

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4917597号
(P4917597)

(45) 発行日 平成24年4月18日 (2012.4.18)

(24) 登録日 平成24年2月3日 (2012.2.3)

(51) Int. Cl.		F I	
C 1 2 M	1/00	(2006.01)	C 1 2 M 1/00 D
C 1 2 M	3/00	(2006.01)	C 1 2 M 3/00 Z
C 1 2 N	5/071	(2010.01)	C 1 2 N 5/00 2 O 2 A
A 6 1 K	39/00	(2006.01)	A 6 1 K 39/00 B

請求項の数 1 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2008-513989 (P2008-513989)	(73) 特許権者	507394536
(86) (22) 出願日	平成18年5月26日 (2006.5.26)		ノバルティス ヴァクシNZ アンド ダ
(65) 公表番号	特表2008-541741 (P2008-541741A)		イアグノスティクス ゲーエムペーハー
(43) 公表日	平成20年11月27日 (2008.11.27)		アンド カンパニー カーゲー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/005033		ドイツ国 35006 マールブルグ、
(87) 国際公開番号	W02006/128641	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成18年12月7日 (2006.12.7)		弁理士 山本 秀策
審査請求日	平成21年5月7日 (2009.5.7)	(74) 代理人	100062409
(31) 優先権主張番号	05011607.8		弁理士 安村 高明
(32) 優先日	平成17年5月30日 (2005.5.30)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 バイオ技術処理用の発酵槽システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

容器の体積を取り囲む外壁(2)を有する発酵槽容器(1)であって、該外壁(2)は、気体または液体を該容器の体積の内部へ導入するためもしくは外部に抜き取るための入口(6)を備え、該入口(6)は、該気体用または液体用の供給装置への接続管を含み、該接続管は、第1の軸(23)に沿って延び、そして一端が該容器(1)に接続される第1の部分(22)と、該第1の部分(22)に接続され、該第1の軸(23)に対してほぼ垂直な第2の軸(25)に沿って延びる第2の部分(24)と、該第2の部分(24)に接続され、該第1の軸(23)に平行でかつ離間した第3の軸(27)に沿って延びる第3の部分(26)とを備え、該第2の部分(24)が入口弁(28)を備える接合部を備え、そして第3の部分(26)が前記容器の体積に接続されている、発酵槽容器(1)。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、バイオ技術処理用、特に細胞を培養するための、発酵槽システムに関する。

【背景技術】

【0002】

動物または微生物の細胞の通気培養もしくは嫌気性培養のためのバイオ技術処理は通常、しばしば発酵槽と呼ばれるバイオリアクタ内で実行される。この場合は、特定のバイオリアクタを選択することが、処理の効率化にとって極めて重要となる。発酵槽は、有機体

の成長および代謝活性を考慮して、最適な条件を備えている必要がある。発酵槽は、1リットルから10リットルの比較的小さい実験室規模でも、最大16,000リットルまたはそれ以上の産業規模でも購入することができる。発酵槽の実寸は、製品の年間需要、当該処理および動作モードによって異なる。

【0003】

用語「発酵槽」または「発酵槽システム」は、一般的に細胞の通気培養または嫌気性培養に用いることができる装置を指す。そのようなシステムは、容器の内容物がシステム外部の環境から分離されるように密閉することができ、それにより発酵槽システム内で培養される特定の細胞培養物の汚染を回避する、1つまたはそれ以上の発酵槽容器を備えていればよい。容器は、媒質成分または酸素のような液体または気体の制御された、導入および/または除去用のパイプおよび配管に接続するために用いられる、容器につながるいくつかの入口または出口を備える。容器に接続されたこれらの管およびパイプも、発酵槽システムの一部である。通常、これらの部品は、容器と共に単一作業で洗浄および滅菌が施される。

