

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-518734

(P2015-518734A)

(43) 公表日 平成27年7月6日(2015.7.6)

(51) Int.Cl.
C12M 1/02 (2006.01)F1
C12M 1/02テーマコード (参考)
4B029

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁)

(21) 出願番号 特願2015-516171 (P2015-516171)
 (86) (22) 出願日 平成25年6月5日 (2013.6.5)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年2月3日 (2015.2.3)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/044312
 (87) 国際公開番号 W02013/184800
 (87) 国際公開日 平成25年12月12日 (2013.12.12)
 (31) 優先権主張番号 61/656, 175
 (32) 優先日 平成24年6月6日 (2012.6.6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/679, 176
 (32) 優先日 平成24年8月3日 (2012.8.3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

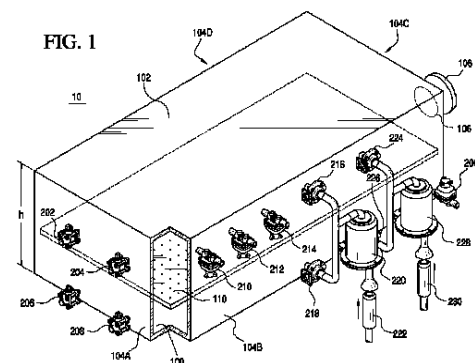
(71) 出願人 514109617
 ノボザイムス バイオアーゲー アクティ
 ーゼルスカプ
 デンマーク国, デーコー 2880, バグ
 スベア, クロッグショイバイ 36
 (71) 出願人 507121116
 ノボザイムス バイオリジカルズ, インコ
 ーポレイティド
 アメリカ合衆国, バージニア 24153
 , サーレム, コーポレイト サークル 5
 400
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 自動化のために構成された固体状態バイオリアクタ

(57) 【要約】

材料の滅菌的な移送を維持しつつ、固体状態発酵プロセスの自動化を可能にし、かつ最大化するように設計された生産規模固体状態バイオリアクタに関する。本発明は、当該バイオリアクタを含む自動化された固体状態発酵システム、並びに当該バイオリアクタを利用する関連する固体状態発酵方法を提供する。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

リアクタ容器を有する生産規模固体状態バイオリアクタであって、
上面と下面とを有する上壁と；
上面と下面とを有する底壁であって、前記リアクタ容器の基部を規定する前記底壁と

；

前記上壁及び前記底壁を接続する 1 又は複数の側壁であって、前記上壁、前記底壁及び前記 1 又は複数の側壁が、それによって内部区画と、底部から上部への垂直高さと、広範囲の水平の寸法とをあつまって規定し、

複数の隙間が前記壁の内の 1 つ以上に形成される、1 つ以上の側壁と；

隙間が形成される壁に接続された少なくとも 1 つの可逆的に開けることができるクロージャであって、隙間を可逆的に封止するように寸法決めされ、配置された前記クロージャと

；

前記底壁と前記上壁の間のレベルで前記リアクタ容器の前記内部区画内に水平に配向され、配置された有孔プレート部材であって、前記プレート部材が上部側面及び下部側面を有し、前記プレート部材が少なくとも 1 つの有孔プレートを備え、前記プレート部材が 1 超のプレートを備える場合、各プレートが少なくとも実質的に同じレベルで配置され、プレートが他のプレートに実質的に水平に重ならない、有孔プレート部材と
を備える生産規模固体状態バイオリアクタ。

【請求項 2】

前記有孔プレート部材が、前記リアクタ容器の内部区画を前記プレート部材より上の部分と前記プレートより下の部分とに完全に分離し、前記内部区画の前記 2 つの部分が、前記有孔プレート部材の穿孔を通して相互に連通する、請求項 1 に記載の生産規模固体状態バイオリアクタ。

【請求項 3】

前記有孔プレート部材が 1 つの有孔プレートから成る、請求項 2 に記載の生産規模固体状態バイオリアクタ。

【請求項 4】

前記リアクタ容器に対する水スプレー手段アダプタであって、前記リアクタ容器の内部区画に連通する水スプレー手段アダプタを更に備える、請求項 1 に記載の生産規模固体状態バイオリアクタ。

【請求項 5】

前記有孔プレート部材より上の位置で前記リアクタ容器の内部区画内に配置される攪拌手段を更に備える、請求項 1 に記載の生産規模固体状態バイオリアクタ。

【請求項 6】

前記隙間の内の少なくとも 1 つが、前記有孔プレート部材が配置されるレベルより上の前記区画に通じ；及び

前記隙間の内の少なくとも 1 つが、前記有孔プレート部材が配置されるレベルより下の前記区画に通じる、

請求項 1 に記載の生産規模固体状態バイオリアクタ。

【請求項 7】

前記リアクタ容器の最大水平寸法が、前記リアクタ容器の垂直高さより大きい、請求項 1 に記載の生産規模固体状態バイオリアクタ。

【請求項 8】

前記隙間の内の少なくとも 1 つに作動可能に連通する空気入口フィルタを更に備える、請求項 1 に記載の生産規模固体状態バイオリアクタ。

【請求項 9】

前記隙間の内の少なくとも 1 つに作動可能に連通する空気出口フィルタを更に備える、請求項 1 に記載の生産規模固体状態バイオリアクタ。

【請求項 10】

10

20

30

40

50

機械可読識別タグを更に備える、請求項 1 に記載の生産規模固体状態バイオリアクタ。

【請求項 1 1】

請求項 1 に記載の複数の生産規模固体状態バイオリアクタと；

複数の空気提供ライン及び空気排出ラインを備える発酵ステーションであって、前記発酵ステーション及び複数のバイオリアクタが、前記複数のバイオリアクタの各々を少なくとも 1 つの空気提供ライン及び少なくとも 1 つの空気排出ラインに作動可能に且つ可逆的に接続するように相互に構成される、発酵ステーションとを備える生産規模固体状態バイオリアクタシステム。

【請求項 1 2】

前記発酵ステーションが複数のサブステーションを備え、各サブステーションが、前記複数の生産規模固体状態バイオリアクタの内の 1 つを受け入れるように寸法決めされ、配置される、請求項 1 2 に記載の生産規模固体状態バイオリアクタシステム。

10

【請求項 1 3】

前記サブステーションの少なくとも一部が積層構造で配置される、請求項 1 2 に記載の生産規模固体状態バイオリアクタシステム。

【請求項 1 4】

前記バイオリアクタの各々が、前記有孔プレート部材より上の位置で前記リアクタ容器の内部区画内に配置された攪拌手段を更に備える、請求項 1 2 に記載の生産規模固体状態バイオリアクタシステム。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は、固体状態バイオリアクタ及び前記リアクタを用いた発酵の分野に関する。

【背景技術】

【0002】

固体状態発酵は、固体の、典型的には粒状の増殖培地上における真菌等の選択された微生物の培養を含む。固体状態発酵によって生成される生成物としては、とりわけ、酵素、栄養性食品添加物、抗生物質及び殺虫性孢子が挙げられる。

【0003】

米国特許第 6,620,614 号明細書及び米国特許第 7,476,534 号明細書に開示されるもの等、密閉したバイオリアクタ内における生産規模固体状態発酵の従来の試みは、内部に積み重ねられたトレイのレベルに依存した。しかし、そのような設計の欠点は、各レベルが、発酵サイクル中に容器の中で異なる微小環境を経験する可能性があるということである。更に、そのような設計には、リアクタの複雑性を増加させ、且つ発酵サイクル中にリアクタを運転する費用を増加させる、各レベルに対する能動冷却が必要とされる。そして、発酵サイクルの完了時にトレイレベルを除去するためにリアクタ容器を部分的に分解する必要があるため、これらのリアクタは、自動化には適切でない。

30

【0004】

本発明によって必要とされ、提供されるものは、自動化及びモジュール拡張性のために構成されると共に、培養培地を通して一貫した、反復可能な発酵条件を提供する、向上した生産規模固体状態バイオリアクタである。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、運転費用を減少させて均一な発酵を促進すると同時に、自動化に適切な、向上した固体状態バイオリアクタを提供するものである。従来のバイオリアクタとは異なり、本発明のリアクタ容器は、エネルギー消費量を増加させる能動冷却装置を必要としないが、その代わりに蒸発冷却に依存する。

【課題を解決するための手段】

【0006】

50

一実施形態において、本発明は、リアクタ容器を有する生産規模固体状態バイオリアクタであって、

少なくとも実質的に平面であってよい上面と少なくとも実質的に平面であってよい下面とを有する上壁と；

少なくとも実質的に平面であってよい上面と少なくとも実質的に平面であってよい下面とを有する底壁であって、前記リアクタ容器の基部を規定する前記底壁と；

前記上壁及び前記底壁を接続する１つ以上の側壁であって、前記上壁、前記底壁及び前記１つ以上の側壁が、それによって前記リアクタ容器の内部区画と底部から上部への垂直高さ

と広範囲の水平の寸法とを全体的に規定し、
複数の隙間が、前記壁（上壁、底壁及び側壁）の内の１つ以上に、例えば、前記１つ以上の側壁に形成される、１つ以上の側壁と；

隙間が形成される壁に接続された少なくとも１つの可逆的に開けることができるクロージャであって、隙間を可逆的に封止するように寸法決めされ、配置された前記クロージャと；

前記底壁と前記上壁の間のレベルで前記リアクタ容器の前記内部区画の内部に配置された、水平に配向された有孔プレート部材であって、前記プレート部材が上部側面及び下部側面を有し、前記プレート部材が少なくとも１つの有孔プレートを備え、前記プレート部材が１超のプレートを備える場合、各プレートが少なくとも実質的に同じレベルで配置され、それによってプレートが他のプレートに実質的に水平に重ならない、水平に配向された有孔プレート部材と

を備える生産規模固体状態バイオリアクタを提供するものである。可逆的に開けることができるクロージャを前記隙間の各々に設けて、接続することができる。一実施形態において、前記リアクタ容器には、前記内部区画と流体連通する水スプレー器手段が設けられる。別の一実施形態において、前記リアクタ容器には、前記有孔プレート部材の上に攪拌器手段が設けられる。

