

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7640169号
(P7640169)

(45)発行日 令和7年3月5日(2025.3.5)

(24)登録日 令和7年2月25日(2025.2.25)

(51)国際特許分類		F I			
G 0 1 N	30/86 (2006.01)	G 0 1 N	30/86	B	
B 0 1 D	15/00 (2006.01)	B 0 1 D	15/00	1 0 1 A	
B 0 1 D	15/20 (2006.01)	B 0 1 D	15/20		
G 0 1 N	30/46 (2006.01)	G 0 1 N	30/46	A	
G 0 1 N	30/50 (2006.01)	G 0 1 N	30/50		
請求項の数 12 (全21頁)					
(21)出願番号	特願2021-563359(P2021-563359)	(73)特許権者	597064713		
(86)(22)出願日	令和2年4月16日(2020.4.16)		サイティバ・スウェーデン・アクチボラ		
(65)公表番号	特表2022-530131(P2022-530131 A)		グ		
(43)公表日	令和4年6月27日(2022.6.27)		スウェーデン国エスエー 7 5 1 8 4		
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/060651	(74)代理人	100188558		
(87)国際公開番号	WO2020/216666		弁理士 飯田 雅人		
(87)国際公開日	令和2年10月29日(2020.10.29)	(74)代理人	100154922		
審査請求日	令和5年3月16日(2023.3.16)		弁理士 崔 允辰		
(31)優先権主張番号	1905886.6	(74)代理人	100207158		
(32)優先日	平成31年4月26日(2019.4.26)		弁理士 田中 研二		
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)	(72)発明者	イエンス・ヴィデハンマル		
			スウェーデン・7 5 1 8 4・ウプサラ・		
			ビョルクガタン・3 0・ジーイー・ヘル		
			スケア・バイオーサイエンス・アク		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 クロマトグラフィシステム

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】
効率パラメータを決定するために特定のカラムに対して自動化されたクロマトグラフィカラム効率試験を実行し、カラム効率に関するガイダンスをユーザにさらに提供するように配置構成されているクロマトグラフィシステムであって、前記効率パラメータはカラム圧縮段高さhであり、前記システムはデータに自動的にアクセスして前記カラム圧縮段高さを計算するように配置構成されているコントローラを有し、前記データは前記特定のカラムおよび前記カラムにおいて使用されるべき樹脂の少なくとも記憶されているパラメータを含み、それによって前記カラム効率を計算するクロマトグラフィシステム。

【請求項 2】
前記システムは、前記特定のカラムが使用に適しているか、または使用に適していないかを前記カラム圧縮段高さに基づいて決定する請求項 1 に記載のクロマトグラフィシステム。

【請求項 3】
前記カラムが適さないと決定された場合、好適なカラム再充填手順が勧められる請求項 2 に記載のクロマトグラフィシステム。

【請求項 4】
ユーザインターフェースをさらに備え、前記クロマトグラフィシステムは、前記効率パラメータを自動的に決定し、結果に基づき、前記ユーザインターフェース上に関連するアクションを提示するように配置構成されるか、または代替的に、前記システムは、前記効

率パラメータに基づき自動的にいくつかのまたはすべての関連するアクションを開始するように構成され得る請求項1から3のいずれか一項に記載のクロマトグラフィシステム。

【請求項5】

前記システムは、前記カラム効率を改善するために、次のアクション

- ・ $3 < h < 3.5$ （レベル1）のときに、標準カラム洗浄手順
- ・ $3.5 < h < 5$ （レベル2）のときに、強力なカラム洗浄手順
- ・ $5 < h < 7$ （レベル3）のときに、カラム再充填手順
- ・ $h > 7$ （レベル4）のときに、プロセスをキャンセルし、樹脂を交換するようにユーザに指示すること

のうちの1つまたは複数を自動的に、または半自動的に開始するように構成される請求項1に記載のクロマトグラフィシステム。

【請求項6】

前記アクションのうちの1つまたは複数が完了した後、前記システムは、1つまたは複数の効率パラメータをさらに自動的に決定し、任意の改善された効率を検証するように構成される請求項5に記載のクロマトグラフィシステム。

【請求項7】

前記システムは、効率パラメータに達しない場合に上記のアクションのうちの1つまたは複数を2回以上繰り返すか、またはより低いレベルでの所定の試行の後により高いレベルで繰り返すように構成される請求項5または6に記載のクロマトグラフィシステム。

【請求項8】

自動化されたカラム検証は、カラム充填性能を検証するためにカラムの差圧を決定するステップをさらに含む請求項1から7のいずれか一項に記載のクロマトグラフィシステム。

【請求項9】

決定された前記差圧が低すぎると決定される場合には、隙間が生じるリスクが高まることが前記ユーザに報告されるが、前記差圧が高すぎると決定された場合には、前記差圧が前記システムの圧力の範囲を外れ得ることが前記ユーザに報告される、請求項8に記載のクロマトグラフィシステム。

【請求項10】

差圧に対して関連する前記範囲は、カラムデータベースおよび／またはシステム設定から検索される、請求項9に記載のクロマトグラフィシステム。

【請求項11】

効率パラメータを決定するために特定のカラムに対して自動化されたクロマトグラフィカラム効率試験を実行し、カラム効率に関するガイダンスをユーザにさらに提供するように配置構成されているクロマトグラフィシステムにおいて使用するための方法であって、前記効率パラメータはカラム圧縮段高さ h であり、前記方法は、

- a) システムコントローラを提供するステップと、
- b) データに自動的にアクセスするように前記コントローラを構成して前記カラム圧縮段高さを前記コントローラが計算することを可能にするステップであって、前記データは前記特定のカラムおよび前記カラムにおいて使用されるべき樹脂の少なくとも記憶されているパラメータを含み、それによって前記カラム効率を計算するステップと、を含む、方法。

【請求項12】

前記方法が、いずれか1つ以上の追加のステップ：

- c) 前記特定のカラムが使用に適しているか、または使用に適していないかを前記カラム圧縮段高さに基づいて決定するように前記コントローラを構成するステップ、
- d) 前記カラムが適さないと決定された場合に、再充填手順を実行するステップ、
- e) ユーザインターフェースをさらに提供し、前記効率パラメータを自動的に決定し、前記決定に基づき前記ユーザインターフェースにおいて推奨される関連するアクションを提示するように前記システムを構成するステップ、または
- f) 前記カラム効率を改善するために、次のアクション

10

20

30

40

50

- ・ $3 < h < 3.5$ (レベル1) のときに、通常カラム洗浄手順
- ・ $3.5 < h < 5$ (レベル2) のときに、強力なカラム洗浄手順
- ・ $5 < h < 7$ (レベル3) のときに、カラム再充填手順
- ・ $h > 7$ (レベル4) のときに、プロセスをキャンセルし、カラム樹脂の交換を指示

すること

のうちの1つまたは複数を自動的に、または半自動的に開始するように前記システムを構成するステップ

をさらに実行する、請求項11に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、液体クロマトグラフィシステムに試料を供給するときに標的生成物を含む試料の精製のために少なくとも1つのカラムで動作するように構成されている液体クロマトグラフィシステムに関するものである。特に、本発明は、充填カラムの調製および適格性評価、ならびにカラム効率試験のための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

