

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4252450号
(P4252450)

(45) 発行日 平成21年4月8日(2009.4.8)

(24) 登録日 平成21年1月30日(2009.1.30)

(51) Int.Cl.	F 1
BO 1 D 29/01	(2006.01) B O 1 D 29/04 51 O A
BO 1 D 37/04	(2006.01) B O 1 D 29/04 51 O D
BO 1 D 63/08	(2006.01) B O 1 D 29/04 52 O Z
	B O 1 D 29/04 53 O A
	B O 1 D 37/04

請求項の数 6 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-518700 (P2003-518700)
(86) (22) 出願日	平成14年7月10日 (2002.7.10)
(65) 公表番号	特表2005-504622 (P2005-504622A)
(43) 公表日	平成17年2月17日 (2005.2.17)
(86) 國際出願番号	PCT/US2002/021817
(87) 國際公開番号	W02003/013705
(87) 國際公開日	平成15年2月20日 (2003.2.20)
審査請求日	平成17年6月29日 (2005.6.29)
(31) 優先権主張番号	09/923,560
(32) 優先日	平成13年8月7日 (2001.8.7)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	391008788 アボット・ラボラトリーズ A B B O T T L A B O R A T O R I E S アメリカ合衆国、イリノイ州 60064 、アボット・パーク、アボット・パーク・ ロード 1000、エーピー-6エー-1 377
(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄
(74) 代理人	100113332 弁理士 一入 章夫
(74) 代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(74) 代理人	100103920 弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】流体を濾過する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

溶解または懸濁している材料を中に含んでいる流体を所望の割合に分割するための方法であつて、

- (a) フィルタを備える少なくとも1つの濾過装置を準備するステップと、
- (b) 前記少なくとも1つの濾過装置に、前記流体を加えるステップと、
- (c) 前記流体が加えられた前記少なくとも1つの濾過装置を、大気圧に対して特定のレベルの圧力に耐えることが可能である圧力容器内に配置するステップと、
- (d) 前記フィルタの下流に前記圧力容器の残りの空気空間から密閉された捕捉容積が形成されるように前記少なくとも1つの濾過装置を密封し、これにより、前記捕捉容積の空気塊は閉じ込められて空気の出入が防止されるステップと、

(e) 前記フィルタの上流の前記圧力容器内の圧力を増加させるステップと、

(f) 前記流体が前記フィルタを通って前記捕捉容積の中に流れ込んで、前記捕捉容積内の前記フィルタ下流の圧力が前記フィルタ上流の圧力と実質上等しいレベルに到達することを可能にするのに十分な時間を経過させ、これにより、前記流体の所望の割合が前記

フィルタを通過するステップと、

(g) 前記少なくとも1つの濾過装置を密封解除するステップと、

(h) 前記圧力容器を排気するステップと

を含む方法。

【請求項 2】

10

20

前記フィルタが、多孔性の膜である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記流体内に溶解または懸濁している前記材料が、蛋白質を含む請求項 1 に記載の方法。

。

【請求項 4】

ステップ(e)での前記圧力が、前記捕捉容積内の初期圧力を超える請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記捕捉容積のサイズ、ステップ(e)での圧力のレベル、および前記捕捉容積の初期圧力が、前記フィルタの上流で保持される流体の割合を決定する請求項 4 に記載の方法。

10

【請求項 6】

前記圧力容器内の圧力が、ステップ(d)の前に低下される請求項 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、濾過装置を用いた流体の濾過に関する。より具体的には、本発明は、濾過装置内のフィルタを通過する流体の割合を制御するための方法および装置に関する。

【背景技術】

【0002】

流体を濾過するためのすべてのプロセスは、3つの構成要素、流体自体と、たとえば特定の間隙率を有する膜などのフィルタと、たとえばポンプ、重力、遠心力などの流体にフィルタを通過させるための手段とを含む。いくつかの場合、濾過される流体の全量が、フィルタを通過するようにされる。これらの場合、所望の製品は、フィルタを通過するようにされた流体であることになる。他の場合では、濾過プロセスの目的は、流体内に存在する物質を濃縮することである。これらの場合、所望の製品は、フィルタを通過するようにされなかった流体の部分であることになる。後者の場合、特定の物質濃度を有する製品を回収するために、保持された流体の量を制御することが望ましいかもしれない。たとえば、少量の水溶液内に溶解または懸濁している特定の蛋白質を、たとえば10対1の比などによって濃縮することが望ましいかもしれない。