【０００７】

本発明の関連の一実施形態は、リアクタ容器を有する生産規模固体状態バイオリアクタであって、

少なくとも実質的に平面であってよい上面と少なくとも実質的に平面であってよい下面とを有する上壁と；

少なくとも実質的に平面であってよい上面と少なくとも実質的に平面であってよい下面とを有する底壁であって、前記バイオリアクタの基部を規定する前記底壁と；

前記上壁及び前記底壁を接続する１つ以上の側壁であって、前記上壁、前記底壁及び前記１つ以上の側壁が、それによって内部区画と底部から上部への垂直高さ

と広範囲の水平の寸法とを全体的に規定し、
複数の隙間が、前記壁（上壁、底壁及び側壁）の内の１つ以上に、例えば、前記１つ以上の側壁に形成される、１つ以上の側壁と；

隙間が形成される壁に接続された少なくとも１つの可逆的に開けることができるクロージャであって、隙間を可逆的に封止するように寸法決めされ、配置された前記クロージャと；

前記底壁と前記上壁の間に配置された、水平に配向された引き出しであって、上部側面及び下部側面を有する、水平に配向された有孔プレート部材を備える基部パネルであって、前記プレート部材が少なくとも１つの有孔プレートを含み、前記プレート部材が１超のプレートを含む場合、各プレートが少なくとも実質的に同じレベルで配置され、プレートが他のプレートに実質的に水平に重ならない、基部パネルと、

２つの側部パネル、後部パネル及び前部パネルであって、前記前部パネルが、前記バイオリアクタ内に前記引き出しを完全に挿入する場合（前記引き出しを閉じる場合）に前記引き出しを挿入可能な前記バイオリアクタの前記側壁内の隙間を封止可能である、２つの側部パネル、後部パネル及び前部パネルと

を備える前記引き出しと

10

20

30

40

50

を備える生産規模固体状態バイオリアクタを提供するものである。前記引き出しによって封止可能な前記隙間に加えて、可逆的に開けることができるクロージャを前記隙間の各々に設けて、接続することができる。

【0008】

本発明の更なる一実施形態は、

本明細書に記載される実施形態又はそれらの変形例のいずれかに係る複数の生産規模固体状態バイオリアクタと；

複数の空気提供ライン及び空気排出ラインを備える発酵ステーションであって、前記発酵ステーション及び複数のバイオリアクタが、少なくとも1つの空気提供ライン及び少なくとも1つの空気排出ラインに前記複数のバイオリアクタの各々を作動可能に且つ可逆的に

10

接続するように相互に構成される、発酵ステーションと

を備える、生産規模固体状態バイオリアクタシステムを提供するものである。

【0009】

本発明のなお更なる実施形態は、本発明のバイオリアクタ及びバイオリアクタシステムの中における微生物 (microorganisms) の固体状態発酵のための本発明のバイオリアクタ及びバイオリアクタシステムの製造方法と、バイオリアクタの中で微生物の固体状態発酵を行う方法と、得られた固体状態発酵生成物を回収し、精製する方法とを提供するものである。

【0010】

本発明の更なる特性、長所及び実施形態は、記載され得るか、又は以下の発明を実施するための形態、図面及び請求項の検討から明らかであり得る。その上、前述の発明の概要及び以下の発明を実施するための形態は例示的であり、請求される通りの本発明の範囲を限定することなく更なる説明を提供するものであることが意図されることを理解すべきである。

20

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】外部構成要素を備えた本発明の固体状態バイオリアクタからのパーシャルカットによる斜視図である。

【図2】水スプレー手段が配置された本発明の固体状態バイオリアクタ容器からのパーシャルカットによる斜視図である。

30

【図3】攪拌器手段が配置された本発明の固体状態バイオリアクタ容器からのパーシャルカットによる斜視図である。

【図4】線4-4に沿った、図3に示される実施形態の上面断面図である。

【図5】線5-5に沿った、図3に示される実施形態の側面断面図である。

【図6】攪拌器手段の代替実施形態が配置された本発明の固体状態バイオリアクタ容器からのパーシャルカットによる斜視図である。

【図7】線7-7に沿った、図6に示される実施形態の上面断面図である。

【図8】線8-8に沿った、図6に示される実施形態の側面断面図である。

【図9】線9-9に沿った、図6及び8に示される実施形態の代替断面図である。

【図10】攪拌器手段が配置された本発明の固体状態バイオリアクタ容器の代替的な円筒形実施形態からのパーシャルカットによる斜視図である。

40

【図11】図10に示される実施形態の実施形態の側面図である。

【図12】線12-12に沿った、図11に示される実施形態の上面断面図である。

【図13】線13-13に沿った、図10に示される実施形態の側面断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明は、材料の無菌条件及び移送を維持しながら、固体状態発酵プロセスの自動化を容易にし、最大にするように設計された、再使用可能な生産規模固体状態バイオリアクタを提供する。また、本発明は、拡張性モジュールとしてバイオリアクタを備えた自動固体状態発酵システムも提供する。

50

【 0 0 1 3 】

本発明は、典型的には表面発酵に関連する前記障害の幾つかに対する解決策を提供する。

【 0 0 1 4 】

第 1 に、より高い床高さにおける増殖培地の内部の不十分な冷却（及び呼吸）によって、典型的には、従来の固体状態発酵バイオリアクタ設計における発酵プロセスが制限される。増殖培地の高い床によって、取り扱いが必要なトレイの数が減少するので、増殖培地の高い床は経済的な観点から望ましい。有利には、本発明のバイオリアクタは、高い（すなわち、深い又は厚い）培地床の使用に典型的には関連する前記問題を、培地床の空気の流れの配置の結果として回避する。本発明によれば、冷却及び呼吸のための空気を、所望により、交互に切り換え可能な選択方向に、増殖培地の床を通して通過させる。蒸発冷却を用いることにより、リアクタ容器は、典型的には従来のマルチレベルバイオリアクタシステムに見られるようなリアクタ容器の内部における能動冷却機器を必要としない。その結果、本発明のリアクタ容器は、能動冷却システムを省略することができ、それによってリアクタ容器の複雑性を減少させ、冷房装置によるエネルギー消費による運転費用を減少させることができる。

10

【 0 0 1 5 】

第 2 に、低水分含有量によって、典型的には、発酵プロセスが制限される。固体状態増殖培地からの水の蒸発は、典型的には、培地の冷却に寄与するが、発酵プロセスを制限する培地の乾燥という犠牲がある。本発明のバイオリアクタは、発酵サイクルの間に、水を頻繁に、好ましくは無菌的に加えることを可能にすることによって、この問題を解決する。したがって、水分含有量が最適に高いレベルで保持されると同時に、高い蒸発冷却効果を達成することができる。

20

【 0 0 1 6 】

第 3 に、従来のトレイ又はレベルを用いた生産規模固体状態発酵は、典型的には、極度に労働集約的であり、自動化にとって適切ではない。対照的に、本発明のバイオリアクタは、各バイオリアクタが多く従来のトレイを単一の有孔プレート部材に個別に取り替えるような大きさであることができる。更に、本発明のバイオリアクタは、自動化環境における標準的な耐久性のある産業用ロボットによる取り扱いのために構成される。

30

【 0 0 1 7 】

第 4 に、デリケートな生成物の異物混入によって、従来の固体状態発酵装置における収率及び処理量が減少する可能性がある。従来のトレイの内部の前記生成物の異物混入のリスクは、プロセスをトレイに適用するたびに、又はトレイを輸送する場合に増加する。本発明のバイオリアクタの設計は、無菌配置で配置される場合、異物混入のリスクを無くするか、又は最小化する。本発明によって、増殖培地は、バイオリアクタ区画の中で滅菌される蒸気であってよく、無菌設計により、全封入物は、所望の微生物の接種を除いて無菌のままである。

【 0 0 1 8 】

第 5 に、本発明のバイオリアクタは、従事者の安全性という長所も提供する。真菌等の微生物に対する従事者の曝露は、従来のトレイ又はバッグ系固体状態発酵を行う場合のリスクである。本発明のバイオリアクタの完全閉鎖設計は、無菌配置で配置される場合、微生物の環境漏出を防ぐことによって、このリスクを実質的に無くす。バイオリアクタの自動化によって、本発明のバイオリアクタシステムは、一方で非自動大規模トレイ及びバッグ系発酵プロセスに存在し得る競合的菌株損傷のリスクを無くすることもできる。例えば、従来技術のマルチレベルリアクタでは、発酵サイクルの完了時にリアクタ容器を開いた後、技術者が各トレイを除去する必要がある。そのような設計は、技術者に対する負傷の機会を複数回もたらす。

40

【 0 0 1 9 】

第 6 に、本発明のバイオリアクタは、再使用可能であり、本技術分野で知られている使い捨ての固体状態発酵バッグ及びトレイと比較して廃棄物を減少させる。

50

【 0 0 2 0 】

以下の通りの添付の図面を参照して、本発明を更に記載する。

【 0 0 2 1 】

図 1 は、無菌配置を有する本発明の生産規模固体状態バイオリアクタの実施形態の部分的切欠斜視図を示す。バイオリアクタは、少なくとも部分的に自動化及び / 又は機械化された生産規模バイオリアクタシステムの部品である複数のそのようなバイオリアクタの内の 1 つであってもよい。図 1 に示すように、発酵増殖培地を受けるための内部空間（又は区画）を規定する角箱として成形されるリアクタ容器を形成するための下部基部（又は壁）100 及び上部上面部（又は壁）102 及び側壁 104 A ~ D を備えるリアクタ容器 10。リアクタ容器 10 は角箱として示されるが、リアクタ容器 10 が各種の形状であることができることは、当業者にとって明らかである。

10

【 0 0 2 2 】

図 1 に戻って参照すると、リアクタ容器 10 は、内部区画（標識されない）を上部及び下部区画（標識されない）それぞれに二分する下部基部 100 及び上部基部 102 の中間の（すなわち、間の）位置で容器の内部で水平に配置される有孔プレート部材 110 を備える。プレート部材 110 は、任意の従来の手段によって側壁 104 A ~ D に取り付けられ、側壁 104 A ~ D に端部に沿って封止されて、プレート部材 110 の穿孔を通過させる空気を最大にすることができる。一実施形態において、有孔プレート 110 は、連続溶接によって側壁 104 A ~ D に封止され得る。別の実施形態（図 1 に示されない）において、リアクタ容器 10 は、ハウジングセクションの間に配置されることによって有孔プレート 110 が側壁 104 A ~ D を越えて延びる有孔プレート 110 を有する上部及び下部ハウジングを含むことができる。

