为新的设定值SV,在新的培养环境下进行培养液c的培养。其中,在构成既设的设定值SV的参数的值与构成新的设定值SV的参数的值相同的情况下,该参数保持为相同的值。

[0054] 其中,在连续细胞培养装置1的控制方法中,作为第三步骤S3中使用的函数F,使用包含在规定的时刻所获取的最新的实测值PV和最新的分析值AV在内的通过机器学习随时导出的新的函数F。即,在第三步骤S3中,使用基于与培养液c有关的最新的信息随时更新的最新的函数F,利用最新的函数F算出新的设定值SV。

[0055] 将函数F更新为新的函数的时刻可以为与获取上述实测值PV和分析值AV的规定时刻相同的时刻(连续的“常时”或断续的“适时”),也可以为与规定的时刻不同的时刻。在与规定的时刻相同的时刻进行更新的情况下,可以在使用最新的实测值PV和最新的分析值AV得到的新的设定值SV下的培养环境下进行培养液c的培养。

[0056] 下面,对可执行上述的连续细胞培养装置的控制方法的控制装置进行说明。如图4

所示,连续细胞培养装置1的控制装置500例如可包括数据库501、数据提取部502、机器学习部503和设定值运算部504。

[0057] 数据库501储存设定值SV、在规定时刻所获取的实测值PV和分析值AV、其他的批次或工序信息等的数据。

[0058] 数据提取部502适时提取数据库501中储存的数据中的、在后述的机器学习部503和设定值运算部504中使用的数据。

[0059] 机器学习部503是执行步骤S2的部位。机器学习部503进行用于导出函数F的机器学习,该函数F用于使用经由数据提取部502从数据库501中获取的实测值PV和分析值AV求出重新设定培养环境的新的设定值SV。进行机器学习时成为示教数据的实测值PV和分析值AV也可以包括最新的实测值PV和最新的分析值AV。通过包含最新的实测值PV和最新的分析值AV,能够通过使用了包含最新的信息在内的更多的示教数据的机器学习,导出更准确的函数F。

[0060] 设定值运算部504是求出步骤S3中的新的设定值SV的部位。设定值运算部504使用由机器学习部503导出的函数F,基于所希望的培养液c的目标值TV求出新的设定值SV。由设定值运算部504求出的新的设定值SV中所包括的各参数的信息(值)被输出至连续细胞培养槽100、培养基添加装置200、细胞分离装置300、培养环境调整装置400。

[0061] 上述控制装置500例如可以由以下的硬件构成。即,数据库501由存储各种数据的存储装置等构成。存储装置可以由任意种类的存储介质构成,例如,可以包括半导体存储器、硬盘驱动器等。数据提取部502、机器学习部503和设定值运算部504可以由能够执行上述处理的中央处理单元(CPU, Central Processing Unit)等构成。

[0062] 如上所述,根据连续细胞培养装置1的控制方法,第三步骤S3中所使用的函数F是包含在规定的时刻所获取的最新的实测值PV和分析值AV在内的通过机器学习随时导出的新的函数F,因此能够通过包含最新的信息在内的更多的示教数据的机器学习求出更准确的新的设定值SV,能够在更适宜的培养环境下进行培养。其结果,能够可靠地制造具有所希望的品质和生产率的制品。

[0063] <伴随细胞培养的培养装置的控制方法>

[0064] 本发明的伴随细胞培养的培养装置的控制方法的特征在于,将上述<培养装置的控制方法>中描述的培养装置的控制方法用于伴随细胞培养的生物医药品的制造。

[0065] 如上述实施方式中所例示的连续细胞培养装置1的控制方法,根据本发明的培养装置的控制方法,能够在更适宜的培养环境下培养细胞,能够以高品质和高生产率制造抗体药物等生物医药品。因此,本发明的培养装置的控制方法能够适用于在伴随细胞培养的生物医药品的制造中使用的伴随细胞培养的培养装置的控制方法。

[0066] 但本发明并不限定于上述实施方式的构成,而是由请求保护的表示,包括在请求保护的表示均等的含义和范围内的所有变更。可以删除上述实施方式的构成中的一部分或替换为其他构成,也可以在上述实施方式的构成中追加其他构成等。

[0067] 例如,在上述实施方式中,作为培养装置的控制方法,例示制造抗体医药品(生物医药品)的连续细胞培养装置1的控制方法进行了说明。但本发明的培养装置的控制方法也能够应用于除细胞以外的培养,只要能够通过培养增殖即可。本发明的培养装置的控制方法还能够应用于例如通过诸如单细胞生物或多细胞生物那样的微生物的培养来制造化妆

