【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第１部門第１区分
【発行日】平成19年7月26日(2007.7.26)

【公表番号】特表2003-501078(P2003-501078A)
【公表日】平成15年1月14日(2003.1.14)
【出願番号】特願2001-502542(P2001-502542)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｍ　3/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　35/12　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　35/16　(2006.01)
Ａ６１Ｍ　1/36　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　1/16　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　7/00　(2006.01)
Ｃ１２Ｍ　1/40　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　1/00　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｍ　3/00　Ａ
Ａ６１Ｋ　35/12
Ａ６１Ｋ　35/16
Ａ６１Ｍ　1/36　５６９
Ａ６１Ｐ　1/16
Ａ６１Ｐ　7/00
Ｃ１２Ｍ　1/40　Ａ
Ｃ１２Ｎ　1/00　Ｂ

【手続補正書】
【提出日】平成19年6月4日(2007.6.4)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】特許請求の範囲
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】　以下の（ａ）～（ｃ）を含むバイオリアクター：
（ａ）　ハウジングと一体型の気体導入手段；およびハウジングと一体型の気体排出手段を含む内面を有するハウジング；
（ｂ）　各モジュールが
（ｉ）　最内中空ファイバおよび最外中空ファイバを含む、それぞれが内面と外面を有する、複数の同軸中空ファイバと、
（ｉｉ）　最内中空ファイバの内面によって境界が定められる第１のコンパートメントを含む複数のコンパートメントと、
（ｉｉｉ）　複数の同軸中空ファイバの隣接するファイバ間のそれぞれの環状空間によって境界が定められる少なくとも１つのさらなるコンパートメントと
を含む、ハウジング内に存在する中空ファイバの複数のモジュールの列；ならびに
（ｃ）　複数のモジュールによって占有されていないハウジングの内面内の空間によって境界が定められる最外コンパートメントであって、
ハウジングが、さらなる各コンパートメントに関して少なくとも１つの入口マニホールドと少なくとも１つの出口マニホールドとを含むコンパートメント。
【請求項２】　中空ファイバが半透過性である、請求項１記載のバイオリアクター。

【請求項３】　中空ファイバがポリスルホン、ポリプロピレン、ナイロン、ポリエステル、ポリテトラフルオロエチレン、酢酸セルロース、およびセルロース混合エステルからなる群より選択される物質を含む、請求項２記載のバイオリアクター。

【請求項４】　第１のコンパートメント、少なくとも１つのさらなるコンパートメント、および最外コンパートメントがそれぞれ、少なくとも１つの入口と少なくとも１つの出口をさらに含む、請求項１記載のバイオリアクター。

【請求項５】　バイオリアクターが少なくとも10^9個の細胞をさらに含む、請求項１記載のバイオリアクター。

【請求項６】　細胞が肝細胞である、請求項５記載のバイオリアクター。

【請求項７】　肝細胞がブタ肝細胞およびヒト肝細胞からなる群より選択される、請求項６記載のバイオリアクター。

【請求項８】　ハウジングが、第１のコンパートメントに関して少なくとも１つの入口マニホールドおよび少なくとも１つの出口マニホールドをさらに含む、請求項４記載のバイオリアクター。

【請求項９】　少なくとも１つのマニホールドが流れの分配器をさらに含む、請求項８記載のバイオリアクター。

【請求項１０】　少なくとも１つのコンパートメントが細胞外マトリクスをさらに含む、請求項９記載のバイオリアクター。

【請求項１１】　少なくとも１つの環状空間が約0.2ミリメートル～約0.8 ミリメートルである、請求項１記載のバイオリアクター。

【請求項１２】　バイオリアクターが、オートクレーヴ、エチレンオキサイド、およびガンマ線照射からなる群より選択される手段によって滅菌される、請求項１記載のバイオリアクター。