10

【0004】

最も広く用いられている種類の発酵槽は、攪拌槽型容器である。この種類のリアクタは通常、最上部が閉鎖され、種々のアーマチュア様の弁およびパイプ（例えば、プローブまたは他の付属機器の測定用の）が内部に取り付けられたステンレスの円筒形容器からなる。

【0005】

発酵槽システムの無菌化は、発酵槽システムのオペレーションの成功にとって重要な要件である。特に、製薬学的用途の物質（ワクチンまたは活性剤のような）の生産という状況では、発酵槽内での細胞培養物のいかなる汚染も排除する必要がある。従って、付属機器および培養基を含む発酵槽システム全体が、それらを使用する前に滅菌される。しかしながら、既知の発酵槽には、使用前の発酵槽システムの不十分な滅菌につながる可能性があり、それがひいては汚染の原因となり得る、特定の構成上の欠陥が共通して存在する。あるいは、発酵槽内での細胞培養物の汚染は、システム作動時の処理作業の結果として発生するかもしれない。

20

【0006】

これに関しては、デッドレッグは、現在用いられている発酵槽システムに共通する汚染源である。デッドレッグは、一般に管またはパイプ、あるいは水道または配管のようなより複雑な伝導アセンブリの、それらを貫流する液体または気体によって完全に満たされていない部分を指す。発酵槽の滅菌中、これらの場所には適切に滅菌が及ばず、先の生産工程からの残存培養基がこれらの領域に閉じ込められる可能性があり、それがひいては、このシステムを用いた後続の発酵における培養物の汚染を引き起こすおそれがある。特に、配管内の弁の領域は、十分に滅菌することができないことが多い。従って、適切な滅菌を確実にを行うために、デッドレッグのない弁を有する発酵槽システムを提供する必要がある。

30

【0007】

バイオ技術による生産工程では、密閉容器内のプロセスを光学的に観察することによって工程を監視することがしばしば必要となる。従って、通常はガラス張りの窓である、透明な部材を有するのぞき窓が容器壁に取り付けられており、使用者は、このぞき窓を通して容器の内部を観察することができる。透明窓上の凝縮水により、窓を通した視界が妨げられる可能性がある。現時点では、外側から作動させて窓を洗浄するワイパを容器の内側に取り付ける方法が、先行技術により知られている。しかしながら、通常、フィードスルーの効率的滅菌は達成するのが困難なので、ワイパの動きが影響を受けるフィードスルーは汚染の原因であることが分かっている。

40

【0008】

従って、内部体積を光学的に監視することができ、かつ発酵容器も効率的に滅菌することができる発酵槽容器を提供する必要がある。

50

【 0 0 0 9 】

細胞培養用のバイオリアクタには、細胞の均一な分布のための攪拌器、栄養素、気体および熱が必要である。通常の発酵槽システムでは、攪拌器シャフトは、容器の外側から直接駆動される。この構造により、汚染は、回転するダブルメカニカルシールの上方で発生しやすい。先行技術では、発酵槽容器の汚染を回避するために、2つのリングペア間の無菌の蒸気凝縮水が用いられてきた。しかしながら、この方法も汚染の危険性を排除するのに適していないことが分かっている。これは、発酵槽の滅菌を妨げない改善された攪拌器システムを有する発酵槽容器の必要性に帰着する。

【 0 0 1 0 】

発酵槽システムの滅菌中、容器および配管に蒸気が通され、その結果、発酵槽システムの材料の温度が大幅にする。特に、容器壁および配管は、温度上昇によって膨張する。この膨張によって、材料に張力および応力が加わり、割れ目や裂け目を生じさせるおそれがある。その結果として、これらの割れ目や裂け目の内部で、単に発酵槽システムの配管に蒸気を通すだけではほとんど除去することのできない汚染が発生する可能性がある。従って、滅菌中に裂け目および割れ目を形成する危険性を減少させた発酵槽システムが必要である。

