



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201802470 A

(43) 公開日：中華民國 107 (2018) 年 01 月 16 日

(21) 申請案號：106120900 (22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 22 日

(51) Int. Cl. : *G01N33/48 (2006.01)* *G01N33/50 (2006.01)*  
*G01N33/68 (2006.01)* *G01N27/414 (2006.01)*

(30) 優先權：2016/06/24 美國 62/354,216

(71) 申請人：隆沙有限公司 (瑞士) LONZA LTD (CH)  
 瑞士

(72) 發明人：米斯拿 麥可 MIETZNER, MICHAEL (US)；貝里 拉傑許 BERI, RAJESH (US)；  
 古德森 愛德華 GUNDERSON, EDWARD (US)

(74) 代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：13 共 67 頁

(54) 名稱

可變直徑生物感測器

VARIABLE DIAMETER BIOREACTORS

(57) 摘要

本發明提供一種可變直徑生物感測器容器，其包括具有第一直徑且經組態以固持液體培養基及生物材料的第一容器部分及具有第二直徑的第二容器部分，該第二直徑大於該第一直徑以使得該液體培養基可在該容器內自第一容量增加至第二容量。

A variable diameter bioreactor vessel is provided that includes a first vessel section having a first diameter configured to hold a liquid media and biologic material, and a second vessel section having a second diameter that is greater than the first diameter such that the liquid media can be increased from a first volume to a second volume within the vessel.

指定代表圖：

符號簡單說明：

100 . . . 可變直徑生物感測器

102 . . . 第一容器部分

104 . . . 第二容器部分

106 . . . 入孔

108 . . . 出口

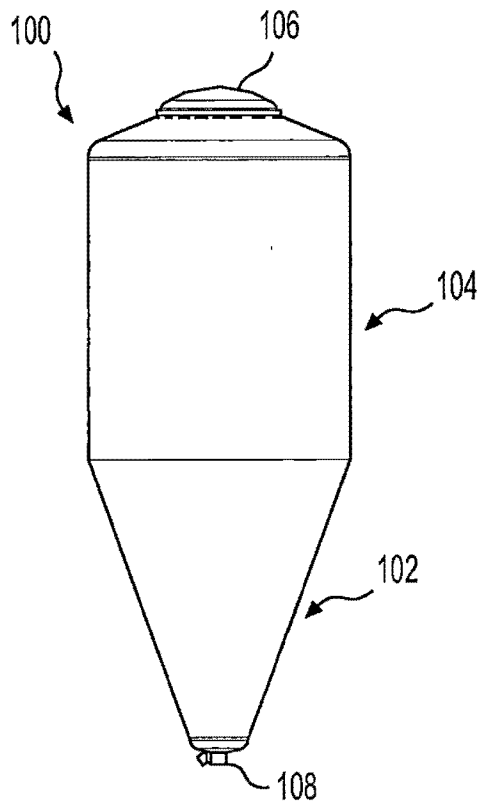


圖1

## 發明摘要

※ 申請案號：106120900

※ 申請日：106/06/22

G01N 33/48 (2006.01)

※IPC 分類：G01N 33/50 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

G01N 27/414 (2006.01)

## 【發明名稱】(中文/英文)

可變直徑生物感測器

VARIABLE DIAMETER BIOREACTORS

## 【中文】

本發明提供一種可變直徑生物感測器容器，其包括具有第一直徑且經組態以固持液體培養基及生物材料的第一容器部分及具有第二直徑的第二容器部分，該第二直徑大於該第一直徑以使得該液體培養基可在該容器內自第一容量增加至第二容量。

## 【英文】

A variable diameter bioreactor vessel is provided that includes a first vessel section having a first diameter configured to hold a liquid media and biologic material, and a second vessel section having a second diameter that is greater than the first diameter such that the liquid media can be increased from a first volume to a second volume within the vessel.

**【代表圖】**

**【本案指定代表圖】：**第（ 1 ）圖。

**【本代表圖之符號簡單說明】：**

100：可變直徑生物感測器

102：第一容器部分

104：第二容器部分

106：入孔

108：出口

**【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：**

無

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

可變直徑生物感測器

VARIABLE DIAMETER BIOREACTORS

## 【相關申請案之交叉引用】

【0001】 本申請案主張 2016 年 6 月 24 日申請之美國臨時申請案第 62/354,216 號之優先權及權利，其內容以引用之方式併入本文中。

## 【技術領域】

【0002】 本發明係關於生物感測器，且更具體言之關於生物材料之製備。

## 【先前技術】

【0003】 典型地，生物材料之生產係藉由使用生物感測器列實現。此等列由多個規模自小型接種感測器至全生產容量的生物感測器組成。此等典型生物感測器經定尺寸使得液體高度大於容器直徑；亦即，典型生物感測器之高度比寬度之縱橫比大於 1:1，然而，在低容量（1/20 之工作容量）下，典型感測器具有極低縱橫比（液體高度比容器寬度）。已知此等低縱橫比引起在噴灑、混合方面之困難，且最終可導致細胞生長方面之困難及不希望之細胞死亡。典型生物感測器經設計且定尺寸以按比例擴大來自接種體之培養物之量，以漸進地增加的量接種子感測器直至在生產生物感測器中已達到用於生產所期望的產物之足夠培養物量。典型地，生物感測器經設計以具有固定直徑的且具有碟形的頂及底。生物感測器典型地由不鏽鋼槽構築，但亦可具有拋棄式襯墊、拋棄式袋及其類似物。

**【0004】** 因此，生產規模生物感測器加工遭受生物感測器列佔據面積大、清洗成本高、存在不希望之遲滯時間及當在列中之感測器之間切換時損失接種時間之問題。各接種生物感測器涉及自一個生物感測器至另一生物感測器之轉移及將培養物引入不同於先前生物感測器之末端的條件中。此典型地產生「遲滯期 (lag phase)」效應，其中細胞生長在達到再次呈指數生長之前暫停一段時間。對於大規模，此典型製程需要多個感測器，導致設施佔據面積增加，且增加的製備活動導致生產時間及成本增加。例如，一個 20,000 公升 (L) 期望生產容量的生物感測器列可由 200 L 接種生物感測器 (命名為 N-3)、接著 1000 L 接種生物感測器 (命名為 N-2)、接著 5000 L 接種生物感測器 (命名為 N-1) 及最後 20,000 L 容量生物感測器 (命名為 N) 組成。此多感測器列帶來更多的就地清潔 (clean-in-place ; CIP) 循環及相關 CIP 系統、更多的原位蒸汽滅菌 (steam-in-place ; SIP)、生物感測器啟動步驟、在設施上增加的汲取作用 (水、蒸汽、廢物)、複雜的設備排程及操作執行活動以及更大的污染風險。

**【0005】** 因此，需要改良的生產規模生物感測器加工裝置、系統及方法。

#### **【發明內容】**

**【0006】** 本發明提供一種可變直徑生物感測器容器，其經組態以用於生產生物材料。

**【0007】** 本發明亦提供一種可變直徑生物感測器容器，其經組態以用於哺乳動物細胞生產。

**【0008】** 描述一種可變直徑生物感測器容器，其可包括具有經組態以

固持液體培養基及生物材料的第一直徑的第一容器部分及具有第二直徑的第二容器部分，其中第二直徑大於第一直徑使得液體培養基可在容器內自第一容量增加至第二容量。在一些態樣中，第一容器部分之縱橫比可大於 0.3:1。在一些態樣中，第二容器部分之縱橫比可大於 0.3:1。在一些態樣中，液體培養基包含接種劑。第一容器部分可經組態為初始接種階段生物感測器。第二容器部分可經組態為生長階段或接種生物感測器。可變直徑生物感測器容器可進一步包括至少一個攪拌器。在一些態樣中，生物感測器可進一步包括以下中之至少一者：攪拌軸、攪拌器（諸如葉輪）、噴灑器、探針接口、填充接口、冷凝器、通氣過濾器、消泡劑板、樣品接口、位準探針及測力計。在一些態樣中，可變直徑生物感測器容器可經組態以用於生長哺乳動物、昆蟲、植物、鳥類或微生物細胞。

**【0009】** 在其他態樣中，可變直徑生物感測器系統包括：生物感測器容器，其具有第一直徑及第二直徑使得容器之直徑沿容器之高度變化；安置於生物感測器容器內的攪拌器，使得攪拌器在給定的生物感測器容器之液體高度下提供所期望的攪拌；及控制系統，其可操作以將生物感測器容器自第一容量按比例擴大至第二容量。在一些態樣中，第一容器部分之縱橫比大於 0.3:1 且第二容器部分之縱橫比大於 0.3:1。容器之第一部分可為初始接種階段生物感測器。容器之第二部分可為生長階段容器部分。可變直徑生物感測器系統亦可包括：噴灑器、探針接口、填充接口、冷凝器、通氣過濾器、消泡劑板、樣品接口、位準探針及/或測力計。在一些態樣中，可變直徑生物感測器系統經組態以用於哺乳動物細胞生產。

**【0010】** 在其他態樣中，一種生產醱酵產物之方法包括：使用生長培

養基及接種體以第一容量接種生物感測器，且在完成接種階段之後向生物感測器添加額外的生長培養基以使生物感測器容量按比例擴大至第二容量。在一些態樣中，該方法可進一步包括在完成生長階段之後，向生物感測器添加額外的生長培養基以使生物感測器容量按比例擴大至第三容量。在一些態樣中，接種體為哺乳動物細胞。在其他態樣中，生物感測器之最小縱橫比可為 0.3:1。

**【0011】** 在本發明之一個態樣中，經組態以用於哺乳動物細胞生產的可變直徑生物感測器容器包括經組態以固持液體培養基及生物材料的容器；容器設計成該容器部分之底部比該容器之頂部窄；且容器使得液體培養基與生物材料可在容器內自第一容量增加至第二容量。

**【0012】** 在本發明之另一態樣中，經組態以用於哺乳動物細胞生產的可變直徑生物感測器容器包括經組態以固持液體培養基及生物材料的具有第一直徑的第一容器部分；第一容器部分具有錐形設計使得該第一容器部分之底部比該第一容器部分之頂部窄；第二容器部分，其中該第二容器部分之底部之直徑與該第二容器部分之頂部之直徑相同；且第二容器部分經定位使得液體培養基及生物材料可在容器內自第一容量增加至第二容量。

**【0013】** 在本發明之另一態樣中，提供可變直徑生物感測器系統，其包括：生物感測器容器，其具有第一直徑及第二直徑使得容器之直徑沿容器之高度變化；至少一個安置於生物感測器容器內的攪拌器，使得攪拌器在給定的生物感測器容器之液體高度下提供所期望的攪拌；及控制系統，其可操作以將生物感測器容器自第一容量按比例擴大至第二容量。

**【0014】** 在本發明之另一態樣中，提供一種使用接種階段列中之減少

量的感測器及生產感測器生產醱酵產物之方法，其包括以下步驟：使用生長培養基及接種體以第一容量接種可變直徑生物感測器；在第一容量下之接種階段完成之後，向可變直徑生物感測器添加額外的生長培養基以將可變直徑生物感測器容量自第一容量按比例擴大至第二容量；在第二容量下之接種階段完成之後，向可變直徑生物感測器添加額外的生長培養基以將可變直徑生物感測器容量自第二容量按比例擴大至第三容量。

【0015】 在本發明之另一態樣中，提供一種生物生產設施，其包括初始接種體生長感測器、可變直徑生物感測器，該可變直徑生物感測器與接種體生長感測器流體連通使得可變直徑生物感測器組態成接種階段感測器列。

【0016】 本發明之可變直徑生物感測器可經建構使得其可以任何規模使用，由小容量接種階段開始，直至且包括 20,000 L 之生產規模。然而，本發明之可變直徑生物感測器亦可用作生物感測器列之一部分，諸如美國專利第 9,670,446 號中所描述，其全部內容以引用之方式併入本文中。

#### 【圖式簡單說明】

【0017】 將參考以下圖式更充分地理解本文中之描述：

【0018】 圖 1 為可變直徑生物感測器 (vVDB) 之側視圖；

【0019】 圖 2 為可變直徑生物感測器 (VDB) 之側視圖；

【0020】 圖 3 為可變直徑生物感測器 (VDB) 之側視圖；

【0021】 圖 4 為可變直徑生物感測器 (VDB) 之示意圖；

【0022】 圖 5 為可變直徑生物感測器 (VDB) 之示意圖；

【0023】 圖 6 為具有均一直徑的典型生物感測器之示意圖；

【0024】 圖 7 為實例可變直徑生物感測器 (VDB) 之示意圖；

【0025】 圖 8 為實例可變直徑生物感測器 (VDB) 之示意圖；

【0026】 圖 9 為實例可變直徑生物感測器 (VDB) 之示意圖；

【0027】 圖 10 為實例可變直徑生物感測器 (VDB) 之示意圖；

【0028】 圖 11 為實例可變直徑生物感測器 (VDB) 生物感測器之示意圖；

【0029】 圖 12 為實例可變直徑生物感測器 (VDB) 之自上而下視圖；

【0030】 圖 13 為實例可變直徑生物感測器 (VDB) 之自上而下視圖。

#### 【實施方式】

【0031】 如上所述，本發明係關於在生物感測器容器中培養細胞生物材料之系統、裝置及方法，現結合附圖對其進行詳細描述。應注意，在不同具體實例中相同參考數字指代相同元件。

【0032】 如本文所使用，在元件或組件前之冠詞「一 (a/an)」意欲關於元件或組件之實例 (亦即，出現) 之數目為非限制性。因此，「一」應理解為包括一個或至少一個，且元件或組件之單數詞形式亦包括複數，除非該數字顯然意謂單數。

【0033】 如本文所使用，術語「本發明 (invention/present invention)」為非限制性術語且不意欲指特定本發明之任何單個態樣，而是涵蓋說明書及專利申請範圍中所描述之所有可能態樣。

【0034】 如本文所使用，修飾所採用的成分、組分或反應物之量的術語「約 (about)」指可能例如由於用於產生濃縮物或溶液之典型量測及液體操作步驟出現的在數值量上之變化。另外，變化可由量測步驟中之無意錯

誤、製造、來源源或用於製備組成物或執行方法的成分之純度之差異及其類似因素而引起。在一個態樣中，術語「約」意謂在所報導的數值之 10% 之內。在另一態樣中，術語「約」意謂在所報導的數值之 5% 內。又在另一態樣中，術語「約」意謂在所報導的數值之 10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2% 或 1% 內。

**【0035】** 在可變直徑生物感測器 (VDB) 中，生物材料 (包括 (但不限於) 微生物及哺乳動物培養物) 之生物感測器加工，諸如本文所描述之彼等，經設計以維持以最少接種體開始的生長條件，在生長期間利用連續及/或丸狀、培養基及/或饋料添加來維持細胞生長，且獲得足夠量之培養物用於生產所期望的產物。藉由在單個 VDB 中實現細胞生長及生產，可除去多個較小容量的生物感測器。單個 VDB 將減少用於生產所期望的產物所需的生物感測器設備之總佔據面積，除去多個接種感測器、多個 CIP、SIP、啟動操作、執行後操作且最小化當前在使用多個接種生物感測器情況下觀測到的非對數細胞生長或遲滯期效應，由此簡化總設施操作，引起節省時間及成本。

**【0036】** 舉例而言，單個 20,000 L VDB 可替代 200 L N-3、1000 L N-2 及 5000 L N-1 接種生物感測器。亦估計藉由單個 VDB 替代 3 個接種生物感測器可節省超過 300 平方呎之潔淨室內空間。

**【0037】** 在一些態樣中，生物感測器之下部用錐形或較小直徑圓柱形幾何形狀且上部用圓柱體設計可允許在一個生物感測器內實現可控制的按比例擴大，提供關於混合及通氣之關鍵設計益處。例如，可保持使用可變直徑錐形或較小直徑圓柱形底部貯槽，其中縱橫比大於 1:1 (液體高度比液

位處之容器寬度)，以在增大至更大容量培養物期間支持具有足夠的用於氧氣轉移之液頂的最小接種容量。隨後可經由添加培養基來增大培養物量以維持細胞生長。替代性底部設計可允許更高縱橫比及在與典型固定直徑圓柱形貯槽生物感測器設計相比更低的容量下操作之能力。

**【0038】** 如本文所使用，「生物材料」理解為意謂全部或部分地由活的或死亡的細胞或病毒材料組成的顆粒及/或由細胞或病毒培養物產生及表現的產物。例如，此可包括真核或原核細胞，諸如細菌、哺乳動物、植物、真菌、病毒（諸如塔里木基因拉赫帕瑞病毒（*talimogene laherparepvec*；T-VEC））或任何其他所需治療性或生物化學產物。在一些態樣中，「生物材料」包括經製備以用於細胞療法程式之細胞。在一些態樣中，「生物材料」包括經製備以用於病毒療法（包括病毒基因療法、病毒免疫療法或原蟲病毒療法）之病毒。在一些態樣中，「生物材料」包括用於醱酵生產所需化合物的細胞或病毒培養物，所需化合物包括（但不限於）蛋白質、多肽、聚合物、DNA、RNA、抗原、單株抗體或任何其他所需化合物。在一些態樣中，生物材料可包括惰性材料，諸如受質或不動性材料。此外，如本文所使用，「液體培養基」理解為意謂典型地用於生物感測器過程之任何液體，諸如生長培養基、水、接種體及生物材料。液體培養基可具有固體顆粒及/或以懸浮、乳化、挾帶或以其他方式存在於液體培養基中的氣體。

**【0039】** 如圖式中所展示，可變直徑生物感測器可具有多個允許在單個生物感測器容器內自接種體有效按比例擴大至接種及生產或用減少數目之感測器自習知接種體至接種至生產列的組態。在一些態樣中，當生物感測器培養基容量相對於傳統立式圓柱均一直徑感測器而言較低時，可變直

徑生物感測器可具有更適合的縱橫比。自低容量接種添加培養基或饋料達到生產容量亦提供用於細胞生長的穩定化的環境，因為廢料被稀釋且持續地引入及混合新鮮養分。在一些態樣中，實例可變直徑生物感測器可經組態以用於醱酵製程且可為分批的、分批補料的或連續的，且生產方法可視生物感測器容器內之培養階段及容量階段而變化。舉例而言，在初始接種階段期間，可使用分批或分批補料方法。隨後，一旦細胞生長階段達到成熟期且生物感測器容量按比例擴大至其所需限制，就可利用分批補料或連續或灌注方法。本文所描述之可變直徑生物感測器可由任何適合材料形成且可經組態以用於單次使用、拋棄式系統，包括（但不限於）描述於 2017 年 6 月 5 日申請的美國申請案第 15/613,954 號中之系統。在一些態樣中，感測器可經組態以用於單類型系統或多產物套室。

