

(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2020-523030

(P2020-523030A)

(43) 公表日 令和2年8月6日(2020. 8. 6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02	3 C 2 2 3
G 0 5 B 23/02 (2006.01)	G 0 5 B 23/02	4 B 0 2 9
C 1 2 M 1/34 (2006.01)	C 1 2 M 1/34	A 4 B 0 6 3

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁)

(21) 出願番号	特願2019-569403 (P2019-569403)	(71) 出願人	597064713
(86) (22) 出願日	平成30年6月18日 (2018. 6. 18)		ジーイー・ヘルスケア・バイオサイエンス
(85) 翻訳文提出日	令和2年2月6日 (2020. 2. 6)		・アクチボラダ
(86) 国際出願番号	PCT/IN2018/050398		スウェーデン国エスエー 7 5 1 8 4
(87) 国際公開番号	W02018/229802		ウブサラ ビヨルクガタン 3 0
(87) 国際公開日	平成30年12月20日 (2018. 12. 20)	(74) 代理人	100188558
(31) 優先権主張番号	201741021125		弁理士 飯田 雅人
(32) 優先日	平成29年6月16日 (2017. 6. 16)	(74) 代理人	100154922
(33) 優先権主張国・地域又は機関	インド (IN)		弁理士 崔 允辰
		(74) 代理人	100207158
			弁理士 田中 研二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 バイオリアクタにおいてのプロセスのアウトカムを予測するための、および、そのプロセスのモデリングのための方法

(57) 【要約】

本発明は、バイオリアクタにおいての試料を製造するために使用されるプロセスのアウトカムを予測するための方法であって、プロセスはカテゴリに属する、方法に関係する。方法は、プロセスモデルを、カテゴリに基づいて選択するステップ(51)と、試料を製造するための過去のプロセスランに関係付けられる来歴的に重要なデータにアクセスするステップ(53)と、プロセスの現在のプロセスランから取得される(54)現在のデータにアクセスするステップ(53)とを含む。選択されるプロセスモデルに基づく、取得される現在のデータは、プロセス戦略データ、バイオリアクタ機器データ、オンラインセンサからのデータ、および/または、オフラインセンサからのデータを含む。方法は、試料を製造するための現在のプロセスランの、少なくとも1つの選択されるパラメータのアウトカムを、アクセスされる来歴的に重要なデータおよび現在のデータに基づいて予測するステップ(62)をさらに含む。本発明は、さらには、プロセスをモデリングするための方法、および、プロセスを制御するための制御システム(10)に関係する。

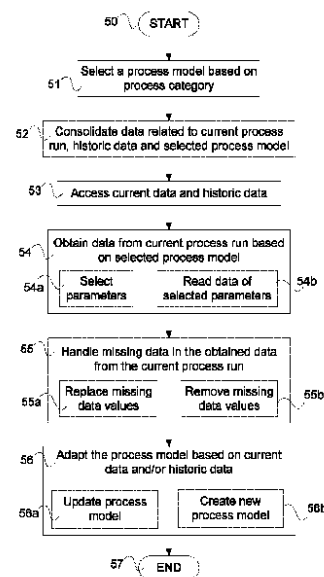


Fig. 5

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

バイオリアクタにおいての試料を製造するために使用されるプロセスのアウトカムを予測するための方法であって、前記プロセスはカテゴリに属し、前記方法は、

プロセスモデルを、前記カテゴリに基づいて選択するステップ(51)と、

前記試料を製造するための過去のプロセスランに関係付けられる来歴的に重要なデータにアクセスするステップ(53)と、

前記プロセスの現在のプロセスランから取得される(54)現在のデータにアクセスするステップ(53)であって、前記選択されるプロセスモデルに基づく、前記取得される現在のデータは、プロセス戦略データ、バイオリアクタ機器データ、オンラインセンサからのデータ、および/または、オフラインセンサからのデータを含む、アクセスするステップ(53)と、

前記試料を製造するための前記現在のプロセスランの、少なくとも1つの選択されるパラメータのアウトカムを、前記アクセスされる来歴的に重要なデータおよび現在のデータに基づいて予測するステップ(62)とを含む、方法。

【請求項 2】

前記方法は、データベースにおいて、来歴的に重要なデータ、現在のデータ、および、前記プロセスモデルに関係付けられるデータを整理統合するステップ(52)をさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

現在のデータを取得するステップは、

パラメータを、使用されるベースモデルに基づいて選択するステップ(54a)と、

選択されるパラメータのデータを読み出すステップ(54b)と

をさらに含む、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

前記方法は、前記現在のプロセスランから取得される前記現在のデータにおいての欠損データの対処するステップ(55)をさらに含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

欠損データの対処するステップは、

欠損データ値を、インピュテーションされる値によって置換するステップ(55a)、または、

欠損データ値を伴うデータを除去するステップ(55b)

をさらに含む、請求項4に記載の方法。

【請求項 6】

前記方法は、前記プロセスモデルを、前記現在のデータに基づいてリアルタイムで適応させるステップ(61)をさらに含む、請求項1から5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記プロセスモデルを適応させる前記ステップは、前記プロセスモデルを、前記現在のプロセスランからのデータに基づいて更新するステップをさらに含む、請求項6に記載の方法。

【請求項 8】

前記方法は、前記更新されるプロセスモデルを、前記現在のプロセスランからの前記アウトカムを予測するときに適用するステップ(61a)をさらに含む、請求項7に記載の方法。

【請求項 9】

前記方法は、前記更新されるプロセスモデルを、将来のプロセスランにおいて前記アウトカムを予測するときに適用するステップ(61b)をさらに含む、請求項7または8に記載の方法。

【請求項 10】

前記現在のプロセスランにおいて使用される前記プロセスは、新しいカテゴリに属すると決定され、前記プロセスランを適応させるステップは、

前記プロセスを前記新しいカテゴリに割り当てるステップと、

前記プロセスモデルを新しいプロセスモデルとして記憶するステップと

をさらに含む、請求項6に記載の方法。

【請求項 1 1】

少なくとも1つの選択されるパラメータの前記アウトカムを予測する前記ステップは、

前記少なくとも1つのパラメータの予想を予測するステップ(63)、ならびに/または

、

異常の予想を予測するステップ(64)、ならびに/または、

前記現在のプロセスランに対する改善される条件を取得するためのアクションを決定(65)および推奨するステップ

をさらに含む、請求項1から10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2】

少なくとも1つのプロセッサ上で実行されるときに、前記少なくとも1つのプロセッサに、請求項1から11のいずれか一項に記載の方法を履行させる、命令を含む、バイオリアクタにおいての試料を製造するための現在のプロセスランのアウトカムを予測するためのコンピュータプログラム。

【請求項 1 3】

請求項12に記載の、バイオリアクタにおいての試料を製造するための現在のプロセスランのアウトカムを予測するコンピュータプログラムを担持するコンピュータ可読記憶媒体。

【請求項 1 4】

バイオリアクタにおいての試料を製造するために使用されるプロセスのモデリングのための方法であって、前記プロセスはカテゴリに属し、前記方法は、

プロセスモデルを、前記カテゴリに基づいて選択するステップ(51)と、

前記試料を製造するための過去のプロセスランに関係付けられる来歴的に重要なデータにアクセスするステップ(53)と、

前記プロセスの現在のプロセスランから取得される(54)現在のデータにアクセスするステップ(53)であって、前記選択されるプロセスモデルに基づく、前記現在のデータは、プロセス戦略データ、バイオリアクタ機器データ、オンラインセンサからのデータ、および/または、オフラインセンサからのデータを含む、アクセスするステップ(53)と、

前記試料を製造するための前記現在のプロセスランの、少なくとも1つのパラメータを監視し(56)、前記プロセスモデルを、前記現在のプロセスランが完了されるときに、来歴的に重要なデータ、および、前記監視される少なくとも1つのパラメータに基づいて更新するステップと

を含む、方法。

【請求項 1 5】

前記方法は、データベースにおいて、来歴的に重要なデータ、現在のデータ、および、前記プロセスモデルに関係付けられるデータを整理統合するステップ(52)をさらに含む、請求項14に記載の方法。

【請求項 1 6】

現在のデータを取得するステップは、

パラメータを、使用されるベースモデルに基づいて選択するステップ(54a)と、

選択されるパラメータのデータを読み出すステップ(54b)と

をさらに含む、請求項14または15に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記方法は、前記現在のプロセスランから取得される前記現在のデータにおいての欠損データの対処するステップ(55)をさらに含む、請求項14から16のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

欠損データの対処するステップは、

欠損データ値を、インプテーションされる値によって置換するステップ(55a)、
または、

欠損データ値を伴うデータを除去するステップ(55b)

をさらに含む、請求項17に記載の方法。

【請求項 19】

前記プロセスモデルを適応させるステップは、前記カテゴリに対する前記プロセスモデルを更新するステップ(56a)をさらに含む、請求項14から18のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 20】

前記現在のプロセスランにおいて使用される前記プロセスは、新しいカテゴリに属すると決定され、前記プロセスモデルを適応させる前記ステップは、

前記プロセスを前記新しいカテゴリに割り当てるステップと、

前記プロセスモデルを新しいプロセスモデルとして記憶するステップと

により、新しいプロセスモデルを創出するステップ(56b)をさらに含む、請求項14から19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

少なくとも1つのプロセッサ上で実行されるときに、前記少なくとも1つのプロセッサに、請求項14から20のいずれか一項に記載の方法を履行させる、命令を含む、バイオリアクタにおいての試料を製造するために使用されるプロセスのモデリングのためのコンピュータプログラム。

20

【請求項 22】

請求項21に記載の、バイオリアクタにおいての試料を製造するために使用されるプロセスのモデリングのためのコンピュータプログラムを担持するコンピュータ可読記憶媒体。

【請求項 23】

バイオリアクタ(11)においての試料を製造するために使用されるプロセスを制御するための制御システム(10)であって、前記プロセスはカテゴリに属し、前記制御システム(10)は、前記プロセスをモデリングするように構成され、

プロセスモデルを、前記カテゴリに基づいて選択することと、

30

前記試料を製造するための過去のプロセスランに関係付けられる歴史的に重要なデータにアクセスすることと、

前記プロセスの現在のプロセスランから取得される現在のデータにアクセスすることであって、前記選択されるプロセスモデルに基づく、前記取得されるデータは、プロセス戦略データ、バイオリアクタ機器データ、オンラインセンサからのデータ、および/または、オフラインセンサからのデータを含む、アクセスすることと、

