

(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2015-500033

(P2015-500033A)

(43) 公表日 平成27年1月5日 (2015. 1. 5)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
C 1 2 M 1/12 (2006.01)		C 1 2 M 1/12		4 B 0 2 9
C 1 2 M 1/02 (2006.01)		C 1 2 M 1/02	A	
C 1 2 M 1/42 (2006.01)		C 1 2 M 1/42		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2014-546134 (P2014-546134)
 (86) (22) 出願日 平成24年12月7日 (2012. 12. 7)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年7月15日 (2014. 7. 15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/068513
 (87) 国際公開番号 W02013/086371
 (87) 国際公開日 平成25年6月13日 (2013. 6. 13)
 (31) 優先権主張番号 61/568, 872
 (32) 優先日 平成23年12月9日 (2011. 12. 9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 514085160
 パール テクノロジー ユーケイ リミテ
 ッド
 PALL TECHNOLOGY UK
 LIMITED
 英国 ビーオー6 4ビーキュー, ポーツ
 マス, サウサンプトン ロード, ハーバー
 ゲート ビジネス パーク 5
 5 Harbourgate Busin
 ess Park, Southampto
 n Road, Portsmouth, U
 nited Kingdom PO6 4
 BQ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 連続灌流用濾過装置

(57) 【要約】

【構成】本発明の一つの態様による液体を使用するバイオプロセッシング装置は、この液体を収容する少なくとも一部が可撓性を示す容器、および上記液体内を移動できるフィルターからなる。液体を撹拌する撹拌機を設けてもよく、この撹拌機はミキサーに接続することができる。ミキサーは回転軸線を中心にして回転してもよく、あるいは回転しなくてもよい。

【選択図】 図 1

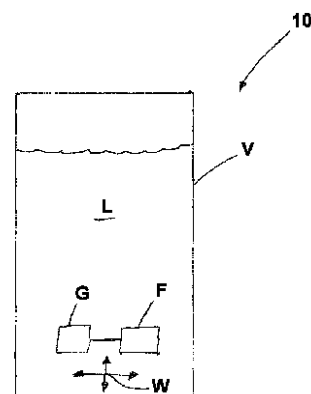


FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

液体を使用するバイオプロセッシング装置であって、
前記液体を収容する少なくとも部分的に可撓性を示す容器、および
前記液体内で制御された方法で移動するフィルターからなることを特徴とするバイオプロセッシング装置。

【請求項 2】

前記容器がプラスチックバッグからなる請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

さらに、前記液体を攪拌する攪拌機を有する請求項 1 または 2 に記載の装置。

10

【請求項 4】

前記フィルターを前記攪拌機の外面に直接装着した請求項 3 に記載の装置。

【請求項 5】

前記攪拌機が回転しない請求項 3 または 4 に記載の装置。

【請求項 6】

前記攪拌機が、前記容器に接続したスリーブ内に少なくとも部分的に延在する請求項 3 または 4 に記載の装置。

【請求項 7】

さらに、前記フィルターに液体を運び込むか、あるいは前記フィルターから液体を運び出す導管を有し、この導管が前記スリーブ内に少なくとも部分的に延在する請求項 6 に記載の装置。

20

【請求項 8】

前記攪拌機がパドルからなる請求項 3 または 4 に記載の装置。

【請求項 9】

前記パドルをピボット移動できるように取り付けした請求項 3 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 10】

前記攪拌機が所定の軸線を中心にして回転する請求項 3 に記載の装置。

【請求項 11】

さらに、前記容器および前記攪拌機に対応する回転可能なハブを有する請求項 10 に記載の装置。

30

【請求項 12】

さらに、前記容器および前記攪拌機に対応するベアリングを有する請求項 10 または 11 に記載の装置。

【請求項 13】

前記フィルターが前記攪拌機を実質的に取り囲む請求項 3 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 14】

前記フィルターが前記スリーブと一体化している請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の装置。

40

【請求項 15】

前記フィルターが、液体を通すが細胞は通さないメッシュからなる請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 16】

前記フィルターが、液体を通すが細胞は通さない膜からなる請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 17】

前記容器の内部区画室内にある前記液体を、細胞を実質的に含まない第 1 ゾーンおよび細胞を含む第 2 ゾーンに分割するように前記フィルターを構成した請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の装置。

50

【請求項 18】

さらに、前記第1ゾーンから液体を取り出す第1導管および前記第2ゾーンに液体を送り込む第2導管を有する請求項17に記載の装置。

【請求項 19】

さらに、前記フィルターに対応するポンプを有する請求項1～18のいずれか1項に記載の装置。

【請求項 20】

前記ポンプが前記容器から液体を前記フィルターに送り込む請求項19に記載の装置。

【請求項 21】

前記ポンプが前記容器から液体を前記フィルターに送り込む請求項19に記載の装置

10

【請求項 22】

さらに、ガスを前記液体に導入するスパージャーを有する請求項1～21のいずれか1項に記載の装置。

【請求項 23】

さらに、前記容器の内部区画室の外部にフィルターを有する請求項1～22のいずれか1項に記載の装置。

【請求項 24】

液体の処理を対象とする装置であって、
前記液体の、可撓性壁を有する容器、
前記液体を攪拌する攪拌機、および
前記液体を濾過する、前記攪拌機に取り付けられたフィルターからなることを特徴とする装置。

20

【請求項 25】

液体の処理を対象とする装置であって、
前記液体を収容する容器、
前記液体を攪拌する攪拌機、
前記容器内の前記攪拌機に接続して、前記液体内で前記攪拌機を移動させる起動装置、
および
前記液体を濾過する、前記攪拌機に取り付けられたフィルターからなることを特徴とする装置。