【0040】 此外，可變直徑生物感測器可經組態以具有任何所需總容量。如將更詳細地論述，VDB 可具有約 20,000 公升 (L) 總容量，但亦可能設計具有例如 1,000 L 總容量或甚至 10 L 總容量的 VDB。舉例而言，亦可使用 10 L 總容量 VDB 用於製程發展或按比例縮減研究，而 1000 L 容量可充當先導規模生物感測器。圖 1-3 說明具有錐形下部部分及圓柱形上部部分的實例可變直徑生物感測器，由此上部圓柱形部分之高度可變化以獲得各種所需容量。

【0041】 圖 1 展示可變直徑生物感測器 (VDB) 100。可變直徑生物感測器 100 包含經組態以固持生物材料之液體培養基或培養物（諸如適合的細胞）之具有第一直徑之第一容器部分 102，及具有第二直徑之第二容器部分 104，其中第二直徑大於第一直徑，使得液體培養基可在容器 100 內自

第一容量增加至第二容量。可變直徑生物感測器 100 亦具有至少一個入口，諸如入孔 106，及至少一個出口 108。

【0042】 圖 2 說明可變直徑生物感測器 (VDB) 200，其具有相對於圖 1 中所示之可變直徑生物感測器之上部圓柱形部分之高度而言降低的上部圓柱形部分之高度。可變直徑生物感測器 200 包含經組態以固持液體培養基之具有第一直徑之第一容器部分 202，及具有大於第一直徑之第二直徑的第二容器部分 204。可變直徑生物感測器 200 亦具有至少一個入口，諸如入孔 206，及至少一個出口 208。

【0043】 圖 3 說明可變直徑生物感測器 (VDB) 300，其具有相對於圖 2 中所示之可變直徑生物感測器之上部圓柱形部分之高度而言降低的上部圓柱形部分之高度。可變直徑生物感測器 300 包含經組態以固持液體培養基之具有第一直徑之第一容器部分 302，及具有大於第一直徑之第二直徑的第二容器部分 304。可變直徑生物感測器 300 亦具有至少一個入口，諸如入孔 306，及至少一個出口 308。

【0044】 圖 4 說明可變直徑生物感測器 (VDB) 400。可變直徑生物感測器 400 包含第一容器部分 402、第二容器部分 404 及第三容器部分 406。第一容器部分具有沿容器之高度變化的直徑，亦即第一容器部分 402 之直徑及第二容器部分 404 之直徑朝向生物感測器 400 之頂部增大。如所示，然而，第三部分 406 之直徑在整個部分 406 中保持相對均一。

【0045】 圖 5 說明可變直徑生物感測器 (VDB) 500。可變直徑生物感測器 500 包含第一容器部分 502、第二容器部分 504 及第三容器部分 506。第一容器部分具有以逐步方式沿容器之高度變化的直徑，亦即隨著沿容器

向上移動，第三容器部分 506 之直徑大於第二容器部分 504 之容量，第二容器部分 504 之容量大於第一容器部分 502 之容量。如所示，在此態樣中，各階段之直徑在整個階段中均一，其中在第一階段 502 與第二階段 504 之間存在一個梯度增加，且在第二階段 504 與第三階段 506 之間存在直徑之另一梯度增加。

【0046】 圖 6-9 展示各種生物感測器設計之實例縱橫比及容量。如上文所描述，縱橫比定義為容器高度比寬度或直徑。如所示，圖 6-9 之感測器可具有在約 0 公升與 25,000 公升 (L) 之間的範圍內的容量。

【0047】 圖 6 為具有均一直徑之典型生物感測器 600 (亦即，非可變直徑生物感測器)。典型生物感測器 600 僅具有單一容器部分 608 且具有生物感測器高度 602、容量 604 及縱橫比 606。典型生物感測器 600 具有表 1 中所示之生物感測器高度 602 及縱橫比 606。如所示，在低容量，例如 800 L 下，典型均一直徑感測器之縱橫比顯著低於 0.3。另外，均一直徑生物感測器需要以至少 0.65 或更高之縱橫比操作，其在圖 6 中代表約 10,000 L 之容量。因此，均一直徑生物感測器需要具有漸進地增加之培養物量之多個接種生物感測器以達到用於最佳操作之所需培養物量。

高度 (呎) (602)	縱橫比 (606)
0	0
1	0.12:1
2	0.22:1
3	0.33:1
4	0.44:1
5	0.55:1
6	0.65:1
7	0.76:1
8	0.87:1
9	0.98:1
10	1.09:1
11	1.20:1
12	1.31:1
13	1.42:1
14	1.53:1

【0048】 圖 7、8 及 9 展示具有不同組態之可變直徑生物感測器，其皆能夠在分別除去 200 L、1000 L 及 4000 L 之多個接種生物感測器所需要的所需容量下操作。

【0049】 圖 7 展示實例可變直徑生物感測器 (VDB) 700，其具有生物感測器高度 702、容量 704 及縱橫比 706。如所示，生物感測器 700 具有第一容器部分 708、第二容器部分 710 及第三容器部分 712。實例生物感測器 700 具有表 2 中展示之生物感測器高度 702、縱橫比 706 及容量 704。

高度 (呎) (702)	縱橫比 (706)
0	0
1	0.35:1
2	0.71:1
3	1.06:1
4	1.41:1
5	1.76:1
6	1.13:1
7	1.31:1
8	1.50:1
9	1.69:1
10	1.13:1
11	1.20:1
12	1.31:1
13	1.42:1
14	1.53:1
15	1.64:1
16	1.75:1
17	1.85:1
18	1.96:1
19	2.07:1
20	2.18:1

【0050】 圖 8 說明實例可變直徑生物感測器 (VDB) 800，其具有生物感測器高度 802、容量 804 及縱橫比 806。如所示，生物感測器 800 具有第一容器部分 808、第二容器部分 810 及第三容器部分 812。

【0051】 圖 9 說明實例可變直徑生物感測器 (VDB) 900，其具有生物感測器高度 902、容量 904 及縱橫比 906。如所示，生物感測器 900 具有第一容器部分 908 及第二容器部分 910。實例感測器 800、900 具有表 3 中展示之生物感測器高度 802、902 及縱橫比 806、906。

表 3：VDB 生物感測器 800 及 900		
高度(呎)(802、902)	生物感測器 800 縱橫比 (806)	生物感測器 900 縱橫比 (906)
0		
1	0.34:1	0.33:1
2	0.65:1	0.57:1
3	0.92:1	0.75:1
4	1.17:1	0.88:1
5	1.39:1	1:1
6	1.56:1	1.09:1
7	1.31:1	1.16:1
8	1.51:1	1.23:1
9	1.49:1	1.28:1
10	1.48:1	1.33:1
11	1.47:1	1.37:1
12	1.46:1	1.41:1
13	1.45:1	1.44:1
14	1.53:1	1.53:1
15	1.64:1	1.64:1
16	1.75:1	1.75:1
17	1.85:1	1.85:1
18	1.96:1	1.96:1
19	2.07:1	2.07:1

【0052】 圖 10 及 11 說明實例可變直徑生物感測器容器 1000 及 1100。如所示，可變直徑生物感測器 1000、1200 可具有各種接口、探針、噴灑器及其他組件，諸如以下中之至少一者：攪拌軸、攪拌器（諸如葉輪）、噴灑器、探針接口、填充接口、冷凝器、通氣過濾器、消泡劑板、樣品接口、位準探針及測力計。

【0053】 圖 10 為具有第一容器部分 1002 及第二容器部分 1004 的 VDB 1000 之示意圖。在一些態樣中，第一容器部分 1002 具有增大的直徑以使得第一容器部分 1002 呈錐形狀。第二容器部分 1004 可具有恆定直徑以使得其具有圓柱形形狀。如所示，VDB 1000 可具有生物感測器總高度 A。在一些態樣中，生物感測器總高度 A 可在約 5 呎至約 50 呎範圍內。舉例而言，

生物感測器總高度可為約 20 呎。另外，如所示，生物感測器之上部部分可具有高度 B，下部部分可具有高度 C 且生物感測器可具有液體高度 E。液體高度 E 可基於所需之生產階段而變化。在一些態樣中，下部部分之直徑可沿高度 C 變化，且在一些態樣中，上部部分之直徑可沿高度 B 保持恆定。

【0054】 如本文所描述，VDB 生物感測器之直徑可隨沿生物感測器總高度 A 或下部部分高度 C 移動而變化。如所示，第一容器部分 1002 之直徑可作為下部部分高度 C 之函數而增大。沿感測器高度 A 向上移動可使直徑增大，例如達到第二直徑 D2、第三直徑 D3 及第四直徑 D4。在一些非限制性態樣中，例如，D1 可為約 1 呎至約 3 呎，D2 可為約 1 呎至約 5 呎，D3 可為約 2 呎至約 10 呎，且 D4 可為約 3 呎至約 20 呎。作為一個非限制性實例，VDB 生物感測器高度 A 可為約 20 呎，其具有約 15 呎之下部部分高度 C（錐高度）、約 10 呎之上部部分直徑（D4）、約 2 呎之底部直徑（D1）、約 3.25 呎之 D2 及約 4.8 呎之 D3，產生約 24,909 公升（L）總容量、13,789 L 下部部分（錐）容量及 11,120 L 上部部分（圓柱）容量。應注意，在一些態樣中，諸如圖 10 中所示，上部部分可具有均一直徑以使得 D4 等於 D5。此外，如所示，下部部分可具有錐形形狀，其具有角度  $\theta$ ，該角度  $\theta$  可為適合於使下部部分具有所需直徑及容量的任何角度。應理解，體積容量可具有碟形底部 1016，且應理解，角形頂點 1018 僅出於解釋目的而展示且無需存在於感測器中。

【0055】 此外，VDB 1000 包括複數個攪拌器 1010a、1010b、1010c 及 1010d。攪拌器可經組態以為特定容器部分 1002、1004 提供經組態的攪拌，其中特定攪拌器 1010a、1010b、1010c 及 1010d 安置於 1002、1004 中。如所

示，攪拌器 1010d 可安置於生物感測器內高度 H 處，攪拌器 1010c 可安置於生物感測器內高度 I 處，攪拌器 1010b 可安置於生物感測器內高度 J 處，且攪拌器 1010a 可在高度 K 處。舉例而言，高度 H、I、J、K 可在約 1 呎至約 20 呎範圍內。在一些態樣中，攪拌器可具有沿 VDB 1000 之中點 1011 安置的單個驅動器（未圖示）。在一些態樣中，VDB 1000 可包括貫穿生物感測器 1000 的擋板 1012。如所示，擋板 1012 可沿生物感測器之高度 G 或 F 延伸。在一些態樣中，VDB 1000 可包括複數個接口 1014。接口 1014 可組態成入口、出口、探針（諸如 pH 值、溫度、氧氣或任何其他所需的探針或感測器）。VDB 1000 亦可包括單個攪拌器，諸如單個葉輪。

**【0056】** 圖 11 為實例 VDB 生物感測器 1100 之示意圖。VDB 生物感測器 1100 具有經組態以添加及移除生物感測器培養基的入口接口 1102 及底部出口閥 1104。VDB 生物感測器 1100 可具有第一容器部分 1102、第二容器部分 1104 及第三容器部分 1106。生物感測器具有攪拌器 1108，其包括下部攪拌器 1110、中間攪拌器 1112、上部攪拌器 1114 及攪拌器馬達及驅動器 1116。此外，生物感測器可包括至少一個經組態以允許空氣或其他養分鼓泡通過生物感測器液體培養基之噴灑器 1118。另外，生物感測器可包括至少一個探針或添加接口 1120。生物感測器亦可包括至少一個 CIP 接口 1122。如所示，生物感測器可經組態以在各容器區 1102、容器區 1104、容器區 1106 中具有噴灑器 1118、探針及添加接口 1120 及 CIP 接口 1122。生物感測器可包括用於控制生物感測器系統，包括監測及控制噴灑、液體培養基添加及移除、細胞生長及生產、氧含量、容量、溫度、pH 值及任何其他所需分量之任何適合的控制系統。在一些態樣中，控制系統經組態以連續或分批方

式按比例擴大生物感測器容量。另外，生物感測器可具有至少一個安置於其中的擋板 1124，該擋板 1124 經組態以提供適合的混合條件而不在生物感測器接種體上引起不當應力，該不當應力可導致細胞凋亡。另外，生物感測器可包括可具有外部隔熱的熱傳遞殼 1126。VDB 1100 亦可包括單個攪拌器，諸如單個葉輪。

**【0057】** 本文所描述之可變直徑生物感測器可具有任何橫截面形狀。在一些態樣中，可變直徑生物感測器可具有非圓形的橫截面形狀。在非圓形橫截面之情況下，「直徑 (diameter)」理解為意謂各階段之截面積。亦即，在一些態樣中，可變直徑生物感測器可具有任何幾何形狀的橫截面形狀，其包括（但不限於）圓形、方形、矩形、三角形、五角形、六角形、八角形、七邊形、十邊形及任何其他。

**【0058】** 本發明之可變直徑生物感測器亦可包括攪拌器。舉例而言，攪拌器可包含 (i) 軌道振盪或搖動以形成表面波紋，其允許表面層與液體主體之混合；(ii) 在攪拌軸上偏心地置放的攪拌器或在錐形的容器底部偏離中心固定的攪拌器，其藉由攪拌器區周圍之流體之渦流實現軸向混合；(iii) 在無擋板的容器中居中固定的攪拌器，其中複合物基底/底板設計成允許輻射狀流動液體主體之軸向偏轉；及 (iv) 非圓形容器（立方體）經攪拌之容器以克服由於缺乏擋板而導致的軸向流動缺乏。

**【0059】** 在一個具體實例中，包含至少一個葉片元件的攪拌器用作通氣器。葉片元件可為可朝向可旋轉軸摺疊的。在一個具體實例中，可旋轉軸耦接至第一攪拌器及第二攪拌器且兩個攪拌器可包括至少一個可摺疊的葉片元件。亦可存在固持環位置及攪拌器脫嚙位置，以分別用於保持攪拌

器在混合期間處於豎直位置上或處於收縮且摺疊位置上。

【0060】 在一個具體實例中，可旋轉軸包含由軸套管包圍的金屬加固桿。可由不鏽鋼製成的金屬加固桿可由多個連接在一起的零件組成。加固桿之頂部可包括用於磁性嚙合馬達的磁性元件。軸套管可由聚合物材料組成。在軸上的攪拌器亦可由聚合物材料，諸如親水性聚合物製成。舉例而言，軸套管及攪拌器可包含已藉由經受照射、光或電漿感應或氧化來改質的聚乙烯聚合物。相對於偏心地置放的攪拌器，偏離中心固定的單個攪拌器提供一些優點，即其允許分批補料製程期間操作容量之鄰近變化而不必考慮液體表面被未浸沒的旋轉攪拌器切割之影響。

【0061】 根據本發明，可旋轉軸可耦接至頂部葉輪及底部葉輪。頂部葉輪及底部葉輪兩者皆可由聚合物材料製成。舉例而言，在一個具體實例中，葉輪可為 3D 印刷的。頂部葉輪及底部葉輪皆可界定親水性表面。舉例而言，用於形成葉輪的聚合物材料可包含親水性聚合物或可包含已經表面改質以顯現表面親水性的聚合物。

【0062】 在一個具體實例中，例如，頂部葉輪及底部葉輪由聚烯烴聚合物，諸如聚乙烯或聚丙烯製成。在一個具體實例中，可使用低密度聚乙烯。低密度聚乙烯可藉由經受照射、光或電漿感應或氧化來改質以形成親水性表面。

【0063】 在另一具體實例中，本發明之可變直徑生物感測器可經設計使得其保持如在美國專利第 9,670,466 號中所論述的比例及特徵，其全部內容以引用之方式併入本文中。舉例而言，本發明之可變直徑生物感測器可具有兩個葉輪。頂部葉輪可包含水翼葉輪。另一方面，底部葉輪可包含四

斜葉式高硬度葉輪。葉輪比貯槽之直徑比率可為約 0.35 至約 0.55，諸如約 0.44 至約 0.46。頂部葉輪及底部葉輪可具有約 0.1 至約 0.9 之功率數 ( $N_p$ ) 且可具有約 0.4 至約 0.9 之流量數 ( $N_q$ )。

【0064】 適合用於本發明之攪拌系統的葉輪之非限制性實例包括水翼葉輪、高硬度斜葉葉輪、高硬度水翼葉輪、拉什頓 (Rushton) 葉輪、斜葉葉輪、輕緩船用葉葉輪、CelliGen 細胞提昇式葉輪、A320 葉輪、HE3 葉輪及其類似物。亦可使用旋轉過濾器，諸如當裝置在灌注模式下運行時。在本發明之單次使用生物感測器之多葉輪具體實例中，葉輪可包含相同或不同的材料、設計及製造方法。舉例而言，在一個具體實例中，頂部葉輪可為水翼葉輪或類似設計中之一者，諸如使用 3D 印表機製得的葉輪。

【0065】 圖 12 為具有非圓形的可變橫截面的實例生物感測器容器 1200 之自上而下視圖。亦即，生物感測器 1200 具有方形的橫截面形狀。特定言之，容器 1200 具有底部 1208、經組態以固持液體培養基及生物材料的具有第一直徑 1228 的第一容器部分 1202 及具有第二直徑 1230 的第二容器部分 1204，其中第二直徑 1230 大於第一直徑 1228，使得液體培養基及生物材料可在經組態以固持液體培養基及生物材料的容器 1200 內自第一容量增加至第二容量。一般熟習此項技術者將瞭解，當自側面觀察時，此類形狀組態可呈圖 1 至 11 中所描繪之任何或全部具體實例以及本文所揭示之其他具體實例。舉例而言，容量尺寸之增加可藉由在四個側面中之一者、四個側面中之兩者、四個側面中之三者或全部四個側面上改變直徑來實現。此等增大無需在任何或全部側面上鄰近。

【0066】 在一個具體實例中，適用於本文中之葉輪包括藉由 3D 印刷

製造以看上去類似於此項技術中已知的任何葉輪之葉輪，即使葉輪之規模不同。

【0067】 圖 13 為具有非圓形的可變橫截面的實例生物感測器容器 1300 之自上而下視圖。亦即，生物感測器容器 1300 具有三角形的橫截面形狀。特定言之，容器 1300 具有經組態以固持液體培養基及生物材料的具有第一直徑 1328 的第一容器部分 1302 及具有第二直徑 1330 的第二容器部分 1304，其中第二直徑 1330 大於第一直徑 1328，使得液體培養基及生物材料可在經組態以固持液體培養基及生物材料的容器 1300 內自第一容量增加至第二容量。一般熟習此項技術者將瞭解，當自側面觀察時，此類形狀組態可呈圖 1 至 11 中所描繪之任何或全部具體實例以及本文所揭示之其他具體實例。舉例而言，容量尺寸之增加可藉由在三個側面中之一者、三個側面中之兩者或全部三個側面上改變直徑來達成來實現。此等增大無需在任何或全部側面上鄰近。