10

【 0 0 1 1 】

細胞培養工程中は、細胞数を増やすために、培養プロセスを1つの容器から別の容器に移すのが好ましいことが多い。バッチ処理における細胞培養基のみが、当初の細胞数と比較して10倍の細胞数を一区切りの工程の最後に産生する能力を有する。従って、細胞培養分野のエキスパートは、第1の発酵槽容器内で多数の細胞を生成する。特定の細胞密度に到達すると、細胞培養物の一部は、新鮮な培養基の入った別の発酵槽容器に移される。そのような移送は通常数回繰り返されるが、発酵槽容器の体積は、各移送工程毎に増大する。体積の拡大は、通常、3倍から10倍の間で行われる。先行技術では、移送は、1つの容器から供給容器の方向に液体を流れさせるポンプの使用によって促進される。しかしながら、そのような移送は、剪断応力を生成することによって培養物内の細胞を損傷するおそれがある発泡を引き起こす。従って、使用しても泡の生成および剪断応力が回避される発酵槽システムを提供する必要もある。

20

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

30

【 0 0 1 2 】

先行技術に基づき、本発明の目的は従って、前述の欠点を克服する発酵槽容器および発酵槽システムをそれぞれ提供することにある。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 3 】

本発明の第1の態様によれば、この目的は、容器の体積を取り囲む外壁を有し、容器の体積内部の工程を点検するための、加熱装置が備えられた透明部材を有するのぞき窓が該外壁内に設けられた発酵槽容器によって達成される。

【 0 0 1 4 】

加熱装置により、透明部材の内側表面上に形成された凝縮水を、容器壁を通る機械的フィードスルーの必要なくして除去することができる。これにより、発酵槽システム内の汚染の危険性が減少する。

40

【 0 0 1 5 】

好ましい実施形態では、加熱装置は、透明部材の表面に形成された加熱ワイヤを備える。これは、透明部材の表面を少量の加熱エネルギーによって効率的に加熱することができるという利点を有する。別の実施形態では、加熱装置は、透明部材に組み込まれた内部加熱ワイヤを備えており、これも透明部材の効率的加熱につながっている。

【 0 0 1 6 】

代替的に、または付加的に、容器の体積の外側に配置された加熱ランプを加熱装置として備え、透明部材を加熱してもよい。この構成は、透明部材に修正を加える必要がなく、

50

すでに取り付けてあるのぞき窓に後付けすることが可能な一般的なのぞき窓を用いることができるという利点を有する。

【0017】

本発明の別の態様によれば、上述の目的は、容器の体積を取り囲む外壁を有し、攪拌要素が容器の体積の内側に配置され、攪拌要素を回転駆動するための駆動手段が容器の外側に配置され、攪拌要素には第1の磁気要素が備えられ、駆動手段には第2の磁気要素が備えられ、第1の磁気要素および第2の磁気要素が磁力によって結合された、発酵槽容器によって達成される。

【0018】

磁気結合によって、発酵槽システム内の汚染の危険性は、容器壁を貫通するシャフトによる機械的結合を用いた先行技術と比較して大幅に減少する。磁気結合によって、容器の内側の攪拌器要素と容器の外側の駆動手段との間の完全分離が可能となる。

10

【0019】

好ましい実施形態では、攪拌要素は、第1の磁気要素を表面に取り付けた攪拌器シャフトを備える。さらに、駆動手段は、第2の磁気要素を表面に取り付けた駆動シャフトを有する。

【0020】

磁気要素間に良好な磁気結合を達成するためには、容器が容器の体積内に突出する環状壁を有する陥凹部を有し、第2の磁気要素が該陥凹部の内部に配置されるのが好ましい。この場合は、第1の磁気要素は、環状壁に隣接して配置される。

