



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년07월03일
(11) 등록번호 10-2681292
(24) 등록일자 2024년07월01일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12M 1/00 (2006.01) C12M 1/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C12M 23/02 (2013.01)
C12M 23/14 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7031411(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년06월22일
심사청구일자 2022년10월07일
- (85) 번역문제출일자 2022년09월08일
- (65) 공개번호 10-2022-0130248
- (43) 공개일자 2022년09월26일
- (62) 원출원 특허 10-2019-7002204
원출원일자(국제) 2017년06월22일
심사청구일자 2020년06월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/038670
- (87) 국제공개번호 WO 2017/223269
국제공개일자 2017년12월28일
- (30) 우선권주장
62/354,216 2016년06월24일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
JP2008543307 A*
US20030113915 A1*
US20160040110 A1*
3D-printed individual labware in biosciences
by rapid prototyping: A proof of principle.
Engineering in Life Science. 2015, 15, 51-56
1부.*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
론자 리미티드
스위스 3930 비스프 론자슈트라세
- (72) 발명자
미츠너 마이클
미국 03044 뉴 햄프셔주 프리몬트 턱 드라이브 132
베리 라제쉬
미국 01886 매사추세츠주 웨스트포드 매그놀리아 드라이브14
군더슨 에드워드
미국 03290 뉴 햄프셔주 노팅햄 루카스 판드 로드 8
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 19 항

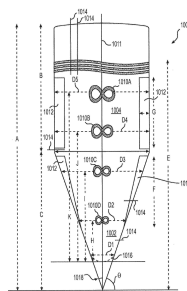
심사관 : 이진욱

(54) 발명의 명칭 가변 직경 생물 반응기

(57) 요약

가변 직경 생물 반응기 용기가 제공되고, 이 용기는 액체 배지 및 생물학적 물질을 유지하도록 구성된 제 1 직경을 가지는 제 1 용기 섹션, 및 액체 배지가 용기 내에서 제 1 부피에서 제 2 부피로 증가될 수 있도록 제 1 직경보다 큰 제 2 직경을 가지는 제 2 용기 섹션을 포함한다.

대표도 - 도10



(52) CPC특허분류

C12M 23/28 (2013.01)

C12M 27/02 (2013.01)

C12M 43/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

가변 직경 생물 반응기 시스템으로서,

용기의 직경이 적어도 제 1 직경의 높이로부터 제 2 직경의 높이까지 용기의 높이를 따라 달라지도록 제 1 직경 및 제 2 직경을 가지는 생물 반응기 용기; 및

상기 용기 내에서 상기 생물 반응기 용기를 제 1 부피에서 제 2 부피로 그리고 제 2 부피에서 제 3 부피로 확대 하도록 작동 가능한 제어 시스템을 포함하고,

상기 용기는 상기 용기의 하부에 있는 제 1 용기 섹션, 제 2 용기 섹션 및 상기 용기의 상부에 있는 제 3 용기 섹션을 포함하고,

상기 용기의 하부의 상기 제 1 용기 섹션은 실린더형 하부 탱크를 포함하고,

상기 제 1 용기 섹션은 상기 제 1 용기 섹션의 높이를 따라 달라지는 직경을 갖고, 상기 제 2 용기 섹션은 상기 제 2 용기 섹션의 높이를 따라 달라지는 직경을 갖고, 상기 제 3 용기 섹션은 상기 제 3 용기 섹션의 전체에 걸쳐 일정한 직경을 갖는, 가변 직경 생물 반응기 시스템.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 생물 반응기 용기는 생산 스테이지 생물 반응기이도록 구성되는, 가변 직경 생물 반응기 시스템.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 생물 반응기 용기의 주어진 액체 높이에서 소정의 교반을 제공하도록 상기 생물 반응기 용기 내에 배치된 적어도 하나의 교반기를 더 포함하는, 가변 직경 생물 반응기 시스템.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 적어도 하나의 교반기는 하이드로포일 임펠러인, 가변 직경 생물 반응기 시스템.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 생물 반응기 용기는 0.3 : 1 초과의 중횡비를 가지는, 가변 직경 생물 반응기 시스템.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 용기의 상기 제 1 직경은 초기 접종 스테이지 용기 섹션인, 가변 직경 생물 반응기 시스템.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 용기의 상기 제 2 직경은 성장 스테이지 용기 섹션인, 가변 직경 생물 반응기 시스템.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 생물 반응기 용기는 포유류 세포 생산을 위해 구성되는, 가변 직경 생물 반응기 시스템.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 제어 시스템은 상기 생물 반응기 용기를 배치식으로 확대하도록 구성되는, 가변 직경 생물 반응기 시스템.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 가변 직경 생물 반응기 시스템이 일회용 생물 반응기 시스템이도록 상기 생물 반응기 용기 내에 배치되도록 구성된 디스포저블 백을 더 포함하는, 가변 직경 생물 반응기 시스템.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

상기 시스템은 마이크로캐리어 배양들 또는 부착 배양들을 위해 구성되는, 가변 직경 생물 반응기 시스템.

청구항 12

제 1 항에 있어서,

상기 제 1 용기 섹션은, 접종물이 상기 생물 반응기 시스템에 직접 첨가될 수 있도록 구성되는, 가변 직경 생물 반응기 시스템.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

상기 제 3 용기 섹션은 성장 스테이지 생물 반응기이도록 구성되는, 가변 직경 생물 반응기 시스템.

청구항 14

제 1 항에 있어서,

교반기 샤프트, 스피저, 프로브 포트, 충전 포트, 콘덴서, 벤트 필터, 폼 브레이커 플레이트, 샘플 포트, 레벨 프로브, 및 로드 셀 중 적어도 하나를 더 포함하는, 가변 직경 생물 반응기 시스템.

청구항 15

제 3 항에 있어서,

상기 교반기는 3-D 프린터를 사용하여 생산되는, 가변 직경 생물 반응기 시스템.

청구항 16

제 1 항에 있어서,

상기 제 1 용기 섹션은 비원형인 단면 형상을 가지는, 가변 직경 생물 반응기 시스템.

청구항 17

삭제

청구항 18

제 1 항에 있어서,

상기 생물 반응기 용기는 액체 배지 및 생물학적 물질을 유지하도록 구성된, 가변 직경 생물 반응기 시스템.

청구항 19

제 1 항에 있어서,
상기 실린더형 하부 탱크는 가변 직경을 가지는, 가변 직경 생물 반응기 시스템.

청구항 20

제 1 항에 있어서,
상기 실린더형 하부 탱크는 상기 제 2 용기 섹션 및 상기 제 3 용기 섹션 중 적어도 하나보다 더 작은 직경을 갖는, 가변 직경 생물 반응기 시스템.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2016 년 6 월 24 일에 출원된 미국 가출원 제 62/354,216 호의 우선권과 이익을 주장하고, 상기 출원의 내용은 본원에 참조로 인용된다.
- [0003] 본 개시는 생물 반응기, 보다 구체적으로, 생물학적 물질의 생산에 관한 것이다.

배경 기술

- [0004] 전형적으로, 생물학적 물질의 생산은 생물 반응기 트레이들의 사용을 통하여 달성된다. 이 트레이들은 작은 접종 반응기들로부터 최대 생산 부피들까지 크기를 변경하는 다수의 생물 반응기들로 구성된다. 이 전형적인 생물 반응기들은, 액체 높이가 용기 직경보다 크도록 치수가 정해고, 즉, 전형적인 생물 반응기들은 1 : 1 보다 큰 높이 대 폭의 종횡비를 가지고 하지만 낮은 부피들 (작업 부피의 1/20) 에서 전형적인 반응기들은 매우 낮은 종횡비 (액체 높이 대 용기 폭) 를 갖는다. 이 낮은 종횡비들은 살포, 혼합에 어려움을 야기하는 것으로 알려져 있고, 결국 세포 성장에 어려움과 원치 않는 세포사를 이룰 수 있다. 생산 생물 반응기에서 소정의 (desired) 생성물의 생산에 충분한 배양물 부피에 도달할 때까지 전형적인 생물 반응기들은 점진적으로 증가하는 부피의 시드 반응기들에서 접종물로부터 배양물의 부피를 확대하도록 설계되고 크기가 정해진다. 전형적으로 생물 반응기들은 접시형인 헤드들 및 바닥들을 가지고 고정된 직경으로 이루어지도록 설계된다. 생물 반응기들은 전형적으로 스테인리스 강 탱크들을 가지고 구성되지만, 또한 디스포저블 (disposable) 라이너, 디스포저블 백 등을 가질 수 있다.
- [0005] 이와 같이, 생산 규모의 생물 반응기 프로세싱은 큰 생물 반응기 트레이의 차지 공간들 (footprints), 높은 세척 비용, 트레이에서 반응기들간 교환시 원치 않는 지체 시간 및 손실된 시드 시간을 갖게 된다. 각각의 시드 생물 반응기는 하나의 생물 반응기에서 다른 반응기로 전이를 수반하고 이전 생물 반응기의 끝과 상이한 조건들에 배양물을 도입한다. 이것은 전형적으로 다시 지수적 성장을 이루기 전 기간 동안 세포 성장이 지연되는 "지연기 (lag phase)" 효과를 발생시킨다. 대규모인 경우에, 이 전형적인 프로세싱은 시설 차지 공간을 증가시키는 다수의 반응기들, 및 생산 시간과 비용을 증가시키는 증가된 준비 활동들을 요구한다. 예를 들어, 20,000 리터 (ℓ) 의 소정의 생산 부피의 생물 반응기 트레이는 200 ℓ 접종 생물 반응기 (N-3 으로 지정), 그 후 1000 ℓ 시드 생물 반응기 (N-2 로 지정), 그 후 5000 ℓ 시드 생물 반응기 (N-1 로 지정) 및 끝으로 20,000 ℓ 부피의 생물 반응기 (N 으로 지정) 로 구성될 수 있다. 이런 다중 반응기 트레이는 더 많은 정지 세척 (clean-in-place; CIP) 사이클들과 연관된 CIP 시스템들, 더 많은 정지 스팀 멸균 (steam-in-place; SIP), 생물 반응기 기동 단계들, 유틸리티에서 증가된 드로 (물, 스팀, 폐기물), 복잡한 플랜트 일정 관리 및 운전 실행 활동들, 및 더 큰 오염 위험을 이끈다.
- [0006] 따라서, 개선된 생산 규모의 생물 반응기 프로세싱 기기들, 시스템들, 및 방법들이 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본 발명은 생물학적 물질의 생산을 위해 구성된 가변 직경 생물 반응기 용기를 제공한다.

[0008] 본 발명은 또한 포유류 세포 생산을 위해 구성된 가변 직경 생물 반응기 용기를 제공한다.

과제의 해결 수단

[0009] 가변 직경 생물 반응기 용기가 기재되는데, 이것은 액체 배지 및 생물학적 물질을 유지하도록 구성된 제 1 직경을 가지는 제 1 용기 섹션, 및 액체 배지가 용기 내에서 제 1 부피에서 제 2 부피로 증가될 수 있도록 제 1 직경보다 큰 제 2 직경을 가지는 제 2 용기 섹션을 포함할 수 있다. 일부 양태들에서, 상기 제 1 용기 섹션은 0.3 : 1 초과의 중형비를 가질 수 있다. 일부 양태들에서, 상기 제 2 용기 섹션은 0.3 : 1 초과의 중형비를 가질 수 있다. 일부 양태들에서, 액체 배지는 접종물을 포함한다. 제 1 용기 섹션은 초기 접종 스테이지 생물 반응기이도록 구성될 수 있다. 제 2 용기 섹션은 성장 스테이지 또는 시드 생물 반응기이도록 구성될 수 있다. 가변 직경 생물 반응기 용기는 적어도 하나의 교반기를 추가로 포함할 수 있다. 일부 양태들에서 생물 반응기는 교반기 샤프트, 교반기, 예로 임펠러, 스피저, 프로브 포트, 충전 포트, 콘덴서, 벤트 필터, 폼 브레이커 플레이트, 샘플 포트, 레벨 프로브, 및 로드 셀 중 적어도 하나를 추가로 포함할 수 있다. 일부 양태들에서, 가변 직경 생물 반응기 용기는 포유류, 곤충, 식물, 조류 또는 미생물 균체들을 성장시키기 위해 구성될 수 있다.

[0010] 다른 양태들에서, 가변 직경 생물 반응기 시스템은, 용기의 직경이 용기의 높이를 따라 달라지도록 제 1 직경 및 제 2 직경을 가지는 생물 반응기 용기, 교반기가 상기 생물 반응기 용기의 주어진 액체 높이에서 소정의 교반을 제공하도록 상기 생물 반응기 용기 내에 배치된 교반기, 및 상기 생물 반응기 용기를 제 1 부피에서 제 2 부피로 확대하도록 작동 가능한 제어 시스템을 포함한다. 일부 양태들에서, 상기 제 1 용기 섹션은 0.3 : 1 초과의 중형비를 가지고 상기 제 2 용기 섹션은 0.3 : 1 초과의 중형비를 갖는다. 용기의 제 1 섹션은 초기 접종 스테이지 생물 반응기일 수 있다. 용기의 제 2 섹션은 성장 스테이지 용기 섹션일 수 있다. 가변 직경 생물 반응기 시스템은 또한 스피저, 프로브 포트, 충전 포트, 콘덴서, 벤트 필터, 폼 브레이커 플레이트, 샘플 포트, 레벨 프로브, 및/또는 로드 셀을 포함할 수 있다. 일부 양태들에서, 가변 직경 생물 반응기 시스템은 포유류 세포 생산을 위해 구성된다.

[0011] 다른 양태들에서, 발효 생성물을 생산하는 방법은 성장 배지 및 접종물로 제 1 부피에서 생물 반응기에 접종하는 단계, 및 접종 스테이지의 종료 후 생물 반응기 부피를 제 2 부피로 확대하도록 부가적 성장 배지를 생물 반응기에 첨가하는 단계를 포함한다. 일부 양태들에서, 방법은 성장 스테이지의 종료 후 생물 반응기 부피를 제 3 부피로 확대하도록 부가적 성장 배지를 생물 반응기에 첨가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 양태들에서, 접종물은 포유류 세포이다. 다른 양태들에서, 생물 반응기는 0.3 : 1 의 최소 중형비를 가질 수 있다.

[0012] 본 개시의 일 양태에서, 포유류 세포 생산을 위해 구성된 가변 직경 생물 반응기 용기는 액체 배지 및 생물학적 물질을 유지하도록 구성된 용기를 포함하고; 상기 용기는, 상기 용기 섹션의 베이스가 상기 용기의 상단보다 더 좁도록 설계를 가지고; 상기 용기는, 액체 배지 및 생물학적 물질이 용기 내에서 제 1 부피에서 제 2 부피로 증가될 수 있도록 되어 있다.

[0013] 본 개시의 다른 양태에서, 포유류 세포 생산을 위해 구성된 가변 직경 생물 반응기 용기는 액체 배지 및 생물학적 물질을 유지하도록 구성된 제 1 직경을 가지는 제 1 용기 섹션을 포함하고; 상기 제 1 용기 섹션은, 상기 제 1 용기 섹션의 베이스가 상기 제 1 용기 섹션의 상단보다 더 좁도록 원추형 설계를 가지고, 제 2 용기 섹션을 포함하고 상기 제 2 용기 섹션의 바닥의 직경은 상기 제 2 용기 섹션의 상단의 직경과 동일하고; 상기 제 2 용기 섹션은, 액체 배지 및 생물학적 물질이 용기 내에서 제 1 부피에서 제 2 부피로 증가될 수 있도록 위치된다.

[0014] 본 개시의 다른 양태에서, 가변 직경 생물 반응기 시스템이 제공되고, 이 시스템은 용기의 직경이 용기의 높이를 따라 달라지도록 제 1 직경 및 제 2 직경을 가지는 생물 반응기 용기; 교반기가 상기 생물 반응기 용기의 주어진 액체 높이에서 소정의 교반을 제공하도록 상기 생물 반응기 용기 내에 배치된 적어도 하나의 교반기; 및 상기 생물 반응기 용기를 제 1 부피에서 제 2 부피로 확대하도록 작동 가능한 제어 시스템을 포함한다.

[0015] 본 개시의 다른 양태에서, 생산 반응기 및 시드 스테이지 트레인에서 감소된 양의 반응기들을 사용해 발효 생성물을 생산하는 방법이 제공되고, 이 방법은 성장 배지 및 접종물로 제 1 부피에서 가변 직경 생물 반응기에 접종하는 단계; 제 1 부피에서 접종 스테이지의 종료 후 제 1 부피에서 제 2 부피로 가변 직경 생물 반응기 부피를 확대하도록 부가적 성장 배지를 가변 직경 생물 반응기에 첨가하는 단계; 제 2 부피에서 시드 스테이지의 종료 후 제 2 부피에서 제 3 부피로 가변 직경 생물 반응기 부피를 확대하도록 부가적 성장 배지를 가변 직경 생물 반응기에 첨가하는 단계를 포함한다.

[0016] 본 개시의 다른 양태에서, 바이오프로덕션 시설이 제공되고, 이 시설은 초기 접종물 성장 반응기, 가변 직경 생물 반응기가 시드 스테이지 반응기 트레인이 되도록 구성되도록 상기 접종물 성장 반응기와 유체 연통하는 가변 직경 생물 반응기를 포함한다.

발명의 효과

[0017] 본 발명의 가변 직경 생물 반응기들은, 그것들이 접종 스테이지의 작은 부피들로 시작해서, 20,000 ℓ 의 생산 규모까지 포함하여 어떠한 규모로도 사용될 수 있도록 만들어질 수 있다. 하지만, 본 발명의 가변 직경 생물 반응기들은, 전부 참조로 인용되는 미국 특허 제 9,670,446 호에 기재된 것과 같은 생물 반응기 트레인의 부분으로서 또한 사용될 수 있다.