30

【請求項 26】

前記容器がバッグからなる請求項24または25に記載の装置。

【請求項 27】

前記攪拌機が、前記容器の区画室内に設けられたスリーブに対応する請求項24～26のいずれか1項に記載の装置。

【請求項 28】

さらに、前記フィルターに対応する導管を有し、この導管が前記スリーブ内に少なくとも部分的に位置する請求項24～27のいずれか1項に記載の装置。

【請求項 29】

前記攪拌機がパドルを有する請求項24～28のいずれか1項に記載の装置。

40

【請求項 30】

前記パドルを前記容器に対してピボット移動するように取り付けられた請求項29に記載の装置。

【請求項 31】

前記フィルターが、液体を通すが細胞は通さないメッシュからなる請求項24～30のいずれか1項に記載の装置。

【請求項 32】

前記フィルターが、液体を通すが細胞は通さない膜からなる請求項24～30のいずれか1項に記載の装置。

50

【請求項 33】

前記フィルターによって細胞を実質的に含まない前記液体の第1部分を、細胞を含む前記液体の第2部分から分離する請求項32に記載の装置。

【請求項 34】

さらに、前記第1部分から液体を取り出す導管および前記第2部分に液体を加える第2導管を有する請求項33に記載の装置。

【請求項 35】

さらに、前記フィルターに対応するポンプを有する請求項24～34のいずれか1項に記載の装置。

【請求項 36】

前記ポンプが前記容器から液体を前記フィルターに送り込む請求項35に記載の装置。

【請求項 37】

前記ポンプが液体を、前記フィルターを介して前記容器に送り込む請求項35に記載の装置。

【請求項 38】

さらに、ガスを前記容器の前記液体に導入するスパージャーを有する請求項24～37のいずれか1項に記載の装置。

【請求項 39】

液体処理に使用する装置であって、

少なくとも一つの可撓性壁を有する、前記液体を収容する容器、

前記液体を濾過する移動可能なフィルター、および

前記フィルターを前記液体内で移動させる起動装置からなることを特徴とする前記装置

。

【請求項 40】

前記容器が可撓性バッグからなり、さらにこのバッグを支持する剛性のある容れ物を有する請求項39に記載の装置。

【請求項 41】

さらに、前記モータを前記バッグよりも高い位置に支持する支持構造体を有する請求項39に記載の装置。

【請求項 42】

液体を対象とする容器に使用する濾過装置であって、

前記液体を濾過するフィルター、および

前記液体中を非線形経路にそって前記フィルターを移動させる起動装置からなることを特徴とする濾過装置。

【請求項 43】

さらに、前記フィルターを前記容器の床よりも高い位置に支持する支持体を有する請求項42に記載の装置。

【請求項 44】

前記起動装置が磁石からなり、さらに前記起動装置の前記磁石と磁気結合を形成する攪拌機を有する請求項42に記載の装置。

【請求項 45】

液体処理に使用する装置であって、少なくとも一つの羽根を有する少なくとも一部が磁気を示すミキサーからなり、このミキサーがさらに前記液体を濾過するフィルターを有することを特徴とする前記装置。

【請求項 46】

液体処理に使用する装置であって、前記液体を攪拌する羽根を有するミキサーからなり、この羽根が前記液体のフィルターを有することを特徴とする前記装置。

【請求項 47】

液体処理に使用する装置であって、前記液体を攪拌する少なくとも一つの羽根を有するシャフトからなり、このシャフトが前記液体を濾過するフィルターを有することを特徴と

10

20

30

40

50

する前記装置。

【請求項 48】

前記シャフトが可撓性スリーブからなる請求項 47 に記載の装置。

【請求項 49】

前記環状シャフトが剛性をもつ請求項 47 に記載の装置。

【請求項 50】

請求項 1 ~ 49 のいずれか 1 項の装置を有することを特徴とするバイオリアクター。

【請求項 51】

液体を取り扱う方法であって、

前記液体を収容する容器内の前記液体を濾過するフィルターを用意するステップ、そして

前記容器内のシャフトを、このシャフトが前記液体に接触することなく、前記フィルターに接続するステップからなることを特徴とする前記方法。

【請求項 52】

前記シャフトを接続するステップで、前記シャフトを前記容器内のスリーブに挿入する請求項 51 に記載の方法。

【請求項 53】

さらに、前記シャフトおよび前記フィルターを一体的に移動させるステップを有する請求項 52 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願に関する相互参照】

【0001】

本出願は、米国仮特許出願第 61/568,872 号の優先権を主張する出願であり、この仮特許出願の内容を援用する出願である。

【技術分野】

【0002】

本発明は全体として流体処理技術に関するもので、具体的には連続灌流(perfusion)用濾過装置に関する。

【背景技術】

【0003】

例えば、細胞の場合、酸素レベル、pHレベル、栄養素(糖分、微量栄養素など)レベル、および温度レベルを最適化した均質な培地(homogenous growth media)が必要である。これは、通常は殺菌条件下において、また通常は流体添加、流体除去、あるいは流体攪拌(fluid addition, removal, or agitation)の機能をもつ、培養された細胞および培地を収容するバイオリアクターと呼ばれる専用の容器において実現することができる。このような用途を対象として考えられる容器の実例は、米国出願公開公報第 2009/0130757、同 2010/0190963 および同 2010/0015696 に、そして USP 6,544,778、USP 6,494,613、USP 7,384,027 および USP 7,384,873 に記載があり、いずれも本願に援用するものである。