20

【0003】

30

濃縮操作を実行するための従来の方法は、たとえば、M i l l i p o r e C o r p o r a t i o n から市販されているMicrocon (R) 遠心濾過装置などのフィルタカートリッジ内で、流体のサンプルを沈殿させることを含む。装荷されたフィルタカートリッジは、次に、実験室用遠心分離機内に配置され、高い1分あたりの回転数で回転される。遠心分離機内のフィルタカートリッジの方向は、遠心分離操作によって生成される「g」力が、フィルタを通って、フィルタの下流に配置された収集容器内へ流体を動かすようになる。濃縮率は、遠心分離操作の継続時間の関数であるように仮定され、所望の濃縮率を達成するために必要な時間は、熟練したオペレータによって算定されることになる。所望の濃縮率が10対1である場合、フィルタカートリッジのフィルタの上流に保持されている所望の量は、フィルタカートリッジ内に最初に装荷された量の1/10であることになる。算定された時間の終わりで、オペレータは、遠心分離機を停止させ、フィルタカートリッジのフィルタの上流に残存している流体の割合を測定する。フィルタの上流に残存している流体の割合が、近似的に正しいと判定された場合、プロセスは完了される。しかし、大部分の場合、フィルタカートリッジのフィルタの上流で保持される流体の量は、正確な量を超過している、または過少であることが見出される。フィルタの上流で保持される量が過少である場合、蛋白質を含む溶液内での蛋白質の濃度が高すぎることになり、修正は実用的でないことになる。フィルタの上流で保持される量が多すぎる場合、所望の濃縮率を提供するために継続時間がオペレータによって再び算定され、別の濃縮サイクルが行われる。この方法は、効果的であるが、労力を要し、不正確である。1回に濃縮されるサンプルの数が多い、たとえば数ダースなどの場合、方法は、研究室環境ではすぐに非

40

50

実用的になる。

【0004】

したがって、分離をより正確に制御することができるよう、遠心分離法以外の手段によって、溶液または懸濁液を所定の割合に分離するための方法を開発することが望ましい。また、いったん開始した後、オペレータを必要とせずにプロポーショニングプロセスを行うことができるよう、溶液または懸濁液を所定の割合に分離するための自動化された方法を開発することも望ましい。多数のプロポーショニングプロセスを同時に行うことができるような方法を開発することがさらに望ましい。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0005】

本発明は、濾過装置を用いて流体を所望の割合に分割するための装置および方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0006】

一態様では、本発明は、流体を所望の部分に分割するための方法であって、前記方法が

、
(a) フィルタを備える少なくとも1つの濾過装置を提供するステップと、
(b) 少なくとも1つの濾過装置に、溶解または懸濁している材料を中に含んでいる流体を加えるステップと、

20

(c) 流体が加えられた前記少なくとも1つの濾過装置を、大気圧に対して特定のレベルの圧力に耐えることが可能である圧力容器内に配置するステップと、

(d) 前記フィルタの下流に捕捉容積を形成するステップと、
(e) 前記フィルタの上流の前記圧力容器内の圧力を増加させるステップと、
(f) 前記捕捉容積内の前記フィルタ下流の圧力が、前記フィルタ上流の圧力と実質上等しくなることを可能にするのに十分な時間を経過させるステップと、

(g) 前記濾過装置を密封解除するステップと、
(h) 前記圧力容器を排気するステップと

を含む方法を提供する。

【0007】

30

任意選択で、圧力容器内の圧力は、ステップ(d)、捕捉容量を形成するステップの前に低下させることができる。前記濾過装置は、好ましくは、ハウジング内で、または圧力容器内に装着することができるそれと同等の要素内で支持された、特定の間隙率を有する膜または隔壁を備える。

【0008】

多種多様のタイプの流体を、本発明の方法によって濾過することができる。本発明の方法に特に従う、流体のタイプは、その中に溶解している蛋白質材料を含む溶液である。このタイプの流体では、溶媒は通常水性溶媒である。

【0009】

本方法の操作条件は、大きく変化させることができる。たとえば、ステップ(e)での圧力は、装置が耐えることができるいかなる圧力にも上昇させることができる。215 p s i a もの高い圧力が、本発明の方法では普通である。ステップ(d)の前にくる任意選択のステップでの圧力は、0 p s i a もの低いレベルに低下させることができる。圧力は、約100対1から約1対100までの範囲の割合に流体を分割することを可能にするよう制御することができる。捕捉容積のサイズは、たとえば、濾過装置の下流の容積内へプラグまたはインサートを挿入すること、または濾過装置の下流の容積からプラグまたはインサートを除去することなどの、様々な技術によって変化させることができる。