[0018] 본원의 설명은 다음 도면들을 고려하여 보다 충분히 이해될 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0019] 도 1 은 가변 직경 생물 반응기 (VDB) 의 측면도이다.
- 도 2 는 가변 직경 생물 반응기 (VDB) 의 측면도이다.
- 도 3 은 가변 직경 생물 반응기 (VDB) 의 측면도이다.
- 도 4 는 가변 직경 생물 반응기 (VDB) 의 개략도이다.
- 도 5 는 가변 직경 생물 반응기 (VDB) 의 개략도이다.
- 도 6 은 균일한 직경을 갖는 전형적인 생물 반응기의 개략도이다.
- 도 7 은 예시적 가변 직경 생물 반응기 (VDB) 의 개략도이다.
- 도 8 은 예시적 가변 직경 생물 반응기 (VDB) 의 개략도이다.
- 도 9 는 예시적 가변 직경 생물 반응기 (VDB) 의 개략도이다.
- 도 10 은 예시적 가변 직경 생물 반응기 (VDB) 의 개략도이다.
- 도 11 은 예시적 가변 직경 생물 반응기 (VDB) 의 개략도이다.
- 도 12 는 예시적 가변 직경 생물 반응기 (VDB) 의 위에서 아래로 본 도면이다.
- 도 13 은 예시적 가변 직경 생물 반응기 (VDB) 의 위에서 아래로 본 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 상술한 바와 같이, 본 개시는 이제 첨부 도면들과 함께 상세히 설명되는 생물 반응기 용기에서 세포 생물학적 물질을 배양하는 시스템들, 기기들, 및 방법들에 관한 것이다. 다른 실시형태들에 걸쳐 같은 도면 부호들은 같은 요소들을 지칭한다는 점에 주목한다.

[0021] 본원에서 사용된 대로, 요소 또는 구성요소에 선행하는 관사들은 요소 또는 구성요소의 인스턴스 (즉, 발생) 의 수에 관하여 제한하지 않도록 의도된다. 따라서, 관사는 하나 또는 적어도 하나를 포함하는 것으로 읽혀야 하고, 요소 또는 구성요소의 단수 단어 형태는 또한 그 수가 분명히 단수인 것으로 의미되지 않는다면 복수를 포함한다.

[0022] 본원에서 사용된 대로, 용어들 "발명" 또는 "본 발명" 은 비제한적인 용어들이고 특정 발명의 임의의 단일 양태 를 지칭하도록 의도되지 않고 명세서 및 청구 범위에서 기재된 바와 같은 모든 가능한 양태들을 포함한다.

[0023] 본원에서 사용된 대로, 이용된 성분, 구성요소 또는 반응물의 양을 수식하는 용어 "약" 은, 예를 들어, 농축물 들 또는 용액들을 만들기 위해 사용된 전형적인 측정 및 액체 취급 절차들을 통해 발생할 수 있는 수치적 양의 변동과 관련 있다. 더욱이, 측정 절차들에서 부주의에 의한 오류, 조성물들을 만들거나 방법들 등을 실시하 기 위해서 이용된 성분들의 제조, 소스 또는 순도 차이들로부터 변동이 발생할 수 있다. 일 양태에서, 용어 "약" 은 보고된 수치의 10% 이내를 의미한다. 다른 양태에서, 용어 "약" 은 보고된 수치의 5% 이내를 의미 한다. 하지만, 다른 양태에서, 용어 "약" 은 보고된 수치의 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1% 이내를 의미한다.

- [0024] 본원에 기재된 것들과 같은, 가변 직경 생물 반응기들 (VDB) 에서 - 미생물 및 포유류 배양물들을 포함하지만 이에 제한되지 않는 - 생물학적 물질의 생물 반응기 프로세싱은 최소의 접종물로 시작하여 성장 조건들을 지속하고, 세포 성장을 지속하기 위해서 성장 지속 기간 동안 연속 및/또는 볼러스 (bolus), 배지 및/또는 공급물 첨가를 이용하고, 소정의 생성물을 생산하기 위해 충분한 부피의 배양물을 수득하도록 설계된다. 단일 VDB 에서 세포 성장 및 생산을 달성함으로써, 다수의 보다 작은 부피의 생물 반응기들을 제거할 수 있다. 단일 VDB 는 소정의 생성물의 생산에 필요한 생물 반응기 장비의 전체 차지 공간을 감소시킬 것이고, 다수의 시드 반응기들, 다수의 CIP, SIP, 기동 작동들, 실행 후 작동들을 제거할 것이고 다수의 시드 생물 반응기들의 사용으로 현재 관찰되는 비대수적 세포 성장 또는 지연기 효과를 최소화하여서 전체 시설 작동을 단순화시켜 시간 및 비용 절약을 유발한다.
- [0025] 예를 들어, 단일 20,000 ℓ VDB 가 200 ℓ N-3, 1000 ℓ N-2 및 5000 ℓ N-1 시드 생물 반응기를 대체할 수 있다. 또한, 단일 VDB 로 3 개의 시드 생물 반응기들을 대체하면 300 평방 피트 초과인 클린 룸 공간을 절약할 수 있는 것으로 추정된다.
- [0026] 일부 양태들에서, 생물 반응기의 하부를 위해 원추형 또는 보다 작은 직경의 실린더형 기하학적 구조를 이용하고 상부를 위해 실린더형 설계를 이용하면 하나의 생물 반응기 내에서 제어 가능한 확대를 허용하여 혼합 및 폭기에 대하여 중요한 설계 상의 이점들을 제공한다. 예를 들어, 1 : 1 초과인 중형비 (액체 레벨에서 액체 높이 대 용기 폭) 와, 가변 직경의 원추형 또는 보다 작은 직경의 실린더형의 바닥을 갖는 탱크를 사용하면 더 큰 부피의 배양물로 벌크 업 (bulk up) 하는 동안 산소 전달에 충분한 액체 헤드로 최소의 접종 부피를 지지하도록 유지될 수 있다. 배양물 부피는 그 후 세포 성장을 지속하도록 배지의 첨가를 통해 벌크 업될 수 있다. 대안적인 바닥 설계는 전형적인 고정 직경의 실린더형 탱크 생물 반응기 설계들과 비교해 더 높은 중형비 및 더 낮은 부피에서 작동할 수 있는 능력을 가능하게 할 수 있다.
- [0027] 본원에서 사용된 대로, "생물학적 물질" 은 살아있거나 죽은 세포 또는 바이러스 물질, 및/또는 세포 또는 바이러스 배양물들로 생산 및 발현되는 생성물들로 전부 또는 일부 구성된 입자들을 의미하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 이것은 진핵 또는 원핵 세포들, 예로 박테리아, 포유류, 식물, 진균, 바이러스들, 예로 탈리모겐 라허파레벡 (talimogene laherparepvec; T-VEC), 또는 임의의 다른 소정의 치료 또는 생화학적 제품을 포함할 수 있다. 일부 양태들에서, "생물학적 물질" 은 세포 치료 프로그램들을 위해 생산된 세포들을 포함한다. 일부 양태들에서, "생물학적 물질" 은 바이러스 유전자 치료, 바이러스 면역 치료, 또는 원충 바이러스 치료를 포함한 바이러스 치료를 위해 생산된 바이러스들을 포함한다. 일부 양태들에서, "생물학적 물질" 은 단백질, 폴리펩티드, 폴리머들, DNA, RNA, 항원들, 단백질 항체들, 또는 임의의 다른 소정의 화합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 소정의 화합물들의 발효 생산을 위한 세포 또는 바이러스 배양물들을 포함한다. 일부 양태들에서, 생물학적 물질은 기질 또는 부동화 물질과 같은 불활성 물질을 포함할 수 있다. 더욱이, 본원에서 사용된 대로, "액체 배지" 는 성장 배지, 물, 접종물 및 생물학적 물질과 같은 생물 반응기 프로세스들에서 전형적으로 사용되는 임의의 액체를 의미하는 것으로 이해된다. 액체 배지는 액체 배지에 현탁되거나, 유화되거나, 비말 동반되거나 다른 방식으로 존재하는 고체 입자들 및/또는 가스를 가질 수 있다.
- [0028] 도면들에 도시된 대로, 가변 직경 생물 반응기들은, 종래의 접종물로부터 시드 내지 생산 트레이들로 감소된 수의 반응기들을 가지거나 단일 생물 반응기 용기 내에서 접종물로부터 시드 및 생산으로 효율적인 확대를 허용하는 다수의 구성들을 가질 수 있다. 일부 양태들에서, 가변 직경 생물 반응기들은, 전형적인 수직 실린더 균일 직경 반응기들에 비해 생물 반응기 배지 부피가 낮을 때 보다 적합한 중형비들을 가질 수 있다. 낮은 접종 부피에서 생산 부피까지 배지 또는 공급물의 첨가는 또한 폐기물이 회석되고 새로운 영양소들이 연속적으로 도입되어 혼합됨에 따라 세포 성장을 위해 안정된 환경을 제공한다. 일부 양태들에서, 예시적 가변 직경 생물 반응기들은 발효 프로세스들을 위해 구성될 수 있고 배치식, 페드-배치식 (fed-batch), 또는 연속식일 수 있고 생산 방법은 생물 반응기 용기 내에서 배양 스테이지 및 부피 스테이지에 따라 변할 수 있다. 예를 들어, 초기 접종 스테이지 동안, 배치 또는 페드-배치 프로세스가 사용될 수 있다. 그 후, 일단 세포-성장 스테이지가 성숙되어 생물 반응기 부피가 그것의 소정의 한계까지 확대되면, 페드-배치식 또는 연속식 또는 관류 프로세스가 이용될 수 있다. 본원에서 설명된 가변 직경 생물 반응기들은 임의의 적합한 물질로 형성될 수 있고, 2017 년 6 월 5 일에 출원된 미국 출원 제 15/613,954 호에 기재된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 일회용, 디스포저블 시스템들을 위해 구성될 수 있다. 일부 양태들에서, 반응기들은 모노 타입 시스템들에서 또는 다제품 스위트들 (suites) 에서 사용하기 위해 구성될 수 있다.
- [0029] 또한, 가변 직경 생물 반응기들은 임의의 소정의 총 부피를 가지도록 구성될 수 있다. 보다 상세히 검토되는 바와 같이, VDB 는 약 20,000 리터 (ℓ) 의 총 부피를 가질 수 있지만 또한 1,000 ℓ 의 총 부피, 예를

들어, 또는 심지어 10 ℓ 의 총 부피를 갖는 VDB 를 설계할 수 있다. 예를 들어, 10 ℓ 총 부피의 VDB 는 또한 프로세스 개발 또는 축소 연구들에 사용될 수 있고, 반면에 1000 ℓ 부피는 파일럿 규모 생물 반응기로서 역할을 할 수 있다. 도 1 내지 도 3 은, 다양한 소정의 부피들을 달성하기 위해서 상부 실린더형 부분들의 높이가 변하는 원추형 하부 및 실린더형 상부를 가지는 예시적 가변 직경 생물 반응기들을 도시한다.

[0030] 도 1 은 가변 직경 생물 반응기 (VDB) (100) 를 도시한다. 가변 직경 생물 반응기 (100) 는 알맞은 세포들과 같은 생물학적 물질의 액체 배지 또는 배양물을 유지하도록 구성된 제 1 직경을 가지는 제 1 용기 섹션 (102), 및 제 1 직경보다 큰 제 2 직경을 가지는 제 2 용기 섹션 (104) 을 포함하여서 액체 배지는 용기 (100) 내에서 제 1 부피에서 제 2 부피로 증가될 수 있다. 가변 직경 생물 반응기 (100) 는 또한 적어도 하나의 입구, 예로 통로 (106; manway), 및 적어도 하나의 출구 (108) 를 갖는다.

[0031] 도 2 는 도 1 에 도시된 가변 직경 생물 반응기의 상부 실린더형 부분의 높이에 비해 감소된 상부 실린더형 부분의 높이를 갖는 가변 직경 생물 반응기 (VDB) (200) 를 도시한다. 가변 직경 생물 반응기 (200) 는 액체 배지를 유지하도록 구성된 제 1 직경을 가지는 제 1 용기 섹션 (202), 및 제 1 직경보다 큰 제 2 직경을 가지는 제 2 용기 섹션 (204) 을 포함한다. 가변 직경 생물 반응기 (200) 는 또한 적어도 하나의 입구, 예로 통로 (206), 및 적어도 하나의 출구 (208) 를 갖는다.

[0032] 도 3 은 도 2 에 도시된 가변 직경 생물 반응기의 상부 실린더형 부분의 높이에 비해 감소된 상부 실린더형 부분의 높이를 갖는 가변 직경 생물 반응기 (VDB) (300) 를 도시한다. 가변 직경 생물 반응기 (300) 는 액체 배지를 유지하도록 구성된 제 1 직경을 가지는 제 1 용기 섹션 (302), 및 제 1 직경보다 큰 제 2 직경을 가지는 제 2 용기 섹션 (304) 을 포함한다. 가변 직경 생물 반응기 (300) 는 또한 적어도 하나의 입구, 예로 통로 (306), 및 적어도 하나의 출구 (308) 를 갖는다.

[0033] 도 4 는 가변 직경 생물 반응기 (VDB) (400) 를 도시한다. 가변 직경 생물 반응기 (400) 는 제 1 용기 섹션 (402), 제 2 용기 섹션 (404), 및 제 3 용기 섹션 (406) 을 포함한다. 제 1 용기 섹션은 용기의 높이를 따라 변하는 직경을 가지고 - 즉, 제 1 용기 섹션 (402) 의 직경 및 제 2 용기 섹션 (404) 의 직경은 생물 반응기 (400) 의 상단을 향해 증가한다. 하지만, 도시된 대로, 제 3 섹션 (406) 의 직경은 섹션 (406) 전체에 걸쳐 비교적 균일하게 유지된다.

[0034] 도 5 는 가변 직경 생물 반응기 (VDB) (500) 를 도시한다. 가변 직경 생물 반응기 (500) 는 제 1 용기 섹션 (502), 제 2 용기 섹션 (504), 및 제 3 용기 섹션 (506) 을 포함한다. 제 1 용기 섹션은 용기의 높이를 따라 계단식으로 변하는 직경을 가지고 - 즉 용기 위로 이동함에 따라 제 3 용기 섹션 (506) 의 직경은 제 2 용기 섹션 (504) 의 부피보다 크고, 제 2 용기 섹션의 부피는 제 1 용기 섹션 (502) 의 부피보다 크다. 도시된 대로, 이 양태에서, 제 1 스테이지 (502) 와 제 2 스테이지 (504) 사이에 계단식 증가 및 제 2 스테이지 (504) 와 제 3 스테이지 (506) 사이에 직경의 다른 계단식 증가를 가지며 각각의 스테이지의 직경은 스테이지 전체에 걸쳐 균일하다.

[0035] 도 6 내지 도 9 는 다양한 생물 반응기 설계들의 예시적 종횡비들 및 부피들을 보여준다. 전술한 대로, 종횡비는 용기 높이 대 폭 또는 직경으로서 규정된다. 도시된 대로, 도 6 내지 도 9 의 반응기들은 약 0 리터 내지 25,000 리터 (ℓ) 사이의 범위에 있는 부피들을 가질 수 있다.

[0036] 도 6 은 균일한 직경을 갖는 전형적인 생물 반응기 (600) 이다 (즉, 가변 직경 생물 반응기가 아님). 전형적인 생물 반응기 (600) 는 단지 단일 용기 섹션 (608) 만 가지고 생물 반응기 높이 (602), 부피 (604), 및 종횡비 (606) 를 갖는다. 전형적인 생물 반응기 (600) 는 표 1 에 나타낸 생물 반응기 높이 (602) 및 종횡비 (606) 를 갖는다. 도시된 대로, 낮은 부피들, 예컨대 800 ℓ 에서, 전형적인 균일 직경 반응기들의 종횡비는 0.3 보다 상당히 낮다. 또한, 균일 직경 생물 반응기들은, 도 6 에서 약 10,000 ℓ 의 부피를 나타내는, 적어도 0.65 이상의 종횡비로 작동될 필요가 있다. 따라서, 균일 직경 생물 반응기는 최적 작동을 위한 소정의 배양물 부피를 달성하기 위해서 배양물 부피들을 점진적으로 증가시키는 다수의 시드 생물 반응기들을 요구한다.

표 1

표 1: 전형적인 생물 반응기 600	
높이 (단위: 피트) (602)	중횡비 (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

[0037]

[0038] 도 7, 도 8 및 도 9 는 각각 200 l , 1000 l 및 4000 l 의 다수의 시드 생물 반응기들을 제거하는데 요구되는 소정의 부피들에서 모두 작동할 수 있는 다른 구성들의 가변 직경 생물 반응기들을 보여준다.

[0039] 도 7 은 생물 반응기 높이 (702), 부피 (704), 및 중횡비 (706) 를 가지는 예시적 가변 직경 생물 반응기 (VDB) (700) 를 도시한다. 도시된 대로, 생물 반응기 (700) 는 제 1 용기 섹션 (708), 제 2 용기 섹션 (710), 및 제 3 용기 섹션 (712) 을 갖는다. 예시적 생물 반응기 (700) 는 표 2 에 나타난 생물 반응기 높이 (702), 중횡비 (706), 및 부피 (704) 를 갖는다.

표 2

표 2: VDB 생물 반응기 700	
높이 (단위: 피트) (702)	중형비 (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

[0040]

[0041] 도 8 은 생물 반응기 높이 (802), 부피 (804), 및 중형비 (806) 를 가지는 예시적 가변 직경 생물 반응기 (VDB) (800) 를 도시한다. 도시된 대로, 생물 반응기 (800) 는 제 1 용기 섹션 (808), 제 2 용기 섹션 (810), 및 제 3 용기 섹션 (812) 을 갖는다.

[0042] 도 9 는 생물 반응기 높이 (902), 부피 (904), 및 중형비 (906) 를 가지는 예시적 가변 직경 생물 반응기 (VDB) (900) 를 도시한다. 도시된 대로, 생물 반응기 (900) 는 제 1 용기 섹션 (908) 및 제 2 용기 섹션 (910) 을 갖는다. 예시적 반응기들 (800, 900) 은 표 3 에 나타난 생물 반응기 높이 (802, 902) 및 중형비 (806, 906) 를 갖는다.