【0068】 一般熟習此項技術者將理解，本文揭示其他非圓形生物感測器，諸如橢圓形、六角形、八角形等。

【0069】 相對於非圓形容器幾何形狀，諸如圖 12 中之立方形幾何形狀及圖 13 中三角形幾何形狀，藉由攪拌器產生的徑向流可在衝擊容器之四個側面中之每一者時偏轉。此類設計提供用於安置在鋼殼中之優點，因為在安置期間，平整封裝的生物程序容器之各角可易於與鋼殼之角對準。

【0070】 在使用時，本文所描述之可變直徑生物感測器可用於培養活細胞及製造生物材料，其藉由將列內的必需感測器限於單個生物感測器來實現地面空間之高效使用。具體而言，生物材料之生產（諸如生產醱酵產

物)可在單個 VDB 生物感測器中，藉由使用生長培養基及接種體以第一容量接種生物感測器且在完成接種階段之後向生物感測器中添加額外生長培養基以使生物感測器容量按比例擴大至第二容量來實現。在一些態樣中，生物感測器之用途可包括在完成生長階段之後向生物感測器中添加額外的生長培養基以使生物感測器容量按比例擴大至第三容量。

【0071】 亦即，藉由將接種生物感測器及所有必需後繼生長或接種感測器精簡成單個生物感測器容器來使特定設備之佔據面積最小化。舉例而言，對於 20,000 公升(L)所需生產容量，可使用單個 20,000 L 生物感測器，其由第一容器部分(亦即接種容器部分)、第二接種或生長部分及第三接種或生長容器部分組成。舉例而言，第一容器部分(接種容器部分)可具有對應於約 100 L 至約 200 L 容量的第一直徑及在約 0.3:1 至約 2:1 之間的所需縱橫比。接著，第二及第三接種容器部分可在保持所需縱橫比範圍的情況下使生物感測器容量按比例擴大至所需 20,000L 量。舉例而言，縱橫比可保持在約 0.3:1 與約 3:1 之間。20,000L 生物感測器單元可實施以下中之一或多者或全部：養分及/或碳源之饋入、適合的氣體(例如氧氣)之注入，醱酵或細胞培養基流動、氣相與液相之分離、生長溫度之維持、pH 值水準之維持、攪拌(例如攪動)及/或清潔/滅菌。

【0072】 舉例而言，在一些態樣中，此 20,000L 實例生物感測器可使用生長培養基及接種體，諸如哺乳動物細胞以第一容量接種。在此接種階段，感測器可以第一容量接種，使得感測器之容量適合於接種體之初始生長。在允許所需細胞生長的適合的一段時間之後，生物感測器可按比例擴大至第二反應器容量以實現接種體之第二生長階段。亦即，可向生物感測

器中添加額外的生長培養基及生長所需要的任何其他所需組分，以在完成接種階段之後使生物感測器容量按比例擴大至第二容量。此第二容量可為適合於所需的接種體繼續生長所需要的條件的任何所需容量。在此第二容量下，可實現進一步細胞生長及增殖。在一些態樣中，可利用第三次、第四次或任何數目之增加容量生長階段以繼續使感測器容量按比例擴大至所需容量。

**【0073】** 如本文所描述之可變直徑生物感測器可用於許多類型之製造設施中，包括（但不限於）揭示於 2017 年 3 月 10 日申請的美國專利申請案第 15/455,836 號及公開案第 WO/2017/072201 A2 號中之設施，其全部內容皆以引用之方式併入本文中。在此類設施中，本發明之可變直徑生物感測器可替代此等申請案中所論述的一或多種生物感測器或其他類似設施。

**【0074】** 本發明之可變直徑生物感測器亦可由一般熟習此項技術者所已知的控制系統調節，包括（但不限於）揭示於 2017 年 6 月 5 日申請的美國申請案第 15/613,954 號、2017 年 6 月 2 日申請的美國專利申請案第 15/612,769 號、2017 年 1 月 27 日申請的美國臨時專利申請案第 62/451,470 號及其他文獻中之控制系統。

### 實施例

**【0075】** 本發明之可變直徑生物感測器之容量、直徑及細胞生長特性之間的關係需要考慮許多因素。以下等式在設計本發明之生物感測器時提供適用指導：

$$\text{球體: } V = \frac{\pi}{3} y^2 (1.5D - y)$$

$$\text{圓柱: } V = \frac{L D^2}{8} (\theta - \sin(\theta)) \quad T = 2\sqrt{y(D-y)} = D \sin\left(\frac{\theta}{2}\right)$$

$$\text{錐: } V = \frac{\pi h}{12} (D_{bot}^2 + D_{bot} D_{top} + D_{top}^2) \quad z = \frac{1}{2h} (D_{top} - D_{bot})$$

【0076】 舉例而言，當設計本發明之生物感測器以用於至多 20,000L 之容量時，可變直徑生物感測器將具有以下比例：

總容量： 20,000 L

錐容量： 15,000 L

直徑<sub>頂部</sub>： 7 ft

直徑<sub>底部</sub>： 3 ft

總高度： 30.2 ft

圓柱容量： 5,000 L

錐高度： 25.6 ft

圓柱高度： 4.6 ft

【0077】 作為另一實施例，當設計本發明之生物感測器以適應在製造設施或其類似物中之某一空間時，其中高度限於二十呎，以上等式將產生以下比例：

總容量： 16,458 L

錐容量： 9,341 L

直徑<sub>頂部</sub>： 8 ft

直徑<sub>底部</sub>： 2 ft

總高度： 20 ft

圓柱容量： 7,117 L

錐高度： 15 ft

圓柱高度： 5 ft

【0078】 以上實施例可具有四個葉輪，諸如圖 10 中所描繪。

【0079】 作為另一實施例，本發明之設計允許建構超過 20,000L 之可變直徑生物感測器，其為此項技術中新穎的。具體而言，可變直徑生物感測器可按以下比例建構：

總容量： 25,000 L

錐容量： 15,000 L

直徑<sub>頂部</sub>： 7.9 ft

直徑<sub>底部</sub>： 2.5 ft

總高度： 30 ft

圓柱容量： 10,000 L

錐高度： 22.8 ft

圓柱高度： 7.2 ft

【0080】 除非以上另有描述，否則以上描述可如下進一步理解。本文所描述之裝置、設施及方法適合用於培養任何所需細胞系，包括原核及/或真核細胞系。此外，在具體實例中，裝置、設施及方法適合於培養懸浮液細胞或錨定依賴性（黏著性）細胞且適合於經組態以用於生產醫藥及生物醫藥產品（諸如多肽產品、核酸產品（例如 DNA 或 RNA））或細胞及/或病毒（諸如用於細胞療法及/或病毒療法中的細胞及/或病毒）的生產操作。

【0081】 在具體實例中，細胞表現或製造產物，諸如重組治療性或診斷產物。如下文更詳細地描述，由細胞產生的產物之實例包括（但不限於）：

抗體分子（例如單株抗體、雙特異性抗體）、抗體模擬物（特異性結合於抗原之多肽分子，但其結構上不與諸如達爾潘蛋白（DARPin）、親和抗體、阿德奈汀（adnectins）或 IgNAR 之抗體相關）、融合蛋白（例如 Fc 融合蛋白、嵌合細胞介素）、其他重組蛋白（例如糖基化蛋白、酶、激素）、病毒療法（例如抗癌溶瘤病毒、用於基因療法及病毒免疫療法之病毒載體）、細胞療法（例如多潛能幹細胞、間葉幹細胞及成年人幹細胞）、疫苗或脂質囊封的顆粒（例如，胞外體、病毒樣顆粒）、RNA（諸如 siRNA）或 DNA（諸如質體 DNA）、抗生素或胺基酸。在具體實例中，裝置、設施及方法可用於生產生物仿製藥。

**【0082】** 如所提及，在具體實例中，裝置、設施及方法允許生產真核細胞（例如，哺乳動物細胞或低級真核細胞（諸如酵母細胞或絲狀真菌細胞））或原核細胞（諸如革蘭氏陽性細胞（Gram-positive cells）或革蘭氏陰性細胞（Gram-negative cells））及/或真核或原核細胞之產物，例如，由真核細胞以大規模方式合成的蛋白、肽、抗生素、胺基酸、核酸（諸如 DNA 或 RNA）。除非本文另有說明，否則裝置、設施及方法可包括任何所需容量或生產容量，包括（但不限於）實驗室規模容量、先導規模容量及全生產規模容量。

**【0083】** 此外且除非本文另有說明，否則裝置、設施及方法可包括任何適合的感測器，包括（但不限於）經攪拌的貯槽生物感測器、氣升生物感測器、纖維生物感測器、微纖維生物感測器、中空纖維生物感測器、陶瓷基質生物感測器、流體化床生物感測器、固定床生物感測器及/或噴流床生物感測器。如本文所使用，「感測器」可包括醱酵器或醱酵單元或任何其

他反應容器，且術語「感測器」可與「醱酵器」互換使用。舉例而言，在一些態樣中，實例生物感測器單元可實施以下中之一或多者或全部：養分及/或碳源之饋入、適合的氣體（例如氧氣）之注入、醱酵或細胞培養基之流入及流出、氣相及液相之分離、溫度之維持、氧氣及 CO<sub>2</sub> 水準之維持、pH 值水準之維持、攪拌（例如攪動）及/或清潔/滅菌。實例感測器單元（諸如醱酵單元）可在單元內含有多個感測器，例如單元可在各單元中具有 1、2、3、4、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90 或 100 個或更多個生物感測器，及/或設施可在設施內含有多個具有單個或多個感測器的單元。在各種具體實例中，生物感測器可適合於分批、半分批補料、分批補料、灌注及/或連續醱酵製程。可使用任何適合的感測器直徑。在具體實例中，生物感測器可具有約 100 mL 與約 50,000 L 之間的容量。非限制性實例包括 100 mL、250 mL、500 mL、750 mL、1 公升、2 公升、3 公升、4 公升、5 公升、6 公升、7 公升、8 公升、9 公升、10 公升、15 公升、20 公升、25 公升、30 公升、40 公升、50 公升、60 公升、70 公升、80 公升、90 公升、100 公升、150 公升、200 公升、250 公升、300 公升、350 公升、400 公升、450 公升、500 公升、550 公升、600 公升、650 公升、700 公升、750 公升、800 公升、850 公升、900 公升、950 公升、1000 公升、1500 公升、2000 公升、2500 公升、3000 公升、3500 公升、4000 公升、4500 公升、5000 公升、6000 公升、7000 公升、8000 公升、9000 公升、10,000 公升、15,000 公升、20,000 公升及/或 50,000 公升之容量。另外，適合的感測器可為多次使用、單次使用、拋棄式或非拋棄式且可由任何適合的材料形成，該等材料包括金屬合金（諸如不鏽鋼（例如 316 L 或任何其他適合不鏽鋼）及英高鎳

(Inconel))、塑膠及/或玻璃。

**【0084】** 在具體實例中且除非本文另有說明，否則本文所描述之裝置、設施及方法亦可包括未另外提及的任何適合的單元操作及/或設備，諸如用於此類產物之分離、純化及隔離的操作及/或設備。可使用任何適合的設施及環境，諸如傳統構築式設施；模組、移動及臨時設施；或任何其他適合結構、設施及/或佈局。舉例而言，在一些具體實例中可使用模組清潔室。另外且除非另有說明，否則本文所描述之裝置、系統及方法可容納於單個場所或設施及/或在單個場所或設施中實施，或替代地容納於獨立的或多個場所及/或設施及/或在獨立的或多個場所及/或設施中實施。

**【0085】** 作為非限制性實例且無限制性，美國公開案第 2012/0077429 號及第 2009/0305626 號及美國專利第 9,388,373 號、第 8,771,635 號、第 8,298,054 號、第 7,629,167 號及第 5,656,491 號，其以全文引用之方式併入本文中，描述可能適合的實例設施、設備及/或系統。

**【0086】** 在具體實例中，細胞為真核細胞，例如哺乳動物細胞。哺乳動物細胞可為例如人類或啮齒動物或牛細胞系或細胞株。此類細胞、細胞系或細胞株之實例為例如小鼠骨髓瘤 NSO) 細胞系、中國倉鼠卵巢 (Chinese hamster ovary ; CHO) 細胞系、HT1080、H9、HepG2、MCF7、MDBK Jurkat、NIH3T3、PC12、幼倉鼠腎細胞 (baby hamster kidney cell ; BHK)、VERO、SP2/0、YB2/0、Y0、C127、L 細胞、COS (例如 COS1 及 COS7)、QC1-3、HEK-293、VERO、PER.C6、HeLA、EB1、EB2、EB3、溶瘤或融合瘤細胞系。哺乳動物細胞較佳為 CHO 細胞系。在一個具體實例中，細胞為 CHO 細胞。在一個具體實例中，細胞為 CHO-K1 細胞、CHO-K1 SV 細胞、DG44 CHO 細胞、

DUXB11 CHO 細胞、CHOS、CHO GS 基因剔除細胞、CHO FUT8 GS 基因剔除細胞、CHOZN 或 CHO 衍生之細胞。CHO GS 基因剔除細胞（例如 GSKO 細胞）為例如 CHO-K1 SV GS 基因剔除細胞。CHO FUT8 基因剔除細胞為例如 Potelligent® CHOK1 SV (Lonza Biologics 有限公司)。真核細胞亦可為鳥類細胞、細胞系或細胞株，諸如 EBx®細胞、EB14、EB24、EB26、EB66 或 EBv13。

【0087】 在一個具體實例中，真核細胞為幹細胞。幹細胞可為例如多潛能幹細胞，包括胚胎幹細胞（ESC）、成年人幹細胞、誘導多潛能幹細胞（iPSC）、組織特異性幹細胞（例如造血幹細胞）及間葉幹細胞（MSC）。

【0088】 在一個具體實例中，細胞為本文所描述之任何細胞之分化形式。在一個具體實例中，細胞為來源於培養物中之任何初級細胞的細胞。

【0089】 在具體實例中，細胞為肝細胞（諸如人類肝細胞、動物肝細胞）或非實質細胞。舉例而言，細胞可為可鍍覆代謝限定人類肝細胞、可鍍覆誘導限定人類肝細胞、可鍍覆 Qualyst Transporter Certified™ 人類肝細胞、懸浮液限定人類肝細胞（包括 10 供體及 20 供體混合肝細胞）、人類肝庫普弗細胞（human hepatic kupffer cells）、人類肝星形細胞（human hepatic stellate cells）、狗肝細胞（包括單一及混合米格魯犬（Beagle）肝細胞）、小鼠肝細胞（包括 CD-1 及 C57Bl/6 肝細胞）、大鼠肝細胞（包括史-道二氏（Sprague-Dawley）肝細胞、韋斯漢（Wistar Han）肝細胞及韋斯（Wistar）肝細胞）、猴肝細胞（包括食蟹獼猴（Cynomolgus monkey）肝細胞或恆河猴（Rhesus monkey）肝細胞）、貓肝細胞（包括短毛家貓（Domestic Shorthair）肝細胞）及兔肝細胞（包括新西蘭白兔（New Zealand White）肝細胞）。實例肝細胞可購自 Triangle Research Labs, LLC，6 Davis Drive Research Triangle

Park, North Carolina, USA 27709。

【0090】 在一個具體實例中，真核細胞為低級真核細胞，諸如酵母細胞（例如畢赤酵母（*Pichia*）屬（例如畢赤酵母（*Pichia pastoris*）、甲醇畢赤酵母（*Pichia methanolica*）、克魯維畢赤酵母（*Pichia kluyveri*）及安格斯畢赤酵母（*Pichia angusta*））、寇麥格塔拉（*Komagataella*）屬（例如寇麥格塔拉酵母（*Komagataella pastoris*）、寇麥格塔拉偽酵母（*Komagataella pseudopastoris*）或拉菲寇麥格塔拉（*Komagataella phaffii*））、賽克酵母（*Saccharomyces*）屬（例如釀酒賽克酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）、釀酒酵母（*cerevisiae*）、克魯維賽克酵母（*Saccharomyces kluyveri*）、葡萄汁賽克酵母（*Saccharomyces uvarum*）、克魯維酵母（*Kluyveromyces*）屬（例如乳酸克魯維酵母（*Kluyveromyces lactis*）、馬克斯克魯維酵母（*Kluyveromyces marxianus*））、假絲酵母（*Candida*）屬（例如高蛋白假絲酵母（*Candida utilis*）、可可假絲酵母（*Candida cacaoi*）、博伊丁假絲酵母（*Candida boidinii*））、地絲菌（*Geotrichum*）屬（例如地絲菌酵母（*Geotrichum fermentans*））、多形漢遜酵母（*Hansenula polymorpha*）、解脂耶氏酵母（*Yarrowia lipolytica*）或粟酒裂殖酵母（*Schizosaccharomyces pomb*）。較佳為物種畢赤酵母。畢赤酵母株之實例為 X33、GS115、KM71、KM71H 及 CBS7435。

【0091】 在一個具體實例中，真核細胞為真菌細胞（例如麴菌（*Aspergillus*）（諸如尼日爾麴菌（*A. niger*）、熏煙色麴菌（*A. fumigatus*）、稻麴菌（*A. oryzae*）、紅蛋巢麴菌（*A. nidula*））、枝頂孢菌（*Acremonium*）（諸如嗜熱枝頂孢菌（*A. thermophilum*））、毛殼菌（*Chaetomium*）（諸如嗜熱毛殼菌（*C. thermophilum*））、金色孢菌（*Chrysosporium*）（諸如嗜熱金色孢菌（*C.*

thermophile))、多蟲夏草 (Cordyceps) (諸如蛹蟲草 (C. militaris))、棒囊孢殼菌 (Corynascus)、櫛菌 (Ctenomyces)、鐮刀菌 (Fusarium) (諸如尖鐮孢菌 (F. oxysporum))、小叢殼菌 (Glomerella) (諸如喜草小叢殼菌 (G. graminicola))、肉座菌 (Hypocrea) (諸如紅褐肉座菌 (H. jecorina))、巨座殼菌 (Magnaporthe) (諸如稻巨座殼菌 (M. oryzae))、毀絲黴 (Myceliophthora) (諸如嗜熱毀絲黴 (M. thermophile))、叢赤殼菌 (Nectria) (諸如紅球叢赤殼菌 (N. heamatococca))、紅黴菌 (Neurospora) (諸如紅麵包黴 (N. crassa))、青黴菌 (Penicillium)、孢子絲菌 (Sporotrichum) (諸如嗜熱孢子絲菌 (S. thermophile))、梭孢殼菌 (Thielavia) (諸如土梭孢殼菌 (T. terrestris))、異梭孢殼菌 (T. heterothallica)、木黴菌 (Trichoderma) (諸如里氏木黴 (T. reesei)) 或輪黴菌 (Verticillium) (諸如大理菊輪黴 (V. dahlia))。