前記試料を製造するための前記現在のプロセスランの、少なくとも1つの選択されるパラメータのアウトカムを予測することと、

バイオリアクタにおいての前記試料を製造するために使用される前記プロセスを、前記現在のプロセスランの、前記少なくとも1つの選択されるパラメータの前記予測されるアウトカムに基づいて制御することと

40

を行うようにさらに構成される、制御システム(10)。

【請求項 24】

前記試料は、前記試料を精製するように構成される分離システム(41)内へと導入され、前記制御システム(10)は、前記分離システム(41)からのデータ(43)にアクセスするように、および、前記予測を、前記分離システムからの前記データに基づいて改善するようにさらに構成される、請求項23に記載の制御システム。

【請求項 25】

前記制御システムは、歴史的に重要なデータ、現在のデータ、および、前記プロセスモデルに関係付けられるデータを含む、整理統合されるデータを伴うデータベース(14)への

50

アクセスを有するように構成される、請求項23または24に記載の制御システム。

【請求項 2 6】

プロセスランの間、バイオリアクタにおいての試料を製造するために使用されるプロセスにおいて、特徴に対する予想を予測するための方法であって、前記特徴に関係付けられる値が、現在のプロセスランの間、継続的に測定され、前記方法は、

前記現在のプロセスランに対するモデルを、来歴的に重要なデータの選択物に基づいて創出するステップ(74)と、

所定の時間期間の後、前記現在のプロセスランに関係付けられる最も良好なフィッティングする来歴的に重要なデータを選択し、前記モデルを、前記最も良好なフィッティングする来歴的に重要なデータに基づいて更新するステップ(75)と、

更新されるモデルからの予想を、測定される値と、前記更新されるモデルとの間の算出される誤差に基づいて見直すステップ(76)とを含む、方法。

【請求項 2 7】

代謝物情報を使用する、前記見直される予想における残留誤差補正(77)を遂行するステップ

をさらに含む、請求項26に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記モデルに対する条件のセットをセットするステップ(71)と、

前記モデルを創出するために使用される来歴的に重要なデータの前記選択物を形成するために、所定量の来歴的に重要なデータを、以前のプロセスランから取得するステップ(72)と

をさらに含む、請求項26または27に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記方法は、

以前のランから取得される前記所定量の来歴的に重要なデータが、あらかじめ決定された区間内にあるかどうかを制御するステップ(73a)と、

前記所定量の来歴的に重要なデータが、前記あらかじめ決定された区間の外側であるならば、前記モデルに対する条件を更新し、所定量の来歴的に重要なデータを取得する前記ステップ(72)を繰り返し、または、前記所定量の来歴的に重要なデータが、前記あらかじめ決定された区間の中であるならば、モデルを創出する前記ステップ(74)に進むステップ(73b)と

をさらに含む、請求項28に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記あらかじめ決定された区間は、少なくとも10個の以前のプロセスランからの来歴的に重要なデータであるように選択される、請求項29に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記あらかじめ決定された区間は、100個以下の以前のプロセスランからの来歴的に重要なデータであるように選択される、請求項29または30に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記方法は、

前記現在のプロセスランからのデータを、将来のランに対する来歴的に重要なデータとして記憶するステップ

をさらに含む、請求項26から31のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、バイオリアクタにおいてのプロセスのアウトカムを予測すること、および、そのプロセスのモデリングの分野、とりわけ、別のシステムにおいて使用されることを意図される試料を製造するために使用されるプロセスのアウトカムを予測するための、およ

10

20

30

40

50

び、そのプロセスのモデリングのための方法に係る。

【背景技術】

【0002】

使い捨てバイオリアクタのユーザは、日常的に、そのユーザらの研究および製造活動の一部として、プロセス開発およびプロセス最適化に従事し、そのことは、最も良好な結果を得るために何か月もの作業を要する。加えて、ランの間、細胞培養プロセス(細胞治療またはバイオプロセス)においての異常は、機器使用により検出されず、自動化される遠隔監視および診断環境がない場合、人間の監理が、バッチを保全するための唯一の点検である。

【0003】

デジタルツインが、プロセス、例えばバイオリアクタをモデリングして、定刻より先取り(ahead)してプロセスランからのアウトカムを予測することのために使用され得るものであり、ただし、デジタルツインは、プロセスランを正確に説明するプロセスモデルへのアクセスを有するとする。ユーザは、プロセスランが細胞の最大限の増殖を確実にするためのプロトコルを開発することに莫大な労力を費やし、プロセスを最適化することに支出することを継続する。このことは、現在は、試行錯誤、ありきたりの統計的技法、および経験によるものである。

【0004】

かくして、バイオリアクタなどの生物学的システムにおいての試料を製造するために使用されるプロセスのデジタル表現として役立ち得るプロセスモデルを創出するための手順を開発する必要性が存する。

【0005】

細胞増殖は、増殖の4つの期 - 線形、指数増殖、定常、および死滅期にしたがう、高度に非線形のプロセスである。その細胞増殖は、さらには、高度に可変であり、いくつかの既知および未知の、環境的および遺伝的要因により、複雑な様式で影響を及ぼされ得るものであり、その結果、2つの継代細胞培養バッチは、非常に異なる増殖パターンにしたがうことがある。

【0006】

この文脈において、あらゆる細胞培養セットアップに対して、数日先んじて、正確に、生細胞濃度、総細胞濃度、生成物、または代謝物などの特徴を予測することができること、およびさらには、細胞増殖においてのパターンを識別することは、改善されるロジスティクス、および、最適化される製薬ワークフローにつながり得る。

【0007】

現在、類似する問題を解決するために使用される手法は、SIMCAのような標準化されたツールを使用することを含む。これらは広範な目的のツールであるが、それらは数個の弱点を有する。

1)SIMCAのようなツールは、標準的な統計的手法を使用するが、

a. 特定の問題を解決するためにカスタマイズされず、

b. 自己学習フレームワークを有さない。

2)追加的に、これらのツールは、典型的には、複数個のパラメータを必要とする。

【0008】

バイオプロセスからのデータの評価は、通常、オフラインで、およびラン後に遂行される。加えて、評価は、「予期されるアウトカム」との比較として行われない。1つの理由は、データ、例えば、ログデータ、インプロセス制御、生成物品質データ、その他の、異なる源に対する接続性の欠如である。別の理由は、バイオプロセスの遂行を十分にモデリングすることができないことである。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本開示の目的は、当技術分野においての上記で識別された不備、および欠点のうちの1

10

20

30

40

50

つまたは複数を、単独で、または任意の組み合わせにおいて、軽減する、緩和する、または消失させることに努める、方法、および、方法を実行するように構成されるデバイス、および、コンピュータプログラムを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

目的は、バイオリアクタにおいての試料を製造するために使用されるプロセスのアウトカムを予測するための方法であって、プロセスはカテゴリに属する、方法により達成される。方法は、プロセスモデルを、カテゴリに基づいて選択するステップと、試料を製造するための過去のプロセスランに関係付けられる来歴的に重要な(historic)データにアクセスするステップと、プロセスの現在のプロセスランから取得される現在のデータにアクセスするステップとを含む。選択されるプロセスモデルに基づく、取得される現在のデータは、プロセス戦略データ、バイオリアクタ機器データ、オンラインセンサからのデータ、および/または、オフラインセンサからのデータを含む。方法は、試料を製造するための現在のプロセスランの、少なくとも1つの選択されるパラメータのアウトカムを、アクセスされる来歴的に重要なデータおよび現在のデータに基づいて予測するステップをさらに含む。

10

【0011】

利点は、選択されるパラメータの所望されない性状が、定刻より先取りして検出され得るものであり、アウトカムに影響を与えることになる処置が始められ得るということである。

20

【0012】

目的は、さらには、バイオリアクタにおいての試料を製造するために使用されるプロセスのモデリングのための方法であって、プロセスはカテゴリに属する、方法により達成される。方法は、プロセスモデルを、カテゴリに基づいて選択するステップと、試料を製造するための過去のプロセスランに関係付けられる来歴的に重要なデータにアクセスするステップと、プロセスの現在のプロセスランから取得される現在のデータにアクセスするステップとを含む。選択されるプロセスモデルに基づく、現在のデータは、プロセス戦略データ、バイオリアクタ機器データ、オンラインセンサからのデータ、および/または、オフラインセンサからのデータを含む。方法は、アウトカム、試料を製造するための現在のプロセスランの、少なくとも1つのパラメータを予測し、プロセスモデルを、現在のプロセスランが完了されるときに、来歴的に重要なデータ、および、監視される少なくとも1つのパラメータに基づいて更新するステップをさらに含む。

30

【0013】

利点は、プロセスをモデリングするために使用されるプロセスモデルが、以前のプロセスランからの結果に基づいて自動的に更新されるということである。

【0014】

目的は、さらには、バイオリアクタにおいての試料を製造するために使用されるプロセスを制御するための制御システムであって、プロセスはカテゴリに属する、制御システムにより達成される。制御システムは、プロセスをシミュレートするように構成され、プロセスモデルを、カテゴリに基づいて選択することと、試料を製造するための過去のプロセスランに関係付けられる来歴的に重要なデータにアクセスすることと、プロセスの現在のプロセスランから取得される現在のデータにアクセスすることとを行うようにさらに構成される。選択されるプロセスモデルに基づく、取得されるデータは、プロセス戦略データ、バイオリアクタ機器データ、オンラインセンサからのデータ、および/または、オフラインセンサからのデータを含む。制御ユニットは、試料を製造するための現在のプロセスランの、少なくとも1つの選択されるパラメータのアウトカムを予測するように、および、バイオリアクタにおいての試料を製造するために使用されるプロセスを、現在のプロセスランの、少なくとも1つの選択されるパラメータの予測されるアウトカムに基づいて制御するようにさらに構成される。

40

【0015】

50

さらなる目的および利点が、当業者により、詳細な説明から取得され得る。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】バイオリアクタにおいての試料を製造するために使用されるプロセスのモデリングのための制御配置構成を例示する図である。