【請求項１３】　最内中空ファイバの長さが、約２センチメートル～約50センチメートルである、請求項１記載のバイオリアクター。

【請求項１４】　ハウジングが第１の末端と第２の末端を有し、各入口と各出口がハウジングの第１の末端に存在する、請求項８記載のバイオリアクター。

【請求項１５】　中空ファイバのモジュールと実質的に平行な微小ファイバをさらに含む、請求項８記載のバイオリアクター。

【請求項１６】　微小ファイバが少なくとも１つのエアレーション入口と少なくとも１つのエアレーション出口とをさらに含む、請求項15記載のバイオリアクター。

【請求項１７】　少なくとも１つの同軸中空ファイバがペルフルオロカーボンによって飽和される、請求項１記載のバイオリアクター。

【請求項１８】　少なくとも１つの同軸中空ファイバの孔の大きさが1×10^{-6} m未満である、請求項１記載のバイオリアクター。

【請求項１９】　少なくとも１つの同軸中空ファイバの孔の大きさが0.1×10^{-6} m未満である、請求項１記載のバイオリアクター。

【請求項２０】　少なくとも１つの同軸中空ファイバの孔の大きさが0.05×10^{-6} m未満である、請求項１記載のバイオリアクター。

【請求項２１】　少なくとも１つの成分が、細胞外マトリクスと混合した細胞をさらに含む、請求項１記載のバイオリアクター。

【請求項２２】　請求項５記載のバイオリアクターのコンパートメントの中にポンプによって溶液を静脈内に供給する段階；産物を収集する段階；および患者の静脈内に産物を供給する段階を含む、それを必要とする患者に細胞生合成産物を供給する方法。

【請求項２３】　各バイオリアクターサブユニットが以下の（a）～（d）を含む、複数のバイオリアクターサブユニットを含む直列に連結したバイオリアクター：

（a）　ハウジングと一体型の気体導入手段；およびハウジングと一体型の気体排出手段を含む内面を有するハウジング；

（b）　各モジュールが

（i）　最内中空ファイバおよび最外中空ファイバを含む、それぞれが内面と外面を

有する、複数の同軸中空ファイバと、
（ii） 最内中空ファイバの内面によって境界が定められる第１のコンパートメント、および複数の同軸中空ファイバの隣接するファイバ間のそれぞれの環状空間によって境界が定められる少なくとも１つのさらなるコンパートメントを含む複数のコンパートメントと
を含む、ハウジング内に存在する中空ファイバの複数のモジュールの列；
（c） 複数のモジュールによって占有されていないハウジングの内面内の空間によって境界が定められる最外コンパートメント；ならびに
（d） 少なくとも１つの他のバイオリアクターサブユニットの少なくとも１つのコンパートメントに直列に連結した１つのバイオリアクターサブユニットの少なくとも１つのコンパートメントであって、
ハウジングが、さらなる各コンパートメントに関して少なくとも１つの入口マニホールドと少なくとも１つの出口マニホールドとを含むコンパートメント。
【請求項２４】 各バイオリアクターサブユニットが少なくとも10^9個の細胞をさらに含む、請求項23記載のバイオリアクター。
【請求項２５】 細胞が肝細胞である、請求項24記載のバイオリアクター。
【請求項２６】 細胞がヒト肝細胞とブタ肝細胞からなる群より選択される、請求項25記載のバイオリアクター。
【請求項２７】 各バイオリアクターサブユニットの少なくとも１つのコンパートメントが細胞外マトリクスをさらに含む、請求項24記載のバイオリアクター。
【請求項２８】 以下の段階を含む、それを必要とする患者を治療する方法：
（a） 請求項23記載の直列に連結したバイオリアクターのバイオリアクターサブユニットに患者の血漿を導入する段階；
（b） 血漿の少なくとも一部を、バイオリアクターサブユニットの細胞コンパートメントの中に放射状に流れさせて、生体内変換排水を形成する段階；
（c） 請求項23記載のバイオリアクターの第２のバイオリアクターサブユニットに、生体内変換した排水を導入する段階；
（d） 生体内変換した排水の少なくとも一部を、第２のバイオリアクターサブユニットの細胞コンパートメントの中に放射状に流れさせ、補足血漿を形成する段階；および
（e） 患者の循環系に補足血漿を戻す段階。
【請求項２９】 以下の（a）～（c）を含む、多同軸中空ファイババイオリアクター：
（a） 内面を含むハウジング；
（b） 内面が少なくとも１つの最内入口と少なくとも１つの最内出口とを含む第１のコンパートメントの境界を定める、内面を有する最内ファイバを含む、少なくとも３つの同軸半透過性中空ファイバと、各コンパートメントが、少なくとも１つの外側入口と少なくとも１つの外側出口とを含む、少なくとも３つの中空ファイバの隣接するファイバのあいだの各環状空間によって境界が定められる、複数のコンパートメントとを含む
中空ファイバモジュールであって、
各成分がそれぞれの環状空間、それぞれの外側入口とそれぞれの外側出口のあいだの流れの連絡手段を含み、環状空間の１つが真核細胞を含む、中空ファイバモジュール；ならびに
（c） 該少なくとも３つの中空ファイバの最外ファイバの外面と、ハウジングの内面のあいだの空間によって境界が定められ、少なくとも１つの最外入口と少なくとも１つの最外出口とを含む、最外コンパートメントであって、
少なくとも１つのコンパートメントが真核細胞を含む場合に、ハウジングが、コンパートメントのそれぞれに関して少なくとも１つの入口マニホールドと少なくとも１つの出口マニホールドとを含むコンパートメント。
【請求項３０】 以下の段階を含む、細胞培養方法：
請求項29記載のバイオリアクターのコンパートメントに生存細胞を導入して、同軸で隣