20

【0021】

上述の目的は、容器の体積を取り囲む外壁を有し、該壁は、気体または液体を容器の体積の内部へ導入もしくは外部に抜き取るための入口と、気体または液体用供給装置への接続管とを備え、該接続管は、第1の軸に沿って延びる第1の部分と、第1の部分に接続され、第1の軸に対してほぼ垂直な第2の軸に沿って延びる第2の部分と、第2の部分に接続され、第1の軸に平行でかつ離間した第3の軸に沿って延びる第3の部分とを備える発酵槽容器によって達成される、本発明の第3の態様による。

【0022】

第1、第2および第3の部分によって形成されたループは、滅菌中の材料の温度上昇の結果として各部分が膨張する際に、各部分に沿って曲ることができる。これにより、配管内の張力が低下し、その結果、裂け目形成の危険性が減少する。好ましい実施形態では、第2の部分に、入口弁を備える接合部が設けられている。この構造上の手段により、入口弁は、本システムの滅菌中に生じる張力および応力から防御される。さらに、3つの部分を有するという手段により、入口弁と容器との間の接続部分を清掃することが可能となる。その結果、入口弁と容器との間の配管はデッドレッグではなくなる。

30

【0023】

本発明の別の態様によれば、容器の体積を取り囲む容器および発酵槽システム内に液体を流すための配管を有する発酵槽システムが提供される。配管は、切り替え弁を備え、切り替え弁は、弁本体、複数の出口スタッド、第1の端部から第2の端部まで弁本体を貫通する流路管、弁本体内に位置する複数の内腔、および該内腔に挿入されている複数の弁要素を有し、第1の端部および第2の端部は、液体供給装置と連通し、内腔は、出口スタッドと連通し、流路管を横切っている。

40

【0024】

内腔と流路管との間の交差によって達成される管と内腔との間の直接接続により、本発明による弁は、流路管を通して導かれる蒸気による滅菌中に蒸気が届かない部分を有しない。この点に関しては、流路管の壁の一部を内腔が横切っている場合、本発明の意味での交差部はすでに存在することを述べる必要がある。内腔への流路管の開口部は、弁要素によって直接閉鎖され、配管を通して蒸気が導かれる際に清掃されない空間は一切残らない。

【0025】

50

本発明の別の態様によれば、第1の発酵槽容器と、第2の発酵槽容器と、第1の容器の底部および第2の容器の底部に接続された、第1の容器と第2の容器を接続する移送管とを備える発酵槽システムが提供される。

【0026】

移送管という手段によって、第1の容器内で圧力が高められるときに第1の容器から第2の容器へのブロスの移動を生じさせることが可能となる。この場合、第1の容器内の高められた圧力によって、ブロスの一部は、移送管を通して第2の容器内に移動することを余儀なくされる。この場合は、ポンプを省くことができ、ポンプの起泡効果が排除される。

【0027】

好ましい実施形態では、移送管内に、容器間の流れの制御を可能にする移送弁が備えられている。さらに、第1の容器内部の圧力を高めるために、第1の容器の壁に、被圧縮培地、好ましくは被圧縮空気を導入することができる圧力導入口を設けるのが好ましい。

【0028】

発酵槽容器および発酵槽システムそれぞれに関連する上述の各態様は、可能な互いとの組み合わせの各々にも適用することができる。

【0029】

以下に、添付の図面を参照し、本発明の好ましい実施形態を説明する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0030】

図1に、外壁2を備えるバイオ技術処理用発酵槽容器1が示されている。容器1の下方部分に、該下方部分が二重のジャケット壁を有するように、第2の壁3がさらに設けられている。容器1内部のブロスを加熱するための加熱媒体は、中間領域4を通して導くことができる。さらに、温度および圧力のような関連パラメータを測定するための分析プローブ5が容器1の内部に備えられている。

【0031】

容器1の上方部分に、容器1内に気体または液体を送り込むことができ、以下に説明する切り替え弁に接続された2つの入口ポート6が配置されている。さらに、上方部分にはのぞき窓7が設けられており、それによって、ブロスが外圏大気と接触するという問題なくして容器1内部の工程を光学的に点検することが可能となっている。