20

【 0 0 2 3 】

有孔プレート部材 110 は、好ましくは、下部基部 100 に近く、上部基部 102 から遠い位置で、リアクタ容器 10 の内部に配置される。固体状態の増殖培地が分散する有孔プレート部材 110 の上に上部区画があるので、下部基部 100 に近いプレート部材 110 を配置することによって、上部区画の利用可能な容積が最大になる。増殖培地の代表例としては、限定されるものではないが、米、米糠、ひき割り小麦、精白玉麦、飼料用大麦及び大麦フレークが挙げられる。

【 0 0 2 4 】

下部基部 100 と有孔プレート部材 110 の間の距離は変えることができるが、下部基部 100 及び有孔プレート部材 110 は、空気分配を最大にし、洗浄装置（図示せず）へのアクセスを可能にするために、充分に間隔を置く必要がある。例えば、下部基部 100 及び有孔プレート部材 110 は、少なくとも 2 インチ（約 5 . 0 8 2 c m）離して間隔を置く必要がある。もちろん、リアクタ容器の大きさが増大するにつれて、下部基部 100 と有孔プレート部材 110 の間の距離も増加する可能性がある。

30

【 0 0 2 5 】

図 1 には示されないが、水平方向に複数の有孔プレートの端部に沿って接合される複数の有孔プレートから有孔プレート部材 110 を形成して、単一の有孔プレートと同じ機能を効果的に提供することができる。そのような配置において、有孔プレート部材を通る空気の流れを減少させ、且つ固体状態の増殖培地の中で異なる微小環境が生じる可能性があるプレートの重ね合わせは行うべきではない。一実施形態において、有孔プレート部材 110 は、単一の有孔プレートである。

40

【 0 0 2 6 】

図 1 に示されるように、有孔プレート部材 110 の上の区画の容積へのアクセス（すなわち、上部区画）は、リアクタ容器 10 の側壁 104 A ~ D の内の 1 つ（例えば、側壁 104 C）に配置される隙間（アクセスポート 106）によって提供される。図 1 には 1 つのアクセスポートのみが示されているが、リアクタ容器 10 の内部へのより大きなアクセスのために複数のアクセスポートを提供することができることは、当業者に明確に明らかである。アクセスポート 106 は、発酵リアクタの使用中にプラグ 108 によって封止可

50

能である。プラグ 108 及び対応する隙間（アクセスポート 106）は、可逆的に隙間を封止してリアクタ容器 10 の内部へのアクセスを容易にするように、好ましくは相互に構成される。例えば、プラグを隙間の中に可逆的にねじ込ませることを可能にするねじ山をかみ合わせることによって、可逆的な封止又は 1 回だけ使用する封止を提供することができる。或いは、プラグを隙間に可逆的に締付けることによって可逆的な封止を提供することができる。本技術分野で知られている任意の手段、例えば、弁を、本発明に従って用いることができる。

【0027】

更に図 1 を参照して、弁又は他の可逆的に開けることができる器材と接続される（すなわち、流体連通する）容器 10 の側壁内に多くの他の隙間を形成することができる。例えば、図 1 に示されるように、リアクタ容器 10 は、バイオリアクタの下部コーナ内の隙間（200A として図 2 に示される）に接続された排水弁 200 を備える。リアクタ容器 10 は、バイオリアクタの上部区画に水ラインを結合することによって洗浄及びすすぎの目的のための内面上に水をスプレーするための隙間開口部（図 2 に 202A 及び 204A として示される）と流体連通する上部区画弁 202 及び 204 を備えることもできる。同様に、リアクタ容器 10 は、バイオリアクタの下部区画に水ラインを結合するための隙間開口部（図 2 に 206A 及び 208A として示される）と流体連通する下部区画弁 206 及び 208 を備えることもできる。例えば、これらの隙間開口部を用いて高压洗浄ノズルを上部及び下部区画内に挿入することができる。

【0028】

同様に、図 1 に示されるように、リアクタ容器 10 には、有孔プレート部材 110 より上の区画内への隙間（図 2 に 210A、212A 及び 214A として示される）開口部に接続された更なる上部区画、弁 210、212 及び 214 が設けられる。弁 210、212 及び 214 には、水を加えるための、接種物を加えるための、及び試料を採取するためのラインへの接続等の様々な機能が示され得る。更に、弁 210、212 及び 214 は、水の送達のために構成される場合、リアクタ容器 10 の上部及び/又は下部区画内にスプレー又は霧を送達するように構成されたスプレー又は噴霧器ノズルに接続することができる。

【0029】

また、バイオリアクタは、それぞれ上部及び下部区画につながる隙間開口部（図 1 に示されない）に接続された弁調節空気入口ラインである空気入口ライン（図 1 に弁 216 及び 218 として示される）を備えることもできる。空気入口弁 216 及び 218 は、空気入口フィルタ 220 と流体連通する通常のチューブ部（標識されない）と流体連通する。空気入口フィルタ 220 は、リアクタ容器 10 の中の無菌条件のための無菌空気を提供する。空気入口フィルタ 220 の反対側は、バイオリアクタが用いられる発酵ステーションにおける空気提供ラインの固定ボール弁アダプタ 222 と可逆的に嵌合するように寸法決めされ、配置される弁部品（標識されない）に結合される。固定ボール弁アダプタ 222 は、リアクタドッキングステーションへの迅速な接続を可能にする。概して、バイオリアクタの空気入口器材と発酵ステーションの空気提供ライン器材とは、互いに可逆的に結合するように相互に構成される。この外部構成要素によって、濾過された空気をリアクタ容器 10 に提供して、発酵増殖培地の望ましくない異物混入のリスクが最小限に抑えられることが確保される。

【0030】

更に図 1（FIQ. 1）を参照すると、バイオリアクタは、それぞれ上部及び下部区画から通じる隙間開口部（図 1 に示されない）に接続される弁調節空気出口ラインである空気出口ライン（図 1 に弁 224 及び 226 として示される）を備えることもできる。空気出口弁 224 及び 226 は、空気出口フィルタ 228 と流体連通する通常のチューブ部（標識されない）と流体連通する。空気出口フィルタ 228 は、リアクタ技術者の安全性のためにリアクタ容器 10 から排出された空気を濾過する。実際には、リアクタ容器 10 の内部で無菌条件が保持されることを確保するために、無菌の空気出口フィルタが排出ライ

10

20

30

40

50

ン上にも必要である。空気出口フィルタ 228 の反対側は、バイオリアクタが用いられる発酵ステーションにおける空気排出ラインの固定ボール弁アダプタ 230 と可逆的に嵌合するように寸法決めされ、配置される弁部品（標識されない）に結合される。概して、バイオリアクタの空気出口器材と発酵ステーションの空気排出ライン器材とは、互いに可逆的に結合するように相互に構成される。

【0031】

空気入口弁 216 及び 218 は個別に制御可能であってよく、同様に、空気出口弁 224 及び 226 は個別に制御可能であってよい。これらの弁は、電氣的に又は圧縮空気作用で制御可能であってよい。弁の制御可能性によって、所望により又は必要に応じて、有孔プレート部材 110 に対する空気の流れの方向を選択し、反転させることが可能になる。一方、リアクタ容器 10 を通る空気の流れは、上から下（すなわち、上部区画から下部区画への流れ）又は下から上（すなわち、下部区画から上部区画への流れ）の方向であることができる。

10

【0032】

更に図 1 を参照すると、リアクタ容器 10 に空気を供給するための更なる空気入口を隙間開口部の内の 1 つ以上に取り付けることもできる。図 1 に示されるように、リアクタ容器 10 は、2 つの空気入口開口部 / 弁 216、218 を有する。同様に、排気は、開口部 / 弁 224、226 を介してリアクタ容器 10 から離れることができる。上部区画と連通する 2 つ以上の開口部と下部区画と連通する 2 つ以上の開口部とをリアクタ容器 10 に設けることによって、有孔プレート部材 110 及び有孔プレート部材 110 の上部の基板 / 培地床に更なる空気を通過させることができる。空気は、両方向に；上部から底部に又は底部から上部に吹き込むことができる。例えば、弁 202、204、206 又は 208 の内のいずれか 1 つは、更なる空気をリアクタ容器 10 に提供し、空気の流れの方向を変化させるように構成され得る。発酵 / 空気呼吸、冷却、加熱及び水分レベルの調整等、リアクタの内部における幾つかのプロセスに空気が必要とされるので、そのような代替的配置は有益である。

20

【0033】

更に、図 1 に示されるように、本発明のリアクタ容器の高さ（ h ）は、有孔プレート部材 110 の水平面に対して横断する（すなわち、垂直の）方向に測定された距離である。幅及び長さは、高さに対して横断する方向で測定される。図 1 はリアクタ容器 10 のための角箱の配置を示すが、バイオリアクタの高さに対して横断するバイオリアクタの輪郭は、任意の形状であってよい。例えば、リアクタ容器 10 は、図 1 に示される矩形形状に限定されるものではなく、楕円形、円形、正方形、三角形、台形、腎臓形等であることができる。図 1 に示されるように、バイオリアクタの高さに対して横断するバイオリアクタの最大寸法（すなわち、水平寸法）は高さより大きい（両寸法は、外部接合構成要素によってではなく、リアクタ容器 10 の区画を形成する主要壁によって測定される）。本発明によれば、リアクタ容器は、1.0 超であってよい、バイオリアクタの高さに対して横断するバイオリアクタの最大寸法のリアクタ容器の高さに対する比率として規定されるアスペクト比を有する必要がある、両寸法は、含まれる外面接合構成要素によってではなく、リアクタ容器の区画を形成する主要壁によって測定される。本発明のリアクタ容器のアスペクト比は、例えば、1.0 超、1.5 超、2.0 超、2.5 超、3.0 超、3.5 超、4.0 超、4.5 超又は 5.0 超であってよい。本発明のリアクタ容器についてのアスペクト比は、例えば、1.0 ~ 10.0、1.5 ~ 10.0、2.0 ~ 10.0、2.5 ~ 10.0、3.0 ~ 10.0、3.5 ~ 10.0、4.0 ~ 10.0、4.5 ~ 10.0、及び 5.0 ~ 10.0 の範囲であってよい。