品等的培养装置的控制方法等。

[0068] 另外,在上述实施方式中,作为应用培养装置的控制方法的培养装置,例示连续培养装置1进行了说明。但本发明的培养装置的控制方法也可以应用于如图5所示的进行分批处理的培养装置(分批式培养装置)的控制方法(图5中例示了使用分批式细胞培养装置的生物药品原药的制造工序)。在分批式培养装置的控制方法中,也可以与连续培养装置同样地处理设定值、实测值、分析值、目标值、函数。

[0069] 附图标记说明

[0070] 1:连续细胞培养装置(培养装置);SV:设定值;PV:实测值;AV:分析值;TV:目标值;S1:第一步骤;S2:第二步骤;S3:第三步骤;P1:培养工序;P2:精制工序。

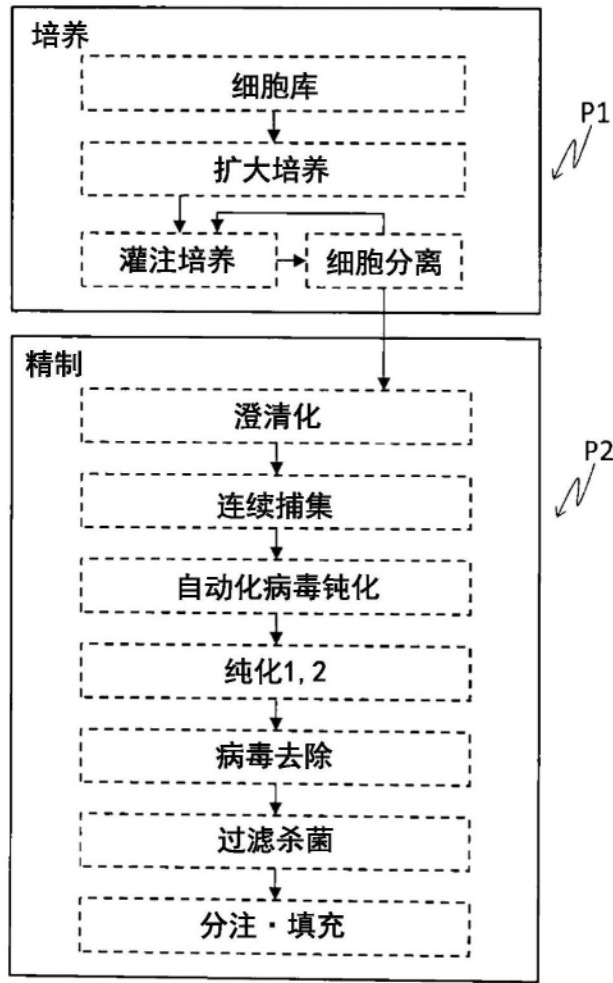


图1

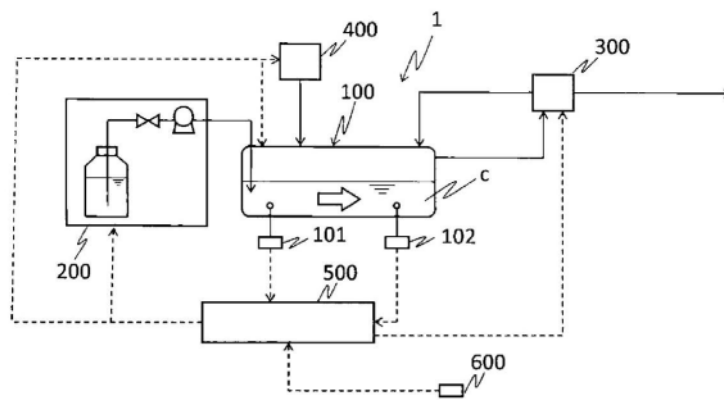


图2

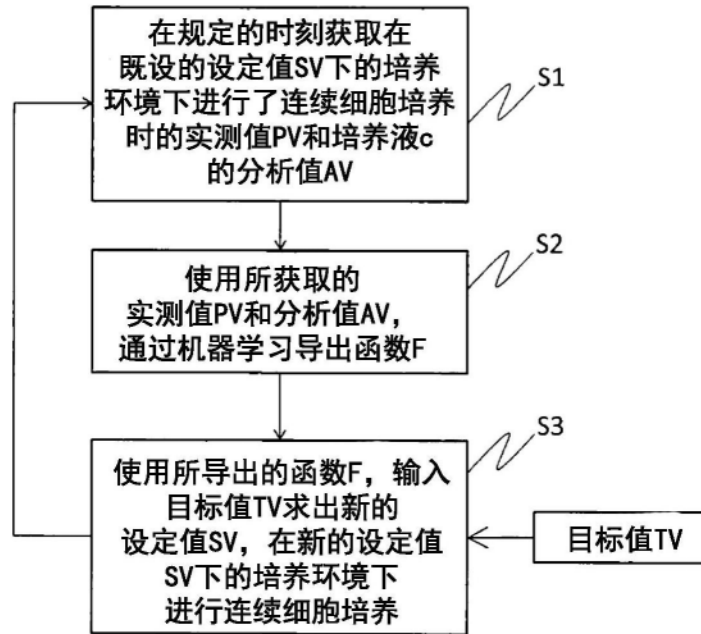


图3

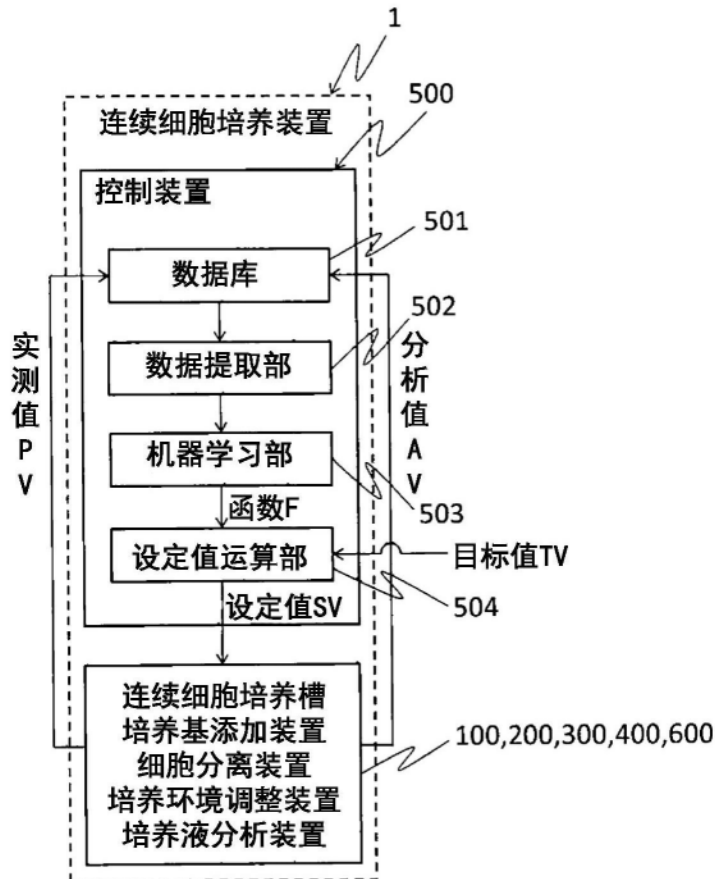


图4

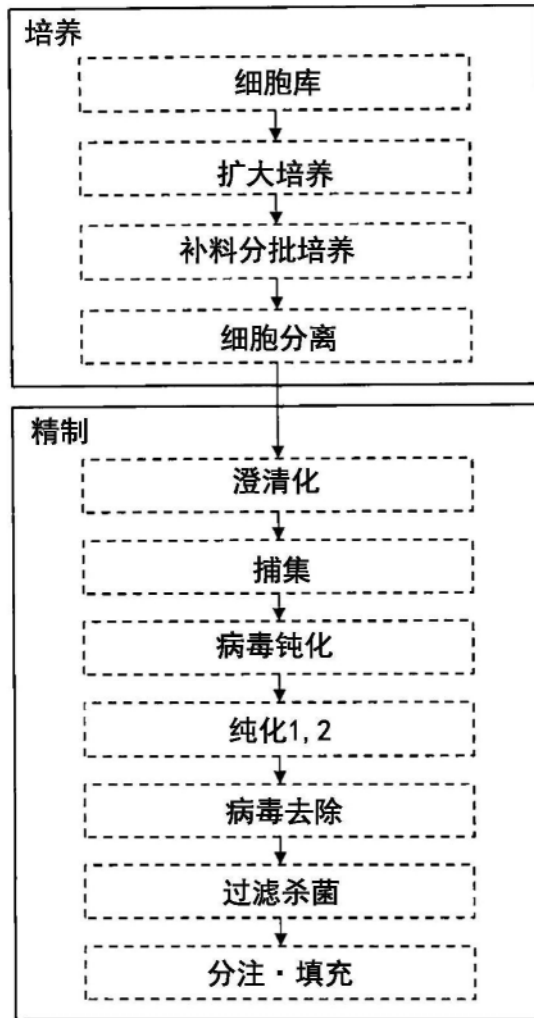


图5