【図2】現在のプロセスランからの現在のデータをデータベース内へと抽出することを例示する図である。

【図3】どのように異なるプロセスが、適したプロセスモデルをプロセスに割り当てるためにカテゴリ化されるかの例を示す図である。

【図4】細胞培養プロセスにおいて創出される試料に基づいて生成物を生成するためのシステムを例示する図である。

【図5】バイオリアクタにおいての試料を製造するために使用されるプロセスの適応モデリングのためのフローチャートを例示する図である。

【図6】バイオリアクタにおいての試料を製造するために使用されるプロセスのアウトカムを予測することのためのフローチャートを例示する図である。

【図7】バイオリアクタにおいての試料を製造するときに先んじて特徴を予測することのためのフローチャートを例示する図である。

【図8a】図7に関連して説明されるプロセスを使用して先んじて特徴を予測するためのプロセスにおいての異なるステップを例示する図である。

【図8b】図7に関連して説明されるプロセスを使用して先んじて特徴を予測するためのプロセスにおいての異なるステップを例示する図である。

【図8c】図7に関連して説明されるプロセスを使用して先んじて特徴を予測するためのプロセスにおいての異なるステップを例示する図である。

【図9a】従前のバイオプロセス制御およびデータ評価を例示する図である。

【図9b】モデルに基づくバイオプロセス制御およびデータ評価を例示する図である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

用語「プロセスモデル」は、関心のアウトカムを予想することができる、および、プロセス最適化のための「仮説(what if)」分析を可能にする、細胞培養プロセスの独自開発モデルを指す。

【0018】

用語「フィード」は、栄養素欠乏を防止するために培養物に追加される溶液を指す。

【0019】

用語「培地」は、細胞の増殖をサポートするように設計される基礎液体またはゲルを指す。典型的な培地は、アミノ酸、ビタミン、無機塩、グルコース、血清、その他から成り立つ。

【0020】

用語「細胞株」は、単一細胞から発達させられる、およびそれゆえに、一様な遺伝子構造を伴う細胞からなる、細胞培養物を指す。

【0021】

用語「クローン」は、1つの祖先または系統から無性生殖的に生成される、有機体もしくは細胞、または、有機体もしくは細胞の群を指し、それらの有機体または細胞は、その1つの祖先または系統と、遺伝的に同一である。

【0022】

用語「アウトカム」は、細胞培養物の測定可能な出力/生成物を指す。これは、細胞で、タンパク質で、乳酸塩、アンモニウム、その他のような副生成物であり得る。

【0023】

用語「戦略」は、フィードレジーム(feed regime)、機器セットポイント(例えば、pH、DO、CO₂)、その他のようなプロセスパラメータに対するプロトコルを指す。

【0024】

10

20

30

40

50

用語「サプリメント」は、フィードおよび基礎培地とは別に追加される追加的な栄養素を指す。

【0025】

用語「キャブチャ」は、クロマトグラフィ方法の文脈において、最初のクロマトグラフィステップを意味し、大きい量の標的化合物がキャブチャされ、または、フロースループプロセスに対して、大きい量の不純物がキャブチャされる。

【0026】

バイオリアクタなどの生物学的システムにおいての試料を製造するために使用されるプロセスのデジタル表現は、プロセスを、それが試料を製造するために使用される前に評価および改善することができるために所望される。この前提の派生効果は、デジタル表現として使用される、関連付けられるプロセスモデルが、生物学的システムを忠実に表すために、自己学習能力および新規の分析論を要し得るということである。

【0027】

デジタル表現に関する利点は、アウトカム(例えば、細胞生存率、細胞計数、生成物力価、生成物品質、その他)などの、プロセスの結果が予測され得るということである。機器パラメータ(例えば、pH、揺動速度(rocking rate)、揺動角度、温度、酸素/CO₂制御、その他)、ユーザ制御要因(例えば、フィード、フィード戦略、培地、クローン、グルコース保存溶液、その他)、および、これらのアウトカムの間に、直接的な因果関係は存しない。

【0028】

デジタル表現(すなわち、プロセスモデル)から良好な予測を取得するために、アウトカムは、現在のプロセスランの間、生物学的システム、例えば細胞培養プロセスのオフライン/オンラインセンサを使用して、機器パラメータ、および、測定されるパラメータの関数としてモデリングされなければならない。測定されるパラメータの例は、pH、溶存O₂、CO₂、グルコース、グルタミン、グルタミン酸塩、乳酸塩、アンモニウム、ナトリウムイオン、カリウムイオン、重量オスモル濃度、その他である。

【0029】

推奨される機器パラメータは、使用されるリアクタタイプ(例えば、振とうフラスコまたは攪拌タンク)に依存し、pH、揺動速度、揺動角度、攪拌速度、インペラスピード、温度、酸素/CO₂制御、通気速度、その他を含む。どの機器パラメータが細胞増殖に影響を及ぼすかに関しての研究が遂行されたが、これまでのところ、機器パラメータ、および、提供されるサプリメントの算出される量、フィード速度、フィード戦略、その他などの、他の関係付けられるパラメータに対して最適な値を見出すための包括的なモデルは存しない。従来技術において、最適なセッティングは、典型的には、相当量のプロセス開発およびプロセス最適化労力の後に取得される。しかしながら、分析的手法が、ドメイン知識、プロセスデータ、および来歴的に重要なデータを必然的に含んで、すなわち、ドメイン知識をプロセスデータの統計的理解へと組み込んで実装されるならば、最適な機器パラメータに到達し、「仮説」分析を遂行するために要される労力は、相当量低減されることになる。

【0030】

かくして、開示されるプロセスモデルは、本質的には分析的であり、なぜならば、それらのプロセスモデルは、過去のプロセスラン、または来歴的に重要なプロセスランから自己学習して、現在のプロセスランからのアウトカムを予測するからである。モデルは、さらには、ラインセンサの形のソフトセンサ、および、市販の資産パフォーマンス管理(asset performance management)ソリューションからの情報を組み込んで、アウトカムの予測を精緻化することができる。これらの分析的モデルは、例えばカルマンフィルタを使用して、試料を製造するための現在のプロセスの予測を自動的に微調整する。

【0031】

さらにまた、従来技術システムにおいて、異常、例えば、境界値の外の汚染物、代謝物は、人間の監理によってのみ検出される。開示されるプロセスモデルは、為されるオフラ

10

20

30

40

50

イン測定からパターンを検出し、以て、異常を早期に検出することができる。この情報は、必要な補正的なアクションまたは複数のアクションをとって、プロセスランからの収量を改善するために、オペレータにより使用され得る。

【0032】

図1は、細胞培養プロセス11において使用されるバイオリアクタなどの、生物学的プロセスにおいての試料を製造するために使用されるプロセスの適応モデリングのための制御配置構成を例示する。制御配置構成は、細胞培養プロセスをモデリングするように構成され、プロセスモデルを選択することと、来歴的に重要なデータにアクセスすることと、現在のプロセスランからの現在のデータにアクセスすることと、試料を製造するための現在のプロセスランの、少なくとも1つの選択されるパラメータのアウトカムを予測することとを行うようにさらに構成される、制御システム10を備える。

10

【0033】

プロセスモデルは、細胞培養プロセス11において試料を製造するために使用されるプロセスのタイプに基づいて選択される。異なるプロセスをカテゴリ化するためのシステムが、図3に関連して開示され、各々のプロセスは、カテゴリに割り当てられ、プロセスモデル12のためのデータベース内に記憶される。試料を製造するための過去のプロセスランに関係付けられる来歴的に重要なデータが、来歴的に重要なデータ13を伴うデータベースからアクセスされ、現在のデータは、図2に関連して説明されるように、プロセスの現在のプロセスランからアクセスされる。来歴的に重要なデータは、完了されたプロセスランまたは実験のデータを含み、典型的なデータは、現在のプロセスランから取得されるデータと類似する。

20

【0034】

上記で述べられたように、制御ユニットは、さらには、少なくとも1つの選択されるパラメータのアウトカムを予測するように構成される。これは、細胞生存率、細胞計数、生成物力価、生成物品質、その他を含む。

【0035】

一部の態様によれば、データベース14が、来歴的に重要なデータ、現在のデータ、および、プロセスモデルに関係付けられるデータを整理統合するために使用される。プロセスモデルに関係付けられるデータに加えて、現在および過去のプロセスに関係付けられるすべてのデータが、容易なアクセスのために、ある所において整理統合および記憶される。

30

【0036】

制御ユニット10は、さらには、破線矢印15により指示されるように、バイオリアクタにおいての試料を製造するために使用されるプロセスを、現在のプロセスランの、少なくとも1つの選択されるパラメータの予測されるアウトカムに基づいて制御するように構成され得る。

【0037】

図2は、現在のプロセスランからの現在のデータをデータベース14内へと抽出することを例示する。現在のデータは、細胞培養プロセス11から取得され、プロセスモデルデータベース12からの選択されるプロセスモデルに基づき、現在のデータは、プロセス戦略データ21、バイオリアクタデータ22(機器データ、および、オンラインセンサからのデータを含む)、および/または、オフライン測定からのデータ23を含む。

40

【0038】

プロセス戦略データ21は、プロセスについての戦略情報、しかるがゆえに、例えば、培地、フィードタイプ、フィードレジーム、サプリメント(タイプおよび濃度)、およびサプリメントレジーム、その他を含む。バイオリアクタデータ22は、バイオリアクタ機器(例えば、かき混ぜ、通気、その他)、および、バイオリアクタに取り付けられる任意の利用可能なオンラインセンサ(例えば、pH、溶存O₂、その他)からのプロセスに関係付けられるデータを含む。オフライン測定データ23は、オフラインセンサ上で測定されるプロセス試料に関係付けられるデータ(例えば、細胞計数、生成物力価、代謝物濃度、気体の分圧、その他に対するデータ)を含む。

50

【 0 0 3 9 】

細胞培養プロセス11からデータを抽出するとき、このことは、要されるデータを取得するために必要とされるリソースを最適化するために、選択されるプロセスモデルに基づいて遂行される。

【 0 0 4 0 】

図3は、どのように異なるプロセスが、適したプロセスモデルをプロセスに割り当てるためにカテゴリ化されるかの例を示す。システムは、デフォルトレベル30、第1のレベル31、第2のレベル32、第3のレベル33、その他などの、為されるカテゴリ化の詳細を表すいくつかのレベルを含む。この情報は、プロセスモデル12のためのデータベース内に記憶される。下記の説明は、どのようにカテゴリ化が適用され得るかの例であるのみであり、カテゴリ選択のための他の特徴、例えばスケールアップ/スケールダウンが使用され得るということが注目されるべきである。