プロセスクロマトグラフィにおける重要な要素は、溶質に対するクロマトグラフィカラムの結合容量である。結合容量は、クロマトグラフィ工程の生産性およびコストに直接影響を及ぼす。結合容量は、動的／ブレイクスルー容量に関して、または最大結合容量として、のいずれかで定義される。動的容量は、クロマトグラフィ媒質を充填したカラムを溶液が貫流する条件に依存し、カラム容積と供給流量との比、いわゆる滞留時間、として表され得る。最大結合容量は、滞留時間が無限に長かった場合にカラムのブレイクスルー容量を表す。

20

【0003】

単一の、またはいくつかのクロマトグラフィカラムを有する、クロマトグラフィシステムにおいて使用されるプロセスの妥当性を確認するときに、プロセスからの結果が予想可能であり、プロセスの仕様から逸脱することなく繰り返すことができることが重要である。単一カラムシステムでは、カラムを変更するときに、新しいカラムの特性が同じタイプのものであり、同じ動作をすることが重要である、すなわち、妥当性を確認されたプロセスにおいて所望の結果を達成するために同一であるか、またはほとんど同一である特性を有するカラムが必要である。

30

【0004】

連続クロマトグラフィでは、いくつかのカラムが、方法の要求条件に応じて、カラムを直列および／または並列動作させることを可能にする配置構成で接続される。したがって、すべてのカラムは、原理上同時に、ただし、わずかに変更された方法工程で稼動させることができる。手順は繰り返すことができ、したがって、各カラムは、プロセスにおいて複数回、ロード、溶出、および再生が行われる。単一のクロマトグラフィサイクルが、試料ロード、洗浄、溶出、ストリップ、クリーンインプレイス(CIP)、および再平衡化などの、いくつかの逐次的な工程に基づく「従来型」のクロマトグラフィに比べて、別のバッチでカラムが使用され得る前に、複数のカラムに基づく連続クロマトグラフィにおいて、すべてのこれらの工程が同時に、ただし各々異なるカラム上で実行される。

40

【0005】

最適な結果を達成するために、連続クロマトグラフィ内のカラムは同一であるか、またはほとんど同一でなければならない。カラムを、妥当性を確認されたプロセスにおいて使用される単一のクロマトグラフィカラムと置き換えるときにも同じことが当てはまる。カラムの性能の違いが大きすぎる場合、プロセスは、妥当性を確認された性能範囲外で動作することになる。

【0006】

連続クロマトグラフィは、周期的向流プロセス(periodic counter c

50

urrent process) の一例であるが、それは、周期的に、このシステムを含むすべてのクロマトグラフィカラムは試料流とは反対の方向に同時に移動されるからである。カラムの見かけの移動は、カラムへの／カラムからの入口および出口流の適切な方向変更によって実現される。

【0007】

歴史的に、信頼性の高い連続プロセスに対する重要な要素は、

1) 使用されるカラムの品質、およびより具体的には、カラム間の類似性またはそれ以上に同一性、

2) 一定の供給組成、および

3) ハードウェアの信頼性、たとえば、ポンプが一定流量を送出すること、弁の機能性、などである。

【0008】

カラムが同一でない場合、連続クロマトグラフィプロセスを設計するために典型的に使用される理論的計算は正しくなくなり、効率的でロバストな連続クロマトグラフィプロセスを設計することが困難になる。供給濃度および流量が予測されない形で時間とともに変動する場合にも同じ議論が当てはまる。

【0009】

したがって、同一のカラムを有する、スケールアップを考慮した場合、システム内に信頼性の高いポンプがあることが重要である。しかしながら、カラムにクロマトグラフィ媒質を充填することは、繰り返し可能な結果を得るためには非常に複雑な作業である。段の数または他の充填特性にわずかな違いがあっても、最終結果に非常に大きな影響を及ぼし得る。さらに、クロマトグラフィ樹脂の容量は典型的には樹脂の寿命／使用期間中に変化するので、新鮮な樹脂／媒質について選択されたプロセス条件は、何度か使用された樹脂には当てはまらないことがあり得る。また供給溶液濃度が変化する場合、常時その最適な条件で動作するであろう効率的な連続クロマトグラフィプロセスを設計するのはなおいっそう複雑な作業になる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

【文献】アプリケーションノート28-9372-07AA、GE Healthcare 社

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本開示の目的は、当技術分野における上述の欠点および不利点のうちの1つまたは複数、を、単独で、または任意の組合せで、軽減するか、緩和するか、または排除することを求める方法、ならびに方法およびコンピュータプログラムを実行するように構成されているデバイスを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0012】

この目的は、少なくとも1つのカラムで動作するように構成され、事前定義されたプロセスを使用して標的生成物を含む試料を精製するように構成されている液体クロマトグラフィシステムによって達成される。液体クロマトグラフィシステムは、

－ 事前定義されたプロセスを稼動するようにクロマトグラフィシステムの動作を制御し、

－ データストレージからアクセス可能なカラムデータを取り出し、カラムデータは各カラムに特有であり、

－ カラムデータに基づき各カラムに対して事前定義されたプロセスの少なくとも1つのプロセスパラメータを適合させ、

10

20

30

40

50

それによって、事前定義されたプロセスは、標的生成物を取得し、液体クロマトグラフィシステムの性能を維持するように各カラムに適合される、ように構成されているコントローラを備える。

【0013】

利点は、各カラムを製造するときに製造バラツキを補正するようにプロセスパラメータが適合され得るので、より安定した、繰り返し可能な結果が液体クロマトグラフィプロセスから得られることである。

【0014】

さらなる目的および利点は、詳細な説明から当業者によって獲得され得る。

【図面の簡単な説明】

10

【0015】

【図1】液体クロマトグラフィを使用して標的生成物を精製するように設計されているバイオプロセス精製システムの概要を例示する図である。

【図2】疑似移動床技術に基づく、任意の数のカラムを備える連続クロマトグラフィを例示する図である。

【図3a】3カラムクロマトグラフィの原理を例示する図である。

【図3b】3カラムクロマトグラフィの原理を例示する図である。

【図3c】3カラムクロマトグラフィの原理を例示する図である。

【図4】単一カラム液体クロマトグラフィシステムを例示する図である。

【図5】圧力センサを備える図4の液体クロマトグラフィシステムに対する簡素化されたフローチャートである。

20

【図6】システム圧力センサのみを備える図4の液体クロマトグラフィシステムに対する簡素化されたフローチャートである。

【図7】仮想圧力センサを備える図4の液体クロマトグラフィシステムに対する簡素化されたフローチャートである。

【図8】カラムをあるタイプに割り当てる概念を例示する図である。

【図9】カラムおよび液体クロマトグラフィシステムを製造するように適合されているシステム内のデータフローを例示する図である。

【図10】液体クロマトグラフィシステム用のカラムを製造するための方法を例示するフローチャートである。

30

【図11】少なくとも1つのカラムで動作するように構成されている液体クロマトグラフィシステムを制御するための方法を例示するフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0016】

クロマトグラフィシステムは、樹脂の少なくとも1つの充填済みカラムを使用して標的生成物（タンパク質、細胞培養／発酵に由来する生体分子、天然抽出物）を精製するように設計され、精製工程を形成する。各カラムは、洗浄および溶出などの、ロードと非ロード工程との間で切り替えられる。

【0017】

図1には、分離プロセスを使用して標的生成物を精製するように構成されている、バイオプロセス精製システム10の概要が図示されている。バイオプロセス精製システムは、細胞培養11、保持12、取り込み13、ウイルス不活化14、研磨15、および送達16に関係する多数の工程を含む。