【0004】

細胞に触れずに培地を取り出し、次にフレッシュな培地を添加するなどしてバイオリアクターからの抽出を行うことが望ましい場合が多い。このプロセスは一般に“灌流(perfusion)”と呼ぶことができ、バイオプロセッシング時に連続的に生起し、細胞のフレッシュな培地との相互作用を確保し、かつフレッシュな培地の容易な供給を確保し、適正な成長条件の維持を確保するものである。静的なフィルターを使用して灌流を行い、容器から培地を抽出する場合、詰まり(clogging)を始めとするいくつかの問題が考えられる。この詰まりに関しては、細胞の通常は穏やかな性質の混合および増殖により望ましい結果が得られる限り、多くの場合における一つの懸念である。

【0005】

例えば非腐食性であって、一般には不活性のステンレス鋼からなる剛性タンクからなる

10

20

30

40

50

バイオリアクターの場合には、遠心分離式“回転”フィルターが使用されている。この形式のフィルターの場合、可撓性の側壁からなる従来からの使い捨て式バイオリアクター、例えば薄膜からなるバッグに使用することを対象として提案されたものではない。考えられる理由は、比較的重量があり、しかも急速回転するフィルターには信頼すべき支持体がないためであり、薄膜壁が、容器の漏れのない状態を維持した状態で発生するトルクを持続できないためであるか、もしくは効率を最大化するために勧められている高速回転速度から生じる孔の危険(chance of perforation)があるためである(この高い回転速度によってプロセス、特に微妙な細胞懸濁液に否定的な衝撃を与える応力(stresses)も発生する)。すなわち、使い捨て式バイオリアクターにおいて濾過を行う一つの方法は、容器の外部に濾過ユニットを設定することであるが、これは言うまでもなく不利である。

10

【0006】

従って、上記の問題だけでなく、現状では存在が確認されていない、あるいは知られていない他の問題を解決することが求められている。この解決策は実行が簡単でコストが低いことが好ましく、特にバイオリアクターにおいて連続灌流を行う既存の濾過装置よりも顕著な作用効果を示すものである。また、既存の技術に対応可能であるため、これに付随する制限にも拘わらず良好な結果が得られる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】米国出願公開公報第2009/0130757

20

【特許文献2】米国出願公開公報第2010/0190963

【特許文献3】米国出願公開公報第2010/0015696

【特許文献4】USP6,544,778

【特許文献5】USP6,494,613

【特許文献6】USP7,384,027

【特許文献7】USP7,384,873

【発明の概要】

【0008】

本発明の一態様は、液体を使用するバイオプロセッシング用装置に関する。この装置は液体を受け取る少なくとも一部が可撓性を示す容器、および液体内において制御された方法で移動するフィルターからなる。

30

【0009】

一実施態様では、容器はプラスチックバッグからなる。本実施例あるいはその他の実施態様において、装置はさらに液体を攪拌する攪拌機を有することができる。フィルターは、回転してもよく、あるいは回転しなくてもよい攪拌機の外面に直接装着してもよい。一実施態様では、攪拌機は、容器に接続したスリーブ内に少なくとも部分的に延在する。また、液体を運び入れる、あるいは運び出す導管を設けてもよく、この導管はスリーブ内に少なくとも部分的に延在する。

【0010】

一部の実施態様では、攪拌機はパドルからなる。このパドルは、ピボット動作できるように取り付けることができる。他の実施態様では、攪拌機は軸を中心にして回転する。回転可能なハブまたはベアリングを容器および攪拌機に対応して設けることができる。

40

【0011】

フィルターが攪拌機を実質的に取り囲む。また、フィルターはスリーブと一体化することも可能である。フィルターは、液体を通すが、細胞は通さないメッシュまたは膜で構成することができる。

【0012】

フィルターについては、容器の内部区画室にある液体を、本質的に細胞を含まない第1ゾーンと細胞を含む第2ゾーンとに分割するように設ける。第1ゾーンから液体を取り出す第1導管を設けるとともに、第2ゾーンに液体を供給する第2導管を設けることができ

50

る。

【0013】

さらに、本発明装置はフィルターに対応するポンプを備えることができる。このポンプによって、液体を容器からフィルターに送ってもよく、あるいは液体を容器からフィルターを介して送ってもよい。

【0014】

さらに、本発明装置は容器にガスを吹き込むスパージャー（噴霧器）を備えることができる。このスパージャーについては、容器に接続してもよく、あるいは攪拌機が存在する場合にはこれに接続してもよい。また、フィルターについては容器の内部区画室の外部に設けることも可能である。

10

【0015】

別な態様では、本発明は液体処理を対象とする装置に関する。この装置は、可撓性壁を有する液体用容器、液体を攪拌する攪拌機、および液体を濾過するフィルターからなる。フィルターは攪拌機に装着する。

【0016】

本発明のさらに別な態様では、本発明は液体処理を対象とする装置であって、液体を収容する容器、液体を攪拌する攪拌機、容器内の攪拌機に接続し、攪拌機を液体内で移動させる起動装置、および攪拌機に取り付けられ、液体を濾過するフィルターからなる装置に関する。

【0017】

20

上記の実施態様および他の実施態様のいずれにおいても、以下の特徴を備えることができる。容器をバッグで構成し、容器の区画室内に位置するスリーブに攪拌機に対応させることができる。さらに、本発明装置はフィルターに対応する導管を備え、この導管はスリーブ内に少なくとも部分的に延在する。攪拌機はパドルで構成することができ、容器に対してピボット動作できるように取り付けることができる。