10

【 0 0 4 1 】

例において、デフォルトレベル30、デフォルトプロセスモデル「D」は、使用される基本的プロセスモデルであり、以前にカテゴリ化されていない任意のプロセスに割り当てられる。第1のレベル31は、この例において、細胞株 C_1 、...、 C_n に基づくためのプロセスモデルを表し、異なる細胞株は、アウトカムを正しく予測するために、適応させられるプロセスモデルを要し得る。各々のプロセスモデルは、ひいては、第2のレベル32において例示されるように、例えばリアクタタイプ R_1 、...、 R_k に基づいて、さらに適応させられ得る。この例において、細胞株 C_1 およびリアクタタイプ R_k に対するプロセスモデルのうちの一部は、第3のレベル33において例示されるように、培地 M_1 、...、 M_j に基づいて、さらに適応させられている。

20

【 0 0 4 2 】

プロセスに依存して、対応するプロセスモデルが、制御システム10により選択され、現在のプロセスランのために使用される。プロセスを適したプロセスモデルへとカテゴリ化するためのプロセスが、図5および図6に関連して、より詳細に説明される。

【 0 0 4 3 】

図4は、細胞培養プロセス11において創出される試料に基づいて生成物を生成するためのシステム40の例としての実施形態を例示する。制御システムは、図1に関連して説明されており、現在の、および来歴的に重要なプロセスランに関係付けられるすべてのデータを内包する、整理統合されるデータベース14へのアクセスを有する。

30

【 0 0 4 4 】

クロマトグラフィシステムの視点において、用語「試料」は、分離されることになる2つ以上の化合物を内包する液体を指す。この文脈において、用語「化合物」または「生成物」は、分子、化学化合物、細胞、その他などの、任意の実体に対する広範な意味で使用される。用語「標的化合物」または「標的生成物」は、本明細書において、1つまたは複数の追加的な化合物を含む液体から分離することが所望される、任意の化合物を意味する。かくして、「標的化合物」は、例えば薬物、診断薬、もしくはワクチンとして所望される化合物、または代替的に、1つもしくは複数の所望される化合物から除去されるべきである、汚染する、もしくは所望されない化合物であり得る。

40

【 0 0 4 5 】

システム40は、この例において、連続クロマトグラフィシステム41により例示される、キャブチャステップをさらに含み、その連続クロマトグラフィシステム41内へと、細胞培養プロセス11からの試料がフィードされる。試料は標的生成物を含む。連続クロマトグラフィシステム41は、送達されることになる標的生成物42をキャブチャする。連続クロマトグラフィシステム41は、効率的な高品質製造プロセスを取得するために、いくつかのパラメータを測定し、不純物、生成物品質、その他に關しての情報43が、制御システム10に転送され得る。この情報は、完全なシステムの性能を増大し、改善される収量をもたらすために、プロセスモデルをさらに適応させるために、および、細胞培養プロセス11を制御するために使用され得る。

50

【 0 0 4 6 】

図5は、バイオリアクタにおいての試料を製造するために使用されるプロセスの適応モデリングであって、プロセスはカテゴリに属する、適応モデリングのためのフローチャートを例示する。試料を製造するために使用される各々のプロセスは、カテゴリが現在のプロセスに割り当てられていないならば、デフォルトカテゴリに割り当てられる。

【 0 0 4 7 】

プロセスは、50において開始し、ステップ51において、プロセスモデルが、図3に関連して説明されるように、カテゴリに基づいて選択される。選択されるプロセスモデルは、細胞培養プロセス11から取得されることになる、関連性のあるデータを規定する。

【 0 0 4 8 】

ステップ52は、図1に関連して説明されるように、データベースにおいて、来歴的に重要なデータ、現在のデータ、および、プロセスモデルに関係付けられるデータを整理統合するステップを含む、任意選択のステップである。

【 0 0 4 9 】

ステップ53において、来歴的に重要なデータが、別個のデータベースから、または、整理統合されるデータベースにおいてのいずれかでアクセスされる。来歴的に重要なデータは、試料を製造するための過去のプロセスランに関係付けられ、完了されたプロセスランまたは実験のデータを含む。

【 0 0 5 0 】

ステップ53において、現在のデータが、細胞培養プロセスから直接的に、または、整理統合されるデータベースからのいずれかでアクセスされる。現在のデータは、図2に関連して説明されるように、プロセス戦略データ、バイオリアクタ機器データ、オンラインセンサからのデータ、および/または、オフラインセンサからのデータを含む。

【 0 0 5 1 】

アクセスされるデータは、選択されるプロセスモデルに基づき、ステップ54において、現在のデータは、細胞培養プロセスにおいて、プロセスの現在のプロセスランから取得される。このステップは、プロセスモデルにより要されるデータとの比較において、パラメータの、追加的な、またはより少ないプロセスデータの適合を可能にする。

【 0 0 5 2 】

一部の態様によれば、入力パラメータは、ステップ54aにおいて選択される。利用可能なデータおよびプロセスモデルに自動的に基づく、または、ユーザ指定のいずれかである、入力パラメータが使用され、システムのユーザは、プロセスモデルにより必要とされる必須のパラメータに加えて、パラメータを選択する。

【 0 0 5 3 】

一部の態様によれば、選択されるパラメータのデータは、ステップ54bにおいて、さらなる処理に対して利用可能であるように読み出される。

【 0 0 5 4 】

ステップ55は、現在のプロセスランから取得される現在のデータにおいての欠損データが対処される、任意選択のステップであり、プロセスモデルが、欠損データと遭遇させられるときにデータインピュテーションを遂行することを可能にする。

【 0 0 5 5 】

一部の態様によれば、欠損データ値は、ステップ55aにおいて、パラメータの他の利用可能なデータに基づき、来歴的な(historical)傾向、補間、および予測に基づき、インピュテーションされる値によって置換される。

【 0 0 5 6 】

一部の態様によれば、欠損データ値を伴うデータは、ステップ55bにおいて、除去され、すなわち、欠損値を伴うデータを一扫する。データは、好ましくは、予測に実質的に影響を与えないと決定されるときにのみ除去される。

【 0 0 5 7 】

ステップ56において、試料を製造するための現在のプロセスランの、少なくとも1つの

10

20

30

40

50

パラメータが監視され、プロセスモデルが、現在のプロセスランが完了されるときに、来歴的に重要なデータ、および/または、監視される少なくとも1つのパラメータに基づいて、リアルタイムで適応させられる。このステップは、プロセスモデルに、異なる細胞株、クローン、リアクタタイプ、培地、その他に対してプロセスモデルを適応させる能力を提供する。このことは、各々の変形形態に対するプロセスモデルを手作業でビルドする必要性を低減する。自己学習は、改善される正確性のために、プロセスモデルの予測誤差を調整する助けとなる。

【0058】

このステップの目的は、完了されたプロセスランまたは実験からのデータに基づいて、プロセスモデルを更新すること、または、新しいプロセスモデルを創出することのいずれかにより、プロセスモデルを訓練および更新することである。自己学習のために使用される技法は、カルマンフィルタ、ファジー論理、その他である。

10

【0059】

一部の態様によれば、プロセスモデルを適応させるステップは、より良好な予測または予想のために来歴的に重要なデータを使用して、カテゴリに対するプロセスモデルを更新するステップ、ステップ56aをさらに含む。

【0060】

一部の態様によれば、現在のプロセスランにおいて使用されるプロセスは、新しいカテゴリに属すると決定され、プロセスモデルを適応させるステップは、プロセスを新しいカテゴリに割り当てるステップと、プロセスモデルを新しいプロセスモデルとして記憶するステップとにより、新しいプロセスモデルを創出するステップ(ステップ56b)をさらに含む。

20

【0061】

プロセスは、ステップ57において終了する。

【0062】

図5に関連して説明されるプロセスは、バイオリアクタにおいての試料を製造するために使用されるプロセスのモデリングのためのコンピュータプログラムの形で実装され得る。コンピュータプログラムは、少なくとも1つのプロセッサ上で実行されるときに、少なくとも1つのプロセッサに、図5において説明される方法を履行させることを引き起こす、命令を含む。コンピュータプログラムは、コンピュータ可読記憶媒体上に記憶され得る。

30

【0063】

図6は、バイオリアクタにおいての試料を製造するために使用されるプロセスのアウトカムを予測することであって、プロセスはカテゴリに属する、予測することのためのフローチャートを例示する。試料を製造するために使用される各々のプロセスは、カテゴリが現在のプロセスに割り当てられていないならば、デフォルトカテゴリに割り当てられる。

【0064】

プロセスは、60において、ならびに、図5に関連して説明されているステップ51、52、53、54、および55へと継続的に開始する。これらのステップは、以下のものを含む。

【0065】

ステップ51 - プロセスモデルを、カテゴリに基づいて選択するステップ。

40

【0066】

任意選択のステップ52 - データベースにおいて、来歴的に重要なデータ、現在のデータ、および、プロセスモデルに関係付けられるデータを整理統合するステップ。

【0067】

ステップ53 - ステップにおいて試料を製造するための過去のプロセスランに関係付けられる来歴的に重要なデータにアクセスし、プロセスの現在のプロセスランから取得される現在のデータにアクセスするステップ。

【0068】

ステップ54 - 現在のデータを、選択されるプロセスモデルに基づいて取得するステップ。現在のデータは、プロセス戦略データ、バイオリアクタ機器データ、オンラインセン

50

サからのデータ、および/または、オフラインセンサからのデータを含む。一部の態様によれば、入力パラメータは、ステップ54aにおいて選択される。利用可能なデータおよびプロセスモデルに自動的に基づく、または、ユーザ指定のいずれかである、入力パラメータが使用される。一部の態様によれば、選択されるパラメータのデータは、ステップ54bにおいて、さらなる処理に対して利用可能であるように読み出される。

【0069】

任意選択のステップ55 - 現在のプロセスランから取得される現在のデータにおいての欠損データに対処し、プロセスモデルが、欠損データと遭遇させられるときにデータインピュテーションを遂行することを可能にするステップ。一部の態様によれば、欠損データ値は、ステップ55aにおいて、パラメータの他の利用可能なデータに基づく、来歴的な傾向、補間、および予測に基づく、インピュテーションされる値によって置換される。一部の態様によれば、欠損データ値を伴うデータは、ステップ55bにおいて、除去され、すなわち、欠損値を伴うデータを一扫する。