【0032】

のぞき窓7は、図2に詳細に示されており、またのぞき窓7は、封止二重ガラスおよびPVC Ue フレームのようなガラス部分および絶縁フレームを有する透明部材8を備える。代替的に、プラスチック、ホウケイ酸ガラス、石英、ソーダ石灰石英ガラス、または強化ガラスのような、ガラス以外の材料を用いてもよい。

【0033】

処理中の容器1内部の温度上昇のため、透明部材8上で湿気が凝縮する可能性がある。この凝縮水は、透明部材8を通した使用者の視界を妨げる。部材8の表面から凝縮水を除去するために、この好ましい実施形態では、透明部材8を加熱するための、いくつかの加熱装置が備えられている。これらの加熱装置は、交互に用いても、組み合わせて用いてもよい。

【0034】

第1の手段として、透明部材8全体を加熱するために加熱ランプ9で透明部材8を照射することができるように、加熱ランプ9は、容器1の外側に、のぞき窓7に隣接して配置される。この方法では、透明部材8に修正を加える必要はなく、一般的なぞき窓7を用いることができる。

【0035】

さらに別の加熱装置として、透明部材8の内側表面に、ケーブル11を介して電源（図示せず）に接続された表面加熱ワイヤ10が備えられているのが好ましい。表面に加熱ワイヤ10を有することにより、少量の加熱エネルギーで、透明部材8を効率的に加熱する

10

20

30

40

50

ことができる。

【0036】

さらに、透明部材8全体を加熱するために、透明部材8の内部に内部加熱ワイヤ12が組み込まれている。内部加熱ワイヤ12も、ライン13を介して電源(図示せず)に接続することができる。

【0037】

加熱ランプ9と加熱ワイヤ10、12とを備える加熱装置により、汚染の原因となることが多いワイパおよびシーリングの場合に必要な機械的フィードスルーを行う必要なくして、透明部材8の内側表面から凝縮水を確実に除去することが可能となる。

【0038】

図3に、本発明の第2の態様が詳細に描かれている。攪拌要素14は、発酵槽容器1の底部に配置されている。攪拌要素14は、攪拌器シャフト16上に取り付けられた攪拌アーム15を備える。攪拌器シャフト16には、その下端に、第1の磁気要素17が備えられている。容器1の外壁2は、容器1内に突出する環状壁19を有する底部に、陥凹部18を有する。第1の磁気要素17は、環状に形成されて環状壁19を取り囲んでおり、従って、陥凹部18に隣接して配置されている。第2の磁気要素20は、陥凹部18内に配置され、駆動シャフト21を回転駆動するためのモータ(図示せず)に接続された駆動シャフト21上に取り付けられている。さらに、攪拌器シャフト16と駆動シャフト21の両方とも、共通の回転軸に沿って延びるように配置されている。

【0039】

駆動シャフト21と攪拌器シャフト16との間の非正接続は、磁力による磁気要素17、20の結合によって達成される。これによって、機械的フィードスルーのない攪拌要素14の回転駆動が可能となり、容器壁を貫通するシャフトによる機械的結合が用いられた先行技術と比較して、発酵槽容器1内の汚染の危険性が大幅に減少する。磁気結合によって、容器1内部の攪拌要素14と容器1外部の駆動手段との間の完全分離が可能となる。

【0040】

本発明の第3の態様は、図4に描かれており、図4は、気体または液体を容器1の内部へ導入または外部に抜き取るための入口6を示している。入口6は、気体または液体用供給装置(図示せず)への接続管を含み、該接続管は、第1の軸23に沿って延び、一端で容器1に接続された第1の部分22を備える。第1の部分22は、第2の軸25に沿って延びる第2の部分24につながる。第2の軸25は、第1の軸23に対してほぼ垂直である。最後に、入口6は、第2の部分24に接続され、第1の軸23にほぼ平行でかつ離間した第3の軸27に沿って延びる、第3の部分26を備える。好ましい実施形態によれば、第3の部分は容器1に戻り、それは、部分22、24、26によってループが形成されていることを意味する。あるいは、第3の部分は、供給装置、例えば培養基貯蔵タンクまたは同種のものにつながっていてもよい。さらに、第2の部分24は、入口弁28との接合部を備える。媒体供給装置(図示せず)につながる供給管29は、入口弁28に接続されている。