40

【0018】

細胞培養工程11は、灌流培養における細胞増殖のための栄養物の連続添加と、排液および濾過を通じての、たとえば、交迎接線流濾過（ATF）濾過器設備を使用する、生成物および廃棄物の連続除去とを含む灌流型培養であってよい。この工程は、生存細胞密度（VCD）に対するプロセス制御を含むものとしてよく、このプロセスにおける次の工程は、VCDが所定の値に到達したときに開始する。VCDは、培養物に供給される細胞培養培地の構成要素を適合させることによって、またはいくつかの構成要素を培養物に直接

50

添加することによって制御され得る。代替的に、細胞培養はバッチ型である。

【0019】

標的生成物を含む試料は、無細胞抽出プロセスにおいて、たとえば、濾過、遠心分離、または別の技術によって利用される。

【0020】

保持工程12は、プロセスのニーズに応じた、たとえば、濾過器が取り込み工程13の前でインラインである場合の、任意選択の工程である。この工程は、重量に対するプロセス制御を含み、このプロセスの次の工程は、所定の体積値に達したときに、または代替的に特定の時間期間の後に、または所定の質量に達したときに、開始する。保持工程は、灌流細胞培養から一定量の濾過済み供給物を回収する、またはバッチ培養から一定量の濾過済み供給物を回収するための両方に使用され得る。

10

【0021】

取り込み工程13は、取り込み工程の前でインラインである濾過器を有し得る少なくとも1つのクロマトグラフィカラムを備える。取り込み工程13は、たとえば、標的生成物を含む、直接、または保持工程12を介して、細胞培養工程11からの試料の連続供給を受ける周期的向流クロマトグラフィとして稼動し得る、図2に例示されているような連続クロマトグラフィ装置を備え得る。取り込み工程は、1つまたは複数のバッチ溶出を含み、インラインUVセンサを使用するプロセス制御で、供給物濃度および樹脂容量の変動に対処する。次の工程は、所定の量の値（たとえば、体積、質量、または時間）に達したときに開始する。

20

【0022】

ウイルス不活化工程14において、プロセスのニーズに応じてウイルス不活化に対する異なるオプションが利用可能である。オプションの1つは、ホールドアップタンク内で30～60分間、低いpHでバッチモードを使用することである。この工程は、体積、時間、温度、およびpHに対するプロセス制御を含み得る。次の工程は、所定の時間に達したときに開始する。

【0023】

研磨工程15は、接続バッチ工程によるストレートスルー処理（straight through processing）（STP）または連続ロード工程による連続クロマトグラフィ、またはこれらの組合せであってよい。流量は、産生細胞によって必要とされる灌流量に合わせて調整されるが、これは、流量が先行する工程によって決定されることを意味する。工程は、UV、流動、および体積に対するプロセス制御を含むものとしてよく、次の工程は、所定の体積および量に達したとき、代替的にタイムアウトに達したときに、開始する。

30

【0024】

送達工程16は、限外濾過工程の前に、ウイルス除去工程、たとえばウイルス濾過器を置くものとしてよい。送達工程は、研磨工程からの試料のバッチ添加の濃縮工程として使用され得る。送達工程は、生成物の連続またはバッチ送達を含むものとしてよく、廃棄物の連続またはバッチ除去を含み得る。この工程は、pH、導電率、吸収率、体積、および圧力に対するプロセス制御を含むものとしてよく、送達は、事前定義された環境内で所定の生成物濃度に達したときに達成される。

40

【0025】

自動化層17は、プロセス内の次の工程に対する判定点を取り扱うために使用される。異なるタイプのセンサ（図示せず）、インラインセンサおよびオフラインセンサの両方がプロセスフローに組み込まれ、判定点を取り扱うために使用することが可能であろうデータを自動化層17に供給するために使用され得る異なるパラメータを監視する。センサは、限定はしないが、測定流のみ、VCD、重量、圧力、UV、体積、pH、導電率、吸収率などを含む。

【0026】

UV吸収は、精製されている試料の組成を検出するために監視されることが可能である

50

パラメータの一例であることに留意されたい。しかしながら、IR、蛍光発光、X線などの、他の周波数帯域において作用する他のパラメータも使用され得る。

【0027】

取り込み工程13は、図2に例示されているような、連続クロマトグラフィ設備20、または図4に例示されているような、単一カラム240を含み得る。連続クロマトグラフィでは、設置面積を減らし、生産性を改善することによってプロセス強化をサポートする。それに加えて、連続クロマトグラフィは、プロセス時間の短さは標的生成物の安定性を確実にするのに助けるので、不安定分子の精製に特に適している。

【0028】

図2では、標的生成物を含む試料は、入口21を介して連続クロマトグラフィ20内に供給され、溶出された標的生成物は、出口22のところで利用可能である。連続クロマトグラフィ20は、複数のカラムA、B、Nを備え、各カラムは、カラム入口23およびカラム出口24を設けられている。各カラムのカラム入口23およびカラム出口24は、カラムを入口21および出口22に循環的に接続し、標的生成物の連続精製を達成するように構成されている弁システム25に接続される。3つのカラムを有するシステム構成の例は、図3a～図3cに関して説明されている。

【0029】

連続クロマトグラフィ20は、必要な作業を実行できるようにするために緩衝液入口26および廃棄物出口27をさらに設けられる。インラインセンサ28は、各カラムのカラム出口24の後に設けられるか、またはプロセスフローに割り当てられ、弁システム25内に一体化され得る。UVなどの重要なパラメータは、以下で説明されているように、プロセスを制御するために測定される。別のインラインセンサ28'は、各カラムの性能を直接評価できるようにするために欠くカラムのカラム入口23の前に設けられ得る。インライン入口センサ26も、連続クロマトグラフィ20内に供給される試料の組成を監視するために設けられ得る。

【0030】

連続クロマトグラフィは、また、オフラインセンサ29も備えてよく、これらのセンサはプロセスから原料を抽出し、その後、原料が廃棄物として処分される前に選択されたパラメータを評価するように設計される。

【0031】

連続クロマトグラフィは、少なくとも2つ、たとえば少なくとも3つのカラムを備え、3カラム(3C)設備内の動作原理は、図3a～図3cに関して説明されている。3C設備は、2つの平行な流れを特徴とする、すなわち、1つはロードゾーン内の2つのカラムのロードのための流れ、およびもう1つは非ロード工程、たとえば、第3のカラムの溶出および再生のための流れである。

【0032】

工程1を例示する、図3aにおいて、カラムAおよびBはロードゾーン内にある。カラムAは試料を喪失することなくオーバーロードすることができ、カラムBはカラムAからのブレイクスルーを取り込む。このようにして、樹脂結合容量の利用が最大化される。

【0033】

工程2を例示している、図3bにおいて、ロードゾーン内で、オーバーロードされたカラムAは切り替えられ、カラムBが第1のカラムになり、カラムCは第2のカラムになる。オーバーロードされたカラムAは、次に、平行なワークフローにおいて溶出および再生などの非ロード工程に通される。

【0034】

工程3を例示する、図3cにおいて、ロードゾーン内のオーバーロードされたカラムBは切り替えられる。次に、ロードゾーン内でカラムCは第1のカラムになり、カラムAは第2のカラムになるが、平行なワークフローではカラムBは溶出および再生に通される。これら3つの工程は、必要な標的生成物の体積、質量、または量に達するまで(または樹脂寿命に達し、カラムを再充填または交換する必要が生じるまで)循環的に繰り返される。