표 3

표 3: VDB 생물 반응기 800 및 900		
높이 (단위: 피트) (802, 902)	생물 반응기 800 중형비 (806)	생물 반응기 900 중형비 (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

[0043]

[0044]

도 10 및 도 11 은 예시적 가변 직경 생물 반응기 용기 (1000, 1100) 를 도시한다. 도시된 대로, 가변 직경 생물 반응기들 (1000, 1200) 은 다양한 포트들, 프로브들, 스퍼저들 및 다른 구성요소들, 예로 교반기 샤프트, 교반기, 예로 임펠러, 스퍼저, 프로브 포트, 충전 포트, 콘덴서, 벤트 필터, 폼 브레이커 플레이트, 샘플 포트, 레벨 프로브, 및 로드 셀 중 적어도 하나를 가질 수 있다.

[0045]

도 10 은 제 1 용기 섹션 (1002) 및 제 2 용기 섹션 (1004) 을 가지는 VDB (1000) 의 개략도이다. 일부 양태들에서, 제 1 용기 섹션 (1002) 은, 제 1 용기 섹션 (1002) 이 원추체 형상이도록 증가하는 직경을 갖는다. 제 2 용기 섹션 (1004) 은, 그것이 실린더형 형상을 가지도록 일정한 직경을 가질 수 있다. 도시된 대로, VDB (1000) 는 총 생물 반응기 높이 (A) 를 가질 수 있다. 일부 양태들에서, 총 생물 반응기 높이 (A) 는 약 5 피트 내지 약 50 피트의 범위에 있을 수 있다. 예를 들어, 총 생물 반응기 높이는 약 20 피트 일 수 있다. 부가적으로, 도시된 대로, 생물 반응기의 상부는 높이 (B) 를 가질 수 있고, 하부는 높이 (C) 를 가질 수 있고, 생물 반응기는 액체 높이 (E) 를 가질 수 있다. 액체 높이 (E) 는 어느 생산 스테이지가 요구되는지를 기반으로 변할 수 있다. 일부 양태들에서, 하부의 직경은 높이 (C) 를 따라 변할 수 있고 일부 양태들에서 상부의 직경은 높이 (B) 를 따라 일정하게 유지될 수 있다.

[0046]

본원에 설명한 대로, VDB 생물 반응기의 직경은 총 생물 반응기 높이 (A) 또는 하부 높이 (C) 를 따라 이동함에 따라 변할 수 있다. 도시된 대로, 제 1 용기 섹션 (1002) 은 하부 높이 (C) 의 함수로서 증가하는 직경을 가질 수 있다. 반응기 높이 (A) 로 위로 이동하면 직경을 예를 들어 제 2 직경 (D2), 제 3 직경 (D3), 및 제 4 직경 (D4) 으로 증가시킨다. 일부 비제한적인 양태들에서, 예를 들어, D1 은 약 1 피트 내지 약 3 피트일 수 있고, D2 는 약 1 피트 내지 약 5 피트일 수 있고, D3 은 약 2 피트 내지 약 10 피트일 수 있고, D4 는 약 3 피트 내지 약 20 피트일 수 있다. 하나의 비제한적인 예로서, 약 15 ft 의 하부 높이 (C) (원추체 높이), 약 10ft 의 상부 직경 (D4), 약 2ft 의 바닥 직경 (D1), 약 3.25 피트의 D2, 및 약 4.8 피트의 D3 을 가지며 VDB 생물 반응기 높이 (A) 는 약 20 피트이어서, 약 24,909 리터 (ℓ) 총 부피, 13,789 ℓ 하부 (원추체) 부피 및 11,120 ℓ 상부 (실린더) 부피를 가져올 수 있다. 도 10 에 도시된 것과 같은, 일부 양태들에서, D4 는 D5 와 동일하도록 상부는 균일한 직경을 가질 수 있다. 더욱이, 도시된 대로 하부는 하부에 대해 소정의 직경들 및 부피들을 제공하기에 적합한 임의의 각도일 수 있는 각도 (θ) 를 가지는 원추체 형상을 가질

수 있다. 부피 용량은 접시형인 바닥 (1016) 을 가질 수 있음을 인식하고 각이 있는 정점 (1018) 은 단지 설명을 위해서만 나타낸 것이고 반응기에 존재할 필요가 없음을 인식한다.

[0047] 더욱이, VDB (1000) 는 복수의 교반기들 (1010a, 1010b, 1010c, 1010d) 을 포함한다. 교반기들은, 특정 교반기들 (1010a, 1010b, 1010c, 1010d) 이 배치되는 특정 용기 섹션 (1002, 1004) 을 위해 구성된 교반을 제공하도록 구성될 수 있다. 도시된 대로, 교반기 (1010d) 는 높이 (H) 에서 생물 반응기 내에 배치될 수 있고, 교반기 (1010c) 는 높이 (I) 에서 생물 반응기 내에 배치될 수 있고, 교반기 (1010b) 는 높이 (J) 에서 생물 반응기 내에 배치될 수 있고, 교반기 (1010a) 는 높이 (K) 에 있을 수 있다. 예를 들어, 높이들 (H, I, J, K) 은 약 1 피트 내지 약 20 피트의 범위에 있을 수 있다. 일부 양태들에서, 교반기들은 VDB (1000) 의 중점 (1011) 을 따라 배치되는 단일 구동부 (미도시) 를 가질 수 있다. 일부 양태들에서, VDB (1000) 는 생물 반응기 (1000) 전체에 걸쳐 배플들 (1012) 을 포함할 수 있다. 도시된 대로, 배플들 (1012) 은 생물 반응기의 높이 (G 또는 F) 를 따라 연장될 수 있다. 일부 양태들에서, VDB (1000) 는 복수의 포트들 (1014) 을 포함할 수 있다. 포트들 (1014) 은 입구들, 출구들, 프로브들, 예로 pH, 온도, 산소, 또는 임의의 다른 소정의 프로브 또는 센서이도록 구성될 수 있다. VDB (1000) 는 또한 단일 교반기, 예로 단일 임펠터를 포함할 수 있다.

[0048] 도 11 은 예시적 VDB 생물 반응기 (1100) 의 개략도이다. VDB 생물 반응기 (1100) 는 생물 반응기 배지를 첨가하고 제거하도록 구성된 입구 포트 (1102) 및 바닥 출구 밸브 (1104) 를 갖는다. VDB 생물 반응기 (1100) 는 제 1 용기 섹션 (1102), 제 2 용기 섹션 (1104), 및 제 3 용기 섹션 (1106) 을 가질 수 있다. 생물 반응기는 하부 교반기 (1110), 중간 교반기 (1112), 상부 교반기 (1114), 및 교반기 모터 및 구동부 (1116) 를 포함하는 교반기 (1108) 를 갖는다. 더욱이, 생물 반응기는 공기 또는 다른 영양소들이 생물 반응기 액체 배지를 통해 버블링될 수 있도록 구성된 적어도 하나의 스피저 (1118) 를 포함할 수 있다. 부가적으로, 생물 반응기는 적어도 하나의 프로브 또는 첨가 포트 (1120) 를 포함할 수 있다. 생물 반응기는 또한 적어도 하나의 CIP 포트 (1122) 를 포함할 수 있다. 도시된 대로, 생물 반응기는 각각의 용기 섹션들 (1102, 1104, 1106) 에 스피저 (1118), 프로브 및 첨가 포트 (1120), 및 CIP 포트 (1122) 를 가지도록 구성될 수 있다. 생물 반응기는 살포, 액체 배지 첨가 및 제거, 세포 성장 및 생산, 산소 레벨들, 부피들, 온도, pH, 및 임의의 다른 소정의 구성요소의 모니터링 및 제어를 비롯한 생물 반응기 시스템들을 제어하기 위한 임의의 적합한 제어 시스템을 포함할 수 있다. 일부 양태들에서, 제어 시스템은 연속적으로 또는 배치식으로 생물 반응기 부피를 확대하도록 구성된다. 부가적으로, 생물 반응기는, 세포 자멸사 (apoptosis) 를 이끌 수 있는, 생물 반응기 접종물에 대한 과도한 스트레스를 야기하지 않는 적합한 혼합 조건들을 제공하도록 구성된 내부에 배치된 적어도 하나의 배플 (1124) 을 가질 수 있다. 부가적으로, 생물 반응기는 외부 절연체를 가질 수 있는 열 전달 셸 (1126) 을 포함할 수 있다. VDB (1100) 는 또한 단일 교반기, 예로 단일 임펠터를 포함할 수 있다.

[0049] 본원에서 설명한 가변 직경 생물 반응기들은 임의의 단면 형상을 가질 수 있다. 일부 양태들에서, 가변 직경 생물 반응기들은 비원형인 단면 형상들을 가질 수 있다. 비원형 단면들의 경우에, "직경" 은 각각의 스테이지의 단면적을 의미하는 것으로 이해된다. 즉, 일부 양태들에서, 가변 직경 생물 반응기는 원형, 정사각형, 직사각형, 삼각형, 오각형, 육각형, 팔각형, 칠각형, 십각형 및 임의의 다른 형상을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 기하학적 형상인 단면 형상을 가질 수 있다.

[0050] 본 발명의 가변 직경 생물 반응기들은 또한 교반기들을 포함할 수 있다. 예를 들어, 교반기는 (i) 액체 벌크와 표면층의 혼합을 허용하는, 표면 리플들을 생성하는 오비탈 셰이킹 (shaking) 또는 로킹 (rocking); (ii) 교반기 구역 둘레에서 유체의 와류에 의해 축선 방향 혼합을 허용하는 원추형 형상의 용기 바닥 상에 편심 (off-center) 장착된 교반기 또는 교반기 샤프트 상에 중심을 벗어나 위치결정된 교반기; (iii) 반경 방향 유동 액체 벌크의 축선 방향 편향을 허용하도록 복잡한 베이스/베이스 플레이트 설계를 갖는 배플이 없는 용기에서 중심에 장착된 교반기(들); 및 (iv) 배플들의 결여로 인한 축선 방향 유동의 결여를 극복하는 비원형 용기 (정육면체) 교반 용기들을 포함할 수 있다.

[0051] 일 실시형태에서, 적어도 하나의 블레이드 요소를 포함하는 교반기는 에어레이터로서 사용된다. 블레이드 요소는 회전 가능한 샤프트를 향하여 폴딩될 수 있다. 일 실시형태에서, 회전 가능한 샤프트는 제 1 교반기 및 제 2 교반기에 결합되고 두 교반기들은 폴딩 가능한 적어도 하나의 블레이드 요소를 포함할 수 있다. 또한, 각각, 혼합 중 직립 위치에서 또는 접혀 폴딩된 위치에서 교반기를 유지하기 위해 리테이닝 링 위치 및 교반기 맞물림 해제 위치가 있을 수 있다.

- [0052] 일 실시형태에서, 회전 가능한 샤프트는 샤프트 슬리브에 의해 포위된 금속 보강 로드를 포함한다. 스테인리스 강으로 만들어질 수 있는 금속 보강 로드는 함께 부착되는 다수의 피스들로 만들어질 수 있다. 보강 로드의 상단은 모터와 자기적으로 맞물리기 위한 자기 부재를 포함할 수 있다. 샤프트 슬리브는 폴리머 물질로 이루어질 수 있다. 샤프트 상의 교반기는 또한 친수성 폴리머와 같은 폴리머 물질로 만들어질 수 있다. 예를 들어, 샤프트 슬리브 및 교반기는 조사, 광 또는 플라즈마 유도 또는 산화됨으로써 개질된 폴리에틸렌 폴리머를 포함할 수 있다. 중심을 벗어나 위치결정된 교반기들에 대하여, 편심 장착된 단일 교반기는 비침수형 회전 교반기에 의해 절단되는 액체 표면의 영향을 고려할 필요 없이 페드-배치 프로세스 동안 작동 부피의 연속 변화를 허용하는데 약간의 이점을 제공한다.
- [0053] 본 개시에 따르면, 회전 가능한 샤프트는 상단 임펠러 및 바닥 임펠러에 결합될 수 있다. 상단 임펠러와 바닥 임펠러 양자는 폴리머 물질로 만들어질 수 있다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 임펠러들은 3-D 인쇄될 수도 있다. 상단 임펠러와 바닥 임펠러 양자는 친수성 표면을 규정할 수 있다. 예를 들어, 임펠러들을 형성하는데 사용된 폴리머 물질은 친수성 폴리머를 포함할 수 있고 또는 표면을 친수성으로 만들기 위해서 표면 개질된 폴리머를 포함할 수 있다.
- [0054] 일 실시형태에서, 예를 들어, 상단 및 바닥 임펠러는 폴리에틸렌 또는 폴리프로필렌과 같은 폴리올레핀 폴리머로 만들어진다. 일 실시형태에서, 저 밀도 폴리에틸렌이 사용될 수 있다. 저 밀도 폴리에틸렌은 친수성 표면을 형성하기 위해서 조사, 광 또는 플라즈마 유도 또는 산화됨으로써 개질될 수 있다.
- [0055] 다른 실시형태에서, 본 발명의 가변 직경 생물 반응기는, 전부 참조로 인용되는, 미국 특허 제 9,670,466 호에 검토된 대로 비율들 및 특성들을 유지하도록 설계될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 가변 직경 생물 반응기는 2 개의 임펠러들을 가질 수 있다. 상단 임펠러는 하이드로포일 임펠러를 포함할 수 있다. 한편, 바닥 임펠러는 4 개의 경사형 블레이드를 가지는 (four pitched-bladed) 고 강도 임펠러를 포함할 수 있다. 임펠러 대 탱크 직경 비는 약 0.35 내지 약 0.55, 예로 약 0.44 내지 약 0.46 일 수 있다. 상단 임펠러 및 바닥 임펠러는 약 0.1 내지 약 0.9 의 동력수 (N_p) 를 가질 수 있고 약 0.4 내지 약 0.9 의 유동수 (N_q) 를 가질 수 있다.
- [0056] 본 개시의 교반 시스템에서 사용하기에 적합한 임펠러들의 비제한적인 예들은 하이드로포일 임펠러들, 고 강도 경사형 블레이드 임펠러들, 고 강도 하이드로포일 임펠러들, 러시턴 (Rushton) 임펠러들, 경사형 블레이드 임펠러들, 젠틀 머린-블레이드 임펠러들, 셀리젠 (CelliGen) 셀-리프트 임펠러, A320 임펠러, HE3 임펠러 등을 포함한다. 예로 기기가 관류 모드로 작동하고 있을 때, 스피ن 필터들이 또한 사용될 수 있다. 본 개시의 일 회용 생물 반응기의 다중 임펠러 실시형태들에서, 임펠러들은 동일하거나 상이한 물질들, 설계들, 및 제조 방법들을 포함할 수도 있다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 상단 임펠러는 하이드로포일 임펠러 또는 3D 프린터를 사용하여 만들어진 것과 같은 유사 설계의 것일 수 있다.
- [0057] 도 12 는 비원형인 가변 단면을 가지는 예시적 생물 반응기 용기 (1200) 의 위에서 아래로 본 도면이다. 즉, 생물 반응기 (1200) 는 정사각형인 단면 형상을 갖는다. 특히, 용기 (1200) 는 바닥 (1208), 액체 배지 및 생물학적 물질을 유지하도록 구성된 제 1 직경 (1228) 을 가지는 제 1 용기 섹션 (1202), 및 제 1 직경 (1228) 보다 큰 제 2 직경 (1230) 을 가지는 제 2 용기 섹션 (1204) 을 가져서 액체 배지 및 생물학적 물질은 액체 배지 및 생물학적 물질을 유지하도록 구성된 용기 (1200) 내에서 제 1 부피에서 제 2 부피로 증가될 수 있다. 본 기술 분야의 당업자는 측면에서 보았을 때 이러한 형상 구성이 도 1 내지 도 11 에 도시된 임의의 또는 모든 실시형태들 뿐만 아니라 본원에 개시된 다른 실시형태들에 도입될 수 있다는 점을 이해할 것이다. 예를 들어, 부피 크기 증가는 네 측면들 중 하나, 네 측면들 중 두 개, 네 측면들 중 세 개, 또는 네 측면들 전부에서 직경을 변화시킴으로써 달성될 수 있다. 이런 증가들은 임의의 또는 모든 측면들에서 연속적일 필요는 없다.
- [0058] 일 실시형태에서, 본원에서 사용하기에 적합한 임펠러들은, 임펠러들의 규모는 상이할지라도, 본 기술 분야에 공지된 임펠러들 중 어느 하나와 유사하게 보이도록 3-D 인쇄에 의해 제조된 것들을 포함한다.
- [0059] 도 13 은 비원형인 가변 단면을 가지는 예시적 생물 반응기 용기 (1300) 의 위에서 아래로 본 도면이다. 즉, 생물 반응기 용기 (1300) 는 삼각형인 단면 형상을 갖는다. 특히, 용기 (1300) 는 액체 배지 및 생물학적 물질을 유지하도록 구성된 제 1 직경 (1328) 을 가지는 제 1 용기 섹션 (1302), 및 제 1 직경 (1328) 보다 큰 제 2 직경 (1330) 을 가지는 제 2 용기 섹션 (1304) 을 가져서 액체 배지 및 생물학적 물질은 액체 배지 및 생물학적 물질을 유지하도록 구성된 용기 (1300) 내에서 제 1 부피에서 제 2 부피로 증가될 수 있다. 본 기

술 분야의 당업자는 측면에서 보았을 때 이러한 형상 구성이 도 1 내지 도 11 에 도시된 임의의 또는 모든 실시 형태들 뿐만 아니라 본원에 개시된 다른 실시형태들에 도입될 수 있다는 점을 이해할 것이다. 예를 들어, 부피 크기 증가는 세 측면들 중 하나, 세 측면들 중 두 개, 또는 세 측면들 전부에서 직경을 변화시킴으로써 달성될 수 있다. 이런 증가들은 임의의 또는 모든 측면들에서 연속적일 필요는 없다.