【0041】

部分22、24、26によって形成されたループは、滅菌中の材料の温度上昇によって部分22、24、26が膨張する際に、矢印30の方向に曲ることができる。この膨張機能によって、配管内の張力、従って、裂け目形成の危険性が減少する。さらに、3つの部分22、24、26によって形成されたループにより、容器1と入口弁28との間にある入口6の管を清掃することが可能となる。蒸気は、第1の部分22に入ることができ、次いで第2および第3の部分24、26を通して流れ、容器1に戻ることができる。従って、容器1と入口弁28との間の管は、デッドレッグとはならない。

【0042】

図5に、本発明による発酵槽システムに用いられる切り替え弁31を詳細に示す。切り替え弁31は、例えば洗浄用の液体または蒸気を発酵槽容器内の様々な場所に分配するために利用される。切り替え弁31はマルチポート弁であり、4つの出口スタッド33およ

10

20

30

40

50

び出口スタッド33と連通する4つの内腔34が設けられたバルブ本体32を備える。さらに、この好ましい実施形態では、バルブ本体32は、溶接継ぎ手を避けるために、一体型に形成されている。流路管35は、第1の端部36から第2の端部37までバルブ本体32を貫通し、内腔34が流路管35を横切っている。このケースのように流路管35の壁の一部を内腔34が横切っている場合、本発明の意味での交差部はすでに存在する。第1の端部36と第2の端部37の両方とも、洗浄液用供給装置(図示せず)と連通している。従って、ループが形成され、流路管35を清掃することができる。

【0043】

弁要素38は、内腔34に挿入されており、閉鎖位置と開放位置との間で切り換えることができ、開放位置にあるときは、流路管35が出口スタッド33と連通している。

10

【0044】

流路管35と内腔34との間の直接接続により、配管内で、流路管35を通して導かれる洗浄液による滅菌中に流れが十分に届かない部分が消滅する。内腔34への流路管35の開口部は、弁要素38によって直接閉鎖され、洗浄液が配管に流される際に清掃されない空間は一切残らない。

【0045】

図6に、発酵槽システムが示されている。発酵槽システムは、この好ましい実施形態では、4つの発酵槽容器1a、1b、1cおよび1dを備える。さらに、容器1a、1b、1cおよび1dを接続する移送管39が備えられている。容器1a、1b、1cおよび1dは、底部にポートを有しており、移送管39がこれらのポートに接続されている。移送弁40a、40b、および40cは、異なる容器1a、1b、1cおよび1d間の接続の閉鎖を可能にするために、移送管39内の容器1a、1b、1cおよび1dの間に配置されている。

20

【0046】

この好ましい実施形態では、第2の容器1aは、第1の容器1bより大きい体積を有し、容器の体積は、第1の容器1aから第4の容器1dまで増大する。さらに、容器1a、1b、1cおよび1dには、圧力導入口41a、41b、41cおよび41dが設けられている。圧力導入口41a、41b、41cおよび41dを通じて、容器1a、1b、1cおよび1dのうちの1つに被圧縮培地、好ましくは被圧縮空気を導入し、この容器内の圧力を高めることができる。