30

40

【0034】

図 2 を参照して、水スプレー手段が配置された本発明の固体状態バイオリアクタ容器からのパーシャルカットによる斜視図が提供される。図 1 とは対照的に、リアクタ容器 10 は、空気入口弁 218 及び空気出口弁 224 を除いて全ての外部構成要素が除去された非無菌配置で示される。本発明によれば、運転中の本発明のバイオリアクタは、上部及び下

50

部区画の各々への単一の隙間開口部を必要とするだけなので、隙間開口部の内の1つ以上を可逆的に封止することができる。図2に示されるように、リアクタ容器10は、上部基部102に対して、リアクタ容器10の上部区画と流体連通して構成される水スプレー手段300を備える。水スプレー手段は、リアクタ容器10の上部区画の中に配置されるノズル302を備える。ノズル302は、リアクタ容器10の中における無菌条件を提供するための無菌の水フィルタ304と流体連通する。水スプレー手段300は上部基部102上の中央に配置されるが、水スプレー手段300又は複数の水スプレー手段300は、スプレー手段が上部区画に接続される(すなわち、流体連通する)限り、リアクタ容器10上のどこにでも配置され得る。本発明により用いられるノズルの例としては、アナーバー(ミシガン州)に位置するベックス社(BEX Incorporated)から商業的に入手可能なC-Series油圧噴霧ノズルがある。

【0035】

本発明の別の一実施形態において、図3に示されるように、リアクタ容器10には、少なくとも1つの攪拌器手段400が設けられる。攪拌器手段400によって、発酵サイクルの前、間又は後に発酵増殖培地が混合される。攪拌器手段の有益性は、発酵増殖培地のより均一な(uniform)混合物を促進することである。このことによって、ひいては、従来のリアクタ設計によって生じ得る、培地の中における異なる微小環境の形成の可能性が減る。図3に示されるように、攪拌器手段400は、下部基部100の方へ上部基部102を通して延びるロータ軸402であることができる。ロータ軸に対して構成される複数のロータ404をロータ軸402が有することによって、ロータ404の回転がロータ軸402の回転により確保され、発酵増殖培地が攪拌される。攪拌器手段400は、リアクタ容器10の上部区画内に垂直方向に延びることが示されるが、発酵増殖培地を十分に混合することができる限り、攪拌器手段400を上部区画内の任意の位置に配置することができる。ロータ軸402の回転は、電気又は空気圧モータの使用による等、本技術分野で知られている任意の手段によって達成され得る。同様に、ロータ404の運動は、ロータ404の寸法に応じて同期又は非同期であることができる。そして、攪拌器手段400はロータとして示されるが、攪拌器手段400は、発酵増殖培地を混合するための任意の適切な構造(例えば、オーガ又はネジ)であることができる。

【0036】

図4及び5は、図3のリアクタ容器10の上面及び側面断面図を示す。図5に示されるように、ロータ404は、間隔を離して置かれることによって、ロータの組の間の望ましくない接触が防止される。しかし、ロータ404は、発酵増殖培地の均一な攪拌を確保するために、接触することなく交差するように配置することもできる。

【0037】

図6を参照して、代替の攪拌器手段が配置された本発明の固体状態バイオリアクタ容器からのパースナルカットによる斜視図が提供される。図6に示されるように、リアクタ容器10には、橇ガイドレール410に沿って上部区画の中で往復運動する機械式橇412の形態の攪拌器手段400が構成される。橇412の往復(すなわち、前後)の運動によって、発酵増殖培地をより大きく混合することが容易になり、より均一な又は均質な発酵環境が可能になる。

【0038】

図7~9は、図6に示される代替の攪拌器手段400を備えたリアクタ容器10の代替図を示す。図7に示されるように、リアクタ容器10は、側壁104B、104Dに対して平行に沿って延びる一対の橇ガイドレール410を備えることによって、ガイドレール410に対して構成された橇412は、リアクタ容器10の全幅(すなわち、水平の寸法)に亘って延びる。図8及び9は、橇412が、リアクタ容器10の上部区画の全垂直寸法に亘って延びないことを示す。より均一な微小環境を促進するために十分な混合を確保するために、橇412は、発酵増殖培地の深さに亘って延びることを単に必要とするだけである。しかし、当業者に明らかであるように、発酵増殖培地の十分な混合を確保するために、ガイドレール410及び橇412は、多くの異なる配置でリアクタ容器10の上部

区画内に提供され得る。

【0039】

図10を参照して、リアクタ容器20が円筒形配置である固体状態バイオリアクタ容器20からのパースナルカットによる斜視図が提供される。本発明によれば、リアクタ容器20は、円筒形配置である場合、リアクタ容器20の垂直寸法より著しく大きい水平寸法を有することによって、アスペクト比が上記のように維持される。リアクタ容器20は、弓形の（すなわち、湾曲した）側壁105が基部100、102の間に配置されて、垂直に間隔が置かれた下部基部100及び上部基部102を備える。本発明によれば、リアクタ容器20は、容器の全内部寸法に亘って水平に延びる有孔プレート部材110（単一のプレートとして示される）を備える。その結果、有孔プレート部材110は、内部区画（10）

【0040】

更に図10を参照して、リアクタ容器20には（リアクタ容器10とは異なり）、側壁105を越えて延びる有孔プレート部材110が構成され、それによって、リアクタ容器20のハウジングは、上部ハウジング107及び下部ハウジング109を備える二部ハウジングに二分される。図10に示されるように、上部及び下部ハウジング107、109は、外部フランジ107A、109Aのそれぞれのハウジングの開口端で周方向に延びる外部フランジ107A、109Aを備える。有孔プレート部材110が、配置された中間（20）

【0041】

リアクタ容器20は、リアクタ容器10と同じように配置され得る。例えば、リアクタ容器20には、図10に示されるように、上部基部102を通して上部区画内に垂直に延びるロータ軸402を備える攪拌器手段400が構成される。ロータ軸402には、リアクタ容器10に類似した方法で複数のロータ404が構成される。リアクタ容器20の上部（30）

【0042】

図11～13は、図10に示される攪拌器手段400を備えたリアクタ容器20の代替図を示す。図11に示されるように、リアクタ容器20は、上部区画と流体連通するアクセスポート106も設けられ、プラグ108又は適切な弁（図示せず）によって封止可能である。リアクタ容器10に類似した方法で、リアクタ容器20には、上部区画へのアクセスを容易にするために複数のアクセスポートを構成することができる。図12に示されるように、ロータ404は、リアクタ容器20の完全な水平寸法に亘って延びることができる。図13を参照して、ロータ404は、任意のロータガイド405で支持される。また、図13には、場合により有孔プレート部材110を通して延び、攪拌器手段400に対する更なる構造的サポートを提供するロータ軸402も示される。

【0043】

10

20

30

40

50

リアクタ容器 10、20 及びそれらの中に配置される有孔プレート部材 110 の壁は、好ましくは、限定されるものではないが、ステンレス鋼やアルミニウム等の金属で構成される。或いは、限定されるものではないが、メタロセンポリマーや炭素繊維等の非金属材料を用いてもよい。本発明のバイオリアクタは、本技術分野で知られている任意の方法で構成され得る。例えば、バイオリアクタは、ボルト締め、リベット締め、溶接及び接着によって組み立てることができる。実質的には、任意の種類又はその任意の組み合わせの接合を用いてバイオリアクターチャンバ（すなわち、リアクタ容器）を構成することができる。任意のパネル又は面がもう一方と接触する場合にガスケット又は他の封止手段を用いて接合部を封止することができることを容易に理解すべきである。図 1 及び 10 に示されるもの等のバイオリアクタのチャンバは、ステンレス鋼パネルと一緒に金属成形及び溶接し、所定の位置に有孔プレートを挿入して、溶接した後、チャンバを溶接して閉じることによって構成され得る。各種の隙間は、限定されるものではないが、孔開けやレーザカット等の任意の方法、又は本技術分野で知られている任意の方法によって形成され得る。有孔プレート部材 110 は、孔開け又は打抜き又は任意の適切な手段によって、金属又は他の材料の板から同様に形成され得る。有孔プレート内の穿孔の大きさは、米糠等の標準的な粒状固体状態発酵増殖培地が容易に通過しないか又は全く通過しないように選択される。隙間と連通する各種部品は、可逆的に接合される必要がない部品の場合、限定されるものではないが、それへのねじ込み接続又はそれへの溶接等の任意の手段によって、それに接合され得る。

10

【0044】

20

発酵のためのバイオリアクタの製造及び運転の実施例：

【0045】

図 1 に示されるもの等の本発明に係るバイオリアクタユニットは、蒸気を使用して滅菌され得る。バイオリアクタ全体は、例えば、そのような滅菌のためのオートクレーブ内に配置され得る。バイオリアクタに増殖培地を充填した後、バイオリアクタの壁の中の隙間の内の 1 つ以上を通して供給される蒸気を使用してバイオリアクタを滅菌することができる。この滅菌の後、バイオリアクタは、バイオリアクタの内部の内容物の外部の異物混入を防ぐために閉じた状態でバイオリアクタの各種弁（及び、存在する場合、引き出し）を有する発酵ステーションに送達することができる。次いで、各種弁等、関連の外部構成要素の接続側面は、発酵ステーションにおける外部配管への接続の後、所定の位置で蒸気滅菌され得る。次いで、バイオリアクタ上、及びステーションの配管上の弁を開いて、空気、水、液体、接種物等の無菌の流れを可能にすることができる。