**【0092】** 在一個具體實例中，真核細胞為昆蟲細胞(例如 Sf9、Mimic™ Sf9、Sf21、High Five™ (BT1-TN-5B1-4) 或 BT1-Ea88 細胞)、海藻細胞 (例如雙眉藻 (Amphora) 屬、矽藻 (Bacillariophyceae) 屬、杜氏藻 (Dunaliella) 屬、細球藻 (Chlorella) 屬、單胞藻 (Chlamydomonas) 屬、藍綠藻 (Cyanophyta) (藍細菌 (cyanobacteria)) 屬、微擬球藻 (Nannochloropsis) 屬、螺旋藻 (Spirulina) 屬或棕鞭藻 (Ochromonas) 屬) 或植物細胞 (例如來自單子葉植物 (例如玉米、稻米、小麥或狗尾草) 或來自雙子葉植物 (例如木薯、馬鈴薯、大豆、番茄、菸草、苜蓿、中歐葫蘆蘚 (*Physcomitrella patens*) 或阿拉伯芥 (Arabidopsis)) 的細胞)。

**【0093】** 在一個具體實例中，細胞為細菌或原核細胞。

**【0094】** 在具體實例中，原核細胞為革蘭氏陽性細胞，諸如芽孢桿菌

(*Bacillus*)、鏈黴菌鏈球菌 (*Streptomyces Streptococcus*)、葡萄球菌 (*Staphylococcus*) 或乳桿菌 (*Lactobacillus*)。可使用的芽孢桿菌為例如枯草芽孢桿菌 (*B.subtilis*)、解澱粉芽孢桿菌 (*B.amyloliquefaciens*)、地衣芽孢桿菌 (*B.licheniformis*)、納豆芽孢桿菌 (*B.natto*) 或巨大芽孢桿菌 (*B.megaterium*)。在具體實例中，細胞為枯草芽孢桿菌，諸如枯草芽孢桿菌 3NA 及枯草芽孢桿菌 168。芽孢桿菌可獲自例如芽孢桿菌基因儲備中心 (*Bacillus Genetic Stock Center*)，Biological Sciences 556，484 West 12<sup>th</sup> Avenue，Columbus OH 43210-1214。

**【0095】** 在一個具體實例中，原核細胞為革蘭氏陰性細胞，諸如沙門桿菌屬 (*Salmonella spp.*) 或大腸桿菌 (*Escherichia coli*)，諸如，TG1、TG2、W3110、DH1、DHB4、DH5a、HMS 174、HMS174 (DE3)、NM533、C600、HB101、JM109、MC4100、XL1-藍 (XL1-Blue) 及 Origami，以及來源於大腸桿菌 (*E.coli*) B 株之細胞，諸如 BL-21 或 BL21 (DE3)，其皆可商購。

**【0096】** 適合的宿主細胞可商購，例如自培養物收集單位，諸如 DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen and Zellkulturen 股份有限公司，Braunschweig，Germany) 或美國菌種保存中心 (American Type Culture Collection；ATCC)。

**【0097】** 在具體實例中，經培養之細胞用於製備蛋白，例如抗體 (例如單株抗體) 及/或重組蛋白，以用於治療用途。在具體實例中，經培養之細胞產生肽、胺基酸、脂肪酸或其他有效的生物化學中間體或代謝物。舉例而言，在具體實例中，可製備分子量為約 4000 道爾頓至大於約 140,000 道爾頓的分子。在具體實例中，此等分子可具有一系列複雜性且可包括有

包括糖基化的轉譯後修飾。

【0098】 在具體實例中，蛋白為例如肉毒素 (BOTOX)、肉毒桿菌 (Myobloc)、肉毒毒素製劑 (Neurobloc)、麗舒妥 (Dysport) (或其他血清型肉毒桿菌神經毒素 (botulinum neurotoxins))、阿糖苷酶  $\alpha$  (alglucosidase alpha)、達托黴素 (daptomycin)、YH-16、絨毛膜促性腺激素  $\alpha$  (choriogonadotropin alpha)、非格司亭 (filgrastim)、西曲瑞克 (cetorelix)、介白素 2 (interleukin-2)、阿地介白素 (aldesleukin)、太西介白素 (teceleulin)、地尼介白素迪夫托斯 (denileukin diftitox)、干擾素  $\alpha$ -n3 (interferon alpha-n3) (注射)、干擾素  $\alpha$ -n1 (interferon alpha-n1)、DL-8234、干擾素、三得利 (Suntory) ( $\gamma$ -1a)、干擾素  $\gamma$ 、胸腺素  $\alpha$  1 (thymosin alpha 1)、他索那明 (tasonermin)、DigiFab、ViperaTAb、EchiTAb、CroFab、奈西立肽 (nesiritide)、阿巴西普 (abatacept)、阿法賽特 (alefacept)、利比 (Rebif)、依普投特米那法 (eptoterminalfa)、特立帕肽 (teriparatide) (骨質疏鬆)、可注射的降鈣素 (calcitonin) (骨骼疾病)、降鈣素 (鼻、骨質疏鬆)、依那西普 (etanercept)、血紅蛋白穀胺酸 250 (hemoglobin glutamer 250) (牛)、替加色羅  $\alpha$  (drotrecogin alpha)、膠原蛋白酶 (collagenase)、卡培立肽 (carperitide)、重組人類表皮生長因子 (局部凝膠，傷口癒合)、DWP401、達貝汀  $\alpha$  (darbepoetin alpha)、依伯汀  $\omega$  (epoetin omega)、依伯汀  $\beta$  (epoetin beta)、依伯汀  $\alpha$  (epoetin alpha)、地西盧定 (desirudin)、來匹盧定 (lepirudin)、比伐盧定 (bivalirudin)、諾那凝血素  $\alpha$  (nonacog alpha)、莫諾奈 (Mononine)、伊他凝血素  $\alpha$  (eptacog alpha) (活化的)、重組因子 VIII+VWF、濃縮的重組抗血友病因子 (Recombinate)、重組因子 VIII、因子 VIII (重組)、阿法每特 (Alphnmate)、

辛凝血素  $\alpha$  (octocog alpha)、因子 VIII、帕利弗明 (palifermin)、印地激酶 (Indikinase)、替奈替普酶 (tenecteplase)、阿替普酶 (alteplase)、帕米替普酶 (pamiteplase)、瑞替普酶 (reteplase)、那替普酶 (nateplase)、蒙替普酶 (monteplase)、促濾泡素  $\alpha$  (follitropin alpha)、rFSH、hpFSH、米卡芬淨 (micafungin)、派非格司亭 (pegfilgrastim)、來格司亭 (lenograstim)、那托司亭 (nartograstim)、舍莫瑞林 (sermorelin)、升糖素 (glucagon)、艾塞那肽 (exenatide)、普蘭林肽 (pramlintide)、依尼糖苷酶 (iniglucerase)、加硫酶 (galsulfase)、盧克托品 (Leucotropin)、木格萊姆施蒂恩 (molgramostim)、乙酸曲普瑞林 (triptorelin acetate)、組胺瑞林 (histrelin) (皮下植入物, 海昌 (Hydron))、地洛瑞林 (deslorelin)、組胺瑞林、那法瑞林 (nafarelin)、亮丙立德 (leuprolide) 緩釋儲存物 (ATRIGEL)、亮丙立德植入物 (DUROS)、戈舍瑞林 (goserelin)、尤得盼 (Eutropin)、KP-102 程式、促生長激素 (somatropin)、美卡舍明 (mecasermin) (生長失效)、恩法衛泰 (enlfavirtide)、Org-33408、甘精胰島素 (insulin glargine)、賴麩胰島素 (insulin glulisine)、胰島素 (吸入式)、賴脯胰島素 (insulin lispro)、地特胰島素 (insulin detemir)、胰島素 (口腔, RapidMist)、美卡舍明林菲培 (mecasermin rinfabate)、阿那白滯素 (anakinra)、西莫介白素 (celmoleukin)、99 mTc-阿帕西肽 (99 mTc-apcitide) 注射液、米洛匹德 (myelopid)、倍泰龍 (Betaseron)、乙酸格拉替美 (glatiramer acetate)、戈彭 (Gepon)、沙格司亭 (sargramostim)、奧普瑞介白素 (oprelvekin)、人類白細胞衍生的  $\alpha$  干擾素、比利烏 (Bilive)、胰島素 (重組)、重組人類胰島素、門冬胰島素 (insulin aspart)、美卡舍寧 (mecasenin)、羅酶蛋白-A (Roferon-A)、干擾素  $\alpha$  2、阿法酶蛋白

(Alfaferone)、干擾素阿爾法孔-1 (interferon alfacon-1)、干擾素  $\alpha$ 、愛莫內重組人類黃體激素 (Avonex' recombinant human luteinizing hormone)、鏈道酶  $\alpha$  (dornase alpha)、曲弗明 (trafermin)、齊考諾肽 (ziconotide)、他替瑞林 (taltirelin)、迪波特米那法 (diboterminalfa)、阿托西班牙 (atosiban)、貝卡普明 (becaplermin)、埃替非巴肽 (eptifibatide)、澤麥拉 (Zemaira)、CTC-111、山外克-B (Shanvac-B)、HPV 疫苗 (四價)、奧曲肽 (octreotide)、蘭瑞肽 (lanreotide)、安賽施蒂恩 (ancestirn)、半乳糖苷酶  $\beta$  (agalsidase beta)、半乳糖苷酶  $\alpha$ 、拉羅尼酶 (laronidase)、普瑞在肽乙酸銅 (prezotide copper acetate) (局部凝膠)、拉布立酶 (rasburicase)、蘭比珠單抗 (ranibizumab)、阿克姆 (Actimmune)、PEG-內含子 (PEG-Intron)、采尼 (Tricomin)、重組室內塵蟎過敏去敏注射液、重組人類副甲狀腺激素 (human parathyroid hormone ; PTH) 1-84 (sc, 骨質疏鬆)、依伯汀  $\delta$  (epoetin delta)、基因轉殖抗凝血酶 III (transgenic antithrombin III)、格蘭蒂托品 (Granditropin)、透明質酸酶 (Vitrase)、重組胰島素、干擾素  $\alpha$  (口服口含錠)、GEM-21S、伐普肽 (vapreotide)、艾杜硫酶 (idursulfase)、歐姆那帕特拉特 (omnapatrilat)、重組血清白蛋白、聚乙二醇化賽妥珠單抗 (certolizumab pegol)、穀卡匹酶 (glucarpidase)、人類重組 C1 酯酶抑制劑 (血管性水腫)、拉諾替普酶 (lanoteplase)、重組人類生長激素、恩夫韋地 (enfuvirtide) (無針注射液, Biojector 2000)、VGV-1、干擾素 ( $\alpha$ )、蘆西納坦 (lucinactant)、阿肽地爾 (aviptadil) (吸入式, 肺疾病)、艾替班特 (icatibant)、艾卡拉肽 (ecallantide)、奧米加南 (omiganan)、歐若格拉布 (Aurograb)、乙酸培西加南 (pexigananacetate)、ADI-PEG-20、LDI-200、地加瑞克 (degarelix)、辛特德

林白蘇多他 (cintredelinbesudotox)、Favld、MDX-1379、ISAtx-247、利拉魯肽 (ligraglutide)、特立帕肽 (骨質疏鬆)、替法康寧 (tifacogin)、AA4500、T4N5 脂質體乳液、卡妥索單抗 (catumaxomab)、DWP413、ART-123、科瑞薩林 (Chrysalin)、去胺普酶 (desmoteplase)、安地普酶 (amediplase)、克立夫平  $\alpha$  (corifollitropinalpha)、TH-9507、替度魯肽 (teduglutide)、黛阿米德 (Diamyd)、DWP-412、生長激素 (緩釋注射液)、重組 G-CSF、胰島素 (吸入式, AIR)、胰島素 (吸入式, Technosphere)、胰島素 (吸入式, AERx)、RGN-303、DiaPep277、干擾素  $\beta$  (C 型肝炎病毒感染 (hepatitis C viral infection; HCV))、干擾素  $\alpha$ -n3 (口服)、貝拉西普 (belatacept)、經皮胰島素貼片、AMG-531、MBP-8298、仙瑞賽普 (Xerecept)、奧普貝肯 (opebacan)、AIDSVAX、GV-1001、利巴單抗 (LymphoScan)、蘭派拉斯 (ranpirnase)、利帕森 (Lipoxysan)、盧舒普肽 (lusupultide)、MP52 ( $\beta$  磷酸三鈣載子, 骨骼再生)、黑素瘤疫苗 (melanoma vaccine)、西普魯塞-T (sipuleucel-T)、CTP-37、印塞吉亞 (Insegia)、維特斯朋 (vitespen)、人類凝血酶 (human thrombin) (冷凍, 手術出血)、凝血酶、TransMID、(alfimeprase)、普瑞凱希 (Puricase)、特利加壓素 (terlipressin) (靜脈內, 肝腎症候群)、EUR-1008M、重組 FGF-I (可注射的, 血管疾病)、BDM-E、羅地縫隙連接肽 (rotigaptide)、ETC-216、P-113、MBI-594AN、耐久黴素 (duramycin) (吸入式, 囊腫纖維化)、SCV-07、OPI -45、內皮抑制素 (Endostatin)、血管抑制素 (Angiostatin)、ABT-510、鮑曼貝爾克 (Bowman Birk) 抑制劑濃縮物、XMP-629、99 mTc-胍基菸醯胺磷脂結合蛋白 V (99 mTc-Hynic-Annexin V)、卡哈利德 F (kahalalide F)、CTCE-9908、替維瑞克 (teverelix) (延長釋放)、奧紮瑞麗 (ozarelix)、羅咪

酯肽 (romidepsin)、BAY-504798、介白素 4 (interleukin4)、PRX-321、派普  
 斯坎 (Pepscan)、艾巴克塔肯 (iboctadekin)、重組人類乳鐵蛋白 (rh lactoferrin)、  
 TRU-015、IL-21、ATN-161、西侖吉肽 (cilengitide)、阿布酶蛋白 (Albuferon)、  
 比法思 (Biphaxis)、IRX-2、 $\Omega$  干擾素、PCK-3145、CAP-232、帕瑞肽  
 (pasireotide)、huN901-DMI、卵巢癌免疫治療疫苗、SB-249553、Oncovax-CL、  
 OncoVax-P、BLP-25、CerVax-16、多抗原決定基肽黑素瘤疫苗 (MART-1、  
 gp100、酪胺酸酶 (tyrosinase))、奈米非肽 (nemifitide)、rAAT (吸入式)、  
 rAAT (皮膚) CGRP (吸入式, 哮喘)、佩蘇西普 (pegsunercept)、胸腺素  
 $\beta$ 4 (thymosin beta4)、普替德新 (plitidepsin)、GTP-200、雷莫拉寧 (ramoplanin)、  
 GRASPA、OBI-1、AC-100、鮭魚降鈣素 (口服, eligen)、降鈣素 (口服,  
 骨質疏鬆)、艾沙瑞林 (examorelin)、卡莫瑞林 (capromorelin)、卡地亞  
 (Cardeva)、維拉弗明 (velafermin)、131I-TM-601、KK-220、T-10、烏拉立  
 肽 (ularitide)、地來司他 (depelestat)、海每肽 (hematide)、科瑞薩林 (局部)、  
 rNAPc2、重組因子 V111 (聚乙二醇化脂質 (PEGylated liposomal))、bFGF、  
 聚乙二醇化重組葡激酶變異體 (staphylokinase variant)、V-10153、超音波降  
 解裂解 (SonoLysis Prolyse)、NeuroVax、CZEN-002、胰島細胞新生治療、  
 rGLP-1、BIM-51077、LY-548806、艾塞那肽 (exenatide) (控制釋放, Medisorb)、  
 AVE-0010、GA-GCB、阿伏瑞林 (avorelin)、ACM-9604、利那洛肽酯 (linaclotid  
 eacetate)、CETi-1、海默班 (Hemospan)、VAL (可注射的)、快速作用胰島  
 素 (可注射的, Viadel)、鼻內胰島素、胰島素 (吸入式)、胰島素 (口服,  
 eligen)、重組甲硫胺醯基人類瘦素 (methionyl human leptin)、匹曲親納  
 (pitrakinra) 皮下注射液, 濕疹)、匹曲親納 (吸入式乾燥散劑, 哮喘)、慕

替介白素 (Multikine)、RG-1068、MM-093、NBI-6024、AT-001、PI-0824、Org-39141、Cpn10 (自身免疫疾病/炎症)、乳鐵蛋白 (talactoferrin) (局部)、rEV-131 (經眼)、rEV-131 (呼吸道疾病)、口服重組人類胰島素 (糖尿病)、RPI-78M、奧普瑞介白素 (oprelvekin) (口服)、CYT-99007 CTLA4-Ig、DTY-001、瓦拉格拉 (valategrast)、干擾素  $\alpha$ -n3 (局部)、IRX-3、RDP-58、陶酶蛋白 (Tauferon)、膽汁鹽刺激的脂肪酶、邁瑞帕斯 (Merispase)、鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase)、EP-2104R、美拉諾坦-II (Melanotan-II)、布美諾肽 (bremelanotide)、ATL-104、重組人類微纖維蛋白溶酶、AX-200, SEMAX、ACV-1、Xen-2174、CJC-1008、強啡肽 A (dynorphin A)、SI-6603、LAB GHRH、AER-002、BGC-728、瘧疾疫苗 (病毒顆粒, PeviPRO)、ALTU-135、小病毒 B19 疫苗、流感疫苗 (重組神經胺糖酸酶 (recombinant neuraminidase))、瘧疾/HBV 疫苗、炭疽 (anthrax) 疫苗、Vacc-5q、Vacc-4x、HIV 疫苗 (口服)、HPV 疫苗、Tat 類毒素 (Tat Toxoid)、YSPSL、CHS-13340、PTH (1-34) 脂質乳膏 (Novasome)、奧塔布林 C (Ostabolin-C)、PTH 模擬物 (局部, 牛皮癬)、MBRI-93.02、MTB72F 疫苗 (肺結核)、MVA-Ag85A 疫苗 (肺結核)、FARA04、BA-210、重組瘟疫 FIV 疫苗、AG-702、OxSODrol、rBetV1、Der-p1/Der-p2/Der-p7 過敏原靶向疫苗 (塵蟎過敏)、PR1 肽抗原 (白血病)、突變 ras 疫苗、HPV-16 E7 脂肽疫苗、迷宮疫苗 (labyrinthin vaccine) (腺癌)、CML 疫苗、WT1-肽疫苗 (癌症)、IDD-5、CDX-110、盤特瑞 (Pentrys)、諾瑞林 (Norelin)、CytoFab、P-9808、VT-111、艾克凱肽 (icrocaptide)、替柏明 (telbermin) (皮膚, 糖尿病足潰瘍)、蘆平曲韋 (rupintrivir)、瑞替魯斯 (reticulose)、rGRF、HA、 $\alpha$  半乳糖 A、ACE-011、ALTU-140、CGX-1160、