30

【0047】

移送管39により、圧力導入口41aを通して好ましくは被圧縮空気を導入することによって第1の容器1a内の圧力が高められたときに、第1の容器1aから第2の容器1bへのブロスの移動を生じさせることが可能である。この場合、移送弁40aが開放され、かつ移送弁40bが閉鎖されているならば、第1の容器1a内の高められた圧力によって、ブロスは、移送管39を通過して第2の容器1bに移動することを余儀なくされる。同様の方法で、移送弁40aおよび40cを閉鎖し、かつ圧力導入口41bを通じて被圧縮空気を第2の容器に導入することにより、第2の容器1bから第3の容器1cへブロスを移送することができる。従って、管39により、ポンプを省くことができ、ポンプの起泡効果が排除される。特に、移送管39内にほんのわずかな流れがあるように圧力上昇を制御することができるので、培養ブロスおよび細胞の「滑らかな」移送を達成することが可能である。

40

【0048】

本発明の発酵槽容器1およびシステムは、細胞の培養、特にワクチン、より詳細にはサブユニットワクチンまたはスプリットワクチンの製造のための、ウイルスの増殖を目的とした細胞培養に用いることができる。

【0049】

さらにより詳細には、上述のウイルスは、呼吸器系ウイルス、インフルエンザウイルス(汎発性または季節性の菌株)、ポリオウイルス、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)のような性感染症と関連するウイルス、ヒト乳頭腫ウイルス(HPV)、単純ヘルペスウイル

50

ス(HSV)、またはC型肝炎ウイルス(HCV)である。さらにより詳細には、細胞は、MDCK細胞、ペロ細胞、per.C.6細胞、ニワトリ胚線維芽(CEF)細胞、またはCHO細胞のような動物細胞である。

【0050】

従って、本発明は、添付の特許請求の範囲による発酵槽容器または発酵槽システム内で細胞が培養される細胞の増殖方法にも言及する。増殖に適した条件は、用いられる細胞によって異なり、当業者には周知である。本発明によれば、細胞は、動物細胞とすることができる。細胞は、MDCK細胞、ペロ細胞、per.C.6細胞、ニワトリ胚線維芽(CEF)細胞、またはCHO細胞とすることができるのが好ましい。

【0051】

さらに別の態様によれば、本発明は、添付の特許請求の範囲による発酵槽容器または発酵槽システム内で細胞を増殖させる工程を含む、ウイルスワクチンの調製方法を提供する。本方法は、細胞がウイルスに感染し、その後ウイルスの増殖が可能な条件下で培養される工程をさらに含むのが好ましい。最後に、既知の方法により、培養ブロスからウイルスが収穫され、次に処理を施されて、ワクチンを公式化するための基本資材として用いることができる材料となる。ワクチンは、サブユニットワクチンとすることも、スプリットワクチンとすることもできる。本発明によれば、細胞は、動物細胞、好ましくはMDCK細胞、ペロ細胞、per.C.6細胞、ニワトリ胚線維芽(CEF)細胞、またはCHO細胞とすることができる。さらにより詳細には、上述のウイルスは、呼吸器系ウイルス、インフルエンザウイルス(汎発性または季節性の菌株)、ポリオウイルス、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)のような性感染症と関連するウイルス、ヒト乳頭腫ウイルス(HPV)、単純ヘルペスウイルス(HSV)、またはC型肝炎ウイルス(HCV)である。

【0052】

この方法は、ウイルスの1つあるいはいくつかの成分またはウイルスが細胞培養物から単離される工程をさらに含んでもよい。さらに別の実施形態では、本方法は、細胞培養物から得られたウイルスの成分またはウイルスを用いたワクチンを処方する工程をさらに含む。形成する工程は、(複数の)成分もしくはウイルスの、薬学上受け入れ可能なキャリア、アジュバントおよび/または賦形剤との混合を含んでもよい。さらに、ワクチン接種の性質に応じて、ワクチン公式化の前に、ウイルスを不活性化する必要があるかもしれない。いくつかのウイルス不活性化方法が当業界に知られており、その目的に用いることができる。