[0060] 타원형, 육각형, 팔각형 등과 같은 다른 비원형 생물 반응기들이 본원에서 개시되는 것을 본 기술 분야의 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0061] 도 12 에서 정육면체 기하학적 구조 및 도 13 에서 삼각형 기하학적 구조와 같은, 비원형 용기 기하학적 구조에 대하여, 교반기에 의해 발생된 반경방향 유동은 용기의 네 측면들 각각에 충돌할 때 방향 전환될 수 있다. 이러한 설계들은, 플랫폼-백 바이오프로세스 컨테이너의 각각의 모서리가 설치 중 강 쉘의 모서리들과 쉽게 정렬될 수 있으므로 강 쉘에 설치하는데 이점들을 제공한다.

[0062] 사용시, 본원에 설명된 가변 직경 생물 반응기들이 생균들을 배양하고 생물학적 물질을 생산하는데 사용될 수 있어서 트레이 내 필요한 반응기들을 단일 생물 반응기로 제한함으로써 플로어 공간의 효율적인 사용을 허용한다. 구체적으로, - 발효 생성물 생산과 같은 - 생물학적 물질의 생산은 집중 스테이지의 종료 후 생물 반응기 부피를 제 2 부피로 확대하도록 제 1 부피에서 생물 반응기를 성장 배지 및 집중물로 집중하고 부가적 성장 배지를 생물 반응기에 첨가함으로써 단일 VDB 생물 반응기에서 달성될 수 있다. 일부 양태들에서, 생물 반응기의 사용은 성장 스테이지의 종료 후 생물 반응기 부피를 제 3 부피로 확대하도록 부가적 성장 배지를 생물 반응기에 첨가하는 것을 포함할 수 있다.

[0063] 즉, 집중 생물 반응기 및 모든 필요한 후속 성장 또는 시드 반응기들을 단일 생물 반응기 용기로 집중시킴으로써, 특정 플랜트의 차지 공간이 최소화된다. 예를 들어, 20,000 리터 (ℓ) 의 소정의 생산 부피에 대해 제 1 용기 섹션 (즉, 집중 용기 섹션), 제 2 시드 또는 성장 섹션, 및 제 3 시드 또는 성장 용기 섹션으로 구성되는 단일 20,000 ℓ 생물 반응기가 사용될 수 있다. 예를 들어, 제 1 용기 섹션 (집중 용기 섹션) 은 약 100 ℓ 내지 약 200 ℓ 부피에 대응하는 제 1 직경 및 약 0.3 : 1 내지 약 2 : 1 사이의 소정의 중형비를 가질 수 있다. 다음에, 제 2 및 제 3 시드 용기 섹션들은 생물 반응기 부피를 소정의 20,000 ℓ 양으로 확대하여서 소정의 중형비들의 범위를 유지할 수 있다. 예를 들어, 중형비들은 약 0.3 : 1 내지 약 3 : 1 사이에서 유지될 수 있다. 20,000 ℓ 의 생물 반응기 유닛은 다음 중 하나 이상 또는 전부를 수행할 수 있다: 영양소들 및/또는 탄소 소스들의 공급, 적합한 가스 (예컨대, 산소) 의 주입, 발효 또는 세포 배양 배지의 유동, 가스상과 액체상의 분리, 성장 온도의 유지, pH 레벨의 유지, 교반 (예컨대, 스테어링), 및/또는 세척/살균.

[0064] 예를 들어, 이런 20,000 ℓ 의 예시적 생물 반응기는, 일부 양태들에서, 제 1 부피에서 성장 배지 및 집중물, 예로 포유류 세포로 집중될 수 있다. 이 집중 스테이지에서, 반응기의 부피가 집중물의 초기 성장에 적합하도록 반응기는 제 1 부피에서 집중될 수 있다. 소정의 세포 성장을 허용하는 적합한 기간 이후, 생물 반응기는 집중물의 제 2 성장 스테이지를 달성하도록 제 2 반응기 부피까지 확대될 수 있다. 즉, 부가적 성장 배지 및 성장에 필요한 임의의 다른 소정의 성분이 집중 스테이지의 종료 후 생물 반응기 부피를 제 2 부피로 확대하도록 생물 반응기에 첨가될 수 있다. 이런 제 2 부피는 집중물에 필요한 소정의 연속적인 성장 조건들에 적합한 임의의 소정의 부피일 수 있다. 이런 제 2 부피에서 추가 세포 성장 및 증식이 달성될 수 있다. 일부 양태들에서, 제 3, 제 4, 또는 임의의 수의 증가한 부피 성장 스테이지들은 소정의 부피까지 반응기 부피의 확대를 지속하는데 이용될 수 있다.

[0065] 본원에 설명한 바와 같은 가변 직경 생물 반응기들은, 전부 참조로 인용되는, 2017 년 3 월 10 일에 출원된 미국 특허 출원 제 15/455,836 호 및 공개 제 WO/2017/072201 A2 호에 개시된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는 많은 타입들의 제조 시설들에서 사용될 수 있다. 이러한 시설들에서, 본 발명의 가변 직경 생물 반응기들은 상기 출원들 또는 기타 유사한 시설들에서 검토된 생물 반응기들 중 하나 이상을 대체할 수 있다.

[0066] 본 발명의 가변 직경 생물 반응기들은 또한 2017 년 6 월 5 일에 출원된 미국 출원 제 15/613,954 호, 2017 년 6 월 2 일에 출원된 미국 특허 출원 제 15/612,769 호, 2017 년 1 월 27 일에 출원된 미국 특허 가출원 제 62/451,470 호 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 본 기술 분야의 당업자에게 공지된 제어 시스템에 의해 조정될 수 있다.

[0067] 실시예들

[0068] 본 발명의 가변 직경 생물 반응기들의 세포 성장을 위한 부피, 직경 및 특성들 사이 관계는 많은 인자들의 고려를 요구한다. 아래 식은 본 발명의 생물 반응기들을 설계할 때 유용한 가이드를 제공한다:

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

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

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

[0069]

[0070] 예를 들어, 최대 20,000 ℓ 의 부피들로 작업하도록 본 발명의 생물 반응기를 설계할 때, 가변 직경 생물 반응기는 다음과 같은 크기들을 가질 것이다:

[0071] 총 부피: 20,000 ℓ

[0072] 원추체 부피: 15,000 ℓ

[0073] 직경상단: 7 ft

[0074] 직경바닥: 3 ft

[0075] 총 높이: 30.2 ft

[0076] 실린더 부피: 5,000 ℓ

[0077] 원추체 높이: 25.6 ft

[0078] 실린더 높이: 4.6 ft

[0079] 다른 실시예로서, 높이가 20 피트로 제한되는 제조 시설 등에서 임의의 공간에 끼우기 위해서 본 발명의 생물 반응기를 설계할 때, 상기 식은 다음 크기들을 가져올 것이다:

[0080] 총 부피: 16,458 ℓ

[0081] 원추체 부피: 9,341 ℓ

[0082] 직경상단: 8 ft

[0083] 직경바닥: 2 ft

[0084] 총 높이: 20 ft

[0085] 실린더 부피: 7,117 ℓ

[0086] 원추체 높이: 15 ft

[0087] 실린더 높이: 5 ft

[0088] 상기 실시예는 도 10 에 도시된 것과 같이 4 개의 임펠러들을 가질 수 있다.

[0089] 다른 실시예로서, 본 발명의 설계는 가변 직경 생물 반응기들이 20,000 ℓ 를 초과하여 만들어질 수 있도록 허용하는데, 이것은 본 기술분야에서 새로운 것이다. 구체적으로, 가변 직경 생물 반응기는 다음 크기들로 제조될 수 있다:

[0090] 총 부피: 25,000 ℓ

[0091] 원추체 부피: 15,000 ℓ

[0092] 직경상단: 7.9 ft

[0093] 직경바닥: 2.5 ft

[0094] 총 높이: 30 ft

[0095] 실린더 부피: 10,000 ℓ

[0096] 원추체 높이: 22.8 ft

- [0097] 실린더 높이: 7.2 ft
- [0098] 위에서 달리 설명하지 않는 한, 상기 설명은 다음과 같이 더 이해될 수 있다. 본원에서 설명한 기기들, 시설들 및 방법들은 원핵 및/또는 진핵 세포계들을 포함한 임의의 소정의 세포계를 배양하는데 사용하기에 적합하다. 또한, 실시형태들에서, 기기들, 시설들 및 방법들은 현탁 세포들 또는 부착 의존 (부착) 세포들을 배양하기에 적합하고 제약 및 생물 제약 생성물들 - 예로 폴리펩티드 생성물들, 핵산 생성물들 (예를 들어 DNA 또는 RNA), 또는 세포 및/또는 바이러스 치료를 위해 사용된 것들과 같은 세포들 및/또는 바이러스들의 생산을 위해 구성된 생산 작동들에 적합하다.
- [0099] 실시형태들에서, 세포들은 제조합 치료 또는 진단 제품과 같은 생성물을 발현하거나 생산한다. 아래에서 더 상세히 설명되는 것처럼, 세포들에 의해 생산된 생성물들의 예들로는 항체 분자들 (예컨대, 단클론 항체들, 이중 특이성 항체들), 항체 모방물들 (특히 항원들에 바인딩되지만 예컨대 DARPs, 아프바디 (affibodies), 아드넥틴 (adnectins), 또는 IgNARs 와 같은 항체들에 구조적으로 관련되지 않은 폴리펩티드 분자들), 융합 단백질들 (예컨대, Fc 융합 단백질들, 키메라 시토킨 (chimeric cytokines)), 다른 제조합 단백질들 (예컨대, 글리코실레이트 단백질들, 효소들, 호르몬들), 바이러스 치료제들 (예컨대, 항암 온콜리틱 바이러스들, 유전자 치료 및 바이러스 면역 치료를 위한 바이러스 매개체들), 세포 치료제들 (예컨대, 다능성 줄기 세포들, 간엽성 줄기 세포들 및 성체 줄기 세포들), 백신들 또는 지질 캡슐화된 입자들 (예컨대, 엑소좀들, 바이러스형 입자들), RNA (예컨대 siRNA) 또는 DNA (예컨대 플라스미드 DNA), 항생물질 또는 아미노산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 실시형태들에서, 기기들, 시설들 및 방법들은 바이오시밀러들을 생산하기 위해 사용될 수 있다.
- [0100] 언급한 대로, 실시형태들에서, 기기들, 시설들 및 방법들은 진핵 세포들, 예컨대, 포유류 세포들 또는 예를 들어 이스트 세포들 또는 사상균류 세포들과 같은 하등 진핵 세포들, 또는 그램-양성 또는 그램-음성 세포들과 같은 원핵 세포들 및/또는 대규모로 진핵 세포들에 의해 합성된, 진핵 또는 원핵 세포들의 생성물들, 예컨대, 단백질, 펩티드, 항생물질들, 아미노산, 핵산 (예로, DNA 또는 RNA) 의 생산을 허용한다. 본원에서 달리 언급되지 않는 한, 기기들, 시설들 및 방법들은 벤치-규모, 파일럿-규모, 및 전체 생산 규모 용량들을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 소정의 부피 또는 생산 용량을 포함할 수 있다.
- [0101] 더욱이 본원에서 달리 언급되지 않는 한, 기기들, 시설들, 및 방법들은 교반 탱크, 에어리프트, 섬유, 초극세사, 중공 섬유, 세라믹 매트릭스, 유동층, 고정층, 및/또는 분류층 생물 반응기들을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 반응기(들)를 포함할 수 있다. 본원에서 사용된 대로, "반응기" 는 발효기 또는 발효 유닛, 또는 임의의 다른 반응 용기를 포함할 수 있고 용어 "반응기" 는 "발효기" 와 교환해서 사용된다. 예를 들어, 일부 양태들에서, 예시적 생물 반응기 유닛은 다음 중 하나 이상 또는 전부를 수행할 수 있다: 영양소들 및/또는 탄소 소스들의 공급, 적합한 가스 (예컨대, 산소) 의 주입, 발효 또는 세포 배양 배지의 유입 및 유출, 가스상과 액체상의 분리, 온도의 유지, 산소 및 CO₂ 레벨들의 유지, pH 레벨의 유지, 교반 (예컨대, 스테어링), 및/또는 세척/살균. 발효 유닛과 같은 예시적 반응기 유닛들은 유닛 내에 다수의 반응기들을 포함할 수 있고, 예를 들어 유닛은 각각의 유닛에 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100 개 또는 그 이상의 생물 반응기들을 가질 수 있고 그리고/또는 시설은 시설 내에 단일 또는 다수의 반응기들을 가지는 다수의 유닛들을 포함할 수도 있다. 다양한 실시형태들에서, 생물 반응기는 배치, 세미 페드-배치, 페드-배치, 관류, 및/또는 연속 발효 프로세스들에 적합할 수 있다. 임의의 적합한 반응기 직경이 사용될 수 있다. 실시형태들에서, 생물 반응기는 약 100 ml 내지 약 50,000 l 사이의 부피를 가질 수 있다. 비제한적인 예들은 100 ml, 250 ml, 500 ml, 750 ml, 1 리터, 2 리터, 3 리터, 4 리터, 5 리터, 6 리터, 7 리터, 8 리터, 9 리터, 10 리터, 15 리터, 20 리터, 25 리터, 30 리터, 40 리터, 50 리터, 60 리터, 70 리터, 80 리터, 90 리터, 100 리터, 150 리터, 200 리터, 250 리터, 300 리터, 350 리터, 400 리터, 450 리터, 500 리터, 550 리터, 600 리터, 650 리터, 700 리터, 750 리터, 800 리터, 850 리터, 900 리터, 950 리터, 1000 리터, 1500 리터, 2000 리터, 2500 리터, 3000 리터, 3500 리터, 4000 리터, 4500 리터, 5000 리터, 6000 리터, 7000 리터, 8000 리터, 9000 리터, 10,000 리터, 15,000 리터, 20,000 리터, 및/또는 50,000 리터의 부피를 포함한다. 부가적으로, 적합한 반응기들은 다중 사용, 일회용, 디스포저블, 또는 논-디스포저블일 수 있고 스테인리스 강 (예컨대, 316 L 또는 임의의 다른 적합한 스테인리스 강) 및 인코넬 (Inconel) 과 같은 금속 합금들, 플라스틱 및/또는 유리를 포함한 임의의 적합한 물질로 형성될 수 있다.
- [0102] 실시형태들에서 본원에서 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 설명한 기기들, 시설들, 및 방법들은 또한 달리 언급되지 않는 임의의 적합한 유닛 작동 및/또는 장비, 예로 이러한 생성물들의 분리, 정제, 및 격리를 위한 작동들 및/또는 장비를 포함할 수 있다. 임의의 적합한 시설 및 환경, 예로 전형적인 스틱-빌트 (stick-built) 시설들, 모듈식, 이동식 및 임시 시설들, 또는 임의의 다른 적합한 구조, 시설, 및/또는 레이아웃이 사용될 수

있다. 예를 들어, 일부 실시형태들에서는 모듈식 클린 룸들이 사용될 수 있다. 부가적으로 달리 명시하지 않는 한, 본원에 설명한 기기들, 시스템들 및 방법들은 단일 로케이션 또는 시설에서 수용 및/또는 수행될 수 있고 또는 대안적으로 별개의 또는 다수의 로케이션들 및/또는 시설들에서 수용 및/또는 수행될 수 있다.

[0103] 비제한적인 예들로서 그리고 제한 없이, 전부 참조로 인용되는, 미국 공보 제 2012/0077429 호; 및 제 2009/0305626 호; 및 미국 특허 제 9,388,373 호, 제 8,771,635 호, 제 8,298,054 호; 제 7,629,167 호; 및 제 5,656,491 호는 적합할 수 있는 예시적 시설들, 장비, 및/또는 시스템들을 설명한다.

[0104] 구현예에서, 세포는 진핵 세포, 예를 들어, 포유류 세포이다. 포유류 세포는 예를 들어 인간 또는 설치류 또는 소 세포주 또는 세포 균주일 수 있다. 이러한 세포, 세포주 또는 세포 균주의 예는 예를 들어, 마우스 골수종 (NSO)-세포주, 중국 햄스터 난소 (CHO)-세포주, HT1080, H9, HepG2, MCF7, MDBK Jurkat, NIH3T3, PC12, BHK (새끼 햄스터 신장 세포), VERO, SP2/0, YB2/0, Y0, C127, L 세포, COS, 예를 들어, COS1 및 COS7, QC1-3, HEK-293, VERO, PER.C6, HeLa, EB1, EB2, EB3, 온콜리틱 (oncolytic) 또는 하이브리도마-세포주이다. 바람직하게는 포유류 세포는 CHO-세포주이다. 한 구현예에서, 세포는 CHO 세포이다. 한 구현예에서, 세포는 CHO-K1 세포, CHO-K1 SV 세포, DG44 CHO 세포, DUXB11 CHO 세포, CHOS, CHO GS 녹-아웃 세포, CHO FUT8 GS 녹-아웃 세포, CHOZN, 또는 CHO-유래 세포이다. CHO GS 녹-아웃 세포 (예를 들어, GSKO 세포) 는 예를 들어, CHO-K1 SV GS 녹아웃 세포이다. CHO FUT8 녹아웃 세포는 예를 들어, Potelligent® CHOK1 SV (Lonza Biologics, Inc.) 이다. 진핵 세포는 또한 조류 (avian) 세포, 세포주 또는 세포 균주, 예를 들어, EBx® 세포, EB14, EB24, EB26, EB66, 또는 EBv13 일 수 있다.

[0105] 한 구현예에서, 진핵 세포는 줄기 세포이다. 줄기 세포는 예를 들어, 배아 줄기 세포 (ESC), 성인 줄기 세포, 유도 다능성 줄기 세포 (iPSC), 조직 특이적 줄기 세포 (예를 들어, 조혈모세포) 및 간엽 줄기 세포 (MSC) 를 포함하는, 다능성 줄기 세포일 수 있다.

[0106] 한 구현예에서, 세포는 본원에 기재된 임의 세포의 분화된 형태이다. 한 구현예에서, 세포는 배양물 중 임의의 일차 세포에서 유래하는 세포이다.