10

【0070】

任意選択のステップ61において、試料を製造するための現在のプロセスランの、少なくとも1つのパラメータが監視され、プロセスモデルが、現在のプロセスランの間、監視される少なくとも1つのパラメータに基づいて適応させられる。このステップは、プロセスモデルに、異なる細胞株、クローン、リアクタタイプ、培地、その他に対してプロセスモデルを適応させる能力を提供する。このことは、各々の変形形態に対するプロセスモデルを手作業でビルドする必要性を低減する。自己学習は、改善される正確性のために、プロセスモデルの予測誤差を調整する助けとなる。

20

【0071】

このステップの目的は、プロセスモデルを、プロセスランまたは実験からの取得されるデータに基づいて、一時的に、または永続的に、のいずれかにより、訓練および更新することである。自己学習のために使用される技法は、カルマンフィルタ、ファジー論理、その他である。

【0072】

一部の態様によれば、プロセスモデルを適応させるステップは、現在のプロセスランからの新しいデータを使用し、カテゴリに対する「新しい」プロセスモデルとしてプロセスモデルを一時的に更新して、カテゴリに対するプロセスモデルを更新するステップ、ステップ61a、すなわち、更新されるプロセスモデルを、現在のプロセスランからのアウトカムを予測するときに適用するステップをさらに含む。プロセスランの終了において、元のプロセスモデルが、カテゴリに対して復元される。

30

【0073】

一部の態様によれば、「新しい」プロセスモデルは、ステップ61bにおいて、カテゴリに対して永続的に記憶され、すなわち、更新されるプロセスモデルは、このカテゴリに属するプロセスを使用する将来のプロセスランにおいてアウトカムを予測するときに適用される。

【0074】

一部の態様によれば、現在のプロセスランにおいて使用されるプロセスは、新しいカテゴリに属すると決定され、プロセスランを適応させるステップは、プロセスを新しいカテゴリに割り当てるステップと、プロセスモデルを新しいプロセスモデルとして記憶するステップとをさらに含む。

40

【0075】

プロセスモデルを精緻化することに加えて、プロセスランの間の実際の予測が、さらには、測定される値対予測される値に基づいて更新され得る。

【0076】

試料を製造するための現在のプロセスランの、少なくとも1つの選択されるパラメータのアウトカムが、アクセスされる来歴的に重要なデータおよび現在のデータに基づいて予測される、最終的なステップ62に継続的なプロセス。

50

【0077】

一部の態様によれば、少なくとも1つの選択されるパラメータのアウトカムを予測するステップは、後に続くもののうちの少なくとも1つをさらに含む。

- 少なくとも1つのパラメータの予想を予測するステップ、ステップ63。関心のアウトカムは、現在のプロセスランの終了まで、定刻より先取りして予測される。

- 異常の予想を予測するステップ、ステップ64。異常、例えば、調整が細胞培養プロセスに対して為されない場合の、24時間においての予期されるレンジの外の代謝物濃度が、定刻より先取りして予測される。

- 現在のプロセスランに対する改善される条件を取得するためのアクションを決定および推奨するステップ、ステップ65。プロセスを最適化することができる条件を定める。

10

【0078】

図6に関連して説明されるプロセスは、アウトカム、バイオリアクタにおいての試料を製造するための現在のプロセスランを予測するためのコンピュータプログラムの形で実装され得る。コンピュータプログラムは、少なくとも1つのプロセッサ上で実行されるときに、少なくとも1つのプロセッサに、図6において説明される方法を履行させる、命令を含む。

【0079】

コンピュータプログラムは、コンピュータ可読記憶媒体上に記憶され得る。

【0080】

上記で述べられたように、バイオリアクタにおいての細胞増殖を予測するための現在のソリューションは、数個の弱点を有する。対照的に、本発明者らの手法は、時間とともに学習して、最も良好な可能な予想を創出する。

20

【0081】

さらにまた、開示されるプロセスは、無駄のない手法である。それは、パラメータの最小限のセットによって作動することができるが、利用可能ならば、より多くのパラメータを使用することができる。

【0082】

要約すると、細胞増殖のパターンを学習することに対する、自己進化データに基づく手法を有する、方法およびシステムが提供される。これは、

a) 生細胞濃度および生成物濃度などの、現在のプロセスランの様々なアウトカムパラメータ/代謝物の予測、

30

b) 異常な増殖パターンを識別すること、ならびに、

c) 細胞増殖アウトカムパラメータと、実験制御の様々な手段との間の関係性を学習すること

のために使用され得る。

【0083】

数日先んじて、生細胞濃度、総細胞濃度、生成物、または代謝物などの特徴を予測するためのシステムが開示される。これは、より粗い予測が、より早期のステップにおいて為され、より後期のステップにおいて精緻化される、ステップワイズ手法である。

【0084】

40

システムは、データベースへのアクセスを有し、そのデータベースは、例えば、未加工のフォーマットの形で、または、潜在的には、ユークリッド距離その他などの何らかの距離/近接性判定基準に基づく知識ツリーとしてのいずれかで、実験IDによりインデックス付けされて、データベース内に記憶される、過去のプロセスランからの出力および入力特徴の来歴的なデータを内包するということが必要とされる。

【0085】

現在のプロセスランが完了した後、そのプロセスランもまた、このデータベースに(それがツリーであるならば、適切な場所において)追加される。

【0086】

図7は、バイオリアクタにおいての試料を製造するときに先んじて特徴を予測するため

50

の代替的プロセスのためのフローチャートを例示する。プロセスは、プロセスランの間、バイオリアクタにおいての試料を製造するためのプロセスの、アウトカム、または、特徴に対する予想を予測する可能性を改善するためのステップの系列に基づく、曲線展開手法である。

【0087】

プロセスは、図8a～図8cと一体で例示され、ステップワイズ手法の形で4つのステップを有し、より粗い予測が、より早期のステップにおいて為され、より後期のステップにおいて精緻化される。

【0088】

ステップ1) 図8aにおいて例示される、総体的なベースモデルを、来歴的に重要なデータにフィッティングするステップ。これは、データベース内の来歴的に重要なデータ対培養時間の、単純な平均/メジアン/多項式フィットをとるベースモデルである。一部の実施形態によれば、データベース内のすべてのプロセスランが使用される。一部の実施形態によれば、より関連性のある推定値を与えるために、決まった条件、すなわち、前から存在する知識を満足させる(例えば、現在のプロセスランと同じ培地を使用する、データベース内の実験のみを選定する)プロセスランのみのサブセットである。

【0089】

ステップ2) 図8bにおいて例示される、ベースモデルを、リアルタイムで曲線展開に基づいて改善するステップ。現在のプロセスランが進行している際の、プロセスランの開始からのあらゆる時間期間Tにおいて、このステップは、時間Tまでのデータベース内のすべてのプロセスランに対する、現在の時間までの現在のプロセスランの時系列のパターンマッチを走らせて、決まった距離しきい値を満足させる、最も近いK個のマッチを識別するステップを含む。今や、ステップ1方法論を、ただしK個の最も近いマッチに関してのみ繰り返すことにより、Tからバッチの終了までのすべての予測を更新することができる。このことは、他の来歴的なプロセスランから学習することにより、ステップ1により発せられる予想を、より正確な数に補正するということを確実にする。このステップは、あらゆるTにおいて繰り返される。

【0090】

ステップ3) 図8cにおいて例示される、モデルを、フィードバックされる誤差からビルドするステップ。時間Tにおいて、ステップ2を適用する後に時間T+予想期間に対して為される予測が、さらに精緻化されることが、モデルを、データベースf内の来歴的なプロセスラン(または、ステップ2から選定されるようなサブセット)を基にビルドして、どのように、実験の現在の時間までのすべての予想において生じさせられる誤差が、将来において生じさせられる誤差を予測することができるかを予測し、この誤差により、ステップ2の後に為される現在の予測を更新することにより行われる。

【0091】

ステップ4) 共変量情報を追加して、予測をさらに補正するステップ(任意選択のステップ)。明確には、グルコース、乳酸塩、その他のような測定される代謝物を使用して、代謝物情報に対して、ステップ3を適用する後に誤差gのモデルをビルドして、予想をさらに精緻化するステップ。

【0092】

数日先んじての、どのように細胞増殖/細胞による生成物生成が進展しようとしているかの予測は、難しい問題であり、なぜならば、細胞は、複雑であり、いくつもの要因により影響を与えられるからである。関連付けられる難題は、異常な増殖パターンを先んじて識別すること、ならびに、異常な増殖からの回復が、細胞環境を動的に変化させることにより可能であるかどうかを識別すること、および、そうであるならば、どのようにかである。

【0093】

本明細書において説明されるシステムは、過去においての他の来歴的なプロセスランから、およびさらには、フィードバックモードにおいての現在の実験の、以前のデータ点が

10

20

30

40

50

ら学習して、正確な予測を発する、継続して学習する予測システムである。

【0094】

他のプロセスランから学習するステップ(モデル2)は、過去においての他のフラグ付けされた異常なプロセスラン、または、正常なプロセスランからの逸脱と比較することにより、悪い、または回復不可能なプロセスラン、および、出現する異常を識別することなどの、他の関連付けられる機能のためにもまた使用され得る。

【0095】

加えて、このシステムは、さらには、ロジスティックな目的のために実験主義者には有用なものであり得る、細胞増殖がピークになるときの時間、細胞生存率が、決まったしきい値に達するときの時間、その他などの、関心を引く実験アウトカムを予測するために使用され得る。

【0096】

本明細書において説明されるシステムは、さらには、潜在的には、多次元クラスタパターンを考察することにより、どのように細胞増殖が、測定されるパラメータにより、および、実験設計において影響を及ぼされるかを理解するように拡張され得る。

【0097】

ステップ71は、プロセスランに対するベースモデル、BMに対する条件がセットされる、任意選択のステップである。このステップが省略されるならば、ベースモデルは、すべての以前のプロセスランからの来歴的に重要なデータに基づいて創出される。任意選択のステップ72において、ステップ71においてセットされる条件とマッチする来歴的に重要なデータが、以前のラン(通常は、システムにアクセス可能なデータベース内に記憶される)から取得される。