10

20

30

40

50

【0035】

図2に例示されている連続クロマトグラフィ設備は、3つより多いカラムを利用するものとしてよく、4カラム(4C)設備でも、同じ原理が適用される。しかしながら、非ロード工程は、3C設備における制限要因となり得、非ロード工程は、2つのカラムに分割され、4C設備における第3の流動経路を利用して並行して実行され得る。4C設備では、ロード工程と非ロード工程とのバランスをとることができる。カラムが多ければ多いほどシステムの柔軟性は高まるが、弁システム25の複雑度は次第に高まり厄介なものとなる。しかしながら、いくつかの連続クロマトグラフィは16以上のカラムを有する。

【0036】

図4は、2つのシステムポンプ150および151について流体源A1、A2、B1、B2から入力流体を選択するように配置構成されている、2つの三方入力弁160および161を備えるクロマトグラフィシステム190の一実施形態の概略を示している。クロマトグラフィシステム190は、

- ・ システムポンプの後の流動経路内のシステム圧力を記録するための圧力センサ200と、
- ・ ポンプによって供給される流体の適切な混合を確実にするための混合器210とをさらに備え得る。

【0037】

これらは、破線110によって示されているように、図1に例示されている細胞培養ブロック11に対応している。

【0038】

システムは、

- ・ 試料を流体経路内に注入するための注入弁220と、
- ・ 流体経路内のカラム240の接続／切断を選択的に行うためのカラム接続弁230と、
- ・ カラム前圧力センサ235およびカラム後圧力センサ236と、
- ・ カラムからの出力を検出するための紫外線(UV)モニタ250と、
- ・ 伝導率モニタ260と、
- ・ pHモニタ265と

をさらに備える。

【0039】

これらは、破線130によって示されているように、図1に例示されている取り込みブロック13に対応している。

【0040】

システムは、

- ・ 破線160によって示されているように、図1内の送達ブロック16に対応する、2つ以上の出力位置が、たとえば、画分捕集器280、廃棄物受容器、または同様のものに接続されている、出力選択弁270と、

・ 破線170によって示されているように、図1の自動化ブロック17に対応している、システムを通る液体流を制御するためのポンプおよび弁に、ならびに流れを監視するためのセンサおよびモニタに接続され、接続部が点線310によって例示されている、システムコントローラ300と

をさらに備える。

【0041】

図4のクロマトグラフィシステムは、単一カラムクロマトグラフィシステムがどのように設計され得るかを示す一般的な例を表しており、他の実施形態は、いくつかの構成要素のうちの2つまたはそれ以上を含む異なる設計であってよく、また潜在的に、これらの構成要素のうちの一部を欠いていてもよい。たとえば、図1に例示されているような保持12、ウイルス不活化14、および研磨15に対応する構成要素である。

【0042】

図5は、図4による液体クロマトグラフィシステム190に対する簡素化されたフローチャートである。図5では、流動経路は真っ直ぐにされており、簡潔な図になるようにいくつかの構成要素が取り除かれている。図5では、システムコントローラは、ポンプ150、圧力センサ200、カラム前圧力センサ235、およびカラム後圧力センサ236にのみ接続されているように示されているが、上で説明されているように他の構成要素にも接続されてよい。図5では、システムは、カラム前圧力センサ235およびカラム後圧力センサ236の両方を備え、それにより、カラム圧力はカラム前センサ235によって直接測定され、カラム差圧はカラム後センサ236によって記録された圧力をカラム圧力から差し引くことによって測定される。

【0043】

上で簡単に述べたように、いくつかのシステムは、システム圧力センサ200とは別の圧力センサを有しない。図6は、システム圧力を記録するための1つの単一圧力センサ200を備えるそのような液体クロマトグラフィシステム190の簡素化されたフローチャートである。上で述べたように、そのようなシステムにおける圧力制御は、センサ200によって、記録されたシステム圧力にのみ依存する。図7は、本発明の一実施形態による液体クロマトグラフィシステムの簡素化されたフローチャートであり、コントローラ300は、記録されたシステム圧力、流動経路の特性、ならびにシステム内の流体の粘度および流量に基づきカラム前圧力を推定するように配置構成される。推定されたカラム前圧力は、薄い点線で図7に概略が示されている「仮想圧力センサ」と称され得る。

【0044】

一実施形態により、仮想圧力信号の計算は、流路内の圧力低下に対するベルヌーイの式に基づくものとしてよい。

流路 ΔP [MPa] = $0.000000000679 * L * Q * V / D$ <4>、ただし

L = 長さ [mm]

D = 直径 [mm]

Q = 流量 [ml / 分]

V = 粘度 [cP]

【0045】

流動経路の長さおよび直径、ならびにシステム内の流体の粘度をシステムコントローラに提供することによって、現在の流量でカラムまでの流動経路によって引き起こされる圧力低下を計算するように配置構成され得る。いくつかのシステムにおいて、システム圧力センサ200とカラム240との間の流動経路の長さおよびサイズは標準化されてよく、これにより、事前定義されたパラメータが計算に使用され得る。他のシステムでは（最も一般的な状況である）、クロマトグラフィシステム内の構成要素間の流動経路はユーザ定義の経路であり、これにより、システムのユーザはユーザインターフェースで使用するパラメータを入力しなければならない。

【0046】

一実施形態により、システム圧力センサ200とカラム240との間の流動経路の大部分は、同じ直径の毛細管からなるものとしてよく、次いで、流動経路特性は、管の全長として推定されてよく、それにより、弁または同様のものなどの他の構成要素からの寄与分を計算から除外する。他の実施形態では、流動経路内の弁または同様のものからの寄与分が考慮され、システム定義であってよいが、管または同様のものはユーザ定義である。流動経路が異なるサイズのセクション（たとえば、異なる内径を有する管）を備える場合、全圧力低下を提供するために、各セクション上の圧力低下が個別に計算され、最終的に足し合わされなければならないことに留意されたい。

【0047】

カラム240までの流動経路内の圧力低下が、上記の計算によって推定されたときに、仮想カラム前圧力は、圧力低下をシステム圧力センサ200によって記録されているシステム圧力から差し引くことによって計算される。

【0048】

(実施例)

システム圧力が5バールであり、流動経路上の計算された圧力低下が2バールである場合、計算された仮想カラム前圧力は、3バールと推定される。

【0049】

仮想圧力センサの後のすべての圧力寄与分は自動的に補正されるが、それは、これらが測定されたシステム圧力に直接影響を及ぼすからである。したがって、たとえば、流動制限器が追加されるか、または取り外された場合に、測定されたシステム圧力は変化し、さらには計算されたカラム前圧力も変化する。システム圧力センサとカラムとの間の流動経路内の変化は、推定において考慮されなければならない。

【0050】

一実施形態により、粘度が知られていない場合、コントローラは、水が使用されており、それにより、粘度が知られている以下の式を使用して異なる温度について推定できると想定し得る。

$$V [cP] = A \times 10^B / (T - C),$$

ただし、 T = 温度 [K]、 $A = 0.02414$ 、 $B = 247.8$ K、 $C = 140$ Kである。

【0051】

実際の状況では、仮想圧力推定に対する精度に影響を及ぼし得るいくつかの要因があり得る。液体の粘度が知られず、それが水であると仮定されているが、より高い粘度を有している場合に、流動経路に対する推定値 ΔP は低すぎることになる。次いで、仮想圧力信号に対する計算された値は、実際の値よりも高くなり、それにより、カラムに対して実際の圧力が高くなりすぎる前に圧力アラームが発せられる。これは、流動経路内の他の構成要素（混合器、弁など）がある程度の逆圧を発生する場合でもある。その結果、水より低い粘度を有する液体について、この推定から、実際の圧力より低い仮想カラム前圧力が得られる。しかしながら、そのような液体は、たいてい、高圧カラムに使用され、たいていそのようなカラムはそれらが通常一緒に使用される以上に高い圧力に耐えるので圧力信号の高い精度は必要ない。一実施形態により、システムは、カラムの後の流動経路に対して同じ原理を使用することによってカラム差圧を推定するように配置構成され、仮想カラム後圧力は仮想カラム差圧を計算するために推定され、使用され得る。