40

【0010】

別の態様では、本発明は、流体を部分に分割するための装置であって、

(a) 大気圧に対して特定のレベルの圧力に耐えることが可能である圧力容器と、

50

- (b) フィルタを有する少なくとも1つの濾過装置を支持するための手段と、
- (c) 前記少なくとも1つの濾過装置を密封するための手段であって、それによって捕捉容積を、前記圧力容器内に挿入された前記少なくとも1つの濾過装置の前記フィルタの下流に作成することができる手段と、
- (c) 前記圧力容器内で大気圧に対して負の圧力または正の圧力または負および正の圧力を提供するための手段と、
- (d) 前記圧力容器を排気するための手段と
を含む装置を提供する。

【0011】

密封するための手段(b)は、リング、ガスケットおよび同様のタイプのシールを含むが、それに限定されない。負の圧力を供給するための手段(c)は、真空ポンプを含むが、それに限定されない。正の圧力を供給するための手段(c)は、コンプレッサ、圧縮空気ライン、窒素シリンダを含むが、それに限定されない。圧力容器内の正または負の圧力を供給するための手段は、ソレノイドバルブ、空気圧バルブ、および類似のものをさらに含むが、それに限定されない。

10

【0012】

本発明の装置および方法は、流体を割合に分離する分野で多数の利益を提供する。これらの利益は、

- (a) プロポーショニング操作のより高い精度および再現性を提供すること、
- (b) プロポーショニング操作の制御を簡略化すること、すなわち、フィルタを、有害な影響なく無期限に装置内に残ることを可能にすること、
- (c) 多数のサンプルに同時にプロポーショニング操作を実施する能力を提供すること、
- (d) より少数の反復数によって、遠心分離操作に対するプロポーショニング操作の迅速性を増加させること、
- (e) 操作が開始した後のプロポーショニング操作の完全な自動化を可能にすること、
- (f) 圧力容器内の真空のレベルおよび圧力のレベルを単に調節することによって割合を変化させることの可能性を提供すること、および、
- (g) サンプルの装置への導入、および装置からサンプルの除去を簡略化することを含む。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

本明細書で使用するとき、「濾過装置」という表現は、フィルタを備える装置を意味する。「フィルタ」という用語は、溶解物質や懸濁物質などの構成物質を除去するために液体が通過する多孔性の物質を意味する。本発明での使用に適したフィルタの一例は、通常高分子材料製の、多孔性の膜である。フィルタは、フィルタ内の孔のサイズが溶質の通過を防止するのに十分小さい場合、液体から溶解物質を分離するために使用することができる。たとえば、蛋白質が水性溶媒内に溶解している時、フィルタ内の孔のサイズが蛋白質のサイズよりも小さい場合、フィルタを、蛋白質を溶媒から分離するために使用することができる。「流体」という用語は任意の液体を意味する。「捕捉容積」という表現は、プロポーショニング操作中、流体がその中へ流れ、プロポーショニング操作が完了した後、流れた流体がその中に残ることを可能にする密封された領域のことを称する。

30

【0014】

本発明の装置は、

- (a) 大気圧に対して特定のレベルの圧力に耐えることが可能である圧力容器、
- (b) フィルタを有する少なくとも1つの濾過装置を支持するための手段、
- (c) 前記少なくとも1つの濾過装置を密封するための、それによって捕捉容積を、圧力容器内に挿入された少なくとも1つの濾過装置のフィルタの下流に作成することができる手段と、
- (c) 前記圧力容器内で大気圧に対して負の圧力または正の圧力または負および正の圧