血管收縮素治療疫苗、D-4F、ETC-642、APP-018、rhMBL、SCV-07（口服，肺結核）、DRF-7295、ABT-828、ErbB2-特異性免疫毒素（抗癌）、DT3SSIL-3、TST-10088、PRO-1762、康莫肉毒素（Combotox）、膽囊收縮素 B/胃泌素受體結合肽、<sup>111</sup>In-hEGF、AE-37、曲妥單抗-DM1（trastuzumab-DM1）、拮抗劑 G、IL-12（重組）、PM-02734、IMP-321、rhIGF-BP3、BLX-883、CUV-1647（局部）、基於 L-19 的放射性免疫治療劑（癌症）、Re-188-P-2045、AMG-386、DC/1540/KLH 疫苗（癌症）、VX-001、AVE-9633、AC-9301、NY-ESO-1 疫苗（肽）、NA17.A2 肽、黑素瘤疫苗（脈衝式抗原治療性）、前列腺癌疫苗、CBP-501、重組人類乳鐵蛋白（乾眼）、FX-06、AP-214、WAP-8294A（可注射的）、ACP-HIP、SUN-11031、肽 YY[3-36]（肥胖，鼻內）、FGLL、阿塞西普（atacicept）、BR3-Fc、BN-003、BA-058、人類副甲狀腺激素 1-34（鼻，骨質疏鬆）、F-18-CCR1、AT-1100（乳糜瀉/糖尿病）、JPD-003、PTH(7-34)脂質乳膏（Novasome）、耐久黴素（經眼，乾眼）、CAB-2、CTCE-0214、糖聚乙二醇化紅血球生成素（GlycoPEGylated erythropoietin）、CNTO-528、AMG-114、JR-013、因子 XIII、胺基坎丁（aminocandin）、PN-951、716155、SUN-E7001、TH-0318、BAY-73-7977、替維瑞克（teverelix）（立即釋放）、EP-51216、hGH（控制釋放，Biosphere）、OGP-I、西夫韋他（sifuvirtide）、TV4710、ALG-889、Org-41259、rhCC10、F-991、胸腺五肽（thymopentin）（肺病）、r(m)CRP、肝選擇性胰島素（hepatoselective insulin）、蘇巴林（subalin）、L19-IL-2 融合蛋白、彈力素（elafin）、NMK-150、ALTU-139、EN-122004、rhTPO、血小板生成素受體促效劑（血小板減少性病變）、AL-108、AL-208、神經生長因子拮抗劑（疼痛）、SLV-317、CGX-1007、INNO-105、口服特立帕肽（eligen）、

GEM-OS1、AC-162352、PRX-302、LFn-p24 融合疫苗 (Therapore)、EP-1043、S 肺炎兒科疫苗、瘧疾疫苗、B 組奈瑟氏腦膜炎菌 (Neisseria meningitidis Group B) 疫苗、新生 B 組鏈球菌 (neonatal group B streptococcal) 疫苗、炭疽疫苗、HCV 疫苗 (gpE1+gpE2+MF-59)、中耳炎治療、HCV 疫苗 (核心抗原+ISCOMATRIX)、hPTH(1-34)(經皮, ViaDerm)、768974、SYN-101、PGN-0052、艾微卡米 (aviscumnine)、BIM-23190、肺結核疫苗、多抗原決定基酪胺酸酶肽、癌症疫苗、恩卡蒂姆 (enkastim)、APC-8024、GI-5005、ACC-001、TTS-CD3、血管靶向 TNF (固態腫瘤)、去胺加壓素 (desmopressin) (口腔控制釋放)、奧那西普 (onercept) 及 TP-9201。

**【0099】** 在一些具體實例中，多肽為阿達木單抗 (adalimumab) (HUMIRA)、英利昔單抗 (infliximab) (REMICADE™)、利妥昔單抗 (rituximab) (RITUXAN™/MAB THERA™)、依那西普 (etanercept) (ENBRELE™)、貝伐單抗 (bevacizumab) (AVASTIN™)、曲妥珠單抗 (trastuzumab) (HERCEPTIN™)、派非格司亭 (pegfilgrastim) (NEULASTA™) 或任何其他適合的多肽 (包括生物仿製藥及改良型生物藥)。

**【0100】** 其他適合的多肽為下文及 US2016/0097074 之表 A 中列出之多肽：

表 A

## 蛋白質產品

## 參考文獻列舉之藥物

干擾素 $\gamma$ -1b	Actimmune ®
阿替普酶；組織纖維蛋白溶酶原活化因子	Activase ®/Cathflo ®
重組抗血友病因子	Advate
人類白蛋白	Albutein ®
拉羅尼酶	Aldurazyme ®
干擾素 $\alpha$ -N3，人類白細胞衍生的	Alferon N ®
人類抗血友病因子	Alphanate ®
病毒過濾人類凝血因子 IX	AlphaNine ® SD
阿法賽特；重組，二聚融合蛋白 LFA3-Ig	Amevive ®
比伐盧定	Angiomax ®
達貝汀 $\alpha$	Aranesp <sup>TM</sup>
貝伐單抗	Avastin <sup>TM</sup>
干擾素 $\beta$ -1a；重組	Avonex ®
凝血因子 IX	BeneFix <sup>TM</sup>
干擾素 $\beta$ -1b	Betaseron ®
托西莫單抗 (Tositumomab)	BEXXAR ®
抗血友病因子	Bioclalte <sup>TM</sup>
人類生長激素	BioTropin <sup>TM</sup>
肉毒桿菌毒素 A 型	BOTOX ®
阿倫單抗 (Alemtuzumab)	Campath ®
阿克單抗 (acritumomab)；鎘-99 標記的	CEA-Scan ®
阿糖苷酶 (alglucerase)； $\beta$ 葡糖腦苷脂酶之修飾形式	Ceredase ®
伊米苷酶 (imiglucerase)； $\beta$ 葡糖腦苷脂酶之重組形式	Cerezyme ®
克羅肽 (crotalidae) 多價免疫 Fab，綿羊的	CroFab <sup>TM</sup>
地高辛免疫 fab[綿羊]	DigiFab <sup>TM</sup>
拉布立酶	Elitek ®
依那西普	ENBREL ®
艾普汀 $\alpha$ (epoietin alfa)	Epogen ®
西妥昔單抗 (Cetuximab)	Erbix <sup>TM</sup>
半乳糖苷酶 $\beta$ (algalidase beta)	Fabrazyme ®
尿促卵泡素 (Urofollitropin)	Fertinex <sup>TM</sup>
促濾泡素 $\beta$	Follistim <sup>TM</sup>

表 A

蛋白質產品

參考文獻列舉之藥物

特立帕肽	FORTEO ®
人類促生長激素	GenoTropin ®
升糖素	GlucaGen ®
促濾泡素 $\alpha$	Gonal-F ®
抗血友病因子	Helixate ®
抗血友病因子；因子 XIII	HEMOFIL
阿德福韋二匹伏酯 (adefovir dipivoxil)	Hepsera ™
曲妥珠單抗	Herceptin ®
胰島素	Humalog ®
抗血友病因子/馮威里氏因子 (von Willebrand factor) 複合物-人類	Humate-P ®
促生長素 (Somatotropin)	Humatrope ®
阿達木單抗	HUMIRA ™
人類胰島素	Humulin ®
重組人類玻尿酸酶 (human hyaluronidase)	Hylanex ™
干擾素阿爾法孔-1	Infergen ®
埃替非巴肽	Integrilin ™
$\alpha$ 干擾素	Intron A ®
帕利弗明	Kepivance
阿那白滯素	Kineret ™
抗血友病因子	Kogenate ® FS
甘精胰島素	Lantus ®
顆粒細胞巨噬細胞群落刺激因子	Leukine ®/Leukine ® Liquid
注射用促黃體素 $\alpha$ (lutropin alfa)	Luveris
OspA 脂蛋白	LYMErix ™
蘭比珠單抗	LUCENTIS ®
吉妥珠單抗奧唑米星 (Gemtuzumab ozogamicin)	Mylotarg ™
加硫酶	Naglazyme ™
奈西立肽	Natrecor ®
派非格司亭	Neulasta ™
奧普瑞介白素	Neumega ®
非格司亭	Neupogen ®
法諾單抗 (Fanolesomab)	NeuroSpec ™ (formerly LeuTech ®)

表 A

## 蛋白質產品

## 參考文獻列舉之藥物

促生長激素[rDNA]	Norditropin ®/Norditropin Nordiflex ®
米托蒽醌 (Mitoxantrone)	Novantrone ®
胰島素；鋅懸浮液；	Novolin L ®
胰島素；等項懸浮液	Novolin N ®
胰島素，常規；	Novolin R ®
胰島素	Novolin ®
凝血因子 VIIa	NovoSeven ®
促生長激素	Nutropin ®
靜脈內免疫球蛋白	Octagam ®
PEG-L-天冬醯胺酸酶 (PEG-L-asparaginase)	Oncaspar ®
阿巴西普，完全人類可溶性融合蛋白	Orencia ™
木羅默單抗-CD3 (muromomab-CD3)	Orthoclone OKT3 ®
高分子量玻尿酸	Orthovisc ®
人類絨膜促性腺激素	Ovidrel ®
毒性減弱的活性卡介苗 (Bacillus Calmette-Guerin)	Pacis ®
聚乙二醇化干擾素 $\alpha$ -2a (peginterferon alfa-2a)	Pegasys ®
干擾素 $\alpha$ -2b 之聚乙二醇化版	PEG-Intron ™
阿巴瑞克 (Abarelix) (可注射懸浮液)；促性腺激素釋放 激素	Plenaxis ™
拮抗劑	
艾普汀 $\alpha$	Procrit ®
阿地介白素	Proleukin, IL-2 ®
索嗎托諾 (Somatrem)	Protropin ®
鏈道酶 $\alpha$	Pulmozyme ®
艾法珠單抗 (Efalizumab)；選擇性，可逆 T 細胞阻斷劑	RAPTIVA ™
利巴韋林 (ribavirin) 及 $\alpha$ 干擾素之組合	Rebetron ™
干擾素 $\beta$ 1a	Rebif ®
抗血友病因子	Recombinate ® rAHF/
抗血友病因子	ReFacto ®
來匹盧定	Refludan ®
英利昔單抗	REMICADE ®
阿昔單抗 (Abciximab)	ReoPro ™
瑞替普酶	Retavase ™

表 A

蛋白質產品

參考文獻列舉之藥物

立圖希瑪 (Rituxima)	Rituxan <sup>TM</sup>
干擾素 $\alpha$ -2 <sup>a</sup>	Roferon-A <sup>®</sup>
促生長激素	Saizen <sup>®</sup>
合成豬胰泌素	SecreFlo <sup>TM</sup>
巴利昔單抗 (Basiliximab)	Simulect <sup>®</sup>
艾庫組單抗 (Eculizumab)	SOLIRIS(R)
派格索曼 (Pegvisomant)	SOMAVERT <sup>®</sup>
帕利珠單抗 (Palivizumab); 以重組方式製備的, 人源化 mAb	Synagis <sup>TM</sup>
促甲狀腺激素 $\alpha$	Thyrogen <sup>®</sup>
替奈普酶 (Tenecteplase)	TNKase <sup>TM</sup>
那他珠單抗 (Natalizumab)	TYSABRI <sup>®</sup>
人類免疫球蛋白靜脈內 5% 及 10% 溶液	Venoglobulin-S <sup>®</sup>
干擾素 $\alpha$ -n1, 類淋巴母細胞	Wellferon <sup>®</sup>
替加色羅 $\alpha$	Xigris <sup>TM</sup>
奧馬珠單抗 (Omalizumab); 重組 DNA 衍生的人源化單株	Xolair <sup>®</sup>
抗體靶向免疫球蛋白-E	
達利珠單抗 (Daclizumab)	Zenapax <sup>®</sup>
替伊莫單抗泰澤坦 (ibritumomab tiuxetan)	Zevalin <sup>TM</sup>
促生長素	Zorbitive <sup>TM</sup> (Serostim <sup>®</sup> )

【0101】 在具體實例中，多肽為激素、血液凝結因子/凝血因子、細胞介素/生長因子、抗體分子、融合蛋白、蛋白疫苗或如表 B 中所示之肽。

表 B. 例示性產品

治療性產品 類型	產品	商標名
激素	紅血球生成素，依伯 $\alpha$ (Epoetin- $\alpha$ ) 達貝汀 $\alpha$ 生長激素 (GH)，促生長素  人類促卵泡激素 (follicle-stimulating hormone ; FSH) 人類絨膜促性腺激素 促黃體素 $\alpha$ 升糖素 生長激素釋放激素 (Growth hormone releasing hormone ; GHRH) 胰泌素 促甲狀腺激素 (Thyroid stimulating hormone ; TSH)，促甲狀腺激素	Epogen, Procrit Aranesp Genotropin , Humatrope, Norditropin, NovIVitropin, Nutropin, Omnitrope, Protropin, Siazen, Serostim, Valtropin Gonal-F, Follistim  Ovidrel Luveris GlcaGen Geref ChiRhoStim (人類肽), SecreFlo (豬肽) Thyrogen
血液凝結因子/ 凝血因子	因子 VIIa 因子 VIII  因子 IX 抗凝血酶 III (AT-III) 蛋白 C 濃縮物	NovoSeven Bioclata, Helixate, Kogenate, Recombinate, ReFacto  Benefix Thrombate III Ceprotin
細胞介素/ 生長因子	I 型 $\alpha$ 干擾素 干擾素 $\alpha$ n3 (IFN $\alpha$ n3) 干擾素 $\beta$ 1a (rIFN- $\beta$ ) 干擾素 $\beta$ 1b (rIFN- $\beta$ ) 干擾素 $\gamma$ 1b (IFN $\gamma$ ) 阿地介白素 (介白素 2 (IL2)，表皮胸腺細胞激活因子 (epidermal thymocyte activating factor ; ETAF) 帕利弗明 (角質化細胞生長因子 (keratinocyte growth factor ; KGF)) 貝卡普勒明 (Becaplemin) (血小板衍生的生長因子 (platelet-derived growth factor ; PDGF)) 阿那白滯素 (重組 IL1 拮抗劑)	Infergen Alferon N Avonex, Rebif Betaseron Actimmune Proleukin  Kepivance Regranex  Anril, Kineret
抗體分子	貝伐單抗 (VEGFA mAb) 西妥昔單抗 (EGFR mAb) 帕尼單抗 (Panitumumab) (EGFR mAb) 阿侖單抗 (CD52 mAb) 利妥昔單抗 (CD20 嵌合 Ab) 曲妥珠單抗 (HER2/Neu mAb)	Avastin Erbix Vectibix Campath Rituxan Herceptin

	阿巴西普 (CTLA Ab/Fc 融合) 阿達木單抗 (TNF $\alpha$ mAb) 依那西普 (TNF 受體/Fc 融合) 英利昔單抗 (TNF $\alpha$ 嵌合 mAb) 阿法賽特 (CD2 融合蛋白) 艾法珠單抗 (CD11a mAb) 那他珠單抗 (整合 $\alpha 4$ 子單元 mAb) 艾庫組單抗 (C5mAb) 木羅默單抗-CD3	Orencia Humira Enbrel  Remicade Amevive Raptiva Tysabri Soliris Orthoclone, OKT3
其他： 融合蛋白/ 蛋白疫苗/ 肽	胰島素 B 型肝炎表面抗原 (Hepatitis B surface antigen ; HBsAg) HPV 疫苗 OspA 抗恆河猴 (Rh) 免疫球蛋白 G 恩夫韋地 蜘蛛絲，例如蠶絲蛋白 (fibrion)	Humulin, Novolin Engerix, Recombivax HB  Gardasil LYMERix Rhophylac Fuzeon  QMONOS

【0102】 在具體實例中，蛋白為多特異性蛋白，例如表 C 中所示之雙特異性抗體。

表 C：雙特異性格式

名稱 (別名, 贊助機構)	BsAb 格式	目標	所提出的作用機制	發展階段	疾病 (或健康志願者)
卡妥索單抗 (Removab <sup>®</sup> , Fresenius Biotech, Trion Pharma, Neopharm)	BsIgG : Triomab	CD3, EpCAM	T 細胞再靶向腫瘤, Fc 介導的效應功能	歐盟 (EU) 審批通過	EpCAM 陽性腫瘤中之惡性腹水
鄂托默單抗 (Ertumaxomab) (Neovii Biotech, Fresenius Biotech)	BsIgG : Triomab	CD3, HER2	T 細胞再靶向腫瘤	I/II 期	晚期實體腫瘤
布林莫單抗 (Blinatumomab) (Blincyto <sup>®</sup> , AMG 103, MT 103, MEDI 538, Amgen)	BiTE	CD3, CD19	T 細胞再靶向腫瘤	美國 (USA) 審批通過 II 及 III 期 II 期 I 期	前驅體 B 細胞 ALL ALL DLBCL NHL
REGN1979 (Regeneron)	BsAb	CD3, CD20			
索利托單抗 (Solitomab) (AMG 110, MT110, Amgen)	BiTE	CD3, EpCAM	T 細胞再靶向腫瘤	I 期	實體腫瘤
MEDI 565 (AMG 211, MedImmune, Amgen)	BiTE	CD3, CEA	T 細胞再靶向腫瘤	I 期	胃腸腺癌
RO6958688 (Roche)	BsAb	CD3, CEA			
BAY2010112 (AMG 212, Bayer; Amgen)	BiTE	CD3, PSMA	T 細胞再靶向腫瘤	I 期	前列腺癌
MGD006 (Macrogenics)	DART	CD3, CD123	T 細胞再靶向腫瘤	I 期	AML
MGD007 (Macrogenics)	DART	CD3, gpA33	T 細胞再靶向腫瘤	I 期	結腸直腸癌
MGD011 (Macrogenics)	DART	CD19, CD3			
SCORPION (Emergent Biosolutions, Trubion)	BsAb	CD3, CD19	T 細胞再靶向腫瘤		
AFM11 (Affimed Therapeutics)	TandAb	CD3, CD19	T 細胞再靶向腫瘤	I 期	NHL 及 ALL
AFM12 (Affimed Therapeutics)	TandAb	CD19, CD16	NK 細胞再靶向腫瘤細胞		