30

【0046】

手法の以下の実施例において、運転されない場合、弁は閉じていると考えられる。

1. アクセスポート 106 を介してバイオリアクタの上部内部容積内に増殖培地を充填し、次いでプラグ 108 でポートを封止する。
2. 弁 216、218、224 及び 226 を通して蒸気提供ライン（ライン 222 及び 230 として同様に結合される）から蒸気を供給することができ、それによって、増殖培地、内面並びに空気フィルタ 220 及び 228 が一緒に滅菌される。或いは、オートクレーブの中でバイオリアクタユニット全体を滅菌することができる。
3. 次いで、弁 210 又は 212 を介して水 / 液体 / 接種物を加えることができる。この運転中にバイオリアクタは上下反対の（基部が上を向く）位置であってよい。
4. 水 / 液体 / 接種物の添加後、成分を混合するためにバイオリアクタを回転及び / 又は振盪することができる。この運転中にバイオリアクタは上下反対の位置であってもよいが、又はリアクタ容器の振盪及び回転の代わりに攪拌器手段 400 を作動させてもよい。次いで、必要に応じて、バイオリアクタを直立位置に戻す。
5. バイオリアクタの底部内に蓄積した過剰の水 / 液体 / 接種物は、所望により、又は必要に応じて、いつでも弁 200 を介して排出させることができる。
6. 空気入口ライン 222 を介して呼吸及び / 又は冷却のための空気を加え；空気 / ガスは空気排出ライン 230 を介して出る。これらのばね装填ボール弁は、バイオリアクタ自

40

50

体の上に取り付けられないが、バイオリアクタが発酵ステーション内に配置される場合に弁がバイオリアクタの空気入口及び出口接続部に作動可能にかみ合うように発酵ステーション内のラック位置の上に取り付けられる。弁 2 1 8 及び 2 2 4 が開いている（そして、2 1 6 及び 2 2 6 が閉じている）場合、空気は、有孔プレート部材 1 1 0 の下の区画に入り、上向きの方に増殖培地床を通過する。弁 2 1 6 及び 2 2 6 が開いている（そして、2 1 8 及び 2 2 4 が閉じている）場合、逆の空気の方向が生じる（下向きの方向）。空気の方向を変えることによって、増殖培地が培地床の局所領域内で乾燥することが規則正しく防止され、それによって、発酵中の水分含有量がより均一になる。これによって、床内における微生物の増殖が向上し、増殖培地からの水の蒸発によるより良好な冷却が容易になる。水分含有量が所望の値より低く低下すると、次いで水／液体を加えることができる。例えば、バイオリアクタに水スプレー手段 3 0 0 を設けて、増殖培地の水分を最適なレベルに維持することができるか、又は発酵サイクルが完了した後でバイオリアクタを洗浄することができる。

10

8．バイオリアクタを（耐久性の）振動ステーション上に配置することによって、増殖培地の床内に生じ得る塊を破壊することができる。或いは、攪拌器をオンにすることによって増殖培地は攪拌手段 4 0 0 で混合され、このことにより、振動ステーションの必要性を置き換える。

9．弁 2 1 4 を介して発酵中にバイオリアクタから試料を除去することができる。

10．固体生成物は、アクセスポート 1 0 6 を通して取り出すことができる。例えば、バイオリアクタを垂直な末端上側面位置に傾けて、バイオリアクタの上部容積の内容物をポート 1 0 6 から注入することができ、及び／又は内容物は、器具及び／又は真空を用いてそこから除去され得る。

20

11．例えば、弁調節洗浄隙間 2 0 2、2 0 4、2 0 6 及び 2 0 8 を介して挿入されるスプレーノズルによってバイオリアクタの内部を洗浄することができる。

【0047】

バイオリアクタで用いられる支持システム及びステーションの記載

【0048】

チャンバ及びラック：

【0049】

本発明のバイオリアクタは、発酵ステーションでバイオリアクタを受け入れるように寸法決めされ、配置されたラック位置内に配置され得る。各ラック位置は、限定されるものではないが、バイオリアクタを空気システム（下記参照）の空気供給ライン及び空気排出ラインに接続するように構成されたボール弁等の接続部材を有することができる。バイオリアクタが発酵ステーションのラック位置内にある場合、水ライン等をバイオリアクタに接続してもよい。

30

【0050】

空気システム：

【0051】

区画の内部における呼吸、冷却及び／又は乾燥のための空気は、幾つかの主要なエアハンドリングユニット（AHU）内において中央に調整され得る。空気は、所定の生成及びプロセス相のために必要とされる所望の温度、湿度、圧力及び清浄度に調整され得る。低圧力損失のために設計されたダクトパイプシステムを提供して、各ラック位置におけるバイオリアクタ接続点に空気を分布させることができる。

40

【0052】

バイオリアクタの輸送：

【0053】

各種ステーションとラック位置の間の区画の輸送を自動化することができる。ステーション間の輸送は、標準的な自動ガイド車両（AGV）を用いて行うことができる。ラック位置内におけるバイオリアクタの配置やそこからのバイオリアクタの除去等の特定の運転は、標準的な産業用ハンドリングロボットを用いて行うことができる。

50

【 0 0 5 4 】

固体状態発酵システム及びそのための機器の運転：

【 0 0 5 5 】

場合によって、１つ又は複数のワークステーション（機械）に以下のユニット運転の一部を組み合わせることができる。

【 0 0 5 6 】

リアクタ容器への増殖培地の充填；充填機による実施。

【 0 0 5 7 】

オートクレーブのためのトロリの装填及び取出し；ハンドリングロボットによる実施。

【 0 0 5 8 】

水／液体／接種物の添加、及び浸漬；専用の機械による実施。接種物は、例えば、標準的な種培養装置から供給され得る。

【 0 0 5 9 】

水／液体／接種物の排出；専用の機械による実施。

【 0 0 6 0 】

回転／緩やかな混合；ハンドリングロボットによる、又は攪拌器による実施。

【 0 0 6 1 】

塊の破壊／振盪／激しい混合；耐久性の振動発生機による、又は攪拌器による実施。

【 0 0 6 2 】

リアクタ容器内部の空気の流れの方向の変化；発酵ステーションに着脱自在に取り付けられたバイオリアクタ上の隙間に接続されたバルブの作動による実施。

【 0 0 6 3 】

重量制御；電子秤。

【 0 0 6 4 】

検査及び試料採取；手動で実施可能、及び／又は自動化可能。

【 0 0 6 5 】

区画の内部からの生成物を含む固体の取り出し；ハンドリングロボットによる、又はアイソレータ内部における半手動での実施。

【 0 0 6 6 】

区画の内部からの液体生成物（抽出物）の排出；手動で実施可能又は自動化可能。

【 0 0 6 7 】

生成プロセスの管理：

【 0 0 6 8 】

システム内の生成プロセスは、コンピュータ制御及び監視され得る。あらゆる区画には、システム内の追跡のための機械可読ＩＤタグ等の機械可読識別子（ＩＤ）を設けることができる。ワークステーション、ＡＧＶ又はロボットの一部又は全てには、ＩＤタグリーダ等のＩＤリーダを設けることができる。このように、システムは、あらゆるバイオリアクタユニットの位置及び進行を追跡することができる。

【 0 0 6 9 】

標準的な生成法は、コンピュータ化された制御システムにダウンロードすることができる。要求に応答するコンピュータ化された制御システムは、輸送、ハンドリング及び運転に関する各種のロボット及び自動サブシステムに対する全命令を計画し、実行することができる。

【 0 0 7 0 】

限定されるものではないが、以下の実施形態及びその変形例が本発明によって提供される。

【 0 0 7 1 】

本発明の一実施形態は、リアクタ容器を有する生産規模固体状態バイオリアクタであって、

少なくとも実質的に平面であってよい上面と少なくとも実質的に平面であってよい下面と

10

20

30

40

50

を有する上壁と；

少なくとも実質的に平面であってよい上面と少なくとも実質的に平面であってよい下面とを有する底壁であって、前記バイオリアクタの基部を規定する前記底壁と；

前記上壁及び前記底壁を接続する１つ以上の側壁であって、前記上壁、前記底壁及び前記１つ以上の側壁が、それによって内部区画と底部から上部への垂直高さと広範囲の水平の寸法とを全体的に規定し、

複数の隙間が、前記壁の内の１つ以上に、例えば、前記１つ以上の側壁に形成される、１つ以上の側壁と；

隙間が形成される壁に接続された少なくとも１つの可逆的に開けることができるクロージャであって、隙間を可逆的に封止するように寸法決めされ、配置された前記クロージャと

10

；
前記底壁と前記上壁の間のレベルで前記内部区画の内部に配置された、例えば、固定又は懸架された、水平に配向された有孔プレート部材であって、前記プレート部材が上部側面及び下部側面を有し、前記プレート部材が１超のプレートを備える場合、前記各プレートが少なくとも実質的に同じレベルで配置され、プレートが他のプレートに実質的に水平に重ならない、水平に配向された有孔プレート部材と

を備える生産規模固体状態バイオリアクタを提供するものである。可逆的に開けることができるクロージャを前記隙間の各々に設けて、接続することができる。

【００７２】

本発明の関連の一実施形態は、リアクタ容器を有する生産規模固体状態バイオリアクタであって、

20

少なくとも実質的に平面であってよい上面と少なくとも実質的に平面であってよい下面とを有する上壁と；

少なくとも実質的に平面であってよい上面、少なくとも実質的に平面であってよい下面を有する底壁であって、前記バイオリアクタの基部を規定する前記底壁と；

前記上壁及び前記底壁を接続する１つ以上の側壁であって、前記上壁、前記底壁及び前記１つ以上の側壁が、それによって内部を有する区画と底部から上部への垂直高さと広範囲の水平の寸法とを全体的に規定し、

複数の隙間が、前記壁の内の１つ以上に、例えば、前記１つ以上の側壁に形成される、１つ以上の側壁と；

30

隙間が形成される壁に接続された少なくとも１つの可逆的に開けることができるクロージャであって、隙間を可逆的に封止するように寸法決めされ、配置された前記クロージャと

；
前記底壁と前記上壁の間に配置された、水平に配向された引き出しであって、

上部側面及び下部側面を有する、水平に配向された有孔プレート部材を備える基部パネルであって、前記プレート部材が１超のプレートを含む場合、各プレートが少なくとも実質的に同じレベルで配置され、プレートが他のプレートに実質的に水平に重ならない、基部パネルと、