[0107] 구현예에서, 세포는 간세포 예컨대 인간 간세포, 동물 간세포, 또는 비-실질성 세포이다. 예를 들어, 세포는 부착성 대사 적격 인간 간세포, 부착성 유도 적격 인간 간세포, 부착성 Qualyst Transporter Certified™ 인간 간세포, 현탁 적격 인간 간세포 (10-공여체 및 20-공여체 풀링된 간세포 포함), 인간 간 쿠퍼 세포, 인간 간 성상 세포, 개 간세포 (단일 및 풀링된 비글 간세포 포함), 마우스 간세포 (CD-1 및 C57BI/6 간세포 포함), 랫트 간세포 (스프래그-돌리 (Sprague-Dawley), 위스타 한 (Wistar Han), 및 위스타 (Wistar) 간세포 포함), 원숭이 간세포 (시노몰구스 (Cynomolgus) 또는 레수스 (Rhesus) 원숭이 간세포 포함), 고양이 간세포 (단모종 집 고양이 (Domestic Shorthair) 간세포 포함), 및 토끼 간세포 (뉴질랜드 화이트 (New Zealand White) 간세포 포함) 일 수 있다. 예시적 간세포는 Triangle Research Labs, LLC, 6 Davis Drive Research Triangle Park, North Carolina, USA 27709 에서 시판된다.

[0108] 한 구현예에서, 진핵 세포는 하급 진핵 세포 예를 들어 효모 세포 (예를 들어, 피키아 속 (Pichia genus) (예를 들어, 피키아 파스토리스 (Pichia pastoris), 피키아 메타놀리카 (Pichia methanolica), 피키아 클루이베리 (Pichia kluyveri), 및 피키아 안구스타 (Pichia angusta)), 코마가텔라 속 (Komagataella genus) (예를 들어, 코마가텔라 파스토리스 (Komagataella pastoris), 코마가텔라 슈도파스토리스 (Komagataella pseudopastoris) 또는 코마가텔라 파피이 (Komagataella phaffii)), 사카로마이세스 속 (Saccharomyces genus) (예를 들어, 사카로마이세스 세레비시아 (Saccharomyces cerevisiae, cerevisiae), 사카로마이세스 클루이베리 (Saccharomyces kluyveri), 사카로마이세스 우바룸 (Saccharomyces uvarum)), 클루이베로마이세스 속 (Kluyveromyces genus) (예를 들어, 클루이베로마이세스 락티스 (Kluyveromyces lactis), 클루이베로마이세스 마르시아누스 (Kluyveromyces marxianus)), 칸디다 속 (Candida genus) (예를 들어, 칸디다 유틸리스 (Candida utilis), 칸디다 카카오이 (Candida cacaoi), 칸디다 보이디니이 (Candida boidinii)), 게오텐리쿰 속 (Geotrichum genus) (예를 들어, 게오텐리쿰 페르멘탄스 (Geotrichum fermentans)), 한세놀라 폴리몰파 (Hansenula polymorpha), 야로위아 리폴리티카 (Yarrowia lipolytica), 또는 스킴조사카로마이세스 폼베 (Schizosaccharomyces pombe)) 이다. 바람직한 것은 피키아 파스토리스 (Pichia pastoris) 종이다. 피키아 파스토리스 균주에 대한 예는 X33, GS115, KM71, KM71H; 및 CBS7435 이다.

[0109] 한 구현예에서, 진핵 세포는 진균 세포 (예를 들어, 아스퍼질루스 (Aspergillus) (예컨대 A. 니게르 (A. niger), A. 푸미가투스 (A. fumigatus), A. 오리자에 (A. oryzae), A. 니들란스 (A. nidulans)), 아크레모늄 (Acremonium) (예컨대 A. 썬모필룸 (A. thermophilum)), 케토미움 (Chaetomium) (예컨대 C. 썬모필룸 (C.

thermophilum)), 크리소스포룸 (Chrysosporium) (예컨대 C. 써모필 (C. thermophile)), 코디셉스 (Cordyceps (예컨대 C. 밀리타리스 (C. militaris)), 코리나스쿠스 (Corynascus), 크테노마이세스 (Ctenomyces), 푸사리움 (Fusarium) (예컨대 F. 옥시스포룸 (F. oxysporum)), 글로메렐라 (Glomerella) (예컨대 G. 그라미니콜라 (G. graminicola)), 히포크레아 (Hypocrea) (예컨대 H. 제코리나 (H. jecorina)), 마그나포르테 (Magnaporthe) (예컨대 M. 오리자에 (M. oryzae)), 마이셀리오프토라 (Myceliophthora) (예컨대 M. 써모필 (M. thermophile)), 넥트리아 (Nectria) (예컨대 N. 헤아마토코카 (N. heamatococca)), 뉴로스포라 (Neurospora) (예컨대 N. 크라사 (N. crassa)), 페니실리움 (Penicillium), 스포로트리쿰 (Sporotrichum) (예컨대 S. 써모필 (S. thermophile)), 티엘라비아 (Thielavia) (예컨대 T. 테레스트리스 (T. terrestris), T. 헤테로탈리카 (T. heterothallica)), 트리코더마 (Trichoderma) (예컨대 T. 레에세이 (T. reesei)), 또는 버티실리움 (Verticillium) (예컨대 V. 달리아 (V. dahlia)) 이다.

[0110] 한 구현예에서, 진핵 세포는 곤충 세포 (예를 들어, Sf9, Mimic™ Sf9, Sf21, High Five™ (BT1-TN-5B1-4), 또는 BT1-Ea88 세포), 조류 (algae) 세포 (예를 들어, 암포라 (Amphora), 바실라리오피세아 (Bacillariophyceae), 두날리엘라 (Dunaliella), 클로렐라 (Chlorella), 클라마이도모나스 (Chlamydomonas), 시아노피타 (Cyanophyta) (남세균 (cyanobacteria)), 난노클로롭시스 (Nannochloropsis), 스피루리나 (Spirulina), 또는 오크로모나스 (Ochromonas) 속의), 또는 식물 세포 (예를 들어, 외떡잎 식물 (예를 들어, 옥수수, 벼, 밀, 또는 강아지풀속)로부터의 세포, 또는 쌍떡잎 식물 (예를 들어, 카사바, 감자, 대두, 토마토, 담배, 알팔파, 피스코미트렐라 파텐스 (Physcomitrella patens) 또는 아라비디opsis (Arabidopsis))로부터의 세포) 이다.

[0111] 한 구현예에서, 세포는 박테리아 또는 원핵 세포이다.

[0112] 구현예에서, 원핵 세포는 그람-양성 세포 예컨대 바실러스 (Bacillus), 스트렙토마이세스 (Streptomyces), 스트렙토코쿠스 (Streptococcus), 스타필로코쿠스 (Staphylococcus) 또는 락토바실러스 (Lactobacillus) 이다. 사용할 수 있는 바실러스는 예를 들어, B. 서브틸리스 (B. subtilis), B. 아밀로리퀘파시엔스 (B. amyloliquefaciens), B. 리체니포르미스 (B. licheniformis), B. 나토 (B. natto), 또는 B. 메가테리움 (B. megaterium) 이다. 구현예에서, 세포는 B. 서브틸리스, 예컨대 B. 서브틸리스 3NA 및 B. 서브틸리스 168 이다. 바실러스는 예를 들어, Bacillus Genetic Stock Center, Biological Sciences 556, 484 West 12th Avenue, Columbus OH 43210-1214 로부터 수득가능하다.

[0113] 한 구현예에서, 원핵 세포는 그람-음성 세포, 예컨대 살모넬라 종 (Salmonella spp.) 또는 대장균 (Escherichia coli), 예를 들어, TG1, TG2, W3110, DH1, DHB4, DH5a, HMS 174, HMS174 (DE3), NM533, C600, HB101, JM109, MC4100, XL1-Blue 및 Origami 뿐만 아니라, 대장균 B-균주로부터 유래하는 것들, 예를 들어 BL-21 또는 BL21 (DE3) 이며, 이들 모두는 시판된다.

[0114] 적합한 숙주 세포는 예를 들어, 배양물 컬렉션 (culture collections) 예컨대 DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen and Zellkulturen GmbH, Braunschweig, Germany) 또는 American Type Culture Collection (ATCC) 으로부터 시판된다.

[0115] 구현예에서, 배양된 세포는 치료적 사용을 위한, 단백질 예를 들어 항체, 예를 들어 단일클론 항체, 및/또는 재조합 단백질을 제조하는데 사용된다. 구현예에서, 배양된 세포는 펩티드, 아미노산, 지방산 또는 기타 유용한 생화학적 중간체 또는 대사산물을 생성한다. 예를 들어 구현예에서, 약 4000 달톤 내지 약 140,000 달톤 초과 분자량을 갖는 분자가 생성될 수 있다. 구현예에서, 이러한 분자는 다양한 복잡성을 가질 수 있으며, 글리코실화를 포함하는 번역후 개질을 포함할 수 있다.

[0116] 구현예에서, 단백질은 예를 들어, BOTOX, Myobloc, Neurobloc, Dysport (또는 보툴리눔 신경독소의 다른 혈청형), 알글루코시다제 알파, 답토마이신, YH-16, 코리오고나도트로핀 알파, 필그라스티م, 세트로렐릭스, 인터류킨-2, 알테스류킨, 테세류킨, 테니류킨 디프티톡스, 인터페론 알파-n3 (주사), 인터페론 알파-n1, DL-8234, 인터페론, Suntory (감마-1a), 인터페론 감마, 티모신 알파 1, 타소네르민, DigiFab, ViperaTab, EchiTab, CroFab, 네시리티드, 아바타셉트, 알레파셉트, 레비프 (Rebif), 엡토터민알파, 테리파라티드 (골다공증), 칼시토닌 주사 가능물질 (골 질환), 칼시토닌 (비강, 골다공증), 에타네르셉트, 헤모글로빈 글루타머 250 (소), 드로트레코긴 알파, 콜라게나제, 카르페티드, 재조합 인간 상피 성장 인자 (국소용 겔, 상처 치유), DWP401, 다베포에틴 알파, 에포에틴 오메가, 에포에틴 베타, 에포에틴 알파, 데시루딘, 레피루딘, 비발리루딘, 노나코그 알파, Mononine, 엡타코그 알파 (활성화), 재조합 인자 VIII+VWF, Recombinate, 재조합 인자 VIII, 인자 VIII (재조합), Alphanmate, 옥토코그 알파, 인자 VIII, 팔리퍼민, Indikinase, 테넥테플라제, 알테플라제, 파미테플라제,

레테플라제, 나테플라제, 몬테플라제, 폴리트로핀 알파, rFSH, hpFSH, 미카평긴, 페그필그라스티, 레노그라스티, 나르토그라스티, 세르모렐린, 글루카곤, 액세나티드, 프람린티드, 이미글루세라제, 갈솔파제, Leucotropin, 몰그라모스티, 트립토텔린 아세테이트, 히스테렐린 (피하 임플란트, Hydron), 데슬로렐린, 히스테렐린, 나파렐린, 류프롤리드 지속 방출 데포 (ATRIGEL), 류프롤리드 임플란트 (DUROS), 고세렐린, Eutropin, KP-102 프로그램, 소마트로핀, 메카세르민 (성장 부진), 엔푸비르티드, Org-33408, 인슐린 글라진, 인슐린 글루리신, 인슐린 (흡입형), 인슐린 리스프로, 인슐린 데테미르, 인슐린 (구강, RapidMist), 메카세르민 린파베이트, 아나킨라, 셀모류킨, 99 mTc-엡시티드주사, 미엘로피드, Betaseron, 글라티라머 아세테이트, Gepon, 사르그라모스티, 오프렐베킨, 인간 백혈구-유래 알파 인터페론, Bilive, 인슐린 (재조합), 재조합 인간 인슐린, 인슐린 아스파르트, 메카세닌, Roferon-A, 인터페론-알파 2, Alfaferone, 인터페론 알파콘-1, 인터페론 알파, Avonex 재조합 인간 황체형성 호르몬, 도르나제 알파, 트라페르민, 지코노티드, 탈티렐린, 디보테르민 알파, 아토시반, 베카플레르민, 엡티바타이드, Zemaira, CTC-111, Shanvac-B, HPV 백신 (4가), 옥트레오티드, 란레오티드, 안세스티, 아갈시다제 베타, 아갈시다제 알파, 라로니다제, 프레자티드 구리 아세테이트 (국소형), 라스부리카제, 라니비주맵, Actimmune, PEG-Intron, Tricomon, 재조합 집먼지 진드기 알레르기 탈민감화 주사, 재조합 인간 부갑상선 호르몬 (PTH) 1-84 (sc, 골다공증), 에포에틴 델타, 유전자도입 항트롬빈 III, Granditropin, Vitrase, 재조합 인슐린, 인터페론-알파 (경구용 로젠지), GEM-21S, 마프레오티드, 이두르술파제, 오마파트릴라트, 재조합 혈청 알부민, 세르톨리주맵 페골, 글루카르피다제, 인간 재조합 C1 에스테라제 저해제 (혈관부종), 라노테플라제, 재조합 인간 성장 호르몬, 엔푸비타이드 (무침 주사, Biojector 2000), VGV-1, 인터페론 (알파), 루시낙탄트, 아뮵타딜 (흡입형, 폐질환), 이카티반트, 에칼란티드, 오미가난, Aurograb, 펙시가난아세테이트, ADI-PEG-20, LDI-200, 데가렐릭스, 신트레렐린베수도독스, Favld, MDX-1379, ISAtx-247, 리라글루티드, 테리파라티드 (골다공증), 티파고긴, AA4500, T4N5 리포솜 로션, 카투막소맵, DWP413, ART-123, Chrysalin, 테스모테플라제, 아메디플라제, 코리폴리트로핀알파, TH-9507, 테두글루티드, Diamyd, DWP-412, 성장 호르몬 (서방출형 주사), 재조합 G-CSF, 인슐린 (흡입형, AIR), 인슐린 (흡입형, Technosphere), 인슐린 (흡입형, AERx), RGN-303, DiaPep277, 인터페론 베타 (C 형 간염 바이러스성 감염 (HCV)), 인터페론 알파-n3 (경구용), 벨라타셉트, 경피 인슐린 패치, AMG-531, MBP-8298, Xerecept, 오페바칸, AIDSvax, GV-1001, LymphoScan, 란피르나제, Lipoxysan, 루수폴티드, MP52 (베타-트리칼슘포스페이트 운반체, 골 재생), 흑색종 백신, 시푸류셀-T, CTP-37, Insegia, 비테스펜, 인간 트롬빈 (동결형, 외과적 출혈), 트롬빈, TransMID, 알피메프라제, Puricase, 테를리프레신 (정맥내, 간신 증후군), EUR-1008M, 재조합 FGF-I (주사형, 혈관 질환), BDM-E, 로티갑티드, ETC-216, P-113, MBI-594AN, 듀라마이신 (흡입형, 낭포성 섬유증), SCV-07, OPI-45, 엔도스타틴, 안지오스타틴, ABT-510, 보우만 버크 (Bowman Birk) 저해제 농축물, XMP-629, 99 mTc-Hynic-Annexin V, 카할라리드 F, CTCE-9908, 테베렐릭스 (연장 방출형), 오자렐릭스, 로미렐신, BAY-504798, 인터류킨4, PRX-321, Pepsan, 이복타데킨, rh락토펜, TRU-015, IL-21, ATN-161, 실렌지티드, Albuferon, Biphasix, IRX-2, 오메가 인터페론, PCK-3145, CAP-232, 파시레오티드, huN901-DMI, 난소암 면역치료 백신, SB-249553, Oncovax-CL, Oncovax-P, BLP-25, CerVax-16, 다중-에피토프 펩티드 흑색종 백신 (MART-1, gp100, 티로시나제), 네미피티드, rAAT (흡입형), rAAT (피부과용), CGRP (흡입형, 천식), 페그수네르셉트, 티모신베타 4, 폴리티렐신, GTP-200, 라모플라닌, GRASPA, OBI-1, AC-100, 연어 칼시토닌 (경구용, 엘리겐), 칼시토닌 (경구용, 골다공증), 엑사모렐린, 카프로모렐린, Cardeva, 벨라페르민, 131I-TM-601, KK-220, T-10, 올라리티드, 데렐레스타트, 헤마티드, Chrysalin (국소용), rNAPc2, 재조합 인자 V111 (폐경화 리포솜), bFGF, 폐경화 재조합 스타필로키나제 변이체, V-10153, SonoLysis Prolyse, NeuroVax, CZEN-002, 도세포 신생 요법, rGLP-1, BIM-51077, LY-548806, 액세나티드 (제어 방출형, Medisorb), AVE-0010, GA-GCB, 아보렐린, ACM-9604, 리나클로티드 아세테이트, CETi-1, Hemospan, VAL (주사형), 급속형 인슐린 (주사형, Viadel), 비강내 인슐린, 인슐린 (흡입형), 인슐린 (경구용, 엘리겐), 재조합 메티오닐 인간 렙틴, 피트라킨라 (피하 주사, 습진), 피트라킨라 (흡입형 건조 분말, 천식), Multikine, RG-1068, MM-093, NBI-6024, AT-001, PI-0824, Org-39141, Cpn10 (자가면역 질환/염증), 탈락토펜 (국소용), rEV-131 (안과용), rEV-131 (호흡 질환), 경구용 재조합 인간 인슐린 (당뇨병), RPI-78M, 오프렐베킨 (경구용), CYT-99007 CTLA4-Ig, DTY-001, 발라테그라스트, 인터페론 알파-n3 (국소용), IRX-3, RDP-58, Tauferon, 담즙산 염 자극된 리파제, Merispase, 알칼리성 포스파타제, EP-2104R, Melanotan-II, 브레멜라노티드, ATL-104, 재조합 인간 마이크로플라스민, AX-200, SEMAX, ACV-1, Xen-2174, CJC-1008, 다이놀핀 A, SI-6603, LAB GHRH, AER-002, BGC-728, 말라리아 백신 (비로솜, Pevipro), ALTU-135, 파보바이러스 B19 백신, 인플루엔자 백신 (재조합 뉴라미니다제), 말라리아/HBV 백신, 탄저병 백신, Vacc-5q, Vacc-4x, HIV 백신 (경구용), HPV 백신, Tat Toxoid, YPSL, CHS-13340, PTH(1-34) 리포솜 크립 (Novasome), Ostabolin-C, PTH 유사체 (국소용, 건선), MBRI-93.02, MTB72F 백신 (결핵), MVA-Ag85A 백신 (결핵), FARA04, BA-210, 재조합 플라크 FIV 백신, AG-702, OxSODrol, rBetV1, Der-p1/Der-p2/Der-p7 알레르겐-표