名稱 (別名, 贊助機構)	BsAb 格式	目標	所提出的作用機制	發展階段	疾病 (或健康志願者)
AFM13 (Affimed Therapeutics)	TandAb	CD30, CD16A	NK 細胞再靶向腫瘤細胞	II 期	霍奇金氏淋巴瘤 (Hodgkin's Lymphoma)
GD2 (Barbara Ann Karmanos Cancer Institute)	預負載有 BsAb 的 T 細胞	CD3, GD2	T 細胞再靶向腫瘤	I/II 期	神經母細胞瘤及骨肉瘤
pGD2 (Barbara Ann Karmanos Cancer Institute)	預負載有 BsAb 的 T 細胞	CD3, Her2	T 細胞再靶向腫瘤	II 期	轉移性乳癌
結合 EGFR 的自體活化 T 細胞 (Roger Williams Medical Center)	預負載有 BsAb 的 T 細胞	CD3, EGFR	針對 EGFR 陽性腫瘤之自體活化之 T 細胞	I 期	肺及其他實體腫瘤
結合抗 EGFR 的活化 T 細胞 (Barbara Ann Karmanos Cancer Institute)	預負載有 BsAb 的 T 細胞	CD3, EGFR	針對 EGFR 陽性腫瘤之自體活化之 T 細胞	I 期	結腸及胰臟癌
rM28 (University Hospital Tübingen)	串聯 scFv	CD28, MAPG	T 細胞再靶向腫瘤	II 期	轉移性黑色素瘤
IMCgp100 (Immunocore)	ImmTAC	CD3, 肽 MHC	T 細胞再靶向腫瘤	I/II 期	轉移性黑色素瘤
DT2219ARL (NCI, University of Minnesota)	與白喉毒素 (diphtheria toxin) 連接的 2 scFv	CD19, CD22	蛋白毒素靶向腫瘤	I 期	B 細胞白血病或淋巴瘤
XmAb5871 (Xencor)	BsAb	CD19, CD32b			
NI-1701 (NovImmune)	BsAb	CD47, CD19			
MM-111 (Merrimack)	BsAb	ErbB2, ErbB3			
MM-141 (Merrimack)	BsAb	IGF-1R, ErbB3			
NA (Merus)	BsAb	HER2, HER3			
NA (Merus)	BsAb	CD3, CLEC12A			
NA (Merus)	BsAb	EGFR, HER3			
NA (Merus)	BsAb	PD1, 未揭示			
NA (Merus)	BsAb	CD3, 未揭示			
杜里士珠單抗 (Duligotuzumab) (MEHD7945A, Genentech, Roche)	DAF	EGFR, HER3	2 個受體之阻斷, ADCC	I 及 II 期	頭頸癌 結腸直腸癌

名稱 (別名, 贊助機構)	BsAb 格式	目標	所提出的作用機制	發展階段	疾病 (或健康志願者)
LY3164530 (Eli Lilly)	未揭示	EGFR, MET	2 個受體之阻斷	I 期	後期或轉移性癌症
MM-111 (Merrimack Pharmaceuticals)	HSA 體	HER2, HER3	2 個受體之阻斷	II 期 I 期	胃癌及食道癌 乳癌
MM-141, (Merrimack Pharmaceuticals)	IgG-scFv	IGF-1R, HER3	2 個受體之阻斷	I 期	後期實體腫瘤
RG7221 (RO5520985, Roche)	交叉單抗 (CrossMab)	Ang2, VEGF A	2 個受體之阻斷	I 期	實體腫瘤
RG7716 (Roche)	交叉單抗	Ang2, VEGF A	2 個受體之阻斷	I 期	濕型老年黃斑病變 (Wet AMD)
OMP-305B83 (OncoMed)	BsAb	DLL4/VEGF			
TF2 (Immunomedics)	對接及鎖定 (Dock and lock)	CEA, HSG	用於 PET 或放射成像之預標靶向腫瘤	II 期	結腸直腸癌、乳癌及肺癌
ABT-981 (AbbVie)	DVD-Ig	IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$	2 個促炎性細胞介素之阻斷	II 期	骨關節炎
ABT-122 (AbbVie)	DVD-Ig	TNF, IL-17A	2 個促炎性細胞介素之阻斷	II 期	類風濕性關節炎
COVA322	IgG-fynomer	TNF, IL17A	2 個促炎性細胞介素之阻斷	I/II 期	斑塊狀牛皮癬
SAR156597 (Sanofi)	四價雙特異性串聯 IgG	IL-13, IL-4	2 個促炎性細胞介素之阻斷	I 期	特發性肺部纖維化
GSK2434735 (GSK)	雙標靶域	IL-13, IL-4	2 個促炎性細胞介素之阻斷	I 期	(健康志願者)
奧利珠單抗 (Ozoralizumab) (ATN103, Ablynx)	奈米體	TNF, HSA	促炎性細胞介素之阻斷, 結合於 HSA 以提高半衰期	II 期	類風濕性關節炎
ALX-0761 (Merck Serono, Ablynx)	奈米體	IL-17A/F, HSA	促炎性細胞介素之阻斷, 結合於 HSA 以提高半衰期	I 期	(健康志願者)

名稱 (別名, 贊助機構)	BsAb 格式	目標	所提出的作用機制	發展階段	疾病 (或健康志願者)
ALX-0061 ( AbbVie, Ablynx;	奈米體	IL-6R, HSA	促炎性細胞介素之阻斷, 結合於 HSA 以提高半衰期	I/II 期	類風濕性關節炎
ALX-0141 ( Ablynx, Eddingpharm)	奈米體	RANKL, HSA	骨骼再吸收之阻斷, 結合於 HSA 以提高半衰期	I 期	停經後骨質流失
RG6013/ACE910 (Chugai, Roche)	ART-Ig	因子 IXa, 因子 X	血漿凝結	II 期	血友病

【0103】 已出於說明及描述目的呈現本發明之描述, 但該描述並不意欲為詳盡的或限制於所揭示之具體實例。在不脫離所描述具體實例之範圍及精神的情況下, 許多修改及變化對一般熟習此項技術者而言將顯而易見。本文中所使用術語經選擇以最佳解釋具體實例之原理、實際應用或對市場中發現的技術之技術改良, 或使其他一般熟習此項技術者能理解本文所揭示之具體實例。

【0104】

## 申請專利範圍

1. 一種可變直徑生物感測器容器，其經組態以用於培養活細胞或細胞生物材料，該可變直徑生物感測器容器包含：  
經組態以固持液體培養基及生物材料的容器；  
其中該容器具有使得該容器部分之底部比該容器之頂部窄的設計；及  
其中該容器使得該液體培養基及生物材料可在該容器內自第一容量增加至第二容量。
2. 一種可變直徑生物感測器容器，其經組態以用於哺乳動物細胞生產，該可變直徑生物感測器容器包含：  
經組態以固持液體培養基及生物材料的容器；  
其中該容器具有使得該容器部分之底部比該容器之頂部窄的設計；及  
其中該容器使得該液體培養基及生物材料可在該容器內自第一容量增加至第二容量。
3. 一種可變直徑生物感測器容器，其經組態以用於哺乳動物細胞生產，該可變直徑生物感測器包含：  
第一容器部分，其具有第一直徑且經組態以固持液體培養基及生物材料；  
該第一容器部分具有錐形設計使得該第一容器部分之底部比該第一容器部分之頂部窄；  
第二容器部分，其中該第二容器部分之底部之直徑與該第二容器部分之頂部之直徑相同；及  
其中該第二容器部分經定位使得該液體培養基及生物材料可在該容器

內自第一容量增加至第二容量。

4. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其中該第一容器部分之縱橫比大於 0.3:1。
5. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其中該第二容器部分之縱橫比大於 0.3:1。
6. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其中該第一容器部分經組態使得接種體可直接添加至該生物感測器中。
7. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其中該第二容器部分組態成生長階段生物感測器。
8. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其中該可變直徑生物感測器之容器中之至少一者組態成生產階段生物感測器。
9. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其進一步包含至少一個攪拌器。
10. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其進一步包含以下中之至少一者：攪拌軸、攪拌器、噴灑器、探針接口、填充接口、冷凝器、通氣過濾器、消泡劑板、樣品接口、位準探針及測力計。
11. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其進一步包含攪拌器。
12. 如申請專利範圍第 11 項之可變直徑生物感測器容器，其中該攪拌器係使用 3D 印表機製得。
13. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其中存在兩個攪拌器。

14. 如申請專利範圍第 13 項之可變直徑生物感測器，其中一個攪拌器為水翼葉輪。
15. 如申請專利範圍第 2 項之可變直徑生物感測器容器，其中該第一容器具有非圓形的橫截面形狀。
16. 如申請專利範圍第 2 項之可變直徑生物感測器容器，其中該第一容器具有方形的橫截面形狀。
17. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其中該可變直徑生物感測器容器為單次使用生物感測器。
18. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其中該可變直徑生物感測器容器經組態以用於微載體培養物。
19. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其中該可變直徑生物感測器容器經組態以用於黏著性培養物。
20. 一種可變直徑生物感測器系統，其包含：  
生物感測器容器，其具有第一直徑及第二直徑，使得該容器之直徑沿該容器之高度變化；  
至少一個安置於該生物感測器容器內的攪拌器，使得該攪拌器在給定該生物感測器容器之液體高度的情況下提供所需攪拌；及  
控制系統，其可操作以使該生物感測器容器自第一容量按比例擴大至第二容量。
21. 如申請專利範圍第 1220 項之可變直徑生物感測器系統，其中該第一容器部分之縱橫比大於 0.3:1。
22. 如申請專利範圍第 20 項之可變直徑生物感測器系統，其中該第二容器

部分之縱橫比大於 0.3:1。

23. 如申請專利範圍第 20 項之可變直徑生物感測器系統，其中該容器之第一直徑為初始接種階段容器部分。
24. 如申請專利範圍第 20 項之可變直徑生物感測器系統，其中該容器之第二直徑為生長階段容器部分。
25. 如申請專利範圍第 20 項之可變直徑生物感測器系統，其進一步包含噴灑器、探針接口、填充接口、冷凝器、通氣過濾器、消泡劑板、樣品接口、位準探針及測力計。
26. 如申請專利範圍第 20 項之可變容量生物感測器系統，其中該可變直徑生物感測器容器經組態以用於哺乳動物細胞生產。
27. 如申請專利範圍第 20 項之可變直徑生物感測器系統，其中該控制系統經組態以分批方式按比例擴大該生物感測器容器。
28. 如申請專利範圍第 20 項之可變直徑生物感測器系統，其進一步包含經組態以安置於具有第一直徑及第二直徑的該生物感測器容器內的拋棄式袋，使得該可變直徑生物感測器系統為單次使用生物感測器系統。
29. 如申請專利範圍第 20 項之可變直徑生物感測器系統，其中該系統經組態以用於微載體培養物。
30. 如申請專利範圍第 20 項之可變直徑生物感測器容器系統，其中該系統經組態以用於黏著性培養物。
31. 一種在接種階段列及生產感測器中使用減少量之感測器生產醱酵產物之方法，其包含以下步驟：  
使用生長培養基及接種體以第一容量接種可變直徑生物感測器；

在完成在該第一容量下之接種階段之後，向該可變直徑生物感測器中添加額外的生長培養基以使該可變直徑生物感測器容量自該第一容量按比例擴大至第二容量；

在完成在該第二容量下之接種階段之後，向該可變直徑生物感測器中添加額外的生長培養基以使該可變直徑生物感測器容量自該第二容量按比例擴大至第三容量。

32. 如申請專利範圍第 31 項之方法，其進一步包含：在完成在該第二容量下之生長階段之後，向該可變直徑生物感測器中添加額外的生長培養基以使該可變直徑生物感測器容量按比例擴大至第三容量。
33. 如申請專利範圍第 31 項之方法，其中該接種體由初始接種感測器獲得，使得該可變直徑生物感測器同時為該接種階段列中之最終感測器及生產感測器。
34. 如申請專利範圍第 31 項之方法，其中該接種體為哺乳動物細胞培養物。
35. 如申請專利範圍第 31 項之方法，其中該生物感測器具有大於約 0.3:1 之最小縱橫比。
36. 一種生物生產設施，其包含：  
    初始接種體生長感測器，  
    與該接種體生長感測器流體連通的可變直徑生物感測器，使得該可變直徑生物感測器組態成接種階段感測器列。
37. 如申請專利範圍第 36 項之生物生產設施，其中該可變直徑生物感測器進一步組態成生產感測器。
38. 如申請專利範圍第 36 項之生物生產設施，其進一步包含複數個可變直

徑生物感測器。

39. 如申請專利範圍第 36 項之生物生產設施，其中該可變直徑生物感測器與下游加工組件流體連通。
40. 如申請專利範圍第 36 項之生物生產設施，其中該可變直徑生物感測器由控制器系統控制。