【0018】

フィルターは、液体を通すが、細胞は通さないメッシュまたは膜で構成することができる。このフィルターによって、実質的に細胞を含まない液体の第1部分を、細胞を含む液体の第2部分から分離することができる。第1部分から液体を取り出す導管を設けるとともに、第2部分に液体を加える第2導管を設ける。

30

【0019】

また、フィルターにはポンプに対応させることができる。このポンプによって、液体を容器からフィルターに送ってもよく、あるいは液体を容器からフィルターを介して送ってもよい。容器にガスを吹き込むスパージャー（噴霧器）を設けることも可能である。

【0020】

本発明のさらに別な態様は、液体処理を対象とする装置に関する。本発明装置は、少なくとも一つの可撓性壁を有する、液体を収容する容器からなる。更に、液体を濾過する可動フィルターを設けることができ、またこのフィルターを液体中で移動させる起動装置を設けることも可能である。

【0021】

40

容器は可撓性バッグから構成することができ、さらにこのバッグを支持する剛性を示す容れ物を有する。支持構造体をバッグの上にモータを支持するために設けることも可能である。

【0022】

本発明のさらに別な態様は、液体の容器を使用対象とする濾過装置に関する。この濾過装置は、液体を濾過するフィルター、および液体全体にわたって非線形路(non-linear path)にそってフィルターを移動させる起動装置からなる。この装置は場合に応じて容器の床にそれよりも高い位置にフィルターを支持する支持体を備えることができる。起動装置は磁石を備えるとともに、本装置はさらに起動装置の磁石と磁気連結を形成する攪拌機を備えることができる。

50

【 0 0 2 3 】

本発明のさらに別な態様は、液体処理を使用対象とする装置に関し、この装置は少なくとも一つの攪拌羽根を備え、さらに液体を濾過するフィルターを有する少なくとも一部が磁気を帯びたミキサーからなる。

【 0 0 2 4 】

本発明のさらに別な態様は、液体処理を使用対象とする装置であって、液体を攪拌する攪拌羽根を備えたミキサーからなり、この攪拌羽根が液体のフィルターからなる装置に関する。

【 0 0 2 5 】

本発明のさらに別な態様は、液体処理を使用対象とする装置である。この装置は液体を攪拌する少なくとも一つの攪拌羽根を有し、液体を濾過するフィルターを有するシャフトからなる。このシャフトは可撓性スリーブから構成してもよく、あるいは剛性スリーブから構成してもよい。

【 0 0 2 6 】

バイオリアクターは上記特徴のいずれかを、あるいはすべてを備えるものである。

【 0 0 2 7 】

また、本発明は液体の取り扱い方法にも関する。この方法では、液体を収容した容器内の液体を濾過するフィルターを用意し、そして液体に接触することなくフィルターに接続するシャフトを容器に設ける。シャフトを設けるステップでは、このシャフトを容器内のスリーブに挿入する。本発明方法はさらにシャフトとフィルターとを一体に移動させるステップを有する。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 8 】

【 図 1 】 本発明の一つの上位概念を示す概略図である。

【 図 2 】 本発明の一つの考えられる実施態様を示す部分概略図であり、また部分斜視図である。

【 図 3 】 本発明で使用するミキサーを示す部分概略図であり、また部分斜視図である。

【 図 4 】 フィルターを備えたミキサーを示す一部を切り欠いた斜視図である。

【 図 5 】 一体的なフィルターを備えたスリーブを有するミキサーを示す一部を切り欠いた斜視図である。

【 図 6 】 図 5 のミキサーを示す一部を切り欠いた側面図である。

【 図 7 】 連続灌流(continuous perfusion)を行う一つの方法を示す概略図である。

【 図 8 】 本発明の考えられる他の実施態様を示す一部を切り欠いた側面図である。

【 図 9 】 本発明の考えられる他の実施態様を示す一部を切り欠いた側面図である。

【 図 10 】 本発明の考えられる他の実施態様を示す一部を切り欠いた側面図である。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 2 9 】

図 1 は、本発明の考えられる一つの上位概念を示す概略図である。(成長培地などの)液体処理を対象とするシステム 10 は、液体 L を収容する(細胞培養バイオリアクター、微生物発酵槽などであればよい)使い捨て式容器 V を有する。この容器 V は、液体を攪拌する攪拌機 G および液体を濾過するフィルター F を有する。例えば攪拌機 G に接続されることによって、フィルター F は容器 V 内で制御された方法で移動可能である。従って、一方が(例えば上下方向/水平方向矢印 W に対応する)任意の方向に移動すると、必然的に他方も移動し、液体を攪拌する攪拌機 G が動作する結果、フィルター F が液体を濾過する機能を発揮する。

【 0 0 3 0 】

図 2 は、液体、特に細胞が懸濁している液体を処理する一つの考えられるシステム 100 を詳細に示す図である。本システム 100 は使い捨て式容器 101 を有する。この容器としては剛性をもつプラスチックタンクであればよいが、一回使用の使い捨て式バッグが好ましく、この場合剛性をもつ外側支持容器物にバッグを設けるのが最適である(図 8 参

10

20

30

40

50

照)。なお、容器 101 としては半剛性(semi-rigid)を示すバッグでもよい。即ち、側壁などの可撓性壁(flexible wall)、および底壁または床壁などの剛性をもつ壁を有するバッグも使用可能である。図示の容器 101 は全体として円筒形を取っているが、平行四辺形などの各種形態を取ることが可能であり、形態に制限はない。