【0098】

下記で解説されるように、ベースモデルを生じさせるために、来歴的に重要なデータが提供されることを必要とし、条件が、実例として、あまりにも厳格であるならば、来歴的に重要なデータにおいて関連性のあるプロセスランを見出だすことは困難であり得る。このことは、任意選択のステップ73aにおいて照査される。否定ならば、プロセスは、ステップ73bに継続し、そのステップ73bにおいて、ベースモデルに対する条件が、新しい来歴的に重要なデータがステップ72において取得される前に更新される。

【0099】

他方で、十分な所定量の来歴的に重要なデータが取得されるならば、プロセスは、ステップ74に継続して、本開示において「ベースモデル」と呼ばれるモデルを、来歴的に重要なデータに基づいて創出する。来歴的に重要なデータは、ステップ71においてセットされる条件に基づいて選択され得る。

【0100】

略言すれば、ステップ74は、予測が為されなければならない現在の実験と類似する、すべてのデータの、図8aにおいて80により指示される、平均/メジアン/任意の曲線フィットに基づく粗いモデルをビルドする。類似度は、類似する条件(類似するリアクタ、培地、細胞株)、または、類似度の、より精巧な尺度であり得る。

【0101】

例えば、「0」日目に開始するとき、個別の培地において、5リットル攪拌バイオリアクタにおいて増殖される、特定の細胞株(例えば、CHO細胞株)に対するバッチの経過に対する予測が為される。類似する細胞株を有し、類似する培地によって、類似するバイオリアクタにおいて増殖された、来歴的なデータベース内のすべての以前のプロセスランが、考慮され、選択される。来歴的に重要なプロセスランの、このサブ選択されるセットは、E1と呼ばれる。すべてのこれらのプロセスランE1の平均/メジアン/多項式フィットが、現在のプロセスランに対する予測の推定値を得るために、算出され、図8aおよび図8bにおいて参照番号80によって指示される。

【0102】

この「類似度」は、任意の手立てで定義され得るものであり、その類似度は、来歴的に

10

20

30

40

50

重要なデータからの以前のプロセスランのセットが現在のプロセスランの条件とマッチしないならば、より緩い類似度の閾値であり得るものであり、または、過去において同じ条件を伴うランバッチがまさに存するならば、より厳格なしきい値を有し得るということに注目されたい。

【0103】

この類似度しきい値は、さらには、ファーマワークフローの段階に依存し得るものであり、より厳格な類似度しきい値が、製造においての所望であり得るものであり、より緩いしきい値が、プロセス開発においての所望であり得る。

【0104】

ステップ75において、現在のプロセスランが時間を通して進行する際、モデルをビルドするために使用される類似するプロセスランのセットは変化し続ける。このことは、予測を継続的に精緻化する助けとなる。

10

【0105】

上記の例を継続すると、類似するプロセスランE1のセットが、ベースモデルをビルドするために選択される一方で、ステップ75において、E1においてのプロセスランの中で、その個別の日までの現在のプロセスランの時系列に最も近いすべての以前のプロセスランが選定され、このモデルは、学習を伴うベースモデル(Base Model with Learning)、BMWと称される。

【0106】

例えば、「5」日目であるとき、現在のプロセスランの5つの日が存する。6日目～10日目に対する予測が所望されるならば、E1のサブセットであって、0日目から5日目までのそのサブセットの時系列(一変量または多変量の意味での)が現在のプロセスランに最も近い、E1のサブセットが考慮される。このサブセットをE2とし、次いで、6日目から10日目までの現在のプロセスランに対する予測を発するために、E2においてのプロセスランのみを使用して、図8bにおいて参照番号81により指示されるような、平均/メジアン/任意の曲線フィットを算出する。このことは、ステップ74においてのベースモデルより微細な予測を与えることになり、なぜならば、モデルをビルドするために使用されるプロセスランのセットが見直されるからである。

20

【0107】

プロセスランのこのリストは、時間とともに変化し得るものであり、なぜならば、現在のプロセスランは進展するからであるということに注目されたい。

30

【0108】

ステップ76において、ステップ75により発せられる予想が、より微細な予想を創出するために見直される。上記で解説されたような、予想により生じさせられる誤差が、次の時間瞬間においての将来の予想を改善するためにフィードバックされる。換言すれば、次式の形式のモデルをビルドする。

$$T+LookAhead = f(T, T-1, \dots, 0)$$

ただし、 T = 実際の値 T - BMWL予想 T は、来歴的に重要なプロセスランの間の時間 T においての、実際のデータと、学習を伴うベースモデル、BMWLからの予想との間の誤差を表す。

40

この誤差は、後に続くように、BMWLを使用して為される現在の予測を更新するために使用される。

$$BWL(+EC) \text{ 予想}_{T+LookAhead} =$$

$$BWL \text{ 予想}_{T+LookAhead} + \text{誤差}_{T+LookAhead}$$

BWL(+EC)は、学習を伴うベースモデルおよび誤差補正を表象する。

【0109】

任意選択のステップであるステップ77において、代謝物情報を使用する残留誤差補正が適用される。このステップは、グルコース、乳酸塩、アンモニア、その他などの測定される代謝物情報に対して、ステップ76予想と、実際のデータとの間の残っている誤差を回帰処理することにより、ステップ76からの予想を見直す。代謝物情報は、好ましくは、先ん

50

じて測定され、システムにアクセス可能なデータベース内に記憶される。

換言すれば、

モデル「ステップ77」予想 $T+LookAhead$

= BMWL(+EC) 予想 $T+LookAhead$ + $T+LookAhead$

であり、ただし、 $T+LookAhead = g(\text{代謝物情報}_{T,T-1..0})$ 、 T = 実際の値 T - BMWL(+EC) 予想 T である。

【0110】

ステップ78において、現在のプロセスランからのデータは、将来のプロセスランに対する来歴的に重要なデータとして記憶される。来歴的に重要なデータは、通常、システムにアクセス可能なデータベース内に記憶される。

10

【0111】

上記で説明された方法による技術的利点は、その方法は、新しいデータから継続的に学習するシステムが、そのシステムが出力特徴を可能な限り正確に予測することができるということを確実にすることを可能とするということである。このことは全体的に自動化されるので、そのことは、さらには、バイオリアクタの各々のタイプ、または、各々の実験セットアップに対して、カスタムソリューション/モデルを手作業でビルドおよび更新する必要性をなくする。そのシステムが、より多くのデータを継続的にフィードされる際、そのシステムは、さらには、そのシステムの学習リポジトリがより大きくなるので、時間とともにより強力になり続ける。

【0112】

20

商業的な利点は、そのように行うことが、以下のことを可能にするということである。

a) 製薬業においてのプロセス開発および製造ワークフローにおいての、時間およびコスト節約

b) 必要とされる代謝物を追加すること、または、実験の、より急速な打ち切りに関する判断を行うことにより、バッチを保全する助けとなり得るものであり、コストおよび労働節約を結果的に生じさせる、出現する異常の、より急速な検出

c) 実験の、より良好な実験計画および設計

d) この自己学習システムは、潜在的には、細胞治療アウトカムを予測することなどの、新興の分野においてさえ助けとなり得る

【0113】

30

図7に関連して説明されるプロセスは、アウトカム、バイオリアクタにおいての試料を製造するための現在のプロセスランを予測するためのコンピュータプログラムの形で実装され得る。コンピュータプログラムは、少なくとも1つのプロセッサ上で実行されるときに、少なくとも1つのプロセッサが、図7において説明される方法を履行することを引き起こす、命令を含む。コンピュータプログラムは、コンピュータ可読記憶媒体上に記憶され得る。

【0114】

(実施例)

後に続くことにおいて、異なる処置に対する、100の75:25 CVスプリットにわたるテストデータにおける平均結果が提示される。

40

【0115】

3つの異なる出力特徴(生細胞計数、総細胞計数、および生成物力価)に対する20の実験における遡及的分析において、本発明者らは、1~5日の間先んじてのルックアヘッドに対して、下記のtable 1(表1)~table 3(表3)において列挙される正確性を達成することができた。測定のためにここで使用されたメトリックは%点であり、実際の特徴と予測される特徴との間の誤差は 20%である。

【0116】

モデルのあらゆるステップが、学習手法の方針に則して、正確性を改善する。

【0117】

【表 1】

モデル	1 日先取り	2 日先取り	3 日先取り	4 日先取り	5 日先取り
ベースモデル - BM	57.78	59.83	59.10	59.26	56.68
学習を伴う BM- BMWL	71.05	66.92	61.83	61.55	60.07
BMWL+ 誤差 補 正 - BMWL(+EC)	77.79	70.68	64.39	62.07	60.22
BMWL(+EC)+ 共変量-「ス テップ 77」	77.43	70.63	64.25	62.62	60.34

10

20

【 0 1 1 8 】

Table 1(表1) - 生細胞計数

【 0 1 1 9 】

【表 2】

モデル	1 日先取り	2 日先取り	3 日先取り	4 日先取り	5 日先取り
ベースモデル - BM	63.45	63.34	65.77	64.56	63.91
学習を伴う BM- BMWL	73.92	69.97	67.31	67.15	64.66
BMWL+ 誤差 補正 - BMWL(+EC)	79.62	72.16	67.91	65.80	64.86
BMWL(+EC)+ 共変量- 「ス テップ 77」	78.76	71.50	68.16	66.34	65.37

10

20

【 0 1 2 0 】

Table 2(表2) - 総細胞計数

【 0 1 2 1 】

【表 3】

モデル	1 日先取り	2 日先取り	3 日先取り	4 日先取り	5 日先取り
ベースモデル - BM	42.63	41.94	42.06	42.59	42.71
学習を伴う BM- BMWL	55.62	47.04	43.92	41.75	39.56
BMWL+ 誤差 補 正 - BMWL(+EC)	57.38	49.83	47.19	41.54	39.79
BMWL(+EC)+ 共変量-「ス テップ 77」	57.33	49.80	47.20	41.25	40.34

10

20

【0122】

Table 3(表3) - 生成物力価

【0123】

プロセスランの間、バイオリアクタにおいての試料を製造するために使用されるプロセスにおいて、特徴に対する予想を予測するための方法が、以下のように具象され得る。特徴に関係付けられる値が、現在のプロセスランの間、継続的に測定され、方法は、

30

- 現在のプロセスランに対するモデルを、来歴的に重要なデータの選択物に基づいて創出するステップ74と、

- 所定の時間期間の後、現在のプロセスランに関係付けられる最も良好なフィッティングする来歴的に重要なデータを選択し、モデルを、最も良好なフィッティングする来歴的に重要なデータに基づいて更新するステップ75と、