【0052】

述べたように、仮想カラム前圧力およびカラム差圧は、たとえば、事前定義されたもしくはユーザ定義された圧力制限に関して圧力を監視することによって、または事前定義されたカラム圧力もしくは同様の圧力でクロマトグラフィシステムを稼働させることによって、クロマトグラフィシステムの動作を制御するために使用され得る。

【0053】

本開示では、少なくとも1つのカラムで動作するように構成され、事前定義されたプロセスを使用して標的生成物を含む試料を精製するように構成されているクロマトグラフィプロセスを例示している。事前定義されたプロセスは、一般プロセス、妥当性確認済みプロセス、または特殊プロセスであってよく、メーカーから事前定義されるか、またはエンドユーザによって生成され得る。

【0054】

図9は、カラムおよび液体クロマトグラフィシステムを製造するように適合されているシステム内のデータフローを例示している。以下でより詳しく説明されているように、カラムデータはカラムの製造時に生成され、クロマトグラフィシステム90にアクセス可能なデータベースd Bに記憶される。データフローは点線で示され、制御信号は破線で示されている。

【0055】

液体クロマトグラフィシステムは、事前定義されたプロセスを稼働するようにクロマトグラフィシステムの動作を制御し、データストレージd Bからアクセス可能なカラムデータを取り出し、カラムデータは各カラムに特有のものであり、カラムデータに基づき各カ

10

20

30

40

50

ラムに対する事前定義されたプロセスの少なくとも1つのプロセスパラメータを適合させるように構成され、それによって、事前定義されたプロセスは、標的生成物を取得し、液体クロマトグラフィシステムの性能を維持するように各カラムに適合させる、ように構成されているコントローラ91を備える。

【0056】

データストレージはデータベースであってよい（クロマトグラフィシステム内に一体化されるか、またはクラウドベースの実装形態などの、クロマトグラフィシステムの外部のソースからアクセス可能である）。別の代替的形態は、カラムデータを個別のカラム上に記憶すること、たとえば、メモリチップおよびRFIDを介したクロマトグラフィシステムとの通信の形態である。

【0057】

プロセスパラメータは、各カラムにかかる圧力、カラム内への試料の流量、カラムから出る残留物の流量、および／または試料の処理済み体積／時間期間（カラム体積／時間）を含む。

【0058】

いくつかの実施形態により、液体クロマトグラフィシステムは、試料の精製のために単一カラムで動作するように構成され、いくつかの実施形態により、液体クロマトグラフィシステムは、試料の連続精製のために少なくとも3つのカラムで動作するように構成される。

【0059】

図8は、カラムをタイプ400（ファミリーとも称される）に割り当てる概念を例示している。各個別カラム401-1、401-2、401-nは、この例では、カラムに関係する所定の生産パラメータを有する特定のタイプ400に属す。この例では、生産パラメータは、使用済みカラム構成要素の異なる物理的特性およびカラムを製造するために使用される異なるプロセス特性の範囲を定義する。

【0060】

カラムは、樹脂および濾過器を保持するための容器を備え、カラム構成要素は、ハードウェア特有の特性、容器の物理的寸法（容器の高さなど）、粒径および分布などの樹脂の材料特性、濾過器の物理的特性、などを含み得る。

【0061】

樹脂床の高さ、圧力境界、流量仕様などのプロセス特性はカラムの製造プロセスに関係する。樹脂床の高さは、実際の高さ、または容器の高さであってよい。

【0062】

生産パラメータは、各カラム内の樹脂の実際の体積をさらに含み得る。

【0063】

いくつかの例示的な実施形態において、液体クロマトグラフィシステムは、センサパラメータを読み取るように適合されているセンサ92a、92bをさらに備え、少なくとも1つのプロセスパラメータの適合は、さらに、センサ読み取り値に基づいて行われる。いくつかの実施形態において、センサ読み取り値は、UV、流量、および圧力のうちのいずれかを含む。

【0064】

いくつかの実施形態において、生産パラメータは、各カラム内の樹脂の実際の体積をさらに含む。

【0065】

システムによってアクセス可能である、データベースは、各個別のカラム、および／または試料の精製のために液体クロマトグラフィシステム内ですでに使用されている同じ特定のタイプ（すなわち、同じファミリー）に属すカラムに対する過去データを含み得る。コントローラからの過去データ情報は、この目的のためにデータベースに記憶されている。

【0066】

図10は、液体クロマトグラフィシステム用のカラムを製造するための方法を例示する

10

20

30

40

50

フローチャートである。本開示は、液体クロマトグラフィシステム用の、入口および出口を備えるカラムを製造するための方法も含み、また樹脂を保持するための容器を備える。この方法は次の工程を含む。

1) 標的生成物を含む試料の精製のためプロセスで使用されるように構成されているカラムのタイプを選択する、工程 S 2。

2) カラムのタイプに基づき樹脂（媒質である）を選択し、樹脂は媒質特性を有する、工程 S 3。媒質特性は、カラム内で使用されることを意図されている媒質の測定された特性および計算された特性を含む。媒質パラメータは、媒質製造プロセスおよび媒質を製造するときに使用される異なる媒質成分の許容範囲の影響を受ける。

3) 樹脂を保持するための容器（すなわち、ハードウェア）を選択し、容器はハードウェア特性を有する、工程 S 4。ハードウェア特性は、物理的寸法（許容範囲あり）および濾過器特性（含まれる場合）などの、カラムの機能に影響を及ぼす、カラムを製造するために使用される異なる構成要素の測定された特性および計算された特性を含む。

4) 樹脂床の高さを確定するためにカラムのタイプに基づき圧力を使用して容器内に樹脂床を形成するように樹脂を充填する、工程 S 5。

5) カラムに対するカラムデータを定義するために媒質特性およびハードウェア特性に基づき、生産パラメータを決定する、工程 S 6、ならびに液体クロマトグラフィシステムについてアクセス可能である、カラムデータをデータストレージに記憶すること。データストレージは、上で述べたように、カラム内に一体化されるか、またはクロマトグラフィシステムにアクセス可能であるデータベースであるものとしてよい。

【0067】

いくつかの例において、カラムは、入口と樹脂床との間に配置構成されている頂部濾過器の形態をとるハードウェアをさらに備え、この方法は、カラムのタイプに基づき、頂部濾過器特性を有する頂部濾過器を選択する工程と、カラムデータを定義するために頂部濾過器特性にさらに基づき生産パラメータを決定する工程とをさらに含む。

【0068】

いくつかの例において、カラムは、出口と樹脂床との間に配置構成されている底部濾過器の形態をとるハードウェアをさらに備え、この方法は、カラムのタイプに基づき、底部濾過器特性を有する底部濾過器を選択する工程と、カラムデータを定義するために底部濾過器特性にさらに基づき生産パラメータを決定する工程とをさらに含む。

【0069】

本開示は、液体クロマトグラフィシステム用の、入口および出口を備えるカラムを備え、また樹脂を保持するための容器を備え、カラムは、上で述べた方法に従って製造される。カラムを製造するためのシステムは、図9に例示されており、システムからの出力はカラム、およびクロマトグラフィシステムにアクセス可能なデータベースd Bに記憶されるカラムデータである。