【0031】

図示の実施態様の場合、容器 101 は上壁(top wall) 104 を有し、この壁には入り口 160 およびアクセス口 180、185 を形成する。容器 101 の底壁(bottom wall) 103 は出口、即ち排液口(outlet or drain) 170 を有する。なお、この排液口は例えば液体の膨張または酸素化(inflation or oxygenation)を目的として、(空気や酸素などの)ガスを容器 101 に供給するためにも使用することができる。さらに、容器 101 には、例えば上壁 104 にそって容器 101 に接合したシール化スリーブ 140 を設けることができる。

10

【0032】

上記システム 100 は、さらに、容器 101 内に液体が収容されている場合この液体を攪拌する攪拌機を有する。一つの実施態様では、攪拌機としては、容器 101 の区画室内にミキサー 120 を設け、例えばその混合パドル 110 をシール化スリーブ 140 内に挿入すればよい。この混合パドル 110 は中空式のシャフトであればよいシャフト 130 に接合する。中間伝達シャフト 30 がガイド 15 を介して延在し、一端において中空シャフト 130 に(挿入などによって)係合する。他端にシャフトを動作するモータ 99 を設置する。なお、このモータは回転出力シャフト 11 を備えている。

20

【0033】

図示の具体的な構成を詳しく説明すると、補強連結ガイド 105 がシャフト 30 を回転動作させる開口を形成する。シャフト 30 は、半径方向にオフセットした継ぎ手 12 に連結し、この継ぎ手 12 は上部リンク 12A および下部リンク 12B を有し、これらが、図示のように容器 101 より高い位置にあるモータ 99 の出力シャフト 11 に係合する。リンク 12A - 12B にはベアリングまたはその他の回転可能な支持手段を設け、容器 101 の中心垂直軸線に対して角度ノンゼロ(non-zero)でほぼ円形の駆動経路で駆動されているにもかかわらず、シャフト 30、130 が自己の軸線を中心にして回転しないように構成することができる(つまり、シャフト 30、130 は回転しない)。このため、モータ 99 の運動エネルギーが、シャフト 30、130 が連続的に回転しなくても、パドル 110 に伝わる。このようなシャフト 30、130 の軸方向回転のない動作のため、容器 101 に(溶接などによって)シールされたスリーブ 140 が擦れ、あるいは裂けることがなく、あるいはパドル 110 を拘束することはない。

30

【0034】

モータ 99 は支持体 8 によって支持することができ、延長部 9 がピボットガイド 15 を支持する。望む場合には、このようなピボットガイド 15 は、2つのオフセットリンク 12A、12B があるため省略してもよい。支持体 8 がさらに容器 101 に係合し、モータ 99、伝達シャフト 30 およびスリーブ 140 間の全体の対応関係を確保することが好ましい。

【0035】

図 3 は、容器 101 内の 360°動作範囲の各位置におけるシール化スリーブ 140 および混合パドル 110 を示す図である。混合パドル 110 は、容器 101 の底面 103 または基底面に対して平行な面内で大きな閉じた曲線(例えばほぼ円形の)軌跡 113 を描いて移動する。同時に、伝達シャフト 30 の上端が、同じような平行面内ではあるが、ピボットガイド 15 より高い位置で小さな閉じた曲線(例えばほぼ円形)軌跡 13 を描いて移動する。パドル 110 のこのような移動は、シャフト 30 の長手軸線を中心とする連続回転を伴わないで生じる。オフセット継ぎ手 12 の場合ロッド 30 を回転させないベアリングを備えるのが好ましいが、シャフト 30 からピボットガイド 15 の上方に突出する反回転ロッド 31 が平行なガイドバー 17 間に保持されるため、シャフト 30 がその長手方向軸線の周りで回転することは絶対にない。パドル 110 の移動直径はオフセット継ぎ手

40

50

１２の幅、伝達シャフト３０および中空シャフト１３０の長さ、およびシャフト３０、１３０に対するピボットガイド１５の位置を調節することによって修正することができる。

【００３６】

図２に戻ると、本発明の一つの態様では、フィルター２００をシステム１００に対応して設けることができる。このフィルター２００は容器１０１内に設けることができ、例えばモータ９９または類似の起動装置の動作などによって、攪拌機（例えばミキサー１２０）と一体的に移動できるように構成することができる。例えば、図２に示すように、フィルター２００はスリーブ１４０に直接接続する支持体２０２を有することができる。この支持体２０２は、容器１０１内の液体がフィルター２００で濾過されるようにメッシュの細かい基材などのフィルター媒体２０４を保持する。このためには、導管２０６をフィルター２００に接続すればよく、フィルター２００には、媒体２０４がいったん通過すると、液体を一時的に保持する区画室を形成する裏張り（図示省略）を設けることができる。導管２０６は、例えばスリーブ１３０内をこれにそって通過することによって、あるいは代わりにポート１８０、１８５、場合によっては排液口１７０に直接接続することによって容器１０１の外部にある点まで延長する。いずれの場合にも、（好ましくは容器１０１の外部において）導管２０６に対応してポンプを設け、流体を（以下に説明するように、いずれか方向に）この導管に流すことができる。

【００３７】

いずれの場合も、図示の実施態様ではシャフト３０、１３０のピボット作用などによって攪拌機を移動させると、フィルター２００が容器１０１の内部で制御された方法で移動する。この移動は所定の経路に沿って生じる移動であり、フィルター２００全体がそのまま上記経路にそって移動し、その軸線の周りで回転することはない。換言すれば、フィルター２００は攪拌機（例えばスリーブ１４０を有するミキサー）に対して静止状態になっているが、両者は容器１０１に対して接続された状態で、あるいは縦に並んだ状態で一体に移動する。なお、シャフト３０の位置を制御するなどによって攪拌機を選択的に移動させると、フィルター２００の容器１０１内の相対的な位置を選択的に制御することができる。例えば、容器内の特定のゾーンまたは位置において任意の時点で濾過を行うことができる。