- 更新されるモデルからの予想を、測定される値と、更新されるモデルとの間の算出される誤差に基づいて見直すステップ76とを含む。

【0124】

一部の実施形態による、代謝物情報を使用する、見直される予想における残留誤差補正77を遂行するステップをさらに含む方法。

40

【0125】

一部の実施形態による、モデルに対する条件のセットをセットするステップ71と、モデルを創出するために使用される来歴的に重要なデータの選択物を形成するために、所定量の来歴的に重要なデータを、以前のプロセスランから取得するステップ72とをさらに含む方法。

【0126】

一部の実施形態によれば、方法は、以前のランから取得される所定量の来歴的に重要なデータが、あらかじめ決定された区間内にあるかどうかを制御するステップ73aと、所定量の来歴的に重要なデータが、あらかじめ決定された区間の外側であるならば、モデルに

50

対する条件を更新し、所定量の来歴的に重要なデータを取得するステップ72を繰り返し、または、所定量の来歴的に重要なデータが、あらかじめ決定された区間の中であるならば、モデルを創出するステップ74に進むステップ73bとをさらに含む。

【0127】

一部の実施形態によれば、あらかじめ決定された区間は、少なくとも10個の以前のプロセスランからの来歴的に重要なデータであるように選択される。

【0128】

一部の実施形態によれば、あらかじめ決定された区間は、100個以下の以前のプロセスランからの来歴的に重要なデータであるように選択される。

【0129】

一部の実施形態によれば、方法は、現在のプロセスランからのデータを、将来のランに対する来歴的に重要なデータとして記憶するステップをさらに含む。

【0130】

上記で述べられたように、バイオプロセスからのデータの評価は、通常、オフラインで、およびラン後に遂行され、予期されるアウトカムとの比較として行われたい。改善されるプロセスを提供するために、以下が実装される。

- バイオプロセスにおいてのすべてのデータ発生源を(下記でより詳細に説明されるように)接続する。

- 「細胞」(代謝、分裂増殖、生成物形成、その他)および物理的環境(物質移動(例えば、酸素)、剪断、混合、その他)の両方を表すプロセスモデルを確立する。モデルは、方程式の制限されるセットからのビルドアップであることになる。最初のプロセスランは、モデル定数を決定するために使用されることになり、モデルは、引き続くプロセスランの間、「自己学習/適応する」ことになる。

【0131】

モデルは、プロセスのオンライン評価を果たして、ソフトセンサ、すなわち、プロセス制御を改善するために使用される、システムからの測定されるデータを使用してアルゴリズムの形で実装されるセンサを構築するために、オンラインデータとともに使用されることになる。総体的な用途は、利用可能なすべてのデータおよび知識を活用し、早期の段階において逸脱を検出すること、ならびに、プロセス制御を厳格にすることの両方である。

【0132】

概念が、図9a～図9bに関連して例示される。

【0133】

図9aは、バイオプロセス制御およびデータ評価のための従前のシステムセットアップ90を例示する。このセットアップは、プロセス91において生成される、細胞に関係付けられるパラメータ、例えばpHのために使用され得る。セットポイント92、例えばpH=7.0であり、測定されるパラメータ値93(プロセス91の後)、例えばpH=7.6が、セットポイントと比較され、差、この例においてはpH=0.6が、コントローラ94への入力として使用される。コントローラ94は、追加95(この例においてはCO₂または塩基追加)によりプロセスにおいて測定されるパラメータの変化を引き起こして、測定されるパラメータに影響を与えて、セットポイントと、測定される値との間の所望される差を達成することになる。プロセスからの出力96は、下流プロセスにおいてのさらなる処理のための試料であり、特徴、例えばバイオマス濃度が、試料に関して測定される。

【0134】

図9bは、モデルに基づく制御およびデータ評価のための改善されるシステムセットアップ100を例示する。このセットアップは、プロセスからのアウトカムの予測をさらに改善するために使用され得る。図9aに関連して説明される特徴に加えて、改善されるシステムセットアップ100は、プロセスモデルを創出するためのユニット97をさらに備える。追加95ならびにモデルパラメータ推定98からの入力が、少なくとも1つの選択されるパラメータ99(生細胞密度(VCD:Viable Cell Density)、生存率、力価(生成物濃度)、代謝物の濃度、二酸化炭素の分圧(pCO₂)、緩衝能、PIDパラメータ、酸素物質移動係数(k_La)、細胞比速度

10

20

30

40

50

(cell specific rate)、乳酸の濃度、その他)を推定するために使用される。

【0135】

少なくとも1つの選択されるパラメータの値は、コントローラ94にフィードバックされ、プロセス91を制御するために使用される。各々のパラメータは、システムのユーザのための利益を指し示すものであり、ソフトセンシングを提供する。

【0136】

VCDまたは生存率がモデルにより推定されるとき、収穫時間が推定され得る。力価、[代謝物]、または pCO_2 がモデルにより推定されるとき、試料採取頻度が減少され得る。 pCO_2 、緩衝能、PIDパラメータ、または K_La が推定されるとき、プロセスの制御が改善され得るものであり、細胞比速度が推定されるとき、オンラインデータ評価が遂行され得る。

10

【0137】

図9aおよび図9bに関連して説明されるシステムセットアップによる利点は、プロセスからの、より厳格な、および、よりロバスタな結果が達成されるということである。このことは、より予測可能な生成物品質につながることであり、そのことは、ひいては良好な品質の生成物を確立するためのテストの数が低減されるということの意味する。

【0138】

通常、いくつかのバイオリアクタが、クロマトグラフィシステムにおいて下流キャプチャプロセスのための試料を生成するために使用される。バイオリアクタから生成される試料の量は、下流キャプチャプロセスの容量とマッチするように適応せられなければならない。このことは、下流プロセスが、コントローラ94への、および/または、ユニット97においてモデルをビルドするときの、入力に影響を及ぼし得るということの意味する。

20

【符号の説明】

【0139】

- 10 制御システム、制御ユニット
- 11 細胞培養プロセス
- 12 プロセスモデル、プロセスモデルデータベース
- 13 来歴的に重要なデータ
- 14 データベース
- 15 破線矢印
- 21 プロセス戦略データ
- 22 バイオリアクタデータ
- 23 オフライン測定からのデータ、オフライン測定データ
- 30 デフォルトレベル
- 31 第1のレベル
- 32 第2のレベル
- 33 第3のレベル
- 40 システム
- 41 連続クロマトグラフィシステム
- 42 送達されることになる標的生成物
- 43 情報
- 90 従前のシステムセットアップ
- 91 プロセス
- 92 セットポイント
- 93 パラメータ値
- 94 コントローラ
- 95 追加
- 96 出力
- 97 ユニット
- 98 モデルパラメータ推定
- 99 選択されるパラメータ