【0070】

いくつかの例において、カラムは、カラムデータを記憶するように構成されている、データストレージの形態のハードウェア、たとえば、データチップと、カラムデータを液体クロマトグラフィシステムに通信で伝達するように構成されている通信デバイスとをさらに備える。

【0071】

いくつかの実施形態において、通信デバイスは、RFIDを使用して液体クロマトグラフィシステムと通信するように構成される。

【0072】

図11は、少なくとも1つのカラムで動作するように構成されている液体クロマトグラフィシステムを制御するための方法を例示するフローチャートである。本開示は、少なくとも1つのカラムで動作するように構成され、事前定義されたプロセスを使用して標的生成物を含む試料を精製するように構成されている液体クロマトグラフィシステムを制御するための方法も含み、この方法は、

10

20

30

40

50

A) 事前定義されたプロセスを稼動するようにクロマトグラフィシステムの動作を制御する、工程 S 1 2 と、

B) データストレージからアクセス可能な、各カラムに特有のカラムデータを取り出す、工程 S 1 3 とカラムデータに基づき各カラムについて事前定義されているプロセスの少なくとも 1 つのプロセスパラメータを適合させる、工程 S 1 5 とを含む。

【0073】

それによって、事前定義されたプロセスは、標的生成物を取得し、試料からの液体クロマトグラフィシステムの性能を維持するように各カラムに適合される。

【0074】

いくつかの例において、各カラムは特定のタイプのものであり、データストレージは、試料の精製のために液体クロマトグラフィシステムにおいてすでに使用されている同じ特定のタイプに属す各カラムおよび／または複数のカラムに対する過去データを含み、この方法は、過去データに基づき事前定義されたプロセスの少なくとも 1 つのプロセスパラメータを適合させる、工程 S 1 3 a をさらに含む。

【0075】

いくつかの例において、データストレージは、各カラムを生産するときの生産パラメータに関係するカラムデータを含み、生産パラメータは、樹脂床の高さ、圧力境界、流量仕様、材料特性、ハードウェア特有の特性、濾過器特性、および容器の物理的寸法を含み、この方法は、生産パラメータに基づき事前定義されたプロセスの少なくとも 1 つのプロセスパラメータを適合させる、工程 S 1 3 b をさらに含む。

【0076】

いくつかの例において、液体クロマトグラフィシステムは、センサパラメータを読み取るように適合されているセンサをさらに備え、この方法は、センサ読み取り値に基づき少なくとも 1 つのプロセスパラメータをさらに適合させる、工程 S 1 4 a をさらに含む。センサ読み取り値は、UV、流量、および圧力のうちのいずれかを含み得る。

【0077】

データストレージは、データベースであるように選択されてよく、これは液体クロマトグラフィシステム内に一体化され得る。代替的形態は、各カラム内にデータストレージを一体化することである。

【0078】

精製プロセスおよび最終製品の両方において堅牢性と安全性を確保するためには上記に加えて、充填カラムの準備と適格性確認が重要な工程である。カラム効率試験は、充填床の性能を確認し監視する上で中心的な役割を果たす。これは、純度および回収率を予測する単一のパラメータとして使用することはできないとしても、精製プロセスを開始する前にカラムおよび機器の性能を試験するための迅速な方法である。また、この試験は稼動の合間に使用され、床完全性の変化をチェックすることができる。

【0079】

このノートでは、カラム効率試験で使用される背景の理論と実験慣例の概要を述べる。試験条件が推奨され、測定される効率に影響を及ぼす重要なパラメータは、堅牢な試験プロトコルの開発を円滑にするために説明されている。

【0080】

カラム効率試験は、カラムを通過するトレーサー物質の滞留時間分布の分析である。カラムに印加される典型的な試験信号は、パルスまたはステップ信号である。クロマトグラフィカラムを干渉なく特徴付けるために、トレーサー物質および溶離液の条件は、媒体との化学的相互作用および流体流の外乱が回避されるように選択される。印加される試験信号の最も一般的なタイプは、パルス機能である。少量のトレーサー物質がカラム入口付近の液体流に加えられ、このパルスの広がり、カラム出口でクロマトグラフィピークとして測定されたときに分析される。

【0081】

10

20

30

40

50

カラム効率は、次の２つのパラメータに関して典型的には定義される。

- ・ カラム上のピークの広がり、相当理論段数（平衡ステージ）で記述される。
- ・ ピークの対称性は、ピークの非対称係数 A_s で記述される。

【００８２】

ピークの広がり、典型的には、段数 N または理論段相当高さ（ $HETP$ ）で記述される。この概念は、カラムによって表される平衡ステージの数を反映する槽列モデル（ $tanks-in-series\ model$ ）に相当する。

【００８３】

パルス試験を評価するために（段数を決定するために）広く使用されている方法は、最大ピーク高さの半分のピーク幅の測定を伴う。このアプローチは、モーメント法を適用するときの数値曲線積分の代替的形態であり、第１のモーメントは平均値であり、第２のモーメントは保持体積／時間の分散である。図１に概要が示されているように、パルス応答は、時間または溶出体積に対してプロットされ、半値幅が測定され、溶出時間または、好ましくは最大ピーク高さにおける溶出体積に関係する。最大ピーク高さで測定された保持時間または保持体積は、対称的な（ガウス型の）ピーク形状で見られる平均的な滞留時間または体積に相当する。効率特徴付けに対する無次元の、したがって使いやすいパラメータは、縮小段高さ h である。このパラメータは、カラムの長さおよび媒体の粒子径に関係なくカラムの効率の比較を円滑にする。

【００８４】

最適なカラム効率は、典型的には、バイオプロセスクロマトグラフィで採用される多孔質媒体に対して $h \leq 3$ の実験的に決定された縮小段高さに対応する。この効率は、最適な試験条件の下でカラムおよびシステムの最適化されたセットアップにより十分に充填された床を試験したときに達成される。

【００８５】

カラム効率試験の詳細な説明は、GE Healthcare 社によって発行されているアプリケーションノート 28-9372-07AA に記載されており、その全体が本明細書に組み込まれている。

【００８６】

本発明の一実施形態において、クロマトグラフィシステムは、 h および A_s などの効率パラメータを決定するために自動化されたカラム効率試験を実行し、さらにカラム効率に関してユーザにガイダンスを提供するように配置構成される。本明細書において提示されている自動化された試験は、ソフトウェアが自動的に所与のカラムおよび樹脂に対する特定のパラメータを使用してカラムの効率を計算するので、縮小段高さを計算するための可能なすべてのデータを与える。これは、所与のカラムが応用使用に十分に良好なものであるかどうかを直接知る可能性をもたらす。もしそうでなければ、ユーザは、より適切なカラムが使用できるように通知を受ける。好適な洗浄手順が適用されるか、カラムが再充填されるか、カラムが新しいカラムに交換されるか、または他の任意の必要な措置が取られ得る。これは、カラムの効率が保証され得るので、液体クロマトグラフィ工程に対するより安全で堅牢な手順をもたらす。

【００８７】

一実施形態により、クロマトグラフィシステムは、縮小段高さ h および A_s などの１つまたは複数の効率パラメータを自動的に決定し、その結果に基づきシステムのユーザに関連するアクションに誘導するように配置構成されるか、または代替的に、システムは、効率パラメータに基づき関連するいくつかのまたはすべてのアクションを自動的に開始するように構成され得る。