２つの側部パネル、後部パネル及び前部パネルであって、前記前部パネルが、前記バイオリアクタ内に前記引き出しを完全に挿入する場合（前記引き出しを閉じる場合）に前記引き出しを挿入可能な前記バイオリアクタの前記側壁内の隙間を封止可能である、２つの側部パネル、後部パネル及び前部パネルと

40

を備える前記引き出しと

を備える生産規模固体状態バイオリアクタを提供するものである。前記引き出しによって封止可能な前記隙間に加えて、可逆的に開けることができるクロージャを前記隙間の各々に設けて、接続することができる。引き出しは、例えば、バイオリアクタ内のレール上に、又はバイオリアクタの壁内に形成される溝上に摺動可能に取り付けることができる。

【００７３】

好ましくは、実施形態における有孔プレート部材は、区画の内部を、上部区画を規定するためのプレートより上の部分と下部区画を規定するためのプレートより下の区画の部分

50

とに完全に分離する。区画の2つの部分は、少なくとも主に、例えば、有孔プレート部材内の穿孔を通して互いに流体連通するだけである。有孔プレート部材は、重なることなく当接する関係で接合した同じレベルの1つ以上の有孔プレートから成ることができる。

【0074】

実施形態の一変形例において、隙間（引き出しが適合する隙間を除く）の内の少なくとも1つは、有孔プレート部材が配置されたレベルより上の区画内に通じ、隙間の内の少なくとも1つは、有孔プレート部材が配置されたレベルより下の区画内に通じる。複数の隙間の少なくとも一部、例えば、隙間の全てを、1つ以上の側壁内に形成することができる。上壁及び底壁内に、幾つかの隙間を形成することができるか、全く隙間を形成することができない。

10

【0075】

区画の最大水平寸法が区画の垂直高さより大きいことが好ましい。したがって、バイオリアクタ区画は、1超のアスペクト比を有することができる。

【0076】

当業者に明らかであるように、有孔プレート部材の水平領域は、プレートが1つ以上であるにせよ、増殖培地が配置される領域である。その結果、バイオリアクタ自体の水平領域は非常に大きくなる可能性がある。有孔プレート部材の領域は、例えば、少なくとも1.0 m²、例えば、1.0 ~ 5.0 m²の範囲、例えば、約1.0 m²若しくは1.0 m²に等しい、1.5 m²に等しい若しくは約1.5 m²、2.0 m²に等しい若しくは約2.0 m²、2.5 m²に等しい若しくは約2.5 m²、又は3.0 m²に等しい若しくは約3.0 m²の面積（1つの側面上）を有する。本明細書で用いられる「約」という用語は、所定値に対して±5%の範囲内を意味する。本発明のバイオリアクタ内部区画の高さは、例えば、50 ~ 500 cm、例えば、100 ~ 400 cm又は150 ~ 300 cmの範囲である。本発明に係るバイオリアクタのリアクタ容器を形成する壁の厚さは、概して、バイオリアクタ又はその中の有孔プレートの全寸法と比較して小さい。例えば、バイオリアクタの壁は、厚さが0.25 cm ~ 2.0 cmの範囲であってよい。一変形例において、本発明に係るバイオリアクタ及び/又はその中の有孔プレート（又はプレート全体）は、少なくとも実質的に矩形であり、水平寸法が一方の側面上では1.0 mに等しい又は約1.0 m、他方の側面上では約2.0 m ~ 約2.5 m、例えば、2.0 mに等しい若しくは約2.0 m又は2.5 mに等しい若しくは約2.5 mであり、バイオリアクタの高さが水平寸法のいずれかより小さく、例えば、50 ~ 500 cm、例えば、100 ~ 400 cm又は150 ~ 300 cmの範囲である。これらの寸法を有する本発明に係る生産規模バイオリアクタは、少なくとも50 ~ 100の標準的な2.0 kgの使い捨て可能なプラスチック固体状態発酵バッグ（典型的には放射線滅菌を必要とする）を取り替えることが可能である。

20

30

【0077】

図1に示されるように、バイオリアクタは、隙間の内の少なくとも1つに作動可能に連通する（接続する）空気入口フィルタを更に備えることができる。バイオリアクタは、隙間の内の少なくとも1つに作動可能に連通信する（接続する）空気出口フィルタを更に備えることができる。バイオリアクタ容器の隙間の内の少なくとも1つは、作動可能に且つ可逆的に空気入口ラインに接続することができる。バイオリアクタ容器の隙間の内の少なくとも1つは、作動可能に且つ可逆的に空気出口ラインに接続することができる。フィルタは、好ましくは、微生物の通過を遮断する無菌フィルタ、例えば、0.25ミクロン以下のポアフィルタ、例えば、0.2ミクロン以下のポアフィルタである。したがって、バイオリアクタの輸送の間、及びバイオリアクタ内における選択された生物の培養の間、内側への及び外側への異物混入を防止することができる。

40

【0078】

図1 ~ 13に示されていないが、本発明のバイオリアクタは、特定のバイオリアクタユニットを識別する任意の種類の機械可読識別タグ等の機械可読識別子を更に備えることができる。適切な機械可読識別タグとしては、例えば、バーコード（バーコードリーダと共

50

に用いられる)や、RFIDタグ(RFIDタグリーダーと共に用いられる)が挙げられる。

【0079】

バイオリアクタには、バイオリアクタの上部容積の中で照明を提供するために穿孔された少なくとも1つのもののレベルより上に配置された1つのもの等、壁内の隙間内に挿入する1つ以上のランプ又は他の光源を設けることもできる。

【0080】

本発明のバイオリアクタ内において、有利には、非常に高い固体相増殖培地床を用いることができる。これらの床は、例えば、高さが少なくとも10cm、少なくとも15cm、少なくとも20cm、最高若しくは約40cm及び/又は最高若しくは約50cmであってよい。培地床の高さは、例えば、10cm~50cm、又は10cm~40cmの範囲であってよい。また、本発明によって、指定された高さのいずれかに対して中に装填される米糠等の粒状固体状態増殖培地等の固体状態増殖培地の床を更に備える、本明細書に記載されるバイオリアクタの実施形態のいずれかも提供される。引き出しを有さない本発明のバイオリアクタの実施形態において、有孔プレート部材及びバイオリアクタの側壁は、有孔プレート部材より上の上部区画内に増殖培地を保持する。引き出しを有する本発明のバイオリアクタの実施形態において、引き出しの後部パネル、側部パネル及び前部パネルの高さは、所望の範囲の培地床高さを収容するように選択される。例えば、50cmに等しい又は少なくとも50cmの高さを有する側面を有する引き出しは、最高50cmの培地床高さに適切である。

【0081】

更なる一実施形態において、本発明は、本明細書に記載される実施形態又はそれらの変形例のいずれかに係る複数の生産規模固体状態バイオリアクタ、例えば、前記バイオリアクタの内の少なくとも10、前記バイオリアクタの内の少なくとも100、前記バイオリアクタの内の少なくとも500、又は前記バイオリアクタの内の少なくとも1000、又は前記バイオリアクタの内の少なくとも2000と；

複数の空気提供ライン及び空気排出ラインを備える発酵ステーションであって、発酵ステーション及び複数のバイオリアクタが、少なくとも1つの空気提供ライン及び1つの空気排出ラインに前記複数のバイオリアクタの各々を作動可能に且つ可逆的に接続するように相互に構成される、発酵ステーションと

を備える生産規模固体状態バイオリアクタシステムを提供するものである。前記複数のバイオリアクタの内のバイオリアクタの各々は、発酵ステーションと作動可能な(協働する)任意の場合において、同じ設計であってもよいが、少なくとも実質的に同じ設計であってもよい。

【0082】

発酵ステーションは、各サブステーションが生産規模固体状態バイオリアクタの内の1つを受け入れるように寸法決めされ、配置される、複数のサブステーションを備えることができる。サブステーションの内の少なくとも一部は、例えば、積層構造で配置され得る。

【0083】

システムは、サブステーションにバイオリアクタを挿入し、サブステーションからバイオリアクタを除去するように寸法決めされ、配置された少なくとも1つの機械化ハンドラを更に備えることができる。機械化ハンドラは、自動化させてもよく、及び/又はコンピュータ化された制御システムの制御下であってもよい。

【0084】

発酵ステーションに加えて、システムは、例えば、以下のステーション：固体状態培養培地充填及び混合ステーション；接種ステーション；洗浄ステーション；滅菌/オートクレープステーション；及び採取/生成物除去ステーションの内の1つ以上を備えることができる。当業者は、洗浄や滅菌等の幾つかのステーション機能を単一ステーションに組み

合わせることができることを認識するであろう。ステーション間のバイオリアクタの輸送は、好ましくは自動化され、自動ガイド車両（AGV）を用いて行うことができる。各ステーションで実施される各種機能は、産業用ロボットを用いて少なくとも部分的に自動化し、実施することもできる。バイオリアクタの滅菌のために用いられるオートクレーブは、一度にバイオリアクタの内の1つ以上を収容し、滅菌するように寸法決めされ、配置される必要がある。

【0085】

本発明の固体状態バイオリアクタの中で、本発明のバイオリアクタシステムを用いて培養され得る微生物としては、限定されるものではないが、例えばアナモルフィック真菌等の真菌や、例えば好熱性好酸性細菌等の細菌が挙げられる。本発明のバイオリアクタ及びバイオリアクタシステムを用いて培養され得る特定の真菌としては、限定されるものではない、アシェルソニア（*Aschersonia*）の種；ビューベリア（*Beauveria*）；ヒルステラ（*Hirsutella*）；イサリア（*Isaria*）；レカニシリウム（*Lecanicillium*）；メタリジウム（*Metarhizium*）、トリコデルマ（*Trichoderma*）；ペニシリウム及びノムレア（*Nomuraea*）、例えば、アシェルソニア・アレイロディス（*Aschersonia aleyrodis*）；ビューベリア・バシアナ（*Beauveria bassiana*）；ビューベリア・プログナルティ（*Beauveria brognartii*）；ヒルステラ・トンブソニ（*Hirsutella thompsonii*）；イサリア（*Isaria*）属種；レカニシリウム（*Lecanicillium*）属種；メタリジウム・アニソプリアエ（*Metarhizium anisopliae*）、メタリジウム（*Metarhizium*）属種；トリコデルマ（*Trichoderma*）属種；ペニシリウム・ビライアエ（*Penicillium bilaiae*）（ペニシリウム・ビライ（*Penicillium bilaii*））及びノムレア・リレイ（*Nomuraea rileyi*）が挙げられる。