40

50

力を提供するための手段と、

(d) 前記圧力容器を排気するための手段と
を備える。

【0015】

図1を参照すると、装置10は、少なくとも1つの濾過装置14を収容することが可能な圧力容器12と、アクチュエータ16と、制御ユニット18と、制御ユニット18を圧力容器12と接続する少なくとも1つの空気圧ラインと、制御ユニット18をアクチュエータ16と接続する少なくとも1つの空気圧ラインとを備える。空気圧ライン19aは、圧力容器12を圧力容器12を取り囲む環境へ排気するためのラインである。空気圧ライン19bは、圧力容器12内の圧力を低下させるために真空源を圧力容器12と接続するためのラインである。空気圧ライン19cは、圧力容器12内の圧力を増加させるために圧縮空気または別の気体を圧力容器12内に導入するためのラインである。空気圧ライン19dは、アクチュエータ16を動作させるために圧縮空気または別の気体を供給するためのラインである。空気圧ライン20aもまた、制御ユニット18を真空源(図示せず)と接続し、空気圧ライン20bもまた、制御ユニット18を圧力源(図示せず)と接続する。制御ユニット18は、通常、空気圧ライン19a、19b、19c、19d、20aおよび20bを通る空気または気体の流れを調整するためのバルブを備える。制御ユニット18はまた、通常、上述のバルブの動作を制御するためのコンピュータを備える。圧力容器12およびアクチュエータ16を備えるアセンブリは、攪はん器21に装着されることも好ましい。攪はん器21の機能は、濾過装置14のフィルタを通る流体の流速を加速することである。

【0016】

図3Aおよび4Aを参照すると、圧力容器12は、チャンバ22およびカバー24を備える。圧力容器12は、本発明の方法の操作中に遭遇すると予想される圧力および真空に耐えるように設計されなければならない。本発明の方法の操作中に遭遇すると予想される圧力および真空は、(1)チャンバ22およびカバー24の壁厚および(2)チャンバ22およびカバー24の構造材料を決定する。壁厚および構造材料は、当業者によって容易に決定することができる。図3Aおよび4Aに示すように、圧力容器12のチャンバ22は円筒の形状であり、圧力容器12のカバー24は円筒の形状である。しかし、これらの構成要素の他の形状も適している。たとえば、圧力容器12を球形の形状に、チャンバ22を半球形に、カバー24を半球形にすることができる。カバー24は、たとえば、ボルト、タイロッド、ブリーチロッキングおよび類似のものなど、このような固定操作に適したいかなる手段によってもチャンバ22に固定することができる。

【0017】

圧力容器12のチャンバ22内に形成された通路26は、気体、たとえば圧縮空気、窒素の圧力容器12内外への通過を可能にする。圧力容器12の空気空間28内の圧力は、気体、好ましくは圧縮空気が、空気空間28に入ること、または出て行くことを可能にすることによって変化させることができる。シール30、たとえばOリングが、圧力容器12内の圧力または真空の適切なレベルの維持を確実にするためにチャンバ22とカバー24の間に設けられている。シール30の仕様は、当業者によって決定することができる。図3Aおよび4Aに示す実施形態では、チャンバ22は、底部壁面32および側部壁面34を有する。

【0018】

ここで図2を参照すると、濾過装置14は、プラスチック材料製の壁を好ましくは有するハウジング40を備える。ハウジング40は、好ましくは円筒形の形状である。ハウジングの上側部分は、プロポーショニング操作を行われる予定の流体を受けるためのチャンバ42を備える。チャンバ42のすぐ下に、フィルタ46を支持するための支持部44があり、このフィルタを、流体のプロポーショニング操作中、流体が通過する。濾過装置14は当業者によく知られている。濾過装置14の代表的な例は、マサチューセッツ州ベッドフォードのMillipore Corporationから市販されているMicro

o c o n (R) 遠心濾過装置である。

【 0 0 1 9 】

濾過装置ラック 5 0 は、圧力容器 1 2 のチャンバ 2 2 の底部壁面 3 2 の近くに配置することができる。図 5 に示す実施形態での濾過装置ラック 5 0 は、少なくとも 1 つの濾過装置 1 4、および 8 0 もの濾過装置を保持することが可能である。濾過装置は、濾過ラック 5 0 内に機械加工されたくぼみ 5 1 内に挿入することができる。本発明での使用に適した濾過装置の代表的な例が、図 2 に示されている。8 つの同一の濾過装置が、図 3 A および 4 A で濾過装置ラック 5 0 内に示されている。そのうちの 1 つを符号 1 4 によって示す。