【００８８】

一例において、システムは、カラム効率を改善するために、次のアクションのうちの１つまたは複数の自動的に、または半自動的に開始するように構成され得る。

- ・ $3 < h < 3.5$ （レベル１）のときに、標準カラム洗浄手順（たとえば、 $NaOH\ 0.5\ M$ ）

- ・ 3. $5 < h < 5$ (レベル2) のときに、強力なカラム洗浄手順 (たとえば、NaOH 1 M、酸、および／またはイソプロパノール)

- ・ $5 < h < 7$ (レベル3) のときに、カラム再充填手順

- ・ $h \geq 7$ (レベル4) のときに、プロセスをキャンセルし、樹脂を交換するようにユーザに指示する

【0089】

アクションが完了した後、システムは、好ましくは、1つまたは複数の効率パラメータを自動的に決定し、改善された効率を検証するように構成される。

【0090】

代替的实施形態では、システムは、所望の結果に達しない場合に、上記のアクションのうちの1つまたは複数の2回以上繰り返すように構成されてよい。システムは、あるレベルでの所定の試行の後により高いレベルに上がるようにさらに構成され得る。

【0091】

異なるレベルに対する上記の範囲は、樹脂のタイプおよびカラムのタイプによって異なり得ることに留意されたい。これらの範囲は、カラムが中で使用されるクロマトグラフィプロセス工程に応じて異なってもよく、たとえば、取り込み工程に対して準備されたカラムは、中間または研磨工程の準備がなされているカラムと比較してより高い h を有し得る。

【0092】

クロマトグラフィシステムは、効率パラメータの決定のための粒子径データを、データベース内の所定の標準データファイルから、または使用される特定の樹脂ロットの粒子径の測定データから、取り出すように配置構成され得る。ロット固有の粒子サイズデータは、別個のまたは相互に接続されている測定ユニットによって決定され得るか、または代替的に、ロット固有の粒子サイズデータを含むデータベース、たとえば、クラウドベースのデータベース、から検索されてもよい。

【0093】

一実施形態により、自動化されたカラム検証は、カラム充填性能を検証するためにカラム差圧を決定することをさらに含む。決定された差圧が低すぎると決定された場合には、隙間が生じるリスクが高くなるが、差圧が高すぎると決定された場合には、システム圧の範囲外になり得る。差圧に対する関連する範囲は、カラムデータベースおよび／またはシステム設定から検索されてもよい。

【0094】

本開示は、少なくとも1つのプロセッサで実行されたときに、上で述べた方法に従って少なくとも1つのプロセッサにこの方法を実行させる命令を含む、液体クロマトグラフィシステムを制御するためのコンピュータプログラムをさらに含む。

【0095】

本開示は、上で定義されているような液体クロマトグラフィシステムを制御するためのコンピュータプログラムを収めたコンピュータ可読記憶媒体をさらに含む。

【符号の説明】

【0096】

- 10 バイオプロセス精製システム
- 11 細胞培養
- 11 細胞培養ブロック
- 12 保持
- 13 取り込み
- 13 取り込みブロック
- 14 ウイルス不活化
- 15 研磨
- 16 送達
- 17 自動化層

10

20

30

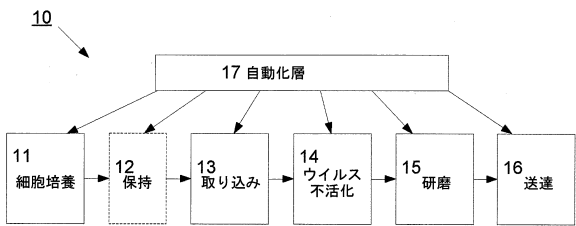
40

50

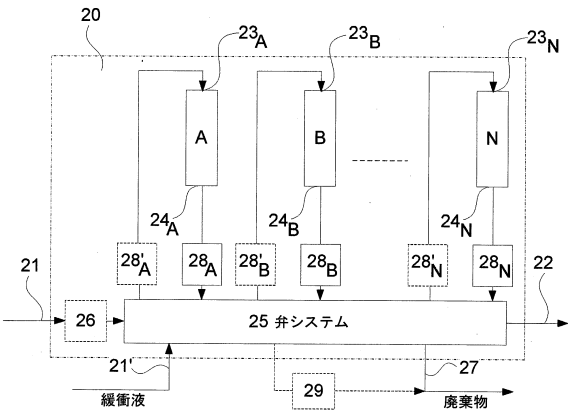
2 0	連続クロマトグラフィ設備	
2 1	入口	
2 2	出口	
2 3	カラム入口	
2 4	カラム出口	
2 5	弁システム	
2 6	緩衝液入口	
2 6	インライン入口センサ	
2 7	廃棄物出口	
2 8	インラインセンサ	10
2 8 '	インラインセンサ	
2 9	オフラインセンサ	
9 0	クロマトグラフィシステム	
9 1	コントローラ	
9 2 a、9 2 b	センサ	
1 1 0	破線	
1 3 0	破線	
1 5 0、1 5 1	システムポンプ	
1 6 0、1 6 1	三方入力弁	
1 6 0	破線	20
1 7 0	破線	
1 9 0	クロマトグラフィシステム	
2 0 0	圧力センサ	
2 1 0	混合器	
2 2 0	注入弁	
2 3 0	カラム接続弁	
2 3 5	カラム前圧力センサ	
2 3 6	カラム後圧力センサ	
2 4 0	単一カラム	
2 5 0	紫外線 (U V) モニタ	30
2 6 0	伝導率モニタ	
2 6 5	p H モニタ	
2 7 0	出力選択弁	
2 8 0	画分捕集器	
3 0 0	システムコントローラ	
3 1 0	点線	
4 0 0	タイプ	
4 0 1 - 1、4 0 1 - 2、4 0 1 - n	カラム	