【0086】

固体状態バイオリアクタを用いて生成され得る発酵生成物としては、例えば、アルコール（例えば、エタノール、メタノール、ブタノール）；有機酸（例えば、クエン酸、酢酸、イタコン酸、乳酸、グルコン酸）；ケトン（例えば、アセトン）；アミノ酸（例えば、グルタミン酸）；ガス；抗生物質（例えば、ペニシリン及びテトラサイクリン）；酵素；ビタミン；及びホルモンが挙げられる。酵素の例としては、ペクチナーゼ、アミラーゼ、グルコアミラーゼ、リパーゼ、プロテアーゼ、キシラナーゼ及びセルラーゼが挙げられる。

【0087】

限定されるものではないが、本発明は、無菌発酵のための固体状態バイオリアクタの製造のための、及びそれによる所望の微生物の固体状態発酵のための以下の方法も提供するものである。

【0088】

本発明の一実施形態は、以下のステップ：

（a）本明細書に記載される実施形態又はそれらの変形例のいずれかに係るリアクタ容器を有する生産規模固体状態バイオリアクタを提供すること；

（b）有孔プレート部材より上の空間内（すなわち、リアクタ容器の上部区画内）に固体状態発酵増殖培地を導入すること；及び

（c）隙間の少なくとも1つを介してリアクタ容器の内部に蒸気を導入して、バイオリアクタ及びその中の増殖培地を滅菌すること

を含む、固体状態発酵のための方法を提供するものである。バイオリアクタは、リアクタ容器の内部と連通する無菌空気出口フィルタとリアクタ容器の内部と連通する無菌空気入口フィルタとを備えることができる。実施形態の方法は、以下のステップ：

（d）例えば1つ以上の隙間を介してバイオリアクタを滅菌した後、培養されることが所望される予め選択された微生物、例えば、本明細書に記載されるもののいずれかを上部区

10

20

30

40

50

画内に導入すること

を更に含むことができる。次いで、微生物は、限定されるものではないが、少なくとも1日間、少なくとも2日間、少なくとも7日間、少なくとも10日間等の期間、バイオリアクタの中で培養される。次いで、発酵生成物は、バイオリアクタから回収することが可能であり、場合によって精製することができる。

【0089】

本発明の更なる一実施形態において、本発明は、以下のステップ：

本明細書に記載される実施形態又はそれらの変形例に係る複数の生産規模固体状態バイオリアクタを提供すること、

複数の生産規模固体状態バイオリアクタの内の少なくとも1つにおいて、有孔プレート部材より上の空間内（すなわち、リアクタ容器の上部区画内）に固体状態発酵増殖培地を導入すること；

複数の生産規模固体状態バイオリアクタの内の少なくとも1つにおいて、培養されることが所望される予め選択された微生物、例えば、本明細書に記載されるもののいずれかを内部区画内に導入し、前記微生物が所望の固体状態発酵生成物を生成すること；及び
生産規模固体状態バイオリアクタの内の少なくとも1つの中で微生物を培養して、固体状態発酵生成物を生成すること

を含む固体状態発酵生成物の生成方法を提供するものである。バイオリアクタの中で微生物を培養する期間は、少なくとも1日間、少なくとも2日間、少なくとも7日間、又は少なくとも10日間であってよい。複数のバイオリアクタとしては、少なくとも、前記バイオリアクタの内の少なくとも10、前記バイオリアクタの内の少なくとも100、前記バイオリアクタの内の少なくとも500、又は前記バイオリアクタの内の少なくとも1000、又は前記バイオリアクタの内の少なくとも2000を挙げることができる。複数のバイオリアクタの内の少なくとも1つとしては、1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも5つ、又は少なくとも10のバイオリアクタ、例えば、限定されるものではないが、前記バイオリアクタの内の少なくとも3、10、前記バイオリアクタの内の少なくとも100、前記バイオリアクタの内の少なくとも500、又は前記バイオリアクタの内の少なくとも1000、又は前記バイオリアクタの内の少なくとも2000を挙げることができる。実施形態の方法は、固体状態発酵増殖培地を導入するステップと予め選択された微生物を導入するステップの間に、複数の生産規模固体状態バイオリアクタの内の少なくとも1つの区画の内部に蒸気を導入するステップを更に含むことができる。実施形態の方法は、培養ステップの後で複数の固体状態バイオリアクタの内の少なくとも1つから固体状態発酵生成物を回収するステップを更に含むことができる。

【0090】

上述の方法の実施形態及びそれらの実施形態の変形例のいずれかにおいて、バイオリアクタ内における微生物の培養は、バイオリアクタの中で温度及び／又は湿度／水分含有量を所望の又は予め選択されたレベルで維持及び／又は制御すること、及び／又はバイオリアクタの中の及びバイオリアクタからの空気の流れを制御することを更に含むことができる。空気の流れの制御は、有孔プレート部材より上及び下に対する空気の流れの方向を制御すること、及び／又は培養期間中に空気の流れの前記方向を変更又は交替することを含むことができる。

【0091】

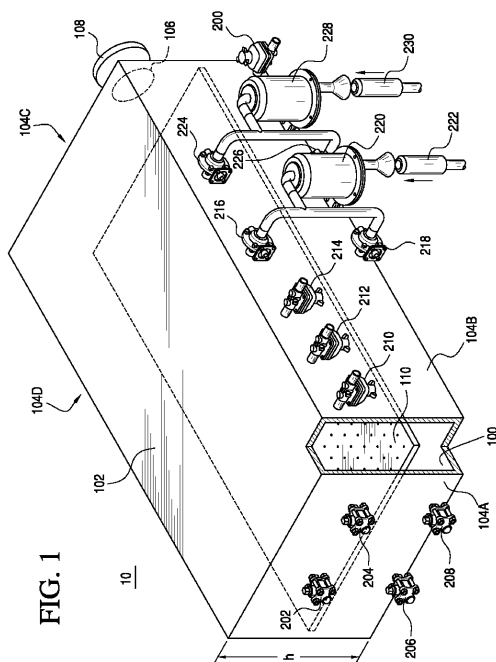
上述の方法の実施形態及びそれらの実施形態の変形例のいずれかは、(i) 固体状態発酵生成物を乾燥させるステップ又は(ii) 固体状態発酵生成物を抽出するステップを更に含むことができる。例えば、乾燥は、バイオリアクタの中における乾燥、及び／又はバイオリアクタから発酵生成物を回収した後の乾燥を含むことができる。同様に、乾燥は、固体状態発酵生成物をスプレー乾燥させることを含むことができる。或いは、乾燥は、固体状態発酵生成物を凍結乾燥させること、又は流動床上の乾燥によるものを含むこともできる。そして、上述の方法の実施形態及びそれらの実施形態の変形例のいずれかは、バイオリアクタからの除去後に固体状態発酵生成物を精製するステップを更に含むことができ

る。

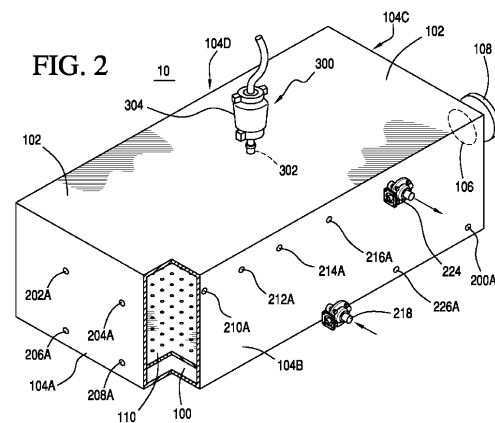
【 0 0 9 2 】

本開示で引用される特許出願、特許及び他の刊行物の各々は、あたかも本明細書に完全に記載されているように、参照により援用される。特定の好ましい実施形態に関連して本発明を記載したが、請求される本発明は、そのような特定の実施形態に不当に限定されてはならないことを理解すべきである。