圖式

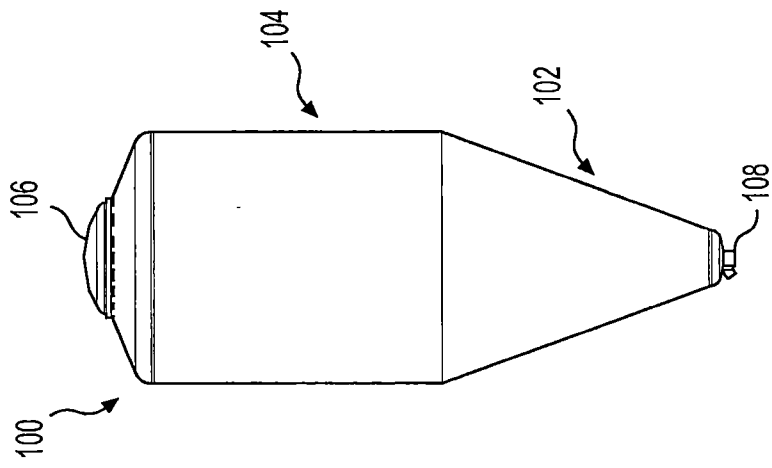


圖1

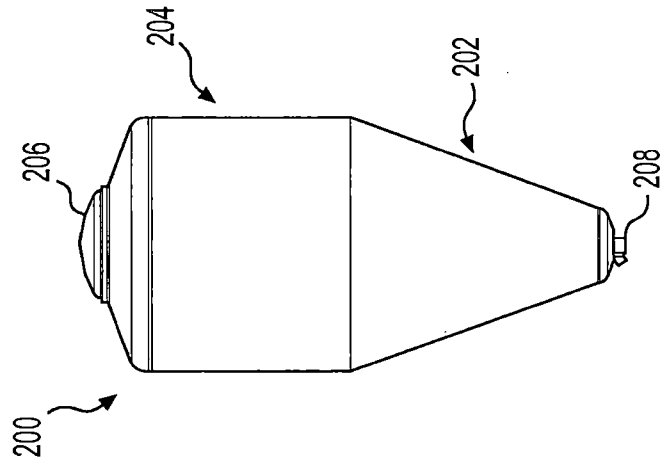


圖2

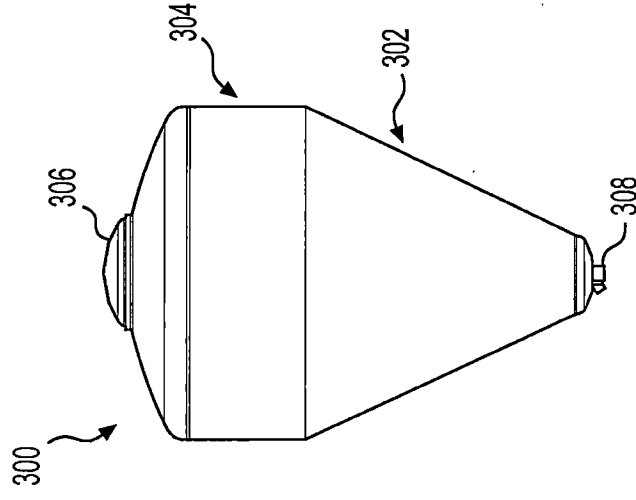


圖3

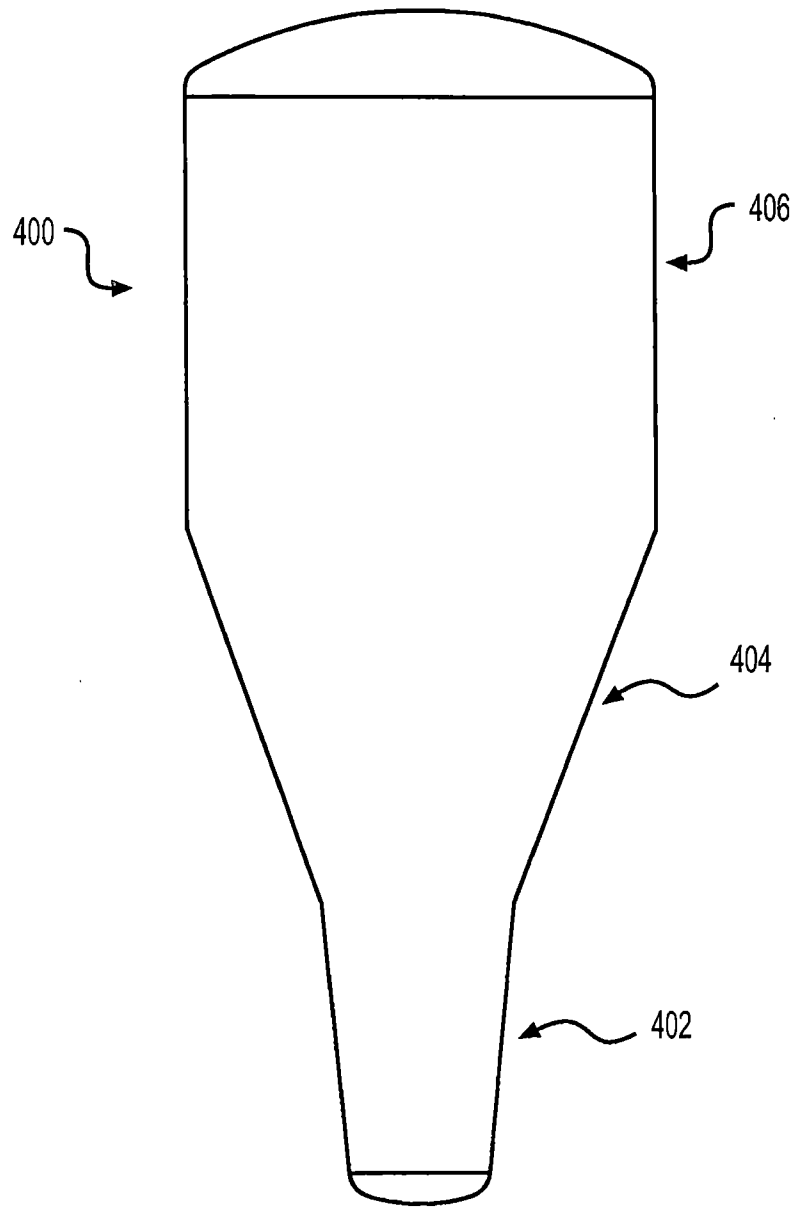


圖4

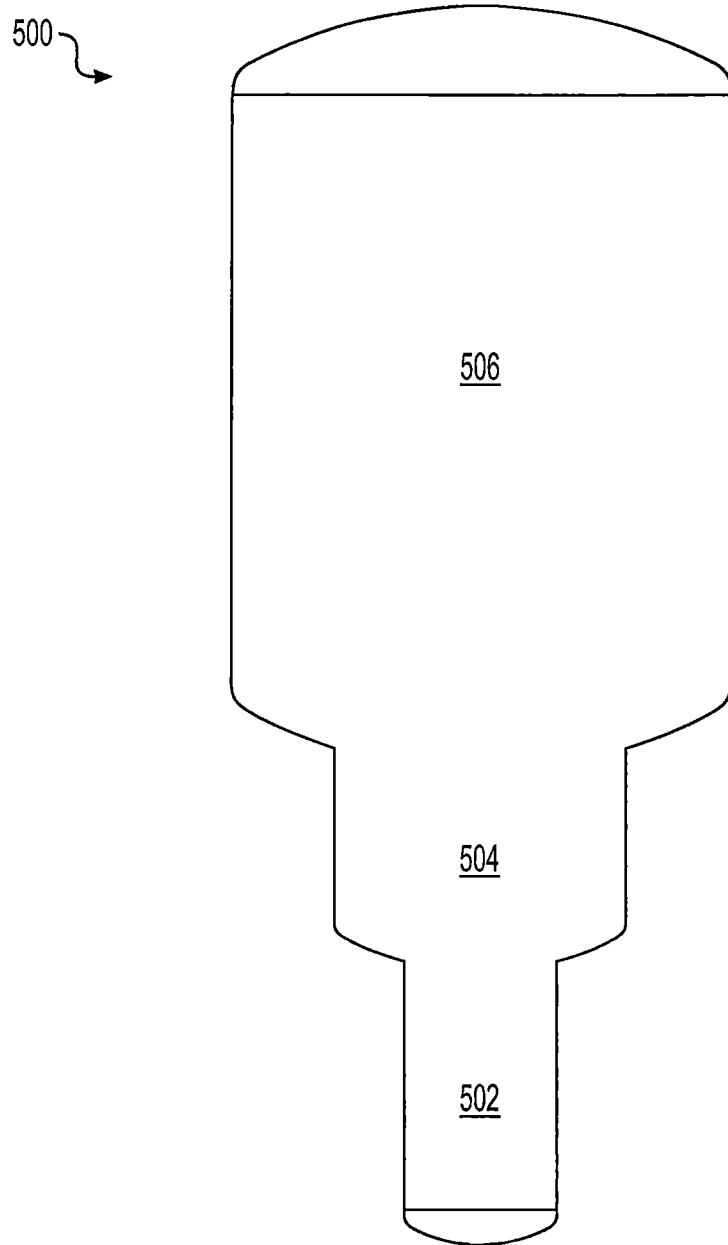


圖5

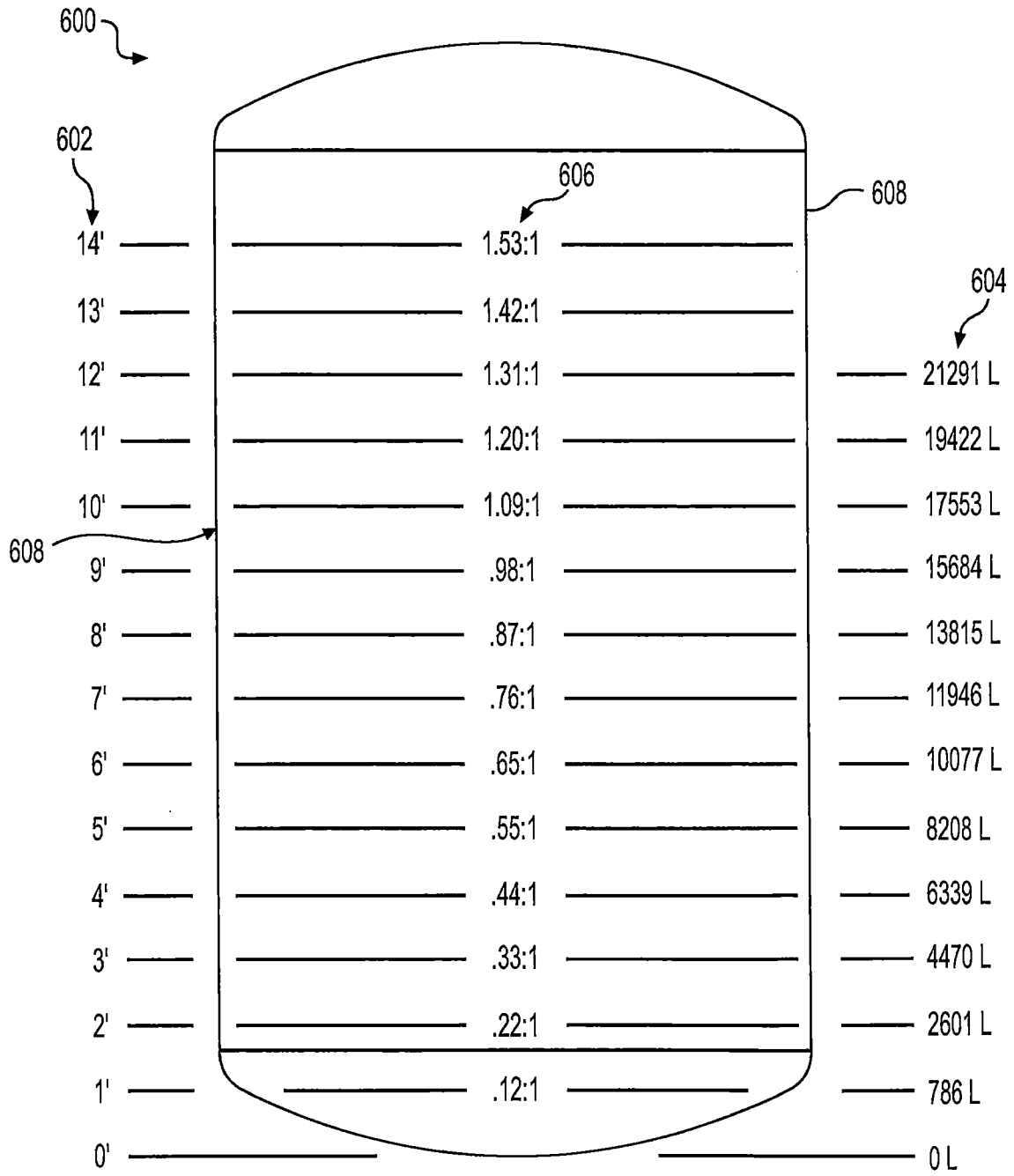


圖6

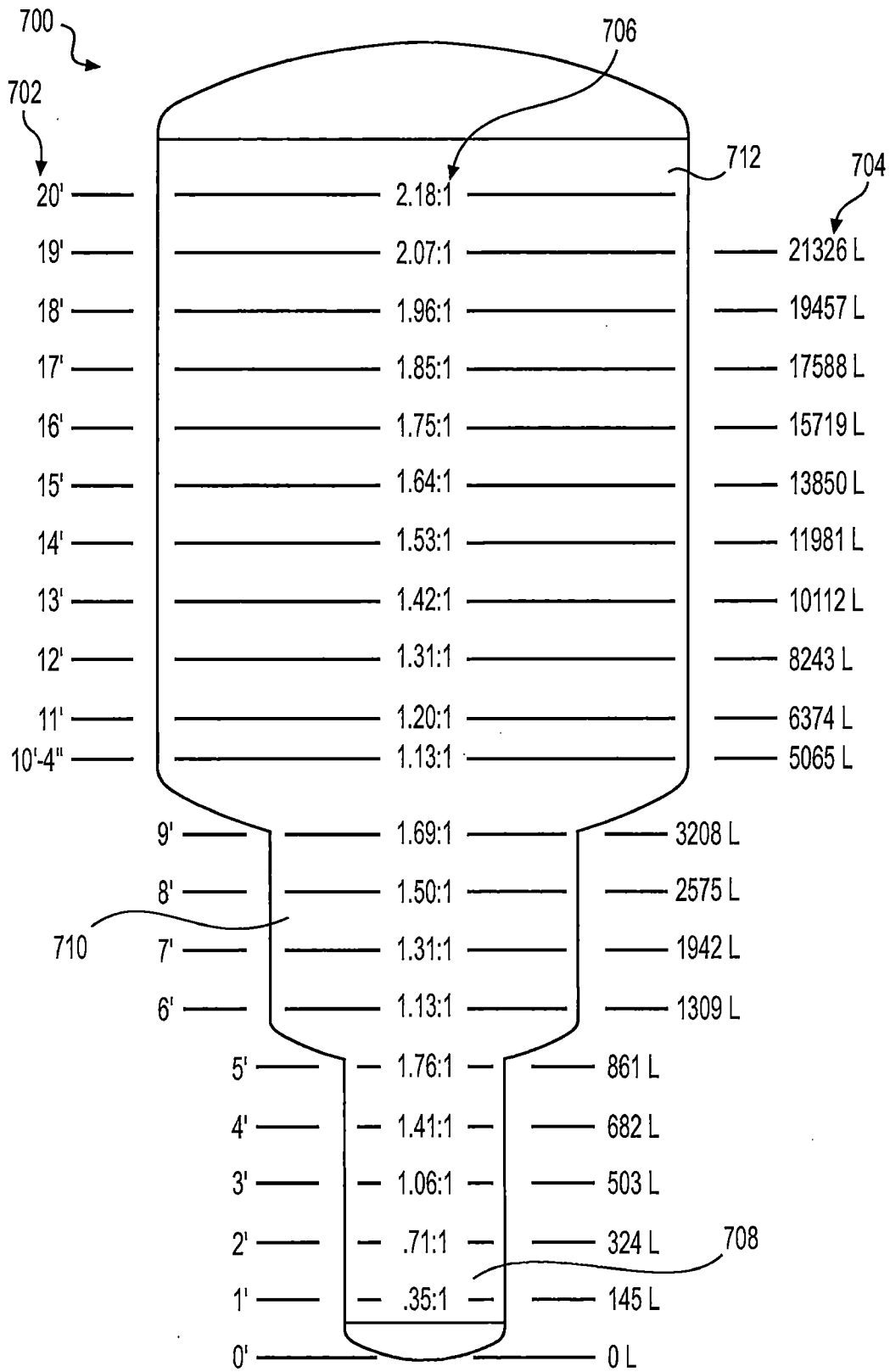


圖7

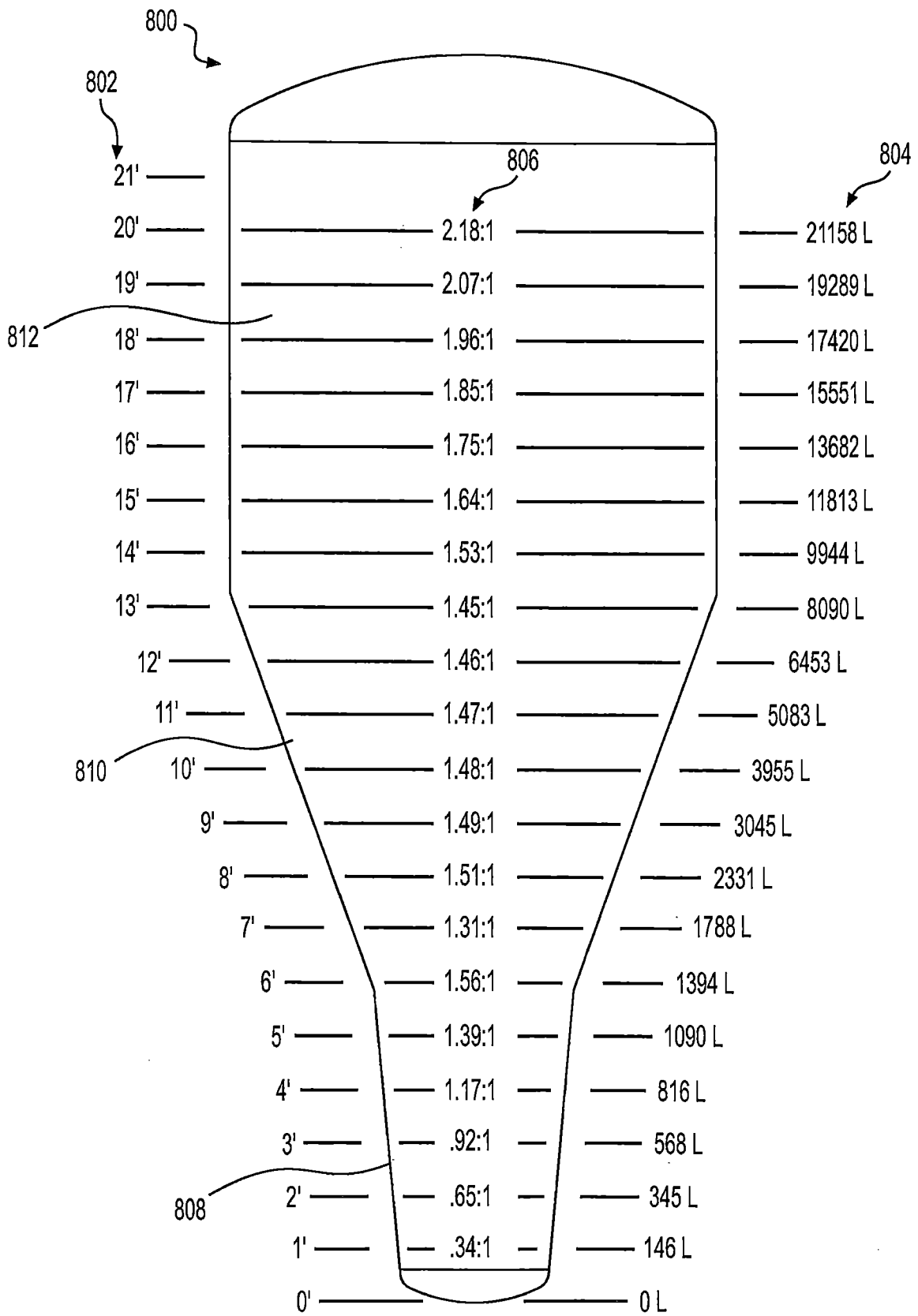


圖8

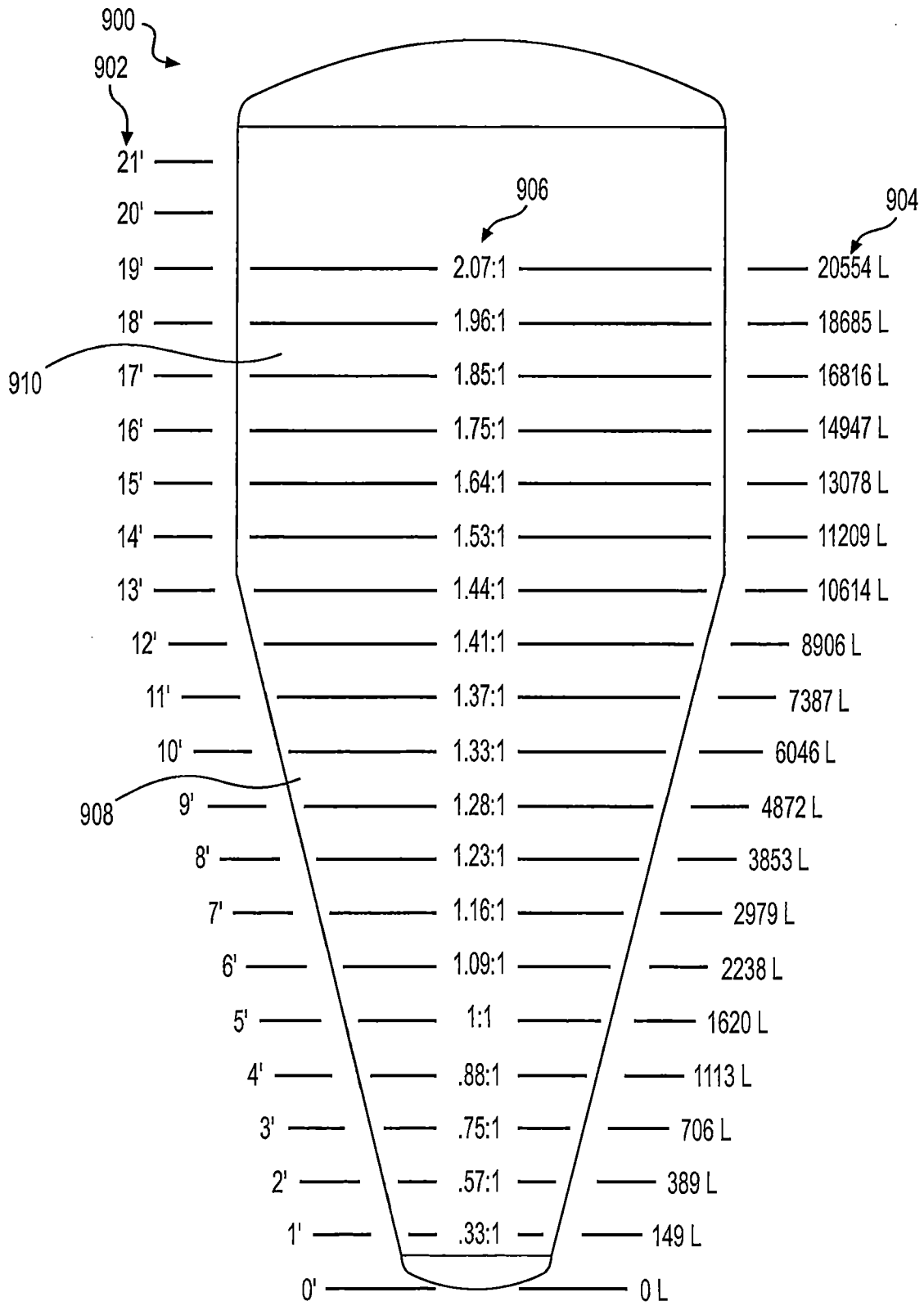


圖9

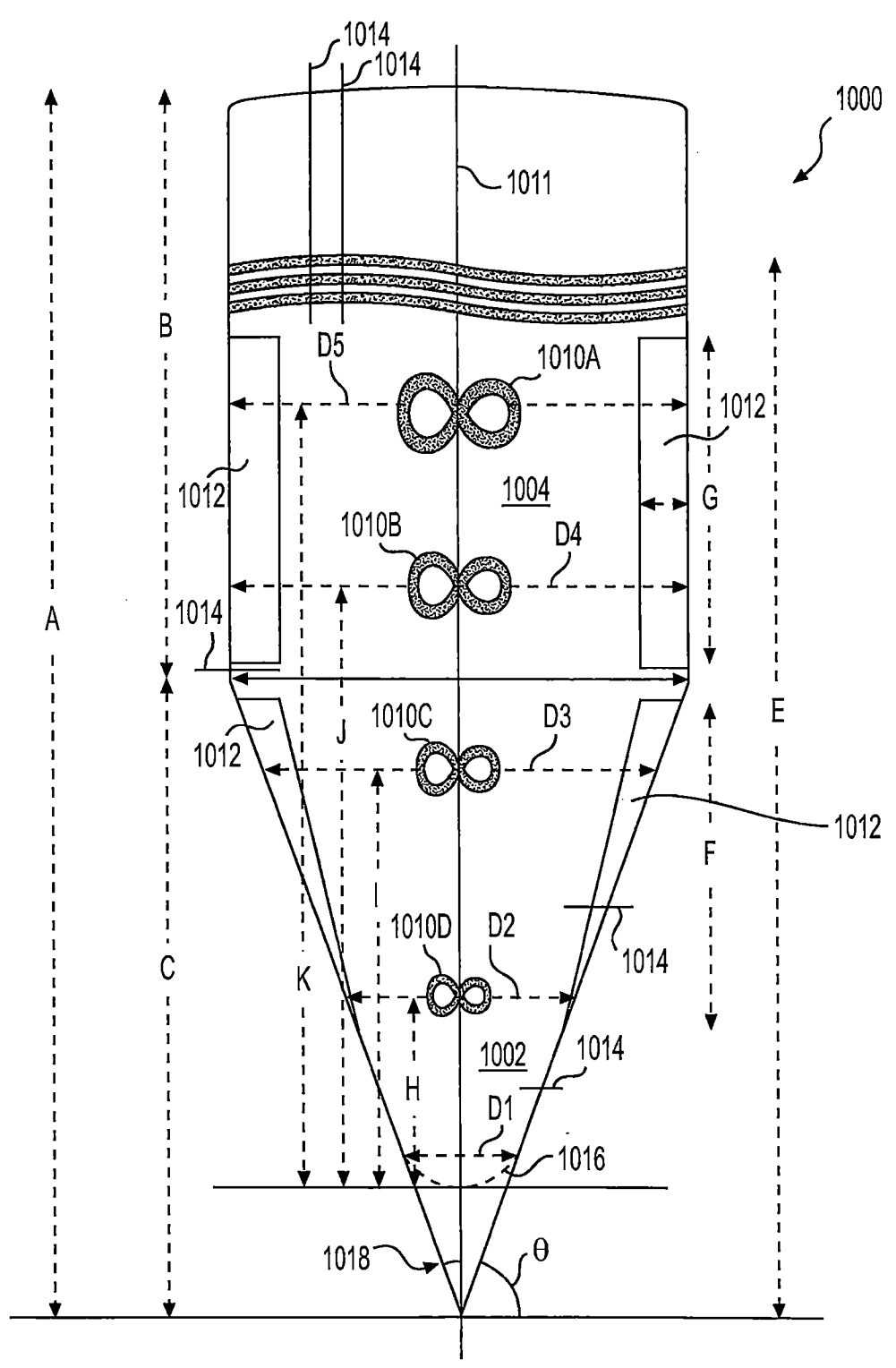


圖 10

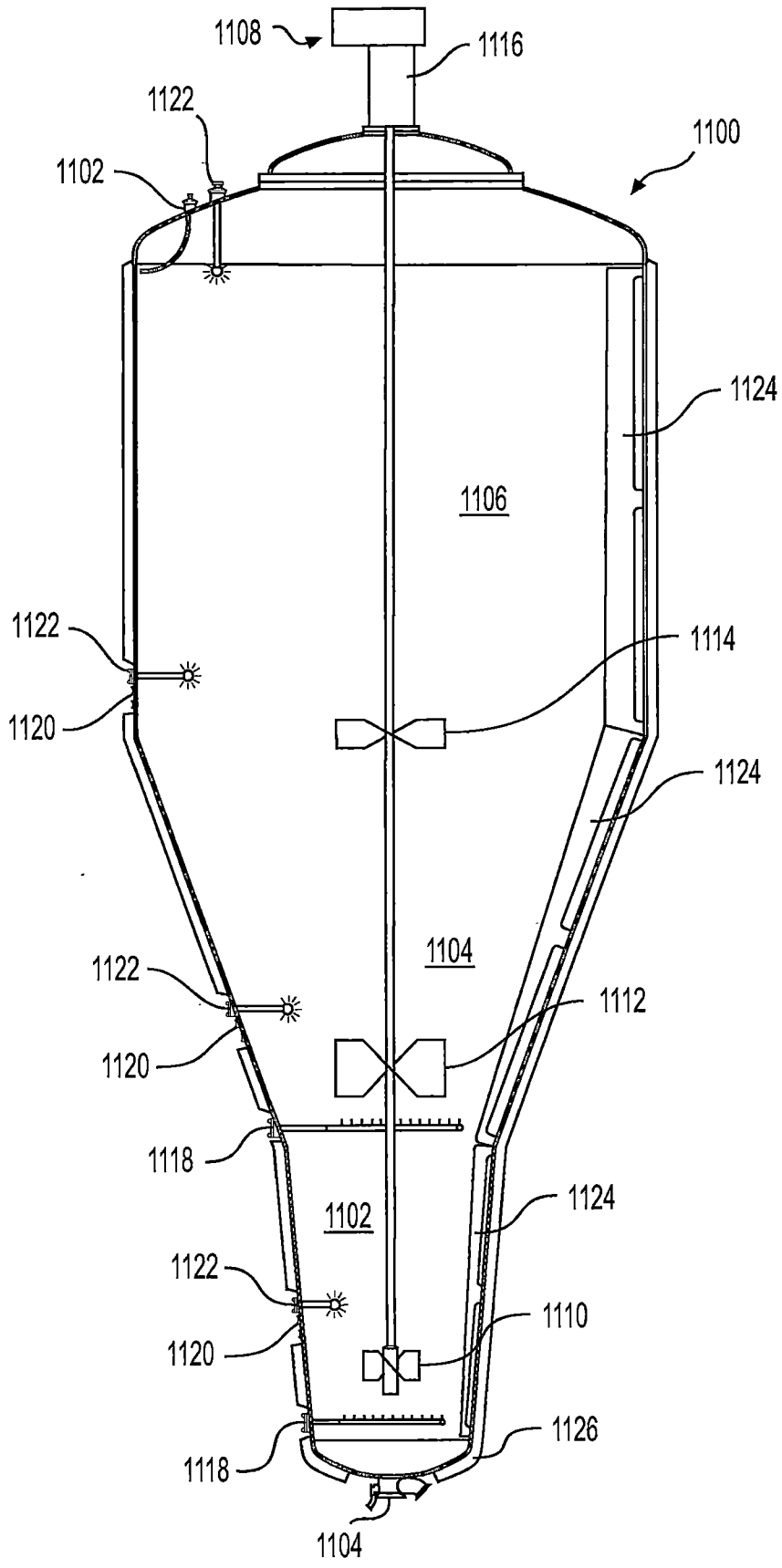


圖11

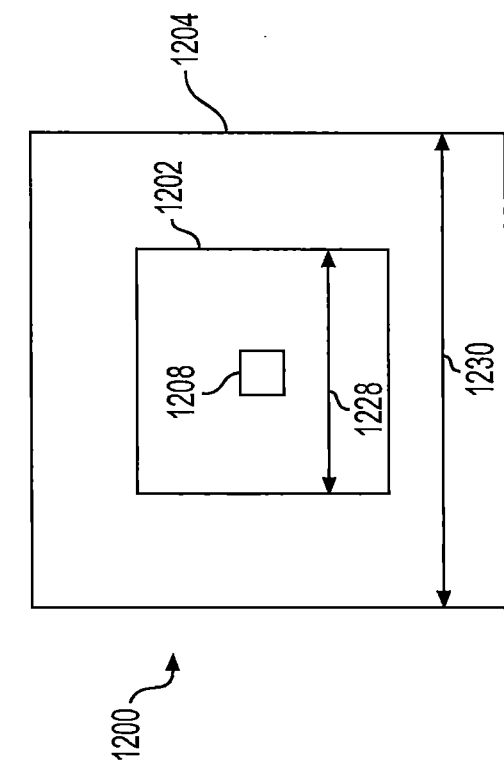


圖12

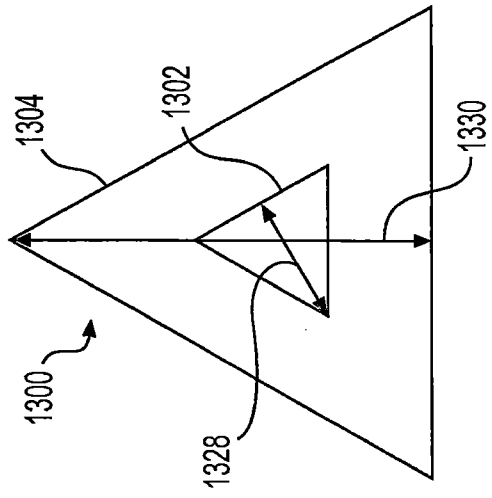


圖13

名稱(別名,贊助機構)	BsAb 格式	目標	所提出的作用機制	發展階段	疾病(或健康志願者)
ALX-0061 ( AbbVie, Ablynx;	奈米體	IL-6R, HSA	促炎性細胞介素之阻斷, 結合於HSA 以提高半衰期	I/II 期	類風濕性關節炎
ALX-0141 ( Ablynx, Eddingpharm)	奈米體	RANKL, HSA	骨骼再吸收之阻斷, 結合於HSA 以提高半衰期	I 期	停經後骨質流失
RG6013/ACE910 (Chugai, Roche)	ART-Ig	因子 IXa, 因子 X	血漿凝結	II 期	血友病

【0103】 已出於說明及描述目的呈現本發明之描述,但該描述並不意欲為詳盡的或限制於所揭示之具體實例。在不脫離所描述具體實例之範圍及精神的情況下,許多修改及變化對一般熟習此項技術者而言將顯而易見。本文中所使用術語經選擇以最佳解釋具體實例之原理、實際應用或對市場中發現的技術之技術改良,或使其他一般熟習此項技術者能理解本文所揭示之具體實例。

#### 【符號說明】

##### 【0104】

100: 可變直徑生物感測器

102: 第一容器部分

104: 第二容器部分

106: 入孔

108: 出口

200: 可變直徑生物感測器

202: 第一容器部分

- 204：第二容器部分
- 206：入孔
- 208：出口
- 300：可變直徑生物感測器
- 302：第一容器部分
- 304：第二容器部分
- 306：入孔
- 308：出口
- 400：可變直徑生物感測器
- 402：第一容器部分
- 404：第二容器部分
- 406：第三容器部分
- 500：可變直徑生物感測器
- 502：第一容器部分
- 504：第二容器部分
- 506：第三容器部分
- 600：典型生物感測器
- 602：生物感測器高度
- 604：容量
- 606：縱橫比
- 608：單一容器部分
- 700：可變直徑生物感測器

702：生物感測器高度

704：容量

706：縱橫比

708：第一容器部分

710：第二容器部分

712：第三容器部分

800：可變直徑生物感測器

802：生物感測器高度

804：容量

806：縱橫比

808：第一容器部分

810：第二容器部分

812：第三容器部分

900：可變直徑生物感測器

902：生物感測器高度

904：容量

906：縱橫比

908：第一容器部分

910：第二容器部分

1000：可變直徑生物感測器

1002：第一容器部分

1004：第二容器部分

- 1010A：攪拌器
- 1010B：攪拌器
- 1010C：攪拌器
- 1010D：攪拌器
- 1011：中點
- 1012：擋板
- 1014：接口
- 1016：碟形底部
- 1018：角形頂點
- 1100：可變直徑生物感測器
- 1102：第一容器部分
- 1104：第二容器部分
- 1106：第三容器部分
- 1108：攪拌器
- 1110：下部攪拌器
- 1112：中間攪拌器
- 1114：上部攪拌器
- 1116：攪拌器馬達及驅動
- 1118：噴灑器
- 1120：接口
- 1122：CIP 接口
- 1124：擋板

1126：熱傳遞殼

1200：生物感測器容器

1202：第一容器部分

1204：第二容器部分

1208：底部

1228：直徑

1230：直徑

1300：生物感測器容器

1302：第一容器部分

1304：第二容器部分

1328：直徑

1330：直徑

A：高度

B：高度

C：高度

D1：直徑

D2：直徑

D3：直徑

D4：直徑

D5：直徑

E：高度

F：高度

G：高度

H：高度

I：高度

J：高度

K：高度

## 申請專利範圍

1. 一種可變直徑生物感測器容器，其經組態以用於培養活細胞或細胞生物材料，該可變直徑生物感測器容器包含：  
經組態以固持液體培養基及生物材料的容器；  
其中該容器具有使得該容器部分之底部比該容器之頂部窄的設計；及  
其中該容器使得該液體培養基及生物材料可在該容器內自第一容量增加至第二容量。
2. 一種可變直徑生物感測器容器，其經組態以用於哺乳動物細胞生產，該可變直徑生物感測器容器包含：  
經組態以固持液體培養基及生物材料的容器；  
其中該容器具有使得該容器部分之底部比該容器之頂部窄的設計；及  
其中該容器使得該液體培養基及生物材料可在該容器內自第一容量增加至第二容量。
3. 一種可變直徑生物感測器容器，其經組態以用於哺乳動物細胞生產，該可變直徑生物感測器包含：  
第一容器部分，其具有第一直徑且經組態以固持液體培養基及生物材料；  
該第一容器部分具有錐形設計使得該第一容器部分之底部比該第一容器部分之頂部窄；  
第二容器部分，其中該第二容器部分之底部之直徑與該第二容器部分之頂部之直徑相同；及  
其中該第二容器部分經定位使得該液體培養基及生物材料可在該容器