적화 백신 (먼지 진드기 알레르기), PR1 펩티드 항원 (백혈병), 돌연변이체 ras 백신, HPV-16 E7 리포펩티드 백신, 라비린틴 백신 (선암), CML 백신, WT1-펩티드 백신 (암), IDD-5, CDX-110, Pentrys, Norelin, CytoFab, P-9808, VT-111, 이크로캡티드, 텔베르민 (피부과용, 당뇨병성 발 궤양), 루핀트리비르, 레티쿨로제, rGRF, HA, 알파-갈락토시다제 A, ACE-011, ALTU-140, CGX-1160, 안지오텐신 치료 백신, D-4F, ETC-642, APP-018, rhMBL, SCV-07 (경구용, 결핵), DRF-7295, ABT-828, ErbB2-특이적 면역독소 (항암), DT3SSIL-3, TST-10088, PRO-1762, Combotox, 콜레시스토키닌-B/가스트린-수용체 결합 펩티드, 111In-hEGF, AE-37, 트라스니주맙-DM1, 안타고니스트 G, IL-12 (제조합), PM-02734, IMP-321, rhIGF-BP3, BLX-883, CUV-1647 (국소용), L-19 기반 방사선면역치료제 (암), Re-188-P-2045, AMG-386, DC/1540/KLH 백신 (암), VX-001, AVE-9633, AC-9301, NY-ESO-1 백신 (펩티드), NA17.A2 펩티드, 흑색종 백신 (펄스된 항원 치료제), 전립선암 백신, CBP-501, 제조합 인간 락토페린 (안구 건조), FX-06, AP-214, WAP-8294A (주사형), ACP-HIP, SUN-11031, 펩티드 YY [3-36] (비만, 비강내), FGLL, 아타시셉트, BR3-Fc, BN-003, BA-058, 인간 부갑상선 호르몬 1-34 (비강, 골다공증), F-18-CCR1, AT-1100 (셀리악병/당뇨병), JPD-003, PTH(7-34) 리포솜 크립 (Novasome), 듀라마이신 (안과용, 안구 건조), CAB-2, CTCE-0214, 글리코페길화 에리스로포이에틴, EPO-Fc, CNTO-528, AMG-114, JR-013, 인자 XIII, 아미노칸딘, PN-951, 716155, SUN-E7001, TH-0318, BAY-73-7977, 테베렐릭스 (즉시 방출), EP-51216, hGH (제어 방출형, Biosphere), OGP-I, 시푸버티드, TV4710, ALG-889, Org-41259, rhCC10, F-991, 티모헨틴 (폐 질환), r(m)CRP, 간선택적 인슐린, 수발린, L19-IL-2 융합 단백질, 엘라핀, NMK-150, ALTU-139, EN-122004, rhTPO, 트롬보포이에틴 수용체 아고니스트 (혈소판감소성 장애), AL-108, AL-208, 신경 성장 인자 안타고니스트 (통증), SLV-317, CGX-1007, INNO-105, 경구용 테리파라티드 (엘리겐), GEM-OS1, AC-162352, PRX-302, LFn-p24 융합 백신 (Therapore), EP-1043, S 뉴모니에 소아 백신, 말라리아 백신, 네이세리아 메닌기티디스 그룹 B 백신, 신생아 그룹 B 스트렙토코쿠스 백신, 탄저병 백신, HCV 백신 (gpE1+gpE2+MF-59), 중이염 치료제, HCV 백신 (코어 항원 +ISCOMATRIX), hPTH(1-34) (경피용, ViaDerm), 768974, SYN-101, PGN-0052, 아비스쿰닌, BIM-23190, 결핵 백신, 다중-에피토프 티로시나제 펩티드, 암 백신, 엔카스탐, APC-8024, GI-5005, ACC-001, TTS-CD3, 혈관-표적화 TNF (고형 종양), 데스모프레신 (구강 제어-방출형), 오너셉트, 및 TP-9201 이다.

[0117] 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 아달리무맙 (HUMIRA), 인플릭시맙 (REMICADE™), 리툽시맙 (RITUXAN™/MAB THERA™), 에타네르셉트 (ENBREL™), 베바시주맙 (AVASTIN™), 트라스투주맙 (HERCEPTIN™), 페그릴그라스탐 (NEULASTA™), 또는 바이오시밀러 및 바이오베터 (biobetters) 를 포함하는 임의의 기타 적합한 폴리펩티드이다.

[0118] 다른 적합한 폴리펩티드는 하기 및 US2016/0097074 의 표 A 에 열거된 것들이다:

[0119] 표 A

단백질 생성물	참조 열거 약물
인터페론 감마-1b	Actimmune ®
알테플라제; 조직 플라스미노겐 활성화제	Activase ®/Cathflo ®
재조합 항혈우병 인자	Advate
인간 알부민	Albutein ®
라로니다제	Aldurazyme ®
인터페론 알파-N3, 인간 백혈구 유래됨	Alferon N ®
인간 항혈우병 인자	Alphanate ®
바이러스-여과된 인간 응집 인자 IX	AlphaNine ® SD
알레파셉트; 재조합, 이량체성 융합 단백질 LFA3-Ig	Amevive ®
비발리루딘	Angiomax ®
다베포에틴 알파	Aranesp ™
베바시주맙	Avastin ™
인터페론 베타-1a; 재조합	Avonex ®
응집 인자 IX	BeneFix ™
인터페론 베타-1b	Betaseron ®
토시투모맙	BEXXAR ®
항혈우병 인자	Bioclata ™
인간 성장 호르몬	BioTropin ™
보툴리눔 독소 유형 A	BOTOX ®
알렘투주맙	Campath ®
아크리투모맙; 테크네튬-99 표지됨	CEA-Scan ®
알글루세라제; 베타-글루코세레브로시다제의 변형된 형태	Ceredase ®
이미글루세라제; 베타-글루코세레브로시다제의 재조합 형태	Cerezyme ®
살무사과 다가 면역 Fab, 양	CroFab ™
디곡신 면역 fab [양]	DigiFab ™
라스부리카제	Elitek ®
에타네르셉트	ENBREL ®
에포이에틴 알파	Epogen ®
세톡시맙	Erbitux ™
알가시다제 베타	Fabrazyme ®

[0120]

단백질 생성물	참조 열거 약물
우로폴리트로핀	Fertinex™
폴리트로핀 베타	Follistim™
테리파라티드	FORTEO®
인간 소마트로핀	GenoTropin®
글루카곤	GlucaGen®
폴리트로핀 알파	Gonal-F®
항혈우병 인자	Helixate®
항혈우병 인자; 인자 XIII	HEMOFIL
아데포비르 디피복실	Hepsera™
트라스투주맙	Herceptin®
인슐린	Humalog®
항혈우병 인자/폰 빌레브란트 인자 복합체-인간	Humate-P®
소마토트로핀	Humatrope®
아달리무맙	HUMIRA™
인간 인슐린	Humulin®
재조합 인간 히알루로니다제	Hylenex™
인터페론 알파콘-1	Infergen®
엠펙타이드	Integrilin™
알파-인터페론	Intron A®
팔리퍼민	Kepivance
아나킨라	Kineret™
항혈우병 인자	Kogenate® FS
인슐린 글라진	Lantus®
과립구 대식세포 콜로니-자극 인자	Leukine®/Leukine® Liquid
주사용 루트로핀 알파	Luveris
OspA 지방단백질	LYMERix™
라니비주맙	LUCENTIS®
젬투주맙 오조가마이신	Mylotarg™
갈솔과제	Naglazyme™
네시리티드	Natrecor®
페그필그라스팁	Neulasta™
오프렐베킨	Neumega®

[0121]

단백질 생성물	참조 열거 약물
필그라스팀	Neupogen ®
파놀레소맵	NeuroSpec™ (이전에 LeuTech ®)
소마트로핀 [rDNA]	Norditropin ®/Norditropin Nordiflex ®
미톡산트론	Novantrone ®
인슐린; 아연 현탁액	Novolin L ®
인슐린; 이소판 현탁액	Novolin N ®
인슐린, 속효성	Novolin R ®
인슐린	Novolin ®
응집 인자 VIIa	NovoSeven ®
소마트로핀	Nutropin ®
면역글로불린 정맥 주사	Octagam ®
PEG-L-아스파라기나제	Oncaspar ®
아바타셉트, 완전 인간 가용성 융합 단백질	Orencia™
무로모맵-CD3	Orthoclone OKT3 ®
고분자량 히알루로난	Orthovisc ®
인간 융모성 생식선 자극호르몬	Ovidrel ®
약독화 생 칼메트-게렝균	Pacis ®
peg 인터페론 알파-2a	Pegasys ®
인터페론 알파-2b 의 폐길화 형태	PEG-Intron™
아바렐릭스 (주사가능 현탁액); 고나도트로핀-배출 호르몬	Plenaxis™
안타고니스트	
에포이에틴 알파	Procrit ®
알데스류킨	Proleukin, IL-2 ®
소마트랩	Protropin ®
도르나제 알파	Pulmozyme ®
에팔리주맵; 선택적, 가역적 T-세포 차단제	RAPTIVA™
리바비린 및 알파 인터페론의 조합	Rebetron™
인터페론 베타 1a	Rebif ®
항혈우병 인자	Recombinate ® rAHF/
항혈우병 인자	ReFacto ®

[0122]

단백질 생성물	참조 열거 약물
레피루딘	Refludan ®
인플릭시맙	REMICADE ®
압식시맙	ReoPro ™
레테플라제	Retavase ™
리툭시마	Rituxan ™
인터페론 알파-2 ^a	Roferon-A ®
소마트로핀	Saizen ®
합성 돼지 세크레틴	SecreFlo ™
바실릭시맙	Simulect ®
에쿨리주맙	SOLIRIS (R)
페그비소만트	SOMAVERT ®
팔리비주맙; 재조합적으로 생성된, 인간화된 mAb	Synagis ™
티로트로핀 알파	Thyrogen ®
테넥테플라제	TNKase ™
나탈리주맙	TY SABRI ®
인간 면역 글로불린 정맥 주사 5% 및 10% 용액	Venoglobulin-S ®
인터페론 알파-n1, 림프아구	Wellferon ®
드로트레코긴 알파	Xigris ™
오말리주맙; 재조합 DNA-유래 인간화된 단일클론성	Xolair ®
면역글로불린-E 표적화 항체	
다클리주맙	Zenapax ®
이브리투모맙 튜세탄	Zevalin ™
소마토트로핀	Zorbitive ™ (Serostim ®)

[0123]

[0124]

구현예에서, 폴리펩티드는 표 B 에서 나타낸 바와 같은 호르몬, 혈액 응고/응집 인자, 사이토카인/성장 인자, 항체 분자, 융합 단백질, 단백질 백신, 또는 펩티드이다.

[0125] 표 B. 예시적 생성물

치료제 유형	생성물	상품명
호르몬	에리스로포이에틴, 에포에인- α 다베포에틴- α 성장 호르몬 (GH), 소마트로핀 인간 여포-자극 호르몬 (FSH) 인간 용모성 생식선자극호르몬 루트로핀- α 글루카곤 성장 호르몬 배출 호르몬 (GHRH) 세크레틴 갑상선 자극 호르몬 (TSH), 티로트로핀	Epogen, Procrit Aranesp Genotropin , Humatrope, Norditropin, NovIVitropin, Nutropin, Omnitrope, Protropin, Siazen, Serostim, Valtropin Gonal-F, Follistim Ovidrel Luveris GlcaGen Geref ChiRhoStim (인간 펩티드), SecreFlo (돼지 펩티드) Thyrogen
혈액 응고/응집 인자	인자 VIIa 인자 VIII 인자 IX 항트롬빈 III (AT-III) 단백질 C 농축물	NovoSeven Bioclote, Helixate, Kogenate, Recombinante, ReFacto Benefix Thrombate III Ceprotin
사이토카 인/성장 인자	유형 I 알파-인터페론 인터페론- α 3 (IFN α 3) 인터페론- β 1a (rIFN- β) 인터페론- β 1b (rIFN- β) 인터페론- γ 1b (IFN γ) 알테스류킨 (인터류킨 2(IL2), 상피 흉선세포 활성화 인자; ETAF 팔리퍼민 (각질세포 성장 인자; KGF) 베카플레민 (혈소판-유래 성장 인자; PDGF) 아나킨라 (재조합 IL1 안타고니스트)	Infergen Alferon N Avonex, Rebif Betaseron Actimmune Proleukin Kepivance Regranex Anril, Kineret
항체 분자	베마시주맵 (VEGFA mAb) 세특시맵 (EGFR mAb) 파니투무맵 (EGFR mAb) 알렘투주맵 (CD52 mAb) 리특시맵 (CD20 키메라 Ab)	Avastin Erbitux Vectibix Campath Rituxan Herceptin

[0126]

	트라스투주맵 (HER2/Neu mAb) 아바타셉트 (CTLA Ab/Fc 융합물) 아달리무맵 (TNF α mAb) 에타네르셉트 (TNF 수용체/Fc 융합물) 인플릭시맵 (TNF α 키메라 mAb) 알레파셉트 (CD2 융합 단백질) 에팔리주맵 (CD11a mAb) 나탈리주맵 (인테그린 $\alpha 4$ 서브유닛 mAb) 에쿨리주맵 (C5mAb) 무로모넵-CD3	Orencia Humira Enbrel Remicade Amevive Raptiva Tysabri Soliris Orthoclone, OKT3
기타: 융합 단백질/단백질 백신/캡티드	인슐린 B 형 간염 표면 항원 (HBsAg) HPV 백신 OspA 항-레수스(Rh) 면역글로불린 G 엔푸버타이드 거미줄, 예를 들어 피브리온	Humulin, Novolin Engerix, Recombivax HB Gardasil LYMErix Rhophylac Fuzeon QMONOS

[0127]

[0128]

[0129]

구현예에서, 단백질은 다중특이적 단백질, 예를 들어 표 C 에서 나타낸 바와 같은 이중특이적 항체이다.

표 C: 이중특이적 포맷

명칭 (다른 명칭, 후원 단체)	BsAb 포맷	표적	제시된 작용 메커니즘	개발 단계	질환 (또는 건강한 지원자)
카투막소맵 (Removab [®] , Fresenius Biotech, Trion Pharma, Neopharm)	BsIgG: Triomab	CD3, EpCAM	종양에 대한 T 세포의 재표적화, Fc 매개 효과기 기능	EU 승인	EpCAM 양성 종양에서의 악성 복수
에르투막소맵 (Neovii Biotech, Fresenius Biotech)	BsIgG: Triomab	CD3, HER2	종양에 대한 T 세포의 재표적화	임상 I/II 상	진전된 고형 종양
블리나투모맵 (Blinicyto [®] , AMG 103, MT 103,	BiTE	CD3, CD19	종양에 대한 T 세포의 재표적화	USA 승인 임상 II 및 III 상	전구체 B-세포 ALL ALL

[0130]

명칭 (다른 명칭, 후원 단체)	BsAb 포맷	표적	제시된 작용 메커니즘	개발 단계	질환 (또는 건강한 지원자)
MEDI 538, Amgen)				임상 II 상 임상 I 상	DLBCL NHL
REGN1979 (Regeneron)	BsAb	CD3, CD20			
솔리토맵 (AMG 110, MT110, Amgen)	BiTE	CD3, EpCAM	종양에 대한 T 세포의 재표적화	임상 I 상	고형 종양
MEDI 565 (AMG 211, MedImmune, Amgen)	BiTE	CD3, CEA	종양에 대한 T 세포의 재표적화	임상 I 상	위장관 선암
RO6958688 (Roche)	BsAb	CD3, CEA			
BAY2010112 (AMG 212, Bayer; Amgen)	BiTE	CD3, PSMA	종양에 대한 T 세포의 재표적화	임상 I 상	전립선암
MGD006 (Macrogenics)	DART	CD3, CD123	종양에 대한 T 세포의 재표적화	임상 I 상	AML
MGD007 (Macrogenics)	DART	CD3, gpA33	종양에 대한 T 세포의 재표적화	임상 I 상	대장암
MGD011 (Macrogenics)	DART	CD19, CD3			
SCORPION (Emergent Biosolutions, Trubion)	BsAb	CD3, CD19	종양에 대한 T 세포의 재표적화		
AFM11 (Affimed Therapeutics)	TandAb	CD3, CD19	종양에 대한 T 세포의 재표적화	임상 I 상	NHL 및 ALL
AFM12 (Affimed Therapeutics)	TandAb	CD19, CD16	종양 세포에 대한 NK 세포의 재표적화		

[0131]

명칭 (다른 명칭, 후원 단체)	BsAb 포맷	표적	제시된 작용 메커니즘	개발 단계	질환 (또는 건강한 지원자)
AFM13 (Affimed Therapeutics)	TandAb	CD30, CD16A	종양 세포에 대한 NK 세포의 재표적화	임상 II 상	호지킨 림프종
GD2 (Barbara Ann Karmanos Cancer Institute)	BsAb 로 사전부하된 T 세포	CD3, GD2	종양에 대한 T 세포의 재표적화	임상 I/II 상	신경모세포종 및 골육종
pGD2 (Barbara Ann Karmanos Cancer Institute)	BsAb 로 사전부하된 T 세포	CD3, Her2	종양에 대한 T 세포의 재표적화	임상 II 상	전이성 유방암
EGFRBi-결합된 자가유래 활성화 T 세포 (Roger Williams Medical Center)	BsAb 로 사전부하된 T 세포	CD3, EGFR	EGFR-양성 종양에 대한 자가유래 활성화 T 세포	임상 I 상	폐 및 기타 고형 종양
항-EGFR-결합된 활성화 T-세포 (Barbara Ann Karmanos Cancer Institute)	BsAb 로 사전부하된 T 세포	CD3, EGFR	EGFR-양성 종양에 대한 자가유래 활성화 T 세포	임상 I 상	결장 및 췌장암
rM28 (University Hospital Tübingen)	탠덤 scFv	CD28, MAPG	종양에 대한 T 세포의 재표적화	임상 II 상	전이성 흑색종
IMCgp100 (Immunocore)	ImmTAC	CD3, 펩티드 MHC	종양에 대한 T 세포의 재표적화	임상 I/II 상	전이성 흑색종
DT2219ARL (NCI, University of Minnesota)	디프테리아 독소에 연결된 2 scFv	CD19, CD22	종양에 대한 단백질 독소의 표적화	임상 I 상	B 세포 백혈병 또는 림프종
XmAb5871 (Xencor)	BsAb	CD19, CD32b			
NI-1701 (NovImmune)	BsAb	CD47, CD19			