【００３８】

また、容易に理解できるように、この構成はフィルター２００で濾過した液体を（静的なフィルターの場合のように）容器１０１内の単独の静的な位置以外から確実に取り出すことができるだけでなく、フィルター媒体２０４の詰まりを未然に防止することができる。換言すれば、攪拌機の移動時フィルター２００には液体が連続的に通過するため、フィルター媒体２０４の孔または開口が詰まることがなく、従って殺菌状態を破ってフィルター２００を調節、あるいはクリーン化する必要もない。フィルター２００が移動経路にそって比較的穏やかに移動するため、比較的高速な回転は必要なく、回転フィルターの効率を最大化でき、液体中だけでなく、システム１００の動作部においても応力が付随して生じることはない。全体として、システム１００の濾過装置を改良することができ、連続灌流を容易かつ比較的成本の低い方法で実施できる（従って使い捨て式装置に特に好適になる）。

【００３９】

理解できるように、フィルター２００は攪拌機と一体で移動する状態において異なる方法で設けることができる。例えばパドル１１０をスリーブと組み合わせてもよい。例えば図４に示すように、フィルター２００は導管２０６の端部に直接設けてもよく、あるいはその内部に設けてもよい。例えば、フィルター２００はメッシュのインサート２０８として、あるいは場合によってはキャップ（図示省略）として設ければよい。液体にガスを導入するためにスパージャー２１０などの装置を設けてもよく、この装置は静的な装置でもよく、あるいは図４に示すように、攪拌機に連結にしてもよい（例えばスリーブ１４０に接続してもよい）。

【００４０】

10

20

30

40

50

同様に、図 5 および図 6 に示すように、フィルター 200 はスリーブ 140 の一体的部分としてもよい。図示の実施例では、フィルター媒体 204 は、例えばパドル 110 を有する部分にそってスリーブ 140 の外面に直接接続している（なお、フィルター媒体 204 は任意の個所に設けることができる）。このためには、接着剤または溶接などによって支持体 202 をスリーブ 140 に直接接続する。導管 206 は、一端にスリーブ 140 の材質と界面を形成する周囲フランジ 216 を有し、そして他端にバンプ（とげ状突起）218 を有する取り付け体 214 が形成する開口 212 を介して液体を受け取ることができる。この構成は液密（fluid-tight）であるため、望む場合には、殺菌状態を維持できる。

【0041】

上述したように、ポンプを使用して容器 101 からフィルター 200 を介して液体を取り出すことができるが、流れを定期的にかつ一時的に逆流させてフィルター媒体 204 をクリーン化することも可能である。なお、逆流が、フィルター 200 の露出面に蓄積した残渣物がある場合これの位置を変え、排出することができるため、最適な濾過の確保に役立つ。

【0042】

濾過装置を備えたシステムの別な実施態様を図 7 に示す。攪拌機は、既に概略を示したように、パドル（図示省略）を有するミキサーとスリーブ 140 とを組み合わせたものからなる。フィルター 200 はスリーブ 140 の中間部分にそって延在し、本質的に端部が開放したバスケットを形成し、このバスケットの閉じた下部境界は、例えば細かい（例えば $< 100 \mu$ ）メッシュ材などのフィルター媒体 204 によって構成される。従って、フィルター媒体 204 は、細胞などの過大は粒子を含まない液体媒体が流入する内側ゾーン A と液体媒体および細胞を含む外側ゾーン B の 2 つのゾーンを形成する。図から理解できるように、媒体が、フィルター媒体 (filter medium) 204 を通過できない細胞やその他の粒子を含まないゾーン A から抽出され、そして新たな液体媒体がゾーン B に導入できるように灌流構成を構成することができる。従って、攪拌機によって生じる循環によって液体がゾーン間を連続的に移動し、均一性が強くなる。

【0043】

図 8 および図 9 に、所定の軸線を中心にして回転する攪拌機を備えた別な実施態様を示す。図 8 では、フィルター 200 は一つかそれ以上の羽根 E をもつ回転可能なシャフト S に接続している。フィルター 200 はシャフト S の端部に設けることができ、容器 101 から液体を取り出す導管 206 としても作用する。なお、図示の容器 101 は、シャフト S / 導管 206 の組み合わせ体を受け取るベアリング B に係合するヘッドプレートをもつ、剛性のあるタンクである。換言すると、シャフト S は液体をフィルター 200 に、あるいはフィルター 200 から伝達する導管 206 として作用する経路を有する。

【0044】

図 9 には、羽根 E をもち、外部モータ 99 によって回転するシャフト S を示す。このシャフト S はハブ H によって回転可能に支持されるだけでなく、フィルター 200 を支持するものである。このフィルター 200 は（同様にメッシュなどの）フィルター媒体 204 および対応する支持体 202 を有する。導管 206 は液体を伝達する開口 P とフィルター 200 の内部区画室との間に延在し、フィルター 200 には接続しない。培地液体は入り口 160 から供給することができ、排液口 170 を対応して設けることができる。容器 101 には使い捨て式容器を使用することができ、例えば剛性のある容器 C 内に支持した可撓性バッグを使用することができる。

【0045】

図 10 は、ミキサー 120 を備えたさらに別な実施態様を示す図である。このミキサー 120 は、フィルター 200 をもつ可撓性スリーブ 140 で構成することができる。回転可能なシャフト 130 の代わりに、スリーブ 140 内に磁石 300 を設けることができ、この場合（磁石を移動させるモータからなる装置などの）外部起動装置 302 を使用して、磁気結合を形成し、（流動床または固定床 D に対応する）細胞に隣接する連続経路にそ