【図面】

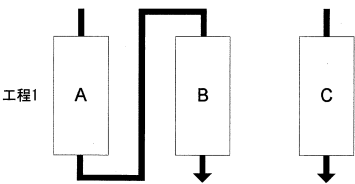
【図 1】



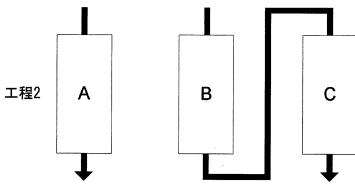
【図 2】



【図 3 a】



【図 3 b】



10

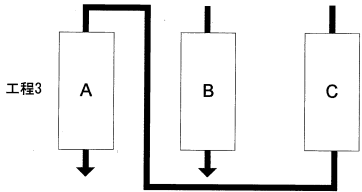
20

30

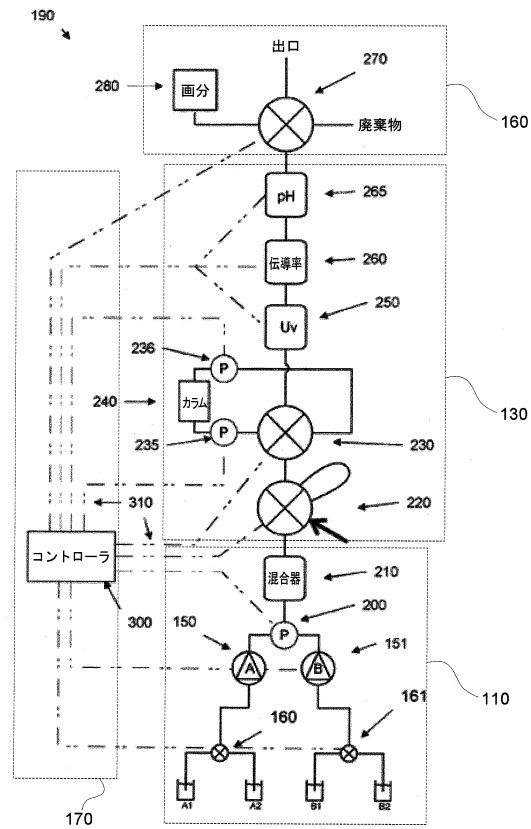
40

50

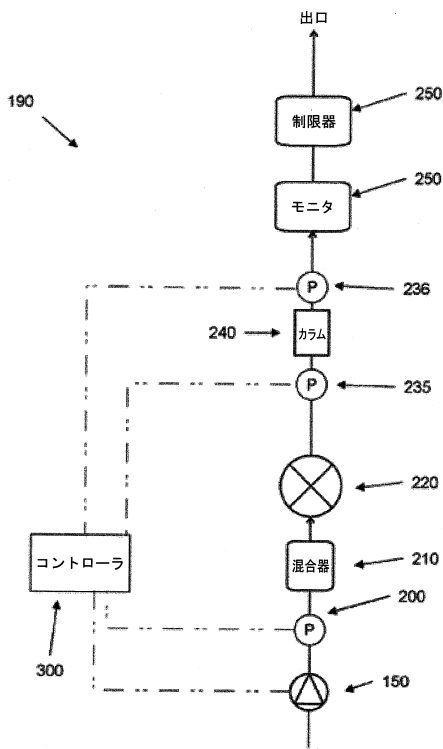
【図 3 c】



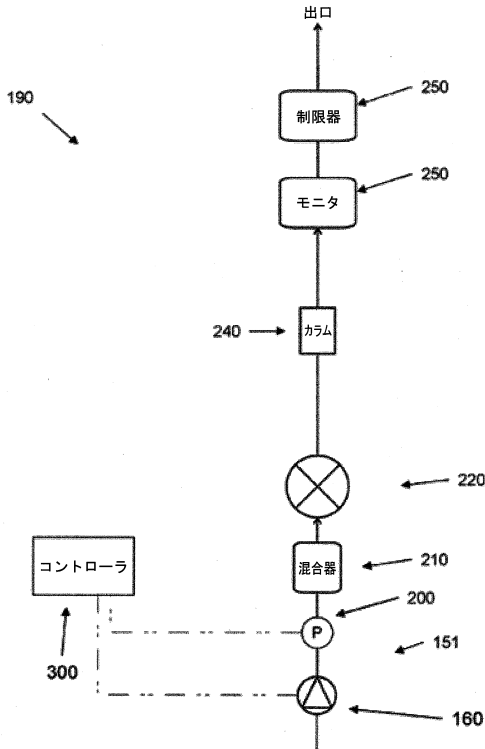
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

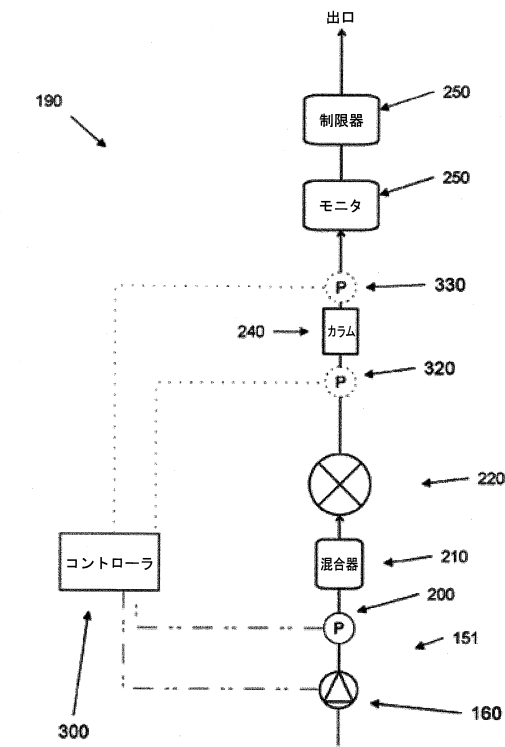
20

30

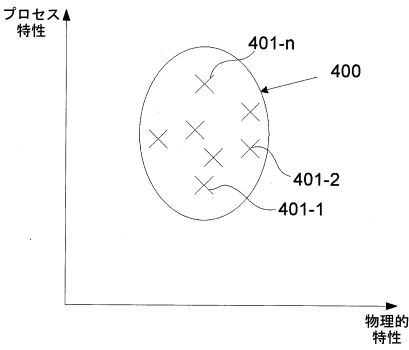
40

50

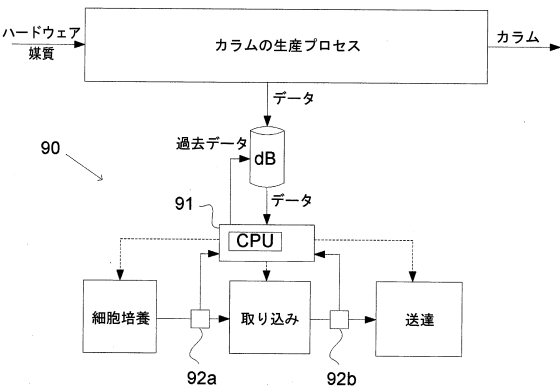
【図 7】



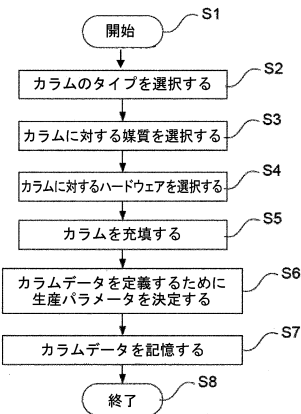
【図 8】



【図 9】



【図 10】



10

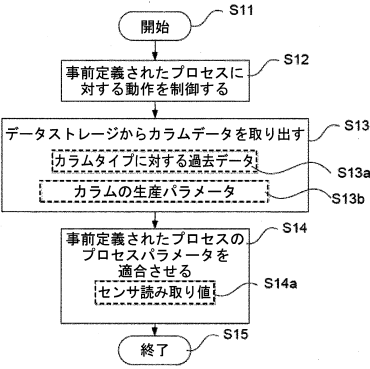
20

30

40

50

【図 11】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

チボラグ

(72)発明者 ケイ・ヒュッケンベリ

スウェーデン・75184・ウプサラ・ビョルクガタン・30・ジーイー・ヘルスケア・バイオーサイエンス・アクチボラグ

(72)発明者 オリヤン・グレルソン

スウェーデン・75184・ウプサラ・ビョルクガタン・30・ジーイー・ヘルスケア・バイオーサイエンス・アクチボラグ

(72)発明者 ラーシュ・マットソン

スウェーデン・75184・ウプサラ・ビョルクガタン・30・ジーイー・ヘルスケア・バイオーサイエンス・アクチボラグ

(72)発明者 シェル・カールソン

スウェーデン・75184・ウプサラ・ビョルクガタン・30・ジーイー・ヘルスケア・バイオーサイエンス・アクチボラグ

審査官 草川 貴史

(56)参考文献 特表2017-534060 (JP, A)

特表2010-520992 (JP, A)

特表2011-522247 (JP, A)

国際公開第2013/008611 (WO, A1)

国際公開第2014/030537 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

G01N 30/00-30/96

B01D 15/00

B01D 15/20

B01J 20/281-20/292

G01N 1/00-1/44

G01N 33/48-33/98