[0132]

명칭 (다른 명칭, 후원 단체)	BsAb 포맷	표적	제시된 작용 메커니즘	개발 단계	질환 (또는 건강한 지원자)
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, 미공개			
NA (Merus)	BsAb	CD3, 미공개			
둘리고투주맵 (MEHD7945A, Genentech, Roche)	DAF	EGFR, HER3	2 개 수용체의 봉쇄, ADCC	임상 I 및 II 상 임상 II 상	두경부암
LY3164530 (Eli Lilly)	미공개	EGFR, MET	2 개 수용체의 봉쇄	임상 I 상	진전된 또는 전이성 암
MM-111 (Merrimack Pharmaceuticals)	HSA 바디	HER2, HER3	2 개 수용체의 봉쇄	임상 II 상 임상 I 상	위 및 식도암 유방암
MM-141, (Merrimack Pharmaceuticals)	IgG-scFv	IGF-1R, HER3	2 개 수용체의 봉쇄	임상 I 상	진전된 고형 종양
RG7221 (RO5520985, Roche)	CrossMab	Ang2, VEGF A	2 개 전구혈관신생제의 봉쇄	임상 I 상	고형 종양
RG7716 (Roche)	CrossMab	Ang2, VEGF	2 개 전구혈관신생제의	임상 I 상	습성 AMD

[0133]

명칭 (다른 명칭, 후원 단체)	BsAb 포맷	표적	제시된 작용 메커니즘	개발 단계	질환 (또는 건강한 지원자)
		A	봉쇄		
OMP-305B83 (OncoMed)	BsAb	DLL4/VEGF			
TF2 (Immunomedics)	도크와 자물쇠 (Dock and lock)	CEA, HSG	PET 또는 방사선영상화를 위한 중앙 사전표적화	임상 II 상	대장, 유방 및 폐암
ABT-981 (AbbVie)	DVD-Ig	IL-1 α , IL-1 β	2 개 전염증성 사이토카인의 봉쇄	임상 II 상	골관절염
ABT-122 (AbbVie)	DVD-Ig	TNF, IL-17A	2 개 전염증성 사이토카인의 봉쇄	임상 II 상	류마티스 관절염
COVA322	IgG-피노머	TNF, IL17A	2 개 전염증성 사이토카인의 봉쇄	임상 I/II 상	관상형 건선
SAR156597 (Sanofi)	4 가 이중특이적 텐덤 IgG	IL-13, IL-4	2 개 전염증성 사이토카인의 봉쇄	임상 I 상	특발성 폐섬유증
GSK2434735 (GSK)	이중-표적화 도메인	IL-13, IL-4	2 개 전염증성 사이토카인의 봉쇄	임상 I 상	(건강한 지원자)
오조랄리주맵 (ATN103, Ablynx)	나노바디	TNF, HSA	전염증성 사이토카인의 봉쇄, HSA 에 결합하여 반감기를 증가시킴	임상 II 상	류마티스 관절염
ALX-0761 (Merck Serono, Ablynx)	나노바디	IL-17A/F, HSA	2 개 전염증성 사이토카인의 봉쇄, HSA 에 결합하여	임상 I 상	(건강한 지원자)

[0134]

명칭 (다른 명칭, 후원 단계)	BsAb 포맷	표적	제시된 작용 메커니즘	개발 단계	질환 (또는 건강한 지원자)
			반감기를 증가시킴		
ALX-0061 (AbbVie, Ablynx;	나노바디	IL-6R, HSA	전염증성 사이토카인의 봉쇄, HSA 에 결합하여 반감기를 증가시킴	임상 III 상	류마티스 관절염
ALX-0141 (Ablynx, Eddingpharm)	나노바디	RANKL, HSA	골 흡수의 봉쇄, HSA 에 결합하여 반감기를 증가시킴	임상 I 상	폐경후 골 손실
RG6013/ACE910 (Chugai, Roche)	ART-Ig	인자 IXa, 인자 X	혈장 응집	임상 II 상	혈우병

[0135]

[0136]

[1] 본원 발명은 생균들 또는 세포 생물학적 물질을 배양하기 위해 구성된 가변 직경 생물 반응기 용기로서, 액체 배지 및 생물학적 물질을 유지하도록 구성된 용기 섹션을 포함하고, 상기 용기는, 상기 용기 섹션의 베이스가 상기 용기의 상단보다 더 좁도록 설계를 가지고, 상기 용기는, 상기 액체 배지 및 생물학적 물질이 상기 용기 내에서 제 1 부피에서 제 2 부피로 증가될 수 있도록 되어 있는, 가변 직경 생물 반응기 용기를 제공할 수 있다.

[0137]

[2] 본원 발명은 포유류 세포 생산을 위해 구성된 가변 직경 생물 반응기 용기로서, 액체 배지 및 생물학적 물질을 유지하도록 구성된 용기 섹션을 포함하고, 상기 용기는, 상기 용기 섹션의 베이스가 상기 용기의 상단보다 더 좁도록 설계를 가지고, 상기 용기는, 상기 액체 배지 및 생물학적 물질이 상기 용기 내에서 제 1 부피에서 제 2 부피로 증가될 수 있도록 되어 있는, 가변 직경 생물 반응기 용기를 제공할 수 있다.

[0138]

[3] 본원 발명은 포유류 세포 생산을 위해 구성된 가변 직경 생물 반응기 용기로서, 액체 배지 및 생물학적 물질을 유지하도록 구성된 제 1 직경을 가지는 제 1 용기 섹션; 및 제 2 용기 섹션; 을 포함하고, 상기 제 1 용기 섹션은, 상기 제 1 용기 섹션의 베이스가 상기 제 1 용기 섹션의 상단보다 더 좁도록 원추형 설계를 가지고, 상기 제 2 용기 섹션의 바닥의 직경은 상기 제 2 용기 섹션의 상단의 직경과 동일하고, 상기 제 2 용기 섹션은, 상기 액체 배지 및 생물학적 물질이 상기 용기 내에서 제 1 부피에서 제 2 부피로 증가될 수 있도록 위치되어 있는, 가변 직경 생물 반응기 용기를 제공할 수 있다.

[0139]

[4] 본원 발명은 [3] 에 있어서, 상기 제 1 용기 섹션은 0.3 : 1 초과의 종횡비를 가지는, 가변 직경 생물 반응기 용기를 제공할 수 있다.

[0140]

[5] 본원 발명은 [3] 에 있어서, 상기 제 2 용기 섹션은 0.3 : 1 초과의 종횡비를 가지는, 가변 직경 생물 반응기 용기를 제공할 수 있다.

[0141]

[6] 본원 발명은 [3] 에 있어서, 상기 제 1 용기 섹션은, 접종물이 상기 생물 반응기에 직접 첨가될 수 있도록 구성되는, 가변 직경 생물 반응기 용기를 제공할 수 있다.

[0142]

[7] 본원 발명은 [3] 에 있어서, 상기 제 2 용기 섹션은 성장 스테이지 생물 반응기이도록 구성되는, 가변 직경 생물 반응기 용기를 제공할 수 있다.

[0143]

[8] 본원 발명은 [1] 에 있어서, 상기 가변 직경 생물 반응기의 용기들 중 적어도 하나는 생산 스테이지 생물 반응기이도록 구성되는, 가변 직경 생물 반응기 용기를 제공할 수 있다.

[0144]

[9] 본원 발명은 [1] 에 있어서, 적어도 하나의 교반기를 더 포함하는, 가변 직경 생물 반응기 용기를 제공할 수 있다.

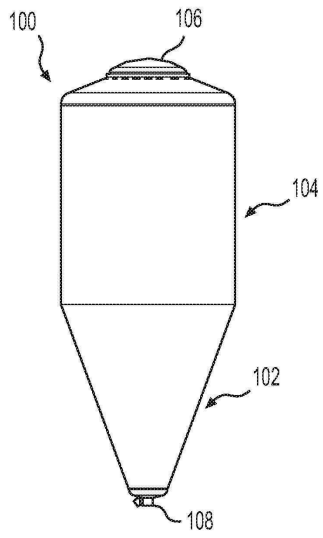
- [0145] [10] 본원 발명은 [1] 에 있어서, 교반기 샤프트, 교반기, 스피저, 프로브 포트, 충전 포트, 콘덴서, 벤트 필터, 폼 브레이커 플레이트, 샘플 포트, 레벨 프로브, 및 로드 셀 중 적어도 하나를 더 포함하는, 가변 직경 생물 반응기 용기를 제공할 수 있다.
- [0146] [11] 본원 발명은 [1] 에 있어서, 교반기를 더 포함하는, 가변 직경 생물 반응기 용기를 제공할 수 있다.
- [0147] [12] 본원 발명은 [11] 에 있어서, 상기 교반기는 3-D 프린터를 사용하여 생산되는, 가변 직경 생물 반응기 용기를 제공할 수 있다.
- [0148] [13] 본원 발명은 [1] 에 있어서, 2 개의 교반기들이 있는, 가변 직경 생물 반응기 용기를 제공할 수 있다.
- [0149] [14] 본원 발명은 [13] 에 있어서, 하나의 교반기는 하이드로포일 임펠러인, 가변 직경 생물 반응기 용기를 제공할 수 있다.
- [0150] [15] 본원 발명은 [2] 에 있어서, 상기 용기는 비원형인 단면 형상을 가지는, 가변 직경 생물 반응기 용기를 제공할 수 있다.
- [0151] [16] 본원 발명은 [2] 에 있어서, 상기 용기는 정사각형인 단면 형상을 가지는, 가변 직경 생물 반응기 용기를 제공할 수 있다.
- [0152] [17] 본원 발명은 [1] 에 있어서, 상기 가변 직경 생물 반응기 용기는 일회용 생물 반응기인, 가변 직경 생물 반응기 용기를 제공할 수 있다.
- [0153] [18] 본원 발명은 [1] 에 있어서, 상기 가변 직경 생물 반응기 용기는 마이크로캐리어 배양들을 위해 구성되는, 가변 직경 생물 반응기 용기를 제공할 수 있다.
- [0154] [19] 본원 발명은 [1] 에 있어서, 상기 가변 직경 생물 반응기 용기는 부착 배양들을 위해 구성되는, 가변 직경 생물 반응기 용기를 제공할 수 있다.
- [0155] [20] 본원 발명은 가변 직경 생물 반응기 시스템으로서, 용기의 직경이 용기의 높이를 따라 달라지도록 제 1 직경의 제 1 용기 섹션 및 제 2 직경의 제 2 용기 섹션을 가지는 생물 반응기 용기; 상기 생물 반응기 용기의 주어진 액체 높이에서 소정의 교반을 제공하도록 상기 생물 반응기 용기 내에 배치된 적어도 하나의 교반기; 및 상기 생물 반응기 용기를 제 1 부피에서 제 2 부피로 확대하도록 작동 가능한 제어 시스템을 포함하는, 가변 직경 생물 반응기 시스템을 제공할 수 있다.
- [0156] [21] 본원 발명은 [20] 에 있어서, 상기 제 1 용기 섹션은 0.3 : 1 초과의 종횡비를 가지는, 가변 직경 생물 반응기 시스템을 제공할 수 있다.
- [0157] [22] 본원 발명은 [20] 에 있어서, 상기 제 2 용기 섹션은 0.3 : 1 초과의 종횡비를 가지는, 가변 직경 생물 반응기 시스템을 제공할 수 있다.
- [0158] [23] 본원 발명은 [20] 에 있어서, 상기 용기의 제 1 직경은 초기 접종 스테이지 용기 섹션인, 가변 직경 생물 반응기 시스템을 제공할 수 있다.
- [0159] [24] 본원 발명은 [20] 에 있어서, 상기 용기의 제 2 직경은 성장 스테이지 용기 섹션인, 가변 직경 생물 반응기 시스템을 제공할 수 있다.
- [0160] [25] 본원 발명은 [20] 에 있어서, 스피저, 프로브 포트, 충전 포트, 콘덴서, 벤트 필터, 폼 브레이커 플레이트, 샘플 포트, 레벨 프로브, 및 로드 셀을 더 포함하는, 가변 직경 생물 반응기 시스템을 제공할 수 있다.
- [0161] [26] 본원 발명은 [20] 에 있어서, 상기 가변 직경 생물 반응기 용기는 포유류 세포 생산을 위해 구성되는, 가변 직경 생물 반응기 시스템을 제공할 수 있다.
- [0162] [27] 본원 발명은 [20] 에 있어서, 상기 제어 시스템은 상기 생물 반응기 용기를 배치식으로 확대하도록 구성되는, 가변 직경 생물 반응기 시스템을 제공할 수 있다.
- [0163] [28] 본원 발명은 [20] 에 있어서, 상기 가변 직경 생물 반응기 시스템이 일회용 생물 반응기 시스템이도록 제 1 직경 및 제 2 직경을 가지는 생물 반응기 용기 내에 배치되도록 구성된 디스포저블 백을 더 포함하는, 가변 직경 생물 반응기 시스템을 제공할 수 있다.
- [0164] [29] 본원 발명은 [20] 에 있어서, 상기 시스템은 마이크로캐리어 배양들을 위해 구성되는, 가변 직경 생물 반

응기 시스템을 제공할 수 있다.

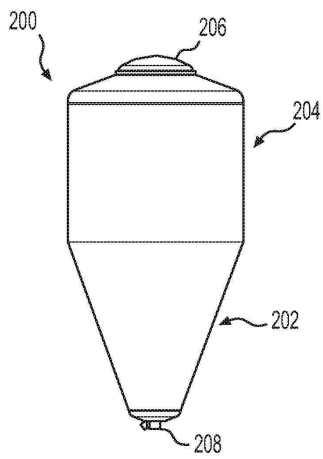
- [0165] [30] 본원 발명은 [20] 에 있어서, 상기 시스템은 부착 배양들을 위해 구성되는, 가변 직경 생물 반응기 시스템을 제공할 수 있다.
- [0166] [31] 본원 발명은 생산 반응기 및 시드 스테이지 트레인에서 감소된 양의 반응기들을 사용해 발효 생성물을 생산하는 방법으로서, 상기 방법은: 성장 배지 및 접종물로 제 1 부피에서 가변 직경 생물 반응기에 접종하는 단계; 상기 제 1 부피에서 접종 스테이지의 종료 후 상기 제 1 부피에서 제 2 부피로 가변 직경 생물 반응기 부피를 확대하도록 부가적 성장 배지를 상기 가변 직경 생물 반응기에 첨가하는 단계; 상기 제 2 부피에서 시드 스테이지의 종료 후 상기 제 2 부피에서 제 3 부피로 가변 직경 생물 반응기 부피를 확대하도록 부가적 성장 배지를 상기 가변 직경 생물 반응기에 첨가하는 단계를 포함하는, 발효 생성물을 생산하는 방법을 제공할 수 있다.
- [0167] [32] 본원 발명은 [31] 에 있어서, 상기 제 2 부피에서 성장 스테이지의 종료 후 가변 직경 생물 반응기 부피를 제 3 부피로 확대하도록 부가적 성장 배지를 상기 가변 직경 생물 반응기에 첨가하는 단계를 더 포함하는, 발효 생성물을 생산하는 방법을 제공할 수 있다.
- [0168] [33] 본원 발명은 [31] 에 있어서, 상기 가변 직경 생물 반응기가 시드 스테이지 트레인에서 최종 반응기이고 또한 생산 반응기이도록 상기 접종물은 초기 시드 반응기로부터 수득되는, 발효 생성물을 생산하는 방법을 제공할 수 있다.
- [0169] [34] 본원 발명은 [31] 에 있어서, 상기 접종물은 포유류 세포 배양물인, 발효 생성물을 생산하는 방법을 제공할 수 있다.
- [0170] [35] 본원 발명은 [31] 에 있어서, 상기 생물 반응기는 약 0.3 : 1 초과의 최소 종횡비를 가지는, 발효 생성물을 생산하는 방법을 제공할 수 있다.
- [0171] [36] 본원 발명은 바이오프로덕션 시설로서, 초기 접종물 성장 반응기, 및 상기 접종물 성장 반응기와 유체 연통하여 시드 스테이지 반응기 트레인이 되도록 구성된 가변 직경 생물 반응기를 포함하는, 바이오프로덕션 시설을 제공할 수 있다.
- [0172] [37] 본원 발명은 [36] 에 있어서, 상기 가변 직경 생물 반응기가 또한 생산 반응기이도록 구성되는, 바이오프로덕션 시설을 제공할 수 있다.
- [0173] [38] 본원 발명은 [36] 에 있어서, 복수의 가변 직경 생물 반응기들을 더 포함하는, 바이오프로덕션 시설을 제공할 수 있다.
- [0174] [39] 본원 발명은 [36] 에 있어서, 상기 가변 직경 생물 반응기는 하류 프로세싱 구성요소들과 유체 연통하는, 바이오프로덕션 시설을 제공할 수 있다.
- [0175] [40] 본원 발명은 [36] 에 있어서, 상기 가변 직경 생물 반응기는 제어기 시스템에 의해 제어되는, 바이오프로덕션 시설을 제공할 수 있다.
- [0176] 본 발명의 다양한 구현예의 기재는 설명을 위한 목적으로 제시되나, 완벽한 것이거나 개시된 구현예를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 많은 변형과 변화는 개시된 구현예의 범주 및 취지에서 벗어남이 없이 당업자에게 명백할 것이다. 본원에 사용된 전문 용어는 구현예의 원칙, 실제적 적용 또는 시장에서 발견된 기술에 비한 기술적 개선이 최적으로 설명되도록, 또는 당업자가 본원에 개시된 구현예를 이해할 수 있도록 선택되었다.