內自第一容量增加至第二容量。

4. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其中該第一容器部分之縱橫比大於 0.3:1。
5. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其中該第二容器部分之縱橫比大於 0.3:1。
6. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其中該第一容器部分經組態使得接種體可直接添加至該生物感測器中。
7. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其中該第二容器部分組態成生長階段生物感測器。
8. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其中該可變直徑生物感測器之容器中之至少一者組態成生產階段生物感測器。
9. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其進一步包含至少一個攪拌器。
10. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其進一步包含以下中之至少一者：攪拌軸、攪拌器、噴灑器、探針接口、填充接口、冷凝器、通氣過濾器、消泡劑板、樣品接口、位準探針及測力計。
11. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其進一步包含攪拌器。
12. 如申請專利範圍第 11 項之可變直徑生物感測器容器，其中該攪拌器係使用 3D 印表機製得。
13. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其中存在兩個攪拌器。

14. 如申請專利範圍第 13 項之可變直徑生物感測器容器，其中一個攪拌器為水翼葉輪。
15. 如申請專利範圍第 2 項之可變直徑生物感測器容器，其中該第一容器具有非圓形的橫截面形狀。
16. 如申請專利範圍第 2 項之可變直徑生物感測器容器，其中該第一容器具有方形的橫截面形狀。
17. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其中該可變直徑生物感測器容器為單次使用生物感測器。
18. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其中該可變直徑生物感測器容器經組態以用於微載體培養物。
19. 如申請專利範圍第 1 項之可變直徑生物感測器容器，其中該可變直徑生物感測器容器經組態以用於黏著性培養物。
20. 一種可變直徑生物感測器系統，其包含：  
生物感測器容器，其具有第一直徑及第二直徑，使得該容器之直徑沿該容器之高度變化；  
至少一個安置於該生物感測器容器內的攪拌器，使得該攪拌器在給定該生物感測器容器之液體高度的情況下提供所需攪拌；及  
控制系統，其可操作以使該生物感測器容器自第一容量按比例擴大至第二容量。
21. 如申請專利範圍第 20 項之可變直徑生物感測器系統，其中該第一容器部分之縱橫比大於 0.3:1。
22. 如申請專利範圍第 20 項之可變直徑生物感測器系統，其中該第二容器

部分之縱橫比大於 0.3:1。

23. 如申請專利範圍第 20 項之可變直徑生物感測器系統，其中該容器之第一直徑為初始接種階段容器部分。
24. 如申請專利範圍第 20 項之可變直徑生物感測器系統，其中該容器之第二直徑為生長階段容器部分。
25. 如申請專利範圍第 20 項之可變直徑生物感測器系統，其進一步包含噴灑器、探針接口、填充接口、冷凝器、通氣過濾器、消泡劑板、樣品接口、位準探針及測力計。
26. 如申請專利範圍第 20 項之可變容量生物感測器系統，其中該可變直徑生物感測器容器經組態以用於哺乳動物細胞生產。
27. 如申請專利範圍第 20 項之可變直徑生物感測器系統，其中該控制系統經組態以分批方式按比例擴大該生物感測器容器。
28. 如申請專利範圍第 20 項之可變直徑生物感測器系統，其進一步包含經組態以安置於具有第一直徑及第二直徑的該生物感測器容器內的拋棄式袋，使得該可變直徑生物感測器系統為單次使用生物感測器系統。
29. 如申請專利範圍第 20 項之可變直徑生物感測器系統，其中該系統經組態以用於微載體培養物。
30. 如申請專利範圍第 20 項之可變直徑生物感測器系統，其中該系統經組態以用於黏著性培養物。
31. 一種在接種階段列及生產感測器中使用減少量之感測器生產醱酵產物之方法，其包含以下步驟：

使用生長培養基及接種體以第一容量接種可變直徑生物感測器；

在完成在該第一容量下之接種階段之後，向該可變直徑生物感測器中添加額外的生長培養基以使該可變直徑生物感測器容量自該第一容量按比例擴大至第二容量；

在完成在該第二容量下之接種階段之後，向該可變直徑生物感測器中添加額外的生長培養基以使該可變直徑生物感測器容量自該第二容量按比例擴大至第三容量。

32. 如申請專利範圍第 31 項之方法，其進一步包含：在完成在該第二容量下之生長階段之後，向該可變直徑生物感測器中添加額外的生長培養基以使該可變直徑生物感測器容量按比例擴大至第三容量。
33. 如申請專利範圍第 31 項之方法，其中該接種體由初始接種感測器獲得，使得該可變直徑生物感測器同時為該接種階段列中之最終感測器及生產感測器。
34. 如申請專利範圍第 31 項之方法，其中該接種體為哺乳動物細胞培養物。
35. 如申請專利範圍第 31 項之方法，其中該生物感測器具有大於約 0.3:1 之最小縱橫比。
36. 一種生物生產設施，其包含：  
    初始接種體生長感測器，  
    與該接種體生長感測器流體連通的可變直徑生物感測器，使得該可變直徑生物感測器組態成接種階段感測器列。
37. 如申請專利範圍第 36 項之生物生產設施，其中該可變直徑生物感測器進一步組態成生產感測器。
38. 如申請專利範圍第 36 項之生物生產設施，其進一步包含複數個可變直

徑生物感測器。

39. 如申請專利範圍第 36 項之生物生產設施，其中該可變直徑生物感測器與下游加工組件流體連通。
40. 如申請專利範圍第 36 項之生物生產設施，其中該可變直徑生物感測器由控制器系統控制。