10

20

30

40

50

って容器 101 内においてフィルター 200 を移動させる。導管 206 はフィルター 200 からヘッドプレートまで延在する。図示のように、フィルター 200 は、ミキサーに対応する羽根を形成する位置に設けることができ、図示のように、2つのフィルターには一つのミキサーを設けることができる。

【0046】

いくつかの本発明の原理を開示するいくつかの実施態様に関する以上の説明は、例示の説明を目的とするもので、以上の実施態様は徹底的な(exhaustive)ものではなく、また本発明を開示してきた正確な形態に制限するものではなく、即ち開示してきた実施態様の各構成成分の任意の組み合わせも包含するものである。また、容器という文脈において使用してきた“可撓性”は、容器の構造を示すものである。即ち、補助的な支持体がない場合、液体が容器に入っている場合に所定の形状を保持する“剛性のある(rigid)”部分とは対照的に、容器に収容されている液体の形状に即応することができることを意味する。以上の教示から各種の修正/変更が可能である。例えば、回転はしないが、単独で垂直方向に移動する攪拌機を、図示の攪拌機に代えて使用することは可能である。殺菌条件が望ましい場合にはいずれも、(フィルターを備える場合もある)適当なコネクタを容器 101 の内部の外部にある(external to the interior)導管 206 に設けることができる。フィルター媒体としてメッシュに言及したが、膜、多孔性の薄膜(例えば T Y V E K など)等の他のフィルター媒体も使用可能である。また、フィルター媒体は使い捨て式媒体でよい。紙やプラスチックなどのコストの低い材質から構成することができる。あるいは、金属も使用可能であり、再使用する場合には殺菌処理すればよい。以上の実施態様は、本発明の原理およびその実際上の用途のベストな例示を与えるために選択したもので、これによって当業者ならば本発明を各種の実施態様で、しかも具体的な対象用途に応じて修正を加えた状態で本発明を利用できるはずである。このような修正/変更はいずれも、本発明の公正で法律に適う公平な範囲に従って本発明を解釈する限りにおいて本発明の範囲内にある。