도면

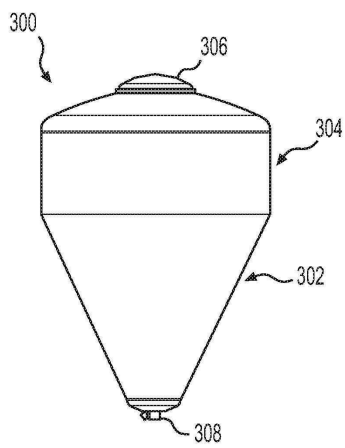
도면1



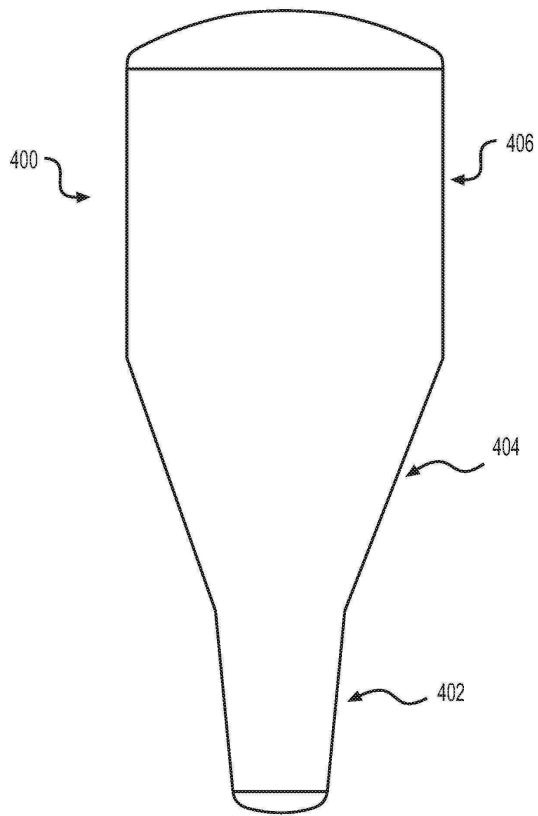
도면2



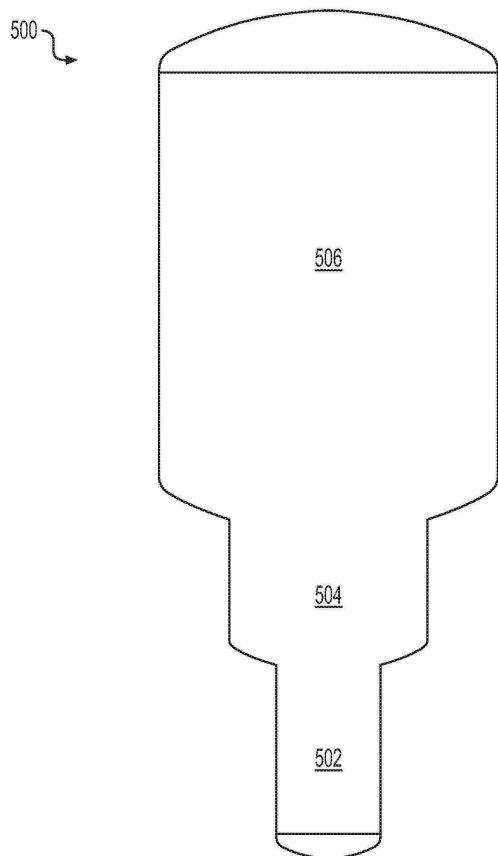
도면3



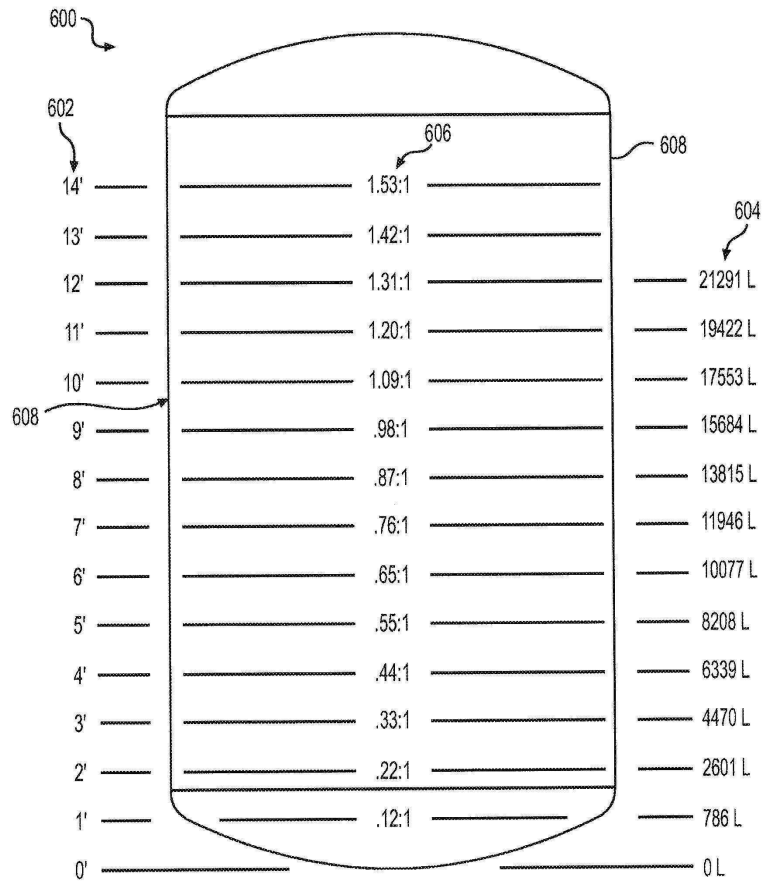
도면4



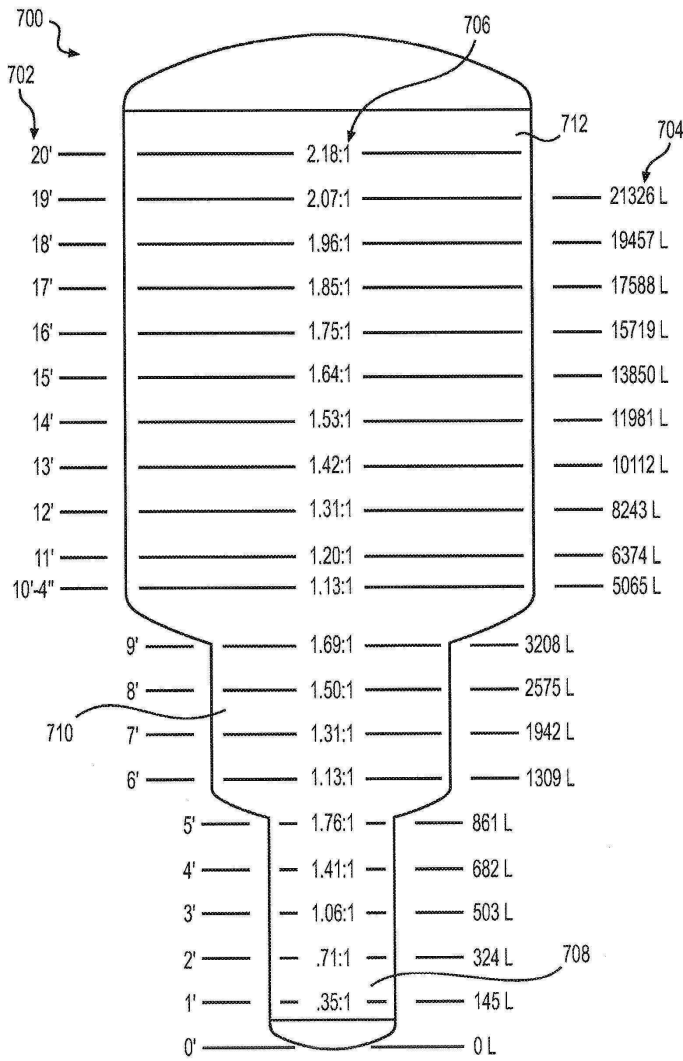
도면5



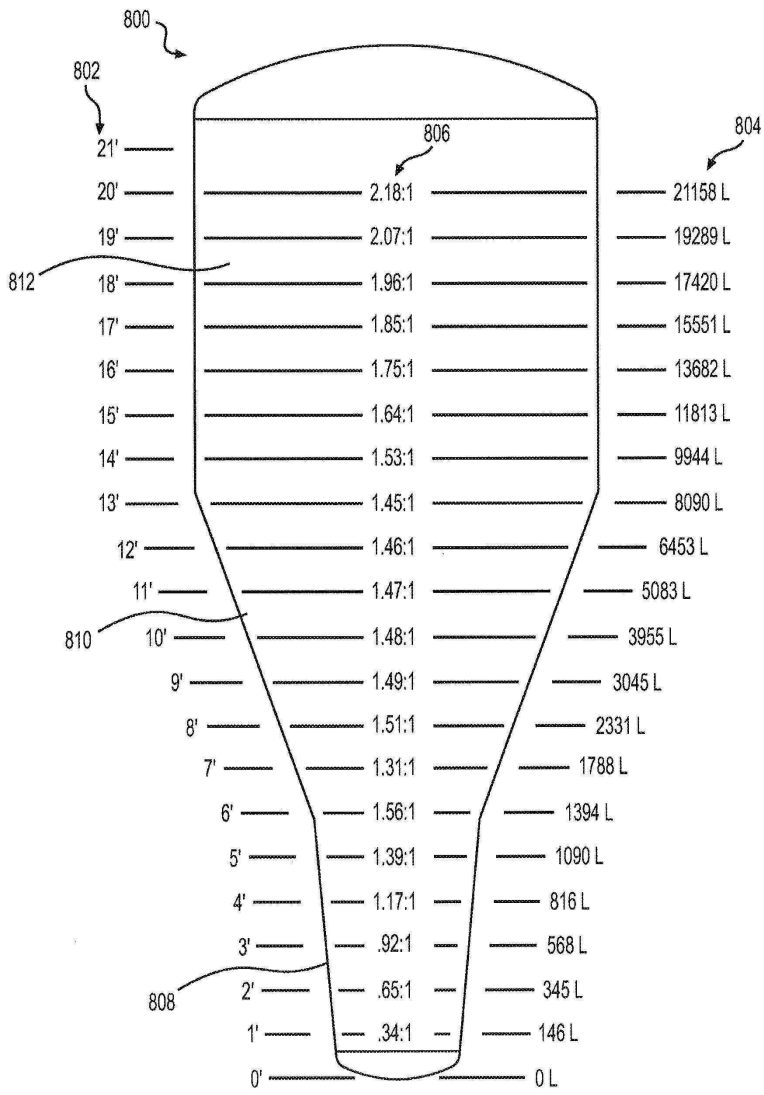
도면6



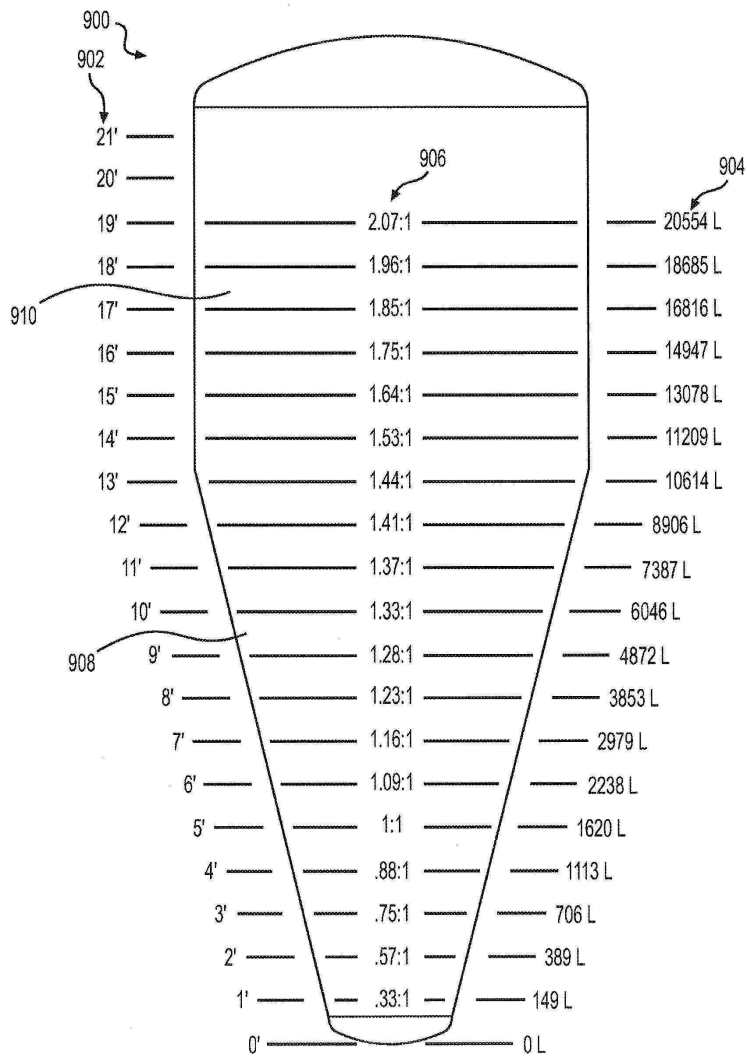
도면7



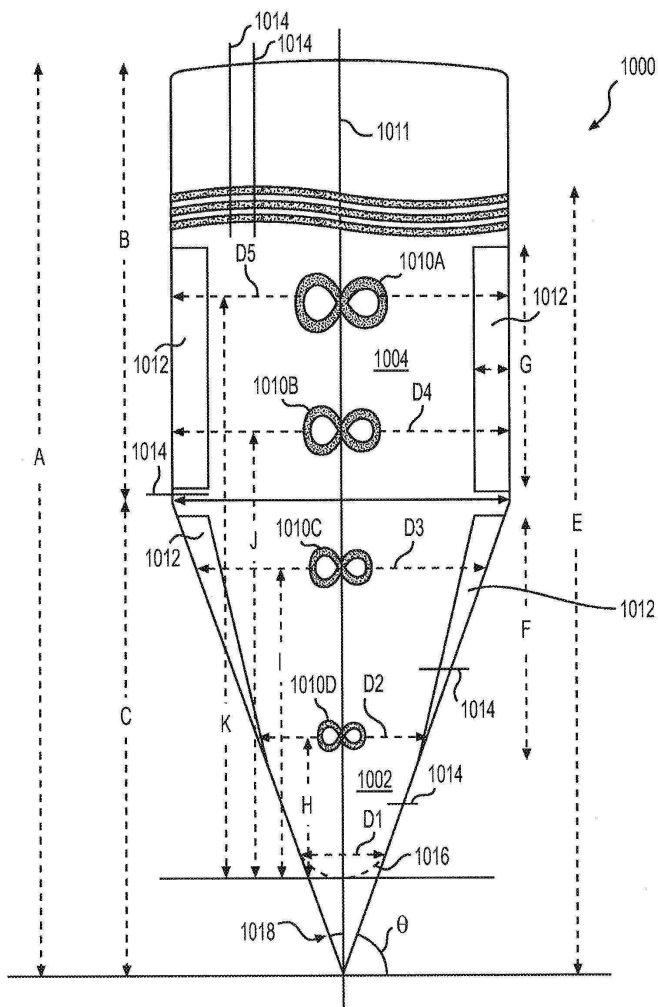
도면8



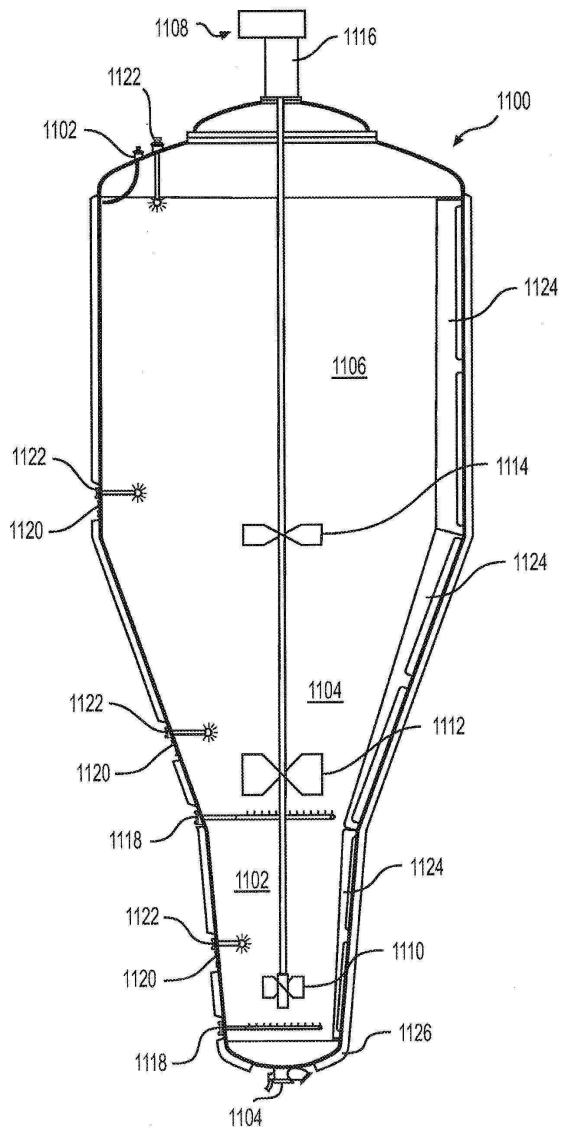
도면9



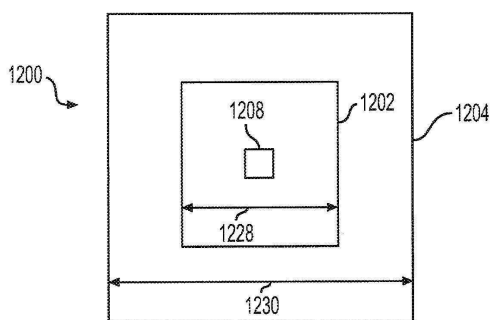
도면10



도면11



도면12



도면13