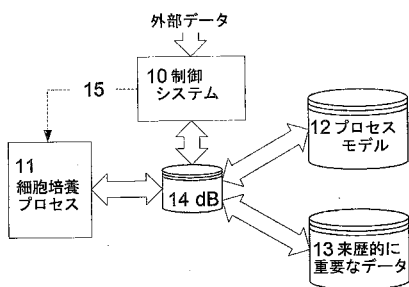
30

40

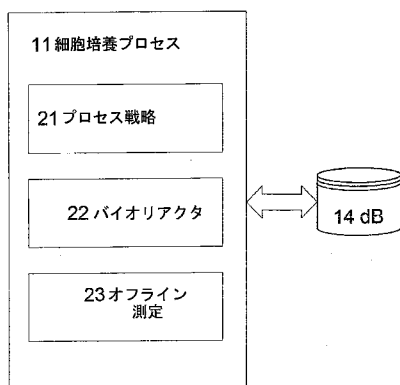
50

100 改善されるシステムセットアップ

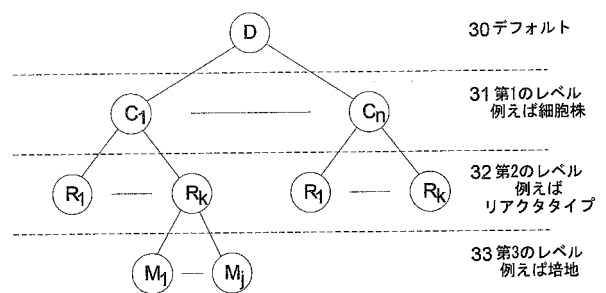
【図 1】



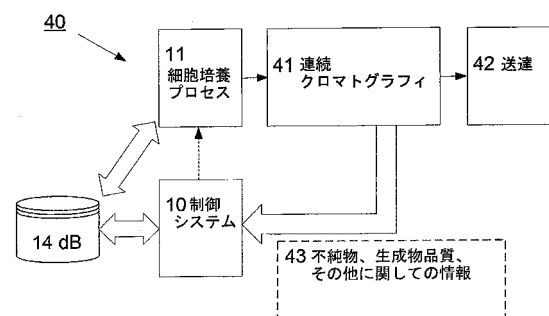
【図 2】



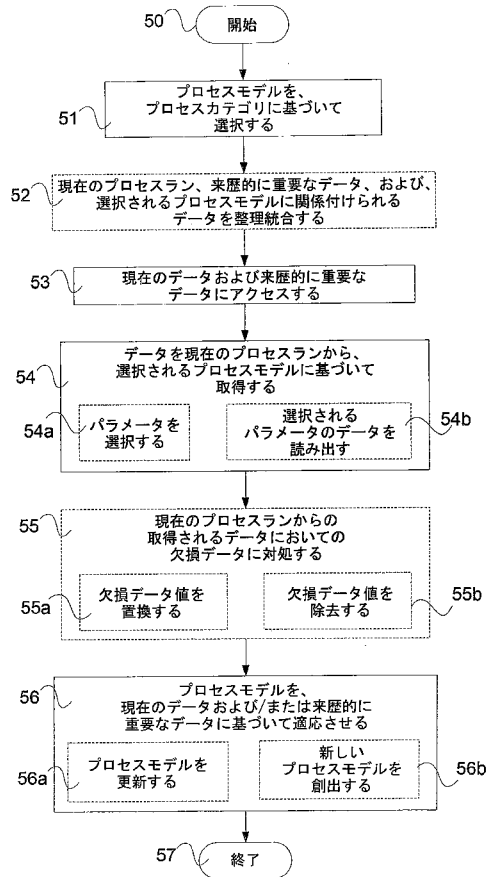
【図 3】



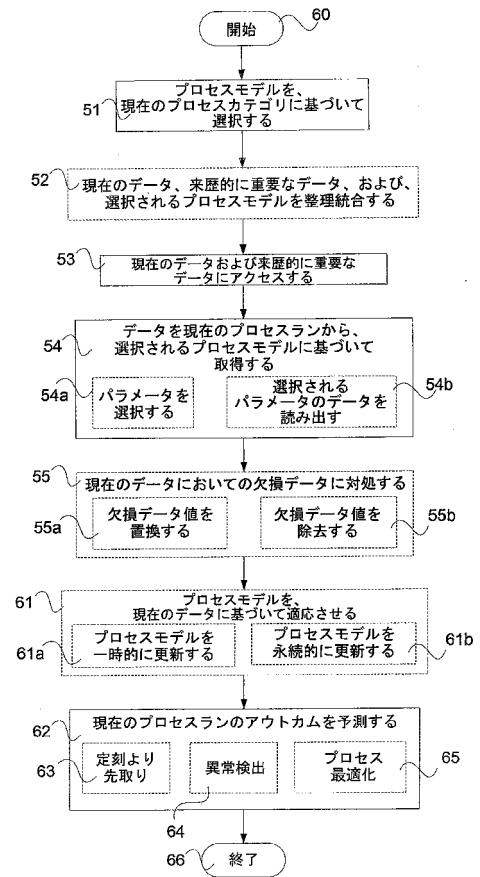
【図 4】



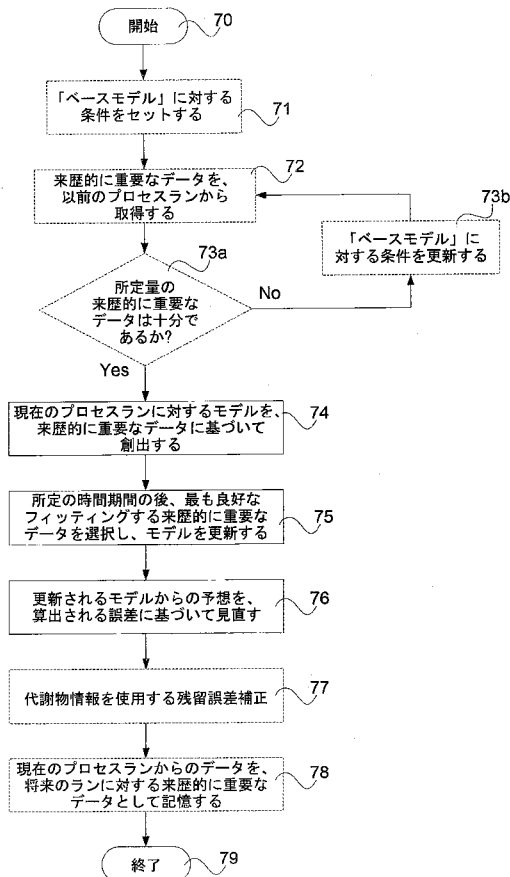
【図 5】



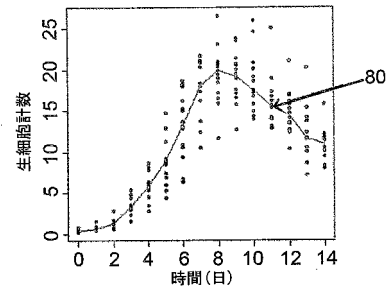
【図 6】



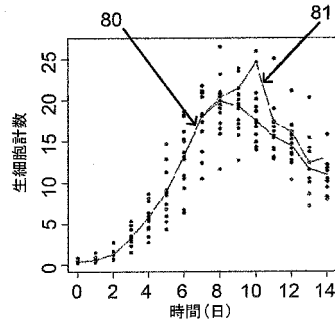
【図 7】



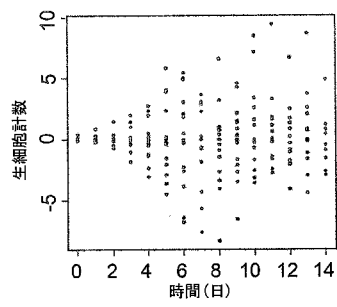
【図 8 a】



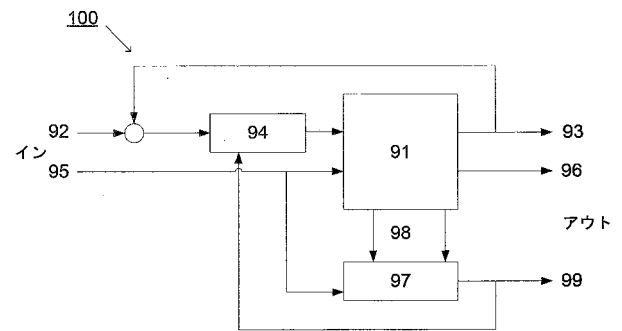
【図 8 b】



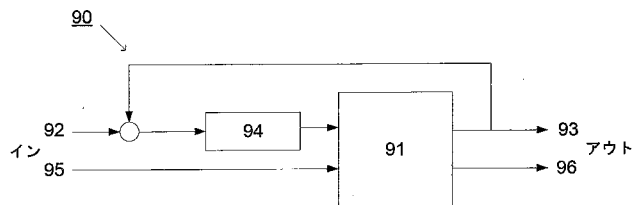
【図 8 c】



【図 9 b】



【図 9 a】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IN2018/050398

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G06F19/12, G01N21/64 Version=2018.01 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) G06F, G01N, C12M, G05B Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Databases: TotalPatent One, IPO Internal Database Keywords: bioreactor, manufacturing, sample, predicting outcome		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO2008140689 A3 (FINESSE SOLUTIONS, LLC) 08 JANUARY 2009 (08-01-2009) paragraphs [0009]-[0054]; claim 1	1-32
Y	WO2007038572 A3 (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY, ET AL) 23 APRIL 2009 (23-04-2009) paragraphs [0062], [0149]-[0155]	1-32
Y	EP1244995 A4 (BROWN, PETER G) 13 JUNE 2007 (13-06-2007) paragraphs [0017]-[0020]	1-32
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 19-09-2018		Date of mailing of the international search report 19-09-2018
Name and mailing address of the ISA/ Indian Patent Office Plot No.32, Sector 14, Dwarka, New Delhi-110075 Facsimile No.		Authorized officer Chandan Kumar Jha Telephone No. +91-1125300200

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersInternational application No.
PCT/IN2018/050398

Citation	Pub.Date	Family	Pub.Date
WO 2008140689 A3	08-01-2009	WO 2008140689 A2	20-11-2008
		EP 2153384 A2	17-02-2010
WO 2007038572 A3	23-04-2009	US 20060199260 A1	07-09-2006
EP 1244995 A4	13-06-2007	EP 1244995 B1	20-10-2010
		DE 60045129 D1	02-12-2010
		AT 485566 T	15-11-2010
		AU 6767800 A	13-03-2001
		WO 0113319 A1	22-02-2001

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 クリシュナ・クマール・スワミナサン

インド・560066・カルナータカ・バンガロール・フーディー・ピレッジ・ホワイトフィールド・ロード・ヘルスケア・ライフ・サイエンシーズ・ジョン・エフ・ウェルチ・テクノロジー・センター・ジーイー・ヘルスケア

(72)発明者 スリダール・ダサラサ

インド・560066・カルナータカ・バンガロール・フーディー・ピレッジ・ホワイトフィールド・ロード・ジョン・エフ・ウェルチ・テクノロジー・センター・ジーイー・グローバル・リサーチ

(72)発明者 シッタル・ジョージ

インド・560066・カルナータカ・バンガロール・フーディー・ピレッジ・ホワイトフィールド・ロード・ジョン・エフ・ウェルチ・テクノロジー・センター・ジーイー・グローバル・リサーチ

(72)発明者 ヴィナイ・パスカー・ジャム

インド・560066・カルナータカ・バンガロール・フーディー・ピレッジ・ホワイトフィールド・ロード・ジョン・エフ・ウェルチ・テクノロジー・センター・ジーイー・グローバル・リサーチ

(72)発明者 アロク・シン・チャウハン

インド・560066・カルナータカ・バンガロール・フーディー・ピレッジ・ホワイトフィールド・ロード・ヘルスケア・ライフ・サイエンシーズ・ジョン・エフ・ウェルチ・テクノロジー・センター・ジーイー・ヘルスケア

(72)発明者 ナガラジュ・コンドゥル

インド・560066・カルナータカ・バンガロール・フーディー・ピレッジ・ホワイトフィールド・ロード・ヘルスケア・ライフ・サイエンシーズ・ジョン・エフ・ウェルチ・テクノロジー・センター・ジーイー・ヘルスケア

(72)発明者 ニーリマ・ボダパティ

インド・560066・カルナータカ・バンガロール・フーディー・ピレッジ・ホワイトフィールド・ロード・ヘルスケア・ライフ・サイエンシーズ・ジョン・エフ・ウェルチ・テクノロジー・センター・ジーイー・ヘルスケア

(72)発明者 アンキタ・パティア

インド・560066・カルナータカ・バンガロール・フーディー・ピレッジ・ホワイトフィールド・ロード・ヘルスケア・ライフ・サイエンシーズ・ジョン・エフ・ウェルチ・テクノロジー・センター・ジーイー・ヘルスケア

(72)発明者 ミティレシュ・モハンティ

インド・560066・カルナータカ・バンガロール・フーディー・ピレッジ・ホワイトフィールド・ロード・ヘルスケア・ライフ・サイエンシーズ・ジョン・エフ・ウェルチ・テクノロジー・センター・ジーイー・ヘルスケア

(72)発明者 ハルシャ・アーロン

インド・560066・カルナータカ・バンガロール・フーディー・ピレッジ・ホワイトフィールド・ロード・ヘルスケア・ライフ・サイエンシーズ・ジョン・エフ・ウェルチ・テクノロジー・センター・ジーイー・グローバル・リサーチ

(72)発明者 アンドレアス・カスタン

スウェーデン・S - 7 5 1 8 4・ウプサラ・ビヨルクガタン・3 0・ジーイー・ヘルスケア・バイ

オサイエンス・アクチボラグ

F ターム(参考) 3C223 AA30 FF05 FF22 FF26

4B029 AA01 AA07 BB01 FA02

4B063 QA20 QQ01 QS39