【図面の簡単な説明】

【0053】

【図1】図1は、本発明による発酵槽容器を示す。

【図2】図2は、本発明による加熱装置を備えた発酵槽容器用のぞき窓の断面図である。

【図3】図3は、本発明の発酵槽容器の底部の断面図を示す。

【図4】図4は、本発明による発酵槽容器に取り付けられた入口の断面図を示す。

【図5】図5は、本発明による入口弁の上面図を示す。

【図6】図6は、1つより多い発酵槽容器を備える本発明の発酵槽システムを示す。

10

20

30

【 図 1 】

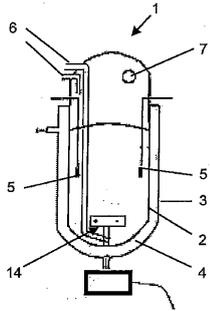


Fig. 1

【 図 2 】

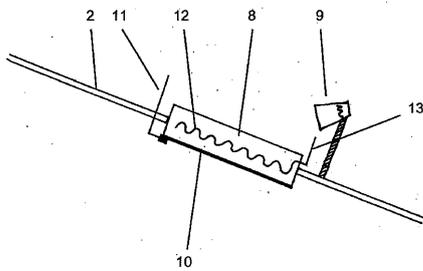


Fig. 2

【 図 3 】

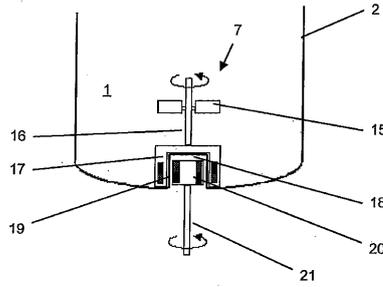


Fig. 3

【 図 4 】

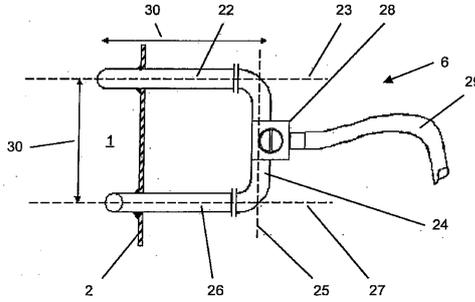


Fig. 4

【 図 5 】

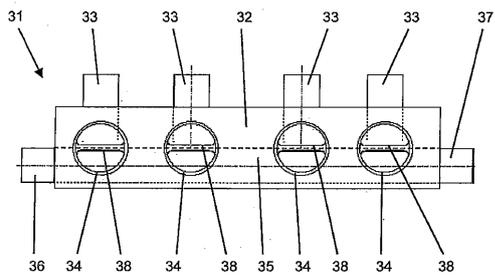


Fig. 5

【 図 6 】

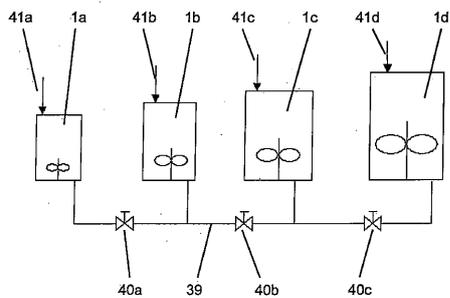


Fig. 6

フロントページの続き

- (72)発明者 ミューラー, ゲンター
ドイツ国 3 5 5 1 0 ブッツバッハ/キルヒゴーンズ, ガムバッハー シュトラーセ 3 1
- (72)発明者 フォルロップ, ユルゲン
ドイツ国 3 5 0 4 1 マールブルグ, ツム ファフェンゲルント 1 ツェー
- (72)発明者 ジーマン, アキム
ドイツ国 3 5 0 4 3 マールブルグ, イム ヘリング 5

審査官 福澤 洋光

- (56)参考文献 特開平05-030957(JP,A)
特開平01-179682(JP,A)
特開2003-290796(JP,A)
特開平09-140375(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12M1/00-3/10
CA/MEDLINE/BIOSIS/WPIDS(STN)
JSTPlus(JDreamII)
PubMed