【符号の説明】

【0047】

10、100：システム

L：液体

V、101：使い捨て式容器

G：攪拌機

F、200：フィルター

B：ベアリング

C：容れ物

S、30、130：シャフト

E：羽根

H：ハブ

110：パドル

120：ミキサー

140：スリーブ

204：フィルター媒体

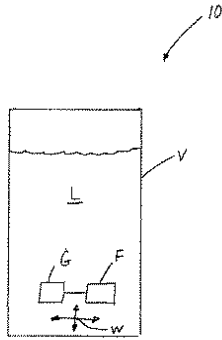
10

20

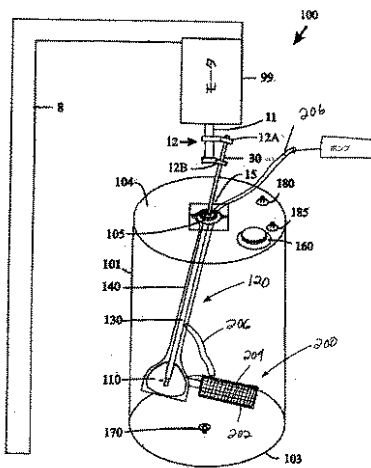
30

40

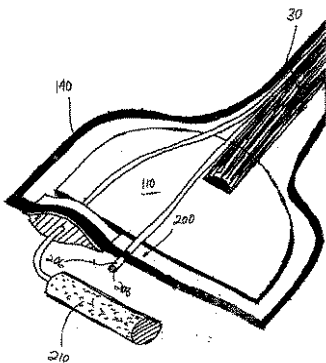
【図 1】



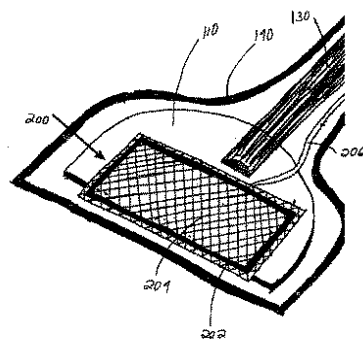
【図 2】



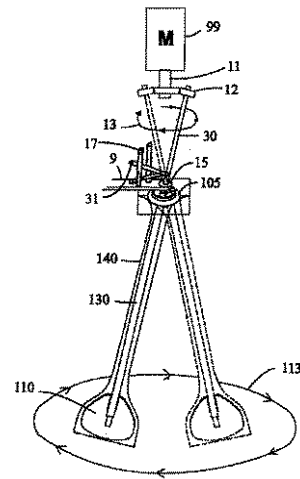
【図 4】



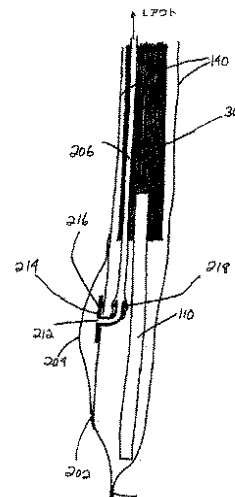
【図 5】



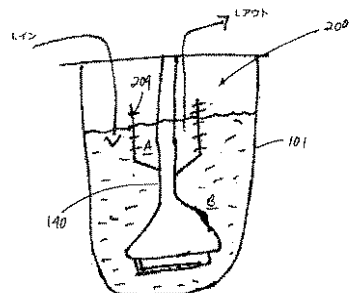
【図 3】



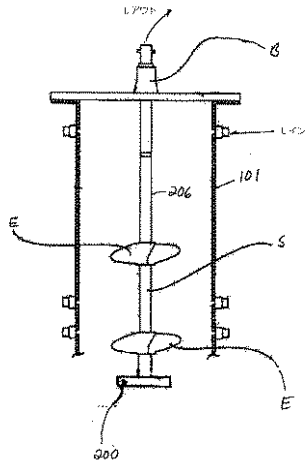
【図 6】



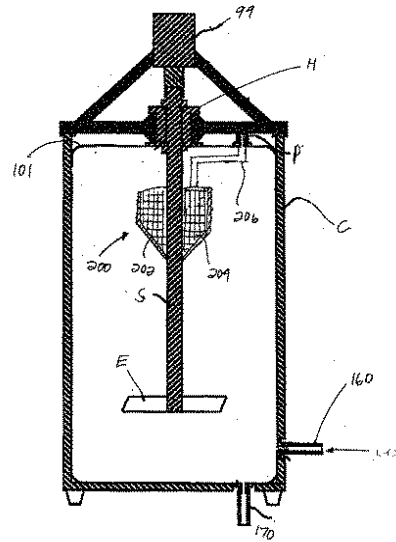
【図 7】



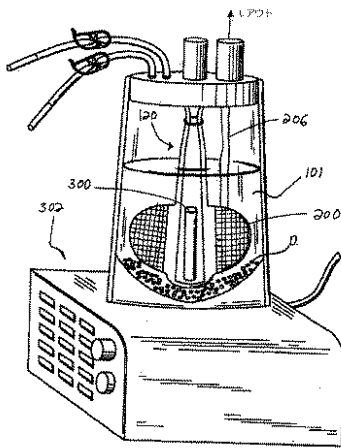
【図 8】



【図 9】



【図 10】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/68513

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - C12M 1/02 (2013.01)

USPC - 435/383

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)

IPC(8): C12M 1/02 (2013.01)

USPC: 435/383

Documentation searched other than minimum: documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 435/289, 1,291.5, 294.1, 304.1, 383; 366/244, 245, 279, 343; IPC(8): C12M 1/02 (2013.01) (Keyword limited; terms below)Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PatBase, Google Patents, Google Scholar, Google, PubWEST(PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB) Search terms used: Bioprocess*, flexible, filter, filtrat*, bioreactor, bio-reactor, agitator, impeller, blade, sleeve, shaft, method, spin, stirred, tank, reactor, continuous, perfusion, disposable, movable, motive, motor, bag

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X -- Y	US 2009/0035856 A1 (GALLIHER et al.) 05 February 2009 (05.02.2009), entire document, especially Fig 3, 4A, 5; para [0080], [0089], [0116], [0121]-[0125], [0127], [0131], [0132], [0161], [0168]-[0171], [0075]-[0078], [0093]	1, 2, 3/(1,2), 4/(1,2), 10/(1,2), 11/(1,2), 24, 25, 26/(24,25), 39-40, 42-46 41, 47-49
X	US 4,184,916 A (TOLBERT et al.) 22 January 1980 (22.01.1980), entire document, especially Fig 1, 3; col 2, in 48 to col 3, in 18; col 4, in 10-12; col 5, in 61 to col 6, in 31	51-53
Y	US 2010/0015696 A1 (CLAES et al.) 21 January 2010 (21.01.2010), entire document, especially Fig 2A, 13A, 16, 18B; para [0088], [0091], [0094], [0101], [0129], [0137]	41, 47-49
A	US 4,596,779 A (ONO) 24 June 1986 (24.06.1986), entire document	1, 2, 3/(1,2), 4/(1,2), 10/(1,2), 11/(1,2), 24, 25, 26/(24,25), 39-49, 51-53
A	US 2003/0008389 A1 (CARLL) 09 January 2003 (09.01.2003), entire document	1, 2, 3/(1,2), 4/(1,2), 10/(1,2), 11/(1,2), 24, 25, 26/(24,25), 39-49, 51-53
A	US 7,875,448 B2 (FUREY) 25 January 2011 (25.01.2011), entire document	1, 2, 3/(1,2), 4/(1,2), 10/(1,2), 11/(1,2), 24, 25, 26/(24,25), 39-49, 51-53

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* 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

02 February 2013 (02.02.2013)

Date of mailing of the international search report

01 MAR 2013

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT DSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 12/68513

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 5-9, 12-23, 27-38 and 50
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

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,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,KM,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

(71)出願人 514144043

ポール アルテリス ビーブイビーエイ

P a l l A r t e l i s B V B A

ベルギー ビー - 1 1 2 0 ブリュッセル,ルー デ ランスビーク 3 1 0

R u e d e R a n s b e e k 3 1 0 , B - 1 1 2 0 B r u s s e l s B e l g i u m

(74)代理人 100079980

弁理士 飯田 伸行

(74)代理人 100167139

弁理士 飯田 和彦

(72)発明者 カスティロ ゴンザレス, ホセ, アントニオ

ベルギー ビー - 1 0 0 0 ブリュッセル,ルー デ ラ ピュアンデリ 1 8 ビー 3 . 1

(72)発明者 ペセ, ビシュワズ

アメリカ合衆国 ミネソタ州 5 5 3 7 9 , シャコピー, フィリップ ウェイ 1 6 6 8

Fターム(参考) 4B029 AA01 AA08 AA11 AA27 BB01 CC01 DB01 DG10 GA02 GB04

GB09