【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】

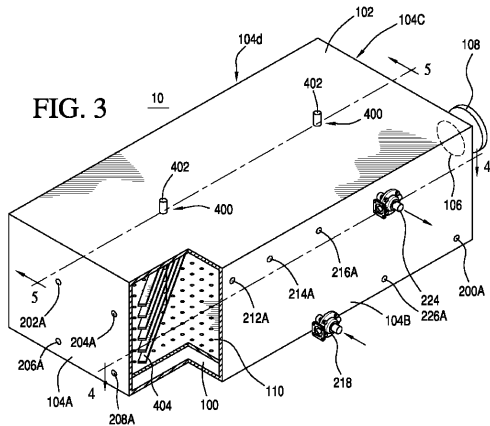


FIG. 3

【 図 4 】

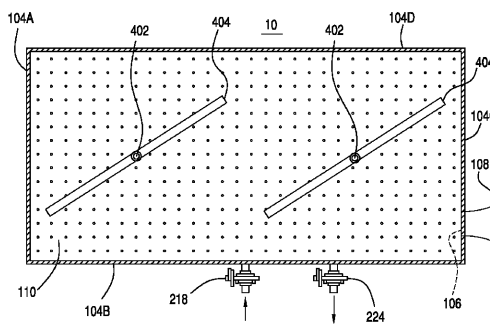


FIG. 4

【 図 7 】

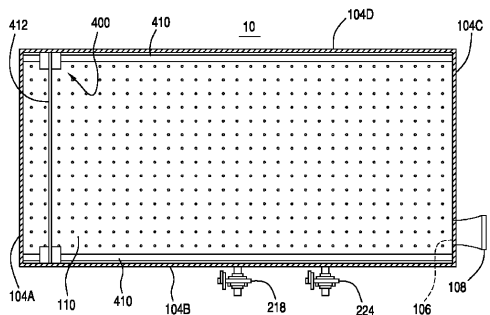


FIG. 7

【 図 8 】

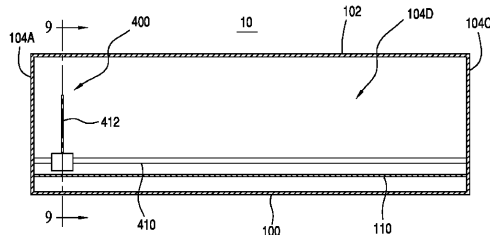


FIG. 8

【 図 5 】

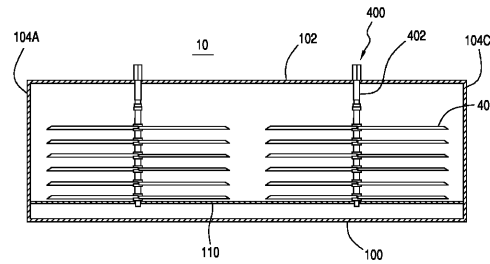


FIG. 5

【 図 6 】

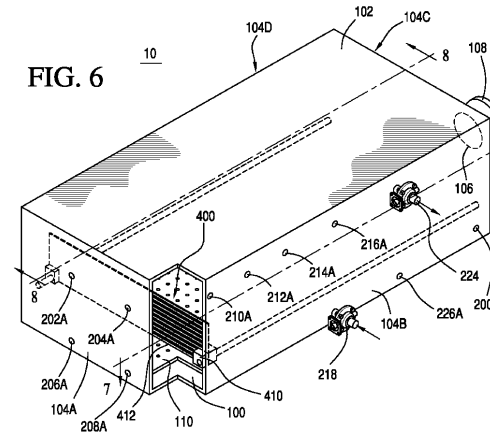


FIG. 6

【 図 9 】

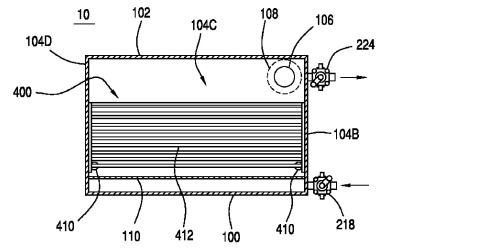


FIG. 9

【 図 10 】

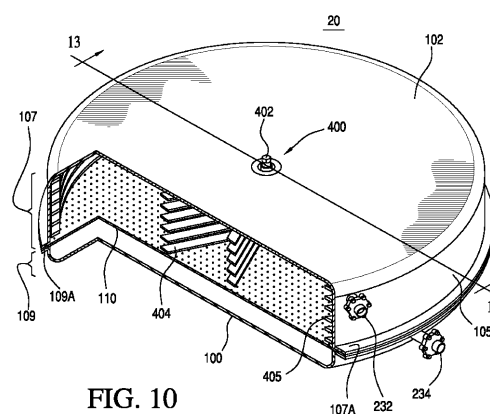


FIG. 10

【図 1 1】

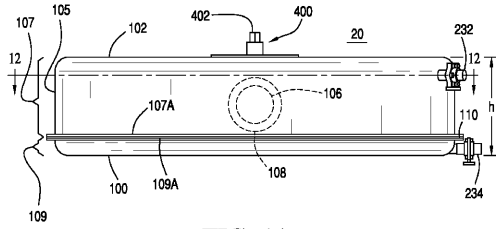


FIG. 11

【図 1 3】

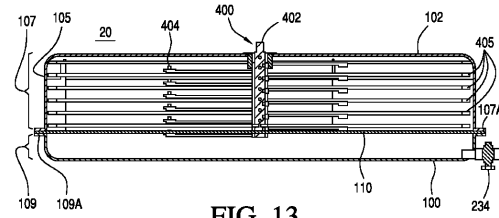


FIG. 13

【図 1 2】

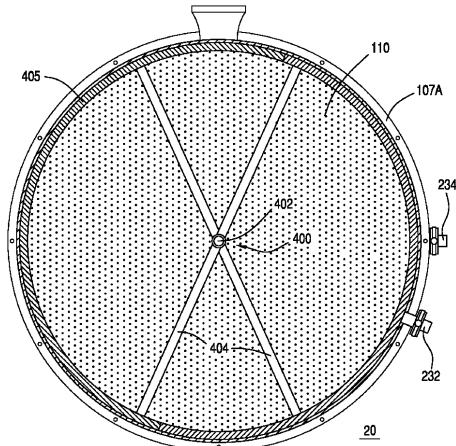


FIG. 12

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2013/044312
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C12M 1/16(2006.01)i, C12M 1/06(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12M 1/16; C12M 1/00; C12M 1/12; C12M 1/14; C12M 1/113; C12C 1/15; C12M 1/06 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: production-scale, solid state bioreactor, perforated plate member		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1794280 B1 (VERDERA OY) 03 December 2008 See claims 11 and 13-14; figure 1.	1-15
A	US 2010-0203626 A1 (HEJAZI, PARISA et al.) 12 August 2010 See paragraphs [0026]-[0028]; figure 1.	1-15
A	EP 2186876 A1 (BIORECYCLING GROUP B.V.) 19 May 2010 See paragraph [0018]; claim 1; figures 1-3.	1-15
A	US 6620614 B1 (LUTH, PETER et al.) 16 September 2003 See abstract; claim 1; figure 1.	1-15
A	US 7476534 B2 (WISMAR, PETER LUETH) 13 January 2009 See abstract; claim 1; figure 1.	1-15
A	WO 2010-032260 A1 (KULKARNI, SAMMER, SUDHIR) 25 March 2010 See p.9, lines 5-8; claim 1; figures 1-2.	1-15
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 February 2014 (24.02.2014)		Date of mailing of the international search report 24 February 2014 (24.02.2014)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140		Authorized officer HEO, Joo Hyung  Telephone No. +82-42-481-8150

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2013/044312

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1794280 B1	03/12/2008	AT 416249 T CA 2581363 A1 DE 602005011461 D1 DK 1794280 T3 EP 1794280 A1 ES 2318537 T3 FI 117012 B1 FI 20041253 A FI 20041253 A0 JP 05000517 B2 JP 2008-514195 A US 2008-0057576 A1 US 8030054 B2 WO 2006-035104 A1	15/12/2008 06/04/2006 15/01/2009 09/02/2009 13/06/2007 01/05/2009 15/05/2006 29/03/2006 28/09/2004 15/08/2012 08/05/2008 06/03/2008 04/10/2011 06/04/2006
US 2010-0203626 A1	12/08/2010	None	
EP 2186876 A1	19/05/2010	WO 2010-055093 A1	20/05/2010
US 6620614 B1	16/09/2003	AT 208810 T AU 1999-01199 A AU 749402 B2 BG 104887 A BG 64130 B1 BR 9910580 A BR 9910580 B1 CA 2329815 A1 CA 2329815 C CN 1212385 C CN 1305524 A CZ 20003988 A3 CZ 300539 B6 DE 19920020 A1 DK 1073708 T3 EP 1073708 A2 EP 1073708 B1 HU 0101547 A2 HU 0101547 A3 HU 225994 B1 ID 28122 A IL 139292 D0 JP 04180798 B2 JP 2002-513557 A NO 20005438 A NO 20005438 D0 NZ 507738 A PL 188683 B1 PL 344455 A1 RO 120977 B1	15/11/2001 23/11/1999 27/06/2002 29/06/2001 30/01/2004 02/10/2001 16/11/2010 11/11/1999 13/10/2009 27/07/2005 25/07/2001 11/04/2001 10/06/2009 04/11/1999 11/03/2002 07/02/2001 14/11/2001 28/08/2001 28/08/2003 28/02/2008 03/05/2001 25/11/2001 12/11/2008 14/05/2002 15/12/2000 27/10/2000 28/06/2002 31/03/2005 05/11/2001 30/10/2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2013/044312

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 7476534 B2	13/01/2009	RU 2235767 C2	10/09/2004
		TR 200003179 T2	21/03/2001
		UA 65616 C2	15/03/2001
		WO 99-57239 A2	11/11/1999
		WO 99-57239 A3	16/12/1999
US 7476534 B2	13/01/2009	AT 422210 T	15/02/2009
		AU 2005-261682 A1	10/02/2005
		AU 261682 B2	07/02/2008
		BR PI0409837 A	09/05/2006
		CA 2520721 A1	10/02/2005
		CN 100347283 C	07/11/2007
		CN 1780904 A	31/05/2006
		CO 5660305 A2	31/07/2006
		DE 10335522 A1	17/02/2005
		DE 502004008945 D1	19/03/2009
		DK 1502946 T3	08/06/2009
		EP 1502946 A1	02/02/2005
		EP 1502946 B1	04/02/2009
		JP 04663640 B2	06/04/2011
		JP 2007-500502 A	18/01/2007
		MX PA05011688 A	23/01/2006
		RU 2359026 C2	20/06/2009
		TR 200504027 T2	22/05/2006
		US 2005-0059141 A1	17/03/2005
		WO 2005-012478 A1	10/02/2005
WO 2010-032260 A1	25/03/2010	WO 2005-012478 A8	17/11/2005
		ZA 200508807 A	29/11/2006
		WO 2010-032260 A4	14/05/2010

フロントページの続き

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

(74)代理人 100087871

弁理士 福本 積

(74)代理人 100087413

弁理士 古賀 哲次

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100166165

弁理士 津田 英直

(72)発明者 クラウス アンデルセン

デンマーク国, デーコー - 3 5 2 0 ファールム, バストホルメン 3 6

(72)発明者 ラース コルショルム

アメリカ合衆国, バージニア 2 4 1 5 3, セーレム, ドーン マリー コート 1 9 0 3

(72)発明者 ファルザネ レザエイ

アメリカ合衆国, バージニア 2 4 1 5 3, セーレム, ストーン ミル ドライブ 2 1 6 2

(72)発明者 フェリシア チャン

アメリカ合衆国, バージニア 2 4 0 1 5, ロアノーク, ウィンザー アベニュー 2 0 2 4

(72)発明者 アンジー ピー . サードット

アメリカ合衆国, バージニア, 2 4 0 1 8, ロアノーク, オリビア プレイス 4 4 6 5

Fターム(参考) 4B029 AA03 BB02 BB06 CC02 CC07 EA09 EA12 EA14 EA20