接する中空ファイバの中に栄養培地を通過させる段階。

【請求項３１】　以下の（a）～（b）を含む、バイオリアクターを組み立てる装置：

（a）　真空ヘッドが、中空のハウジングと、メッシュがハウジングに固定される、中空ファイバを保持するためのメッシュと、マニホールドのためのホルダーとを含む、陰圧源に接続した真空ヘッド；および

（b）　ポリウレタンエポキシと中空ファイバの末端を保持するための容器。

【請求項３２】　装置が以下の段階を含む、それを必要とする患者を治療する方法：

（a）（i）　装置中に環状空間と真核細胞の全数とを有する環状コンパートメントと、

（ii）　それぞれの隣接するコンパートメントが液体を含む、該環状空間に対して隣接して同軸である少なくとも二つのコンパートメントと、

（iii）　環状空間に対する完全なエアレーション供給と

を含む、患者からの血漿を装置に循環させる段階；ならびに

（b）　血漿の一部が環状コンパートメントを通過するようにする段階。

【請求項３３】　通過が圧力によって促進される、請求項32記載の方法。

【請求項３４】　血漿の一部が患者の循環系に戻される、請求項32記載の方法。

【請求項３５】　装置が、その中に第２の環状空間と真核細胞の全数とを有する第２の環状コンパートメントをさらに含む、請求項32記載の方法。

【請求項３６】　装置が、その中に第２の環状空間と真核細胞の全数とを有する第２の環状コンパートメントをさらに含む、請求項33記載の方法。

【請求項３７】　装置が、その中に第２の環状空間と真核細胞の全数とを有する第２の環状コンパートメントをさらに含む、請求項34記載の方法。

【請求項３８】　血漿の一部が患者の循環系に戻される、請求項36記載の方法。

【請求項３９】　以下の（a）～（b）を含む、バイオリアクターにおいて細胞生存率を増強するために放射状流速を選択する方法であって、

第１の中空ファイバに関連した第１の水圧と第２の中空ファイバに関連した第２の水圧とを測定して、水圧の差を得る段階、放射状の流れを測定する段階、および第１の水圧、第２の水圧、またはその組み合わせを調節して、細胞生存率を改善するために一つまたはそれ以上の放射状流速を選択する段階を含む方法：

（a）　各モジュールが

（i）　最内中空ファイバおよび最外中空ファイバを含む、それぞれが内面と外面を有する、複数の同軸中空ファイバと、

（ii）　最内中空ファイバの内面によって境界が定められる第１のコンパートメントを含む、複数のコンパートメントと、

（iii）　複数の同軸中空ファイバの隣接するファイバ間のそれぞれの環状空間によって境界が定められる少なくとも１つのさらなるコンパートメントと

を含む、ハウジング内に存在する中空ファイバの複数のモジュールの列；

（b）　複数のモジュールによって占有されていないハウジングの内面内の空間によって境界が定められる最外コンパートメントであって、

ハウジングが、さらなる各コンパートメントに関して少なくとも１つの入口マニホールドと少なくとも１つの出口マニホールドとを含むコンパートメント。

【請求項４０】　第１のファイバと第２のファイバが同軸である、請求項39記載の方法。

【請求項４１】　放射状流速が以下の式に基づいて選択される、請求項40記載の方法：

【数１】

$$\Delta P = \frac{Q}{2\pi L}\left[\frac{\ln\left(\frac{r_b}{r_a}\right)}{K_1} - \frac{\ln\left(\frac{r_d}{r_c}\right)}{K_2}\right]$$

式中、ΔPは、圧力の差であり、Qは、放射状流速、Lは、第１と第２のファイバの長さの短いほうの長さ、r_aは、バイオリアクターの中心線から第１のファイバの内表面までの半径距離、r_bは、バイオリアクターの中心線から第１のファイバの外表面までの半径距離、r_cは、バイオリアクターの中心線から第２のファイバの内表面までの半径距離、r_dは、バイオリアクターの中心線から第２のファイバの外表面までの半径距離、K_1は、第１のファイバの透水率、およびK_2は、第２のファイバの透水率である。

【請求項４２】　半透過性ファイバを含むバイオリアクターにおける放射状流速を計算するための命令をその中に含む、コンピューター読み取り可能な媒体であって、該命令が以下の段階を含む媒体：

（a）　少なくとも２つの同軸半透過性ファイバのそれぞれに対する透水率の測定値を受信する段階；

（b）　少なくとも２つの同軸半透過性ファイバに対する水圧の測定値を受信する段階；および

（c）　該同軸半透過性ファイバの間の該放射状流速を推定する段階。