【 0 0 2 0 】

濾過装置ラック 5 0 は、支持部 5 2 上に載っており、支持部 5 2 はさらに接続ロッド 5 4 に取り付けられている。接続ロッド 5 4 は、圧力容器 1 2 のチャンバ 2 2 の底部壁面 3 2 内の開口部 5 6 を通過している。接続ロッド 5 4 は、アクチュエータ 1 6 と接続されている。アクチュエータ 1 6 の目的は、支持部 5 2 および濾過装置ラック 5 0 を、圧力容器 1 2 の底部壁面 3 2 から小さな距離だけ上昇および下降させることである。アクチュエータ 1 6 は、装置 1 0 の操作中適切な時に、濾過装置ラック 5 0 を濾過装置締結アセンブリ 5 8 に対して上昇または下降させる。アクチュエータ 1 6 は、圧縮空気、油圧、ねじ、ラックピニオン、または当業者に知られているこの目的のための他のいかなる手段によっても駆動することができる。別のシール 6 0、たとえば O リングが、接続ロッド 5 4 と、圧力容器 1 2 のチャンバ 2 2 の底部壁面 3 2 内の開口部 5 6 との間の空間を密封するために使用されている。シール 6 0 の仕様は、当業者によって決定することができる。カバーブレート 6 2 が、圧力容器 1 2 のチャンバ 2 2 の底部壁面 3 2 内に機械加工されたくぼみ 6 4 内でシール 6 0 を捕捉する。

【 0 0 2 1 】

濾過装置締結アセンブリ 5 8 は、濾過装置ラック 5 0 の上方に配置されている。8 つの同一の濾過装置締結アセンブリが、図 3 A および 4 A に示されている。そのうちの 1 つを符号 5 8 によって示す。濾過装置締結アセンブリ 5 8 は、少なくとも 1 つの濾過装置締結部 6 6 を備える。8 つの同一の濾過装置締結部が、図 3 A および 4 A に示されている。そのうちの 1 つを符号 6 6 によって示す。濾過装置締結アセンブリ 5 8 は、濾過装置締結部を濾過装置 1 4 のほうへ偏倚させるための少なくとも 1 つの手段 6 8 をさらに備える。好みの偏倚手段は、ばねである。本発明での使用に適したばねの代表的な例は、Lee Spring Company から市販されている部品番号 L C - 0 3 5 D - 1 3 - S S を有するステンレス鋼ばねである。このばねは、約 5 ポンドの締結力を提供する。8 つの同一のばねが図 3 A および 4 A に示されている。そのうちの 1 つを符号 6 8 によって示す。濾過装置締結アセンブリ 5 8 は、上側プレート 7 0 、下側プレート 7 2 、および少なくとも 1 つのスペーサをさらに備える。2 つのスペーサ 7 4 および 7 6 が図 3 A および 4 A に示されている。濾過装置締結部 6 6 が、ばね 6 8 によって下向きに（濾過装置 1 4 のほうへ）偏倚され、下側プレート 7 2 内に形成された開口部 7 2 a と型合わせされた上側プレート 7 0 内に形成された開口部 7 0 a によってガイドされて（または方向付けられて）いる（図 3 B および 4 B 参照）。スペーサ 7 4 および 7 6 は、上側プレート 7 0 と下側プレート 7 2 の間の適切な間隔を維持する。濾過装置締結部 6 6 が、上側プレート 7 0 および下側プレート 7 2 に対して小さな上向きの変位をすることが可能であるように、十分な量の隙間が、濾過装置締結部 6 6 の上方に設けられている。図 3 A 、 3 B 、 4 A および 4 B に示す実施形態では、各濾過装置締結部 6 6 は、頭部 6 6 a および軸部 6 6 b を備える（図 3 B および 4 B 参照）。軸部 6 6 b のそれぞれは、上側プレート 7 0 内に形成された開口部 7 0 a 内および下側プレート 7 2 内に形成された開口部 7 2 a 内で、鉛直方向の運動が可能である。別のスペーサ 7 8 および 8 0 の組が、濾過装置締結アセンブリ 6 6 とカバー 2 4 の間の適切な間隔を提供する。濾過装置ラック 5 0 の中央に取り付けられたガイドポスト 8 2 が、上側プレート 7 0 内の開口部 8 4 および下側プレート 7 2 内の開口部 8 6 を通って嵌合される。ガイドポスト 8 2 は、濾過装置ラック 5 0 の運動を拘束し、それによって操作中濾過装置ラックが傾斜するのを防止する。

10

20

30

40

50

【0022】

濾過装置ラック 50 が上昇している時、濾過装置 14 は締結状態にあると言われる。この位置では、図 4 A および 4 B に示すように、濾過装置締結部 66 は、ばね 68 によって決定された力で濾過装置 14 を下向きに押圧する。この締結動作の目的は、濾過装置 14 内のフィルタの下流に捕捉容積 88 を作成することである。すなわち、濾過装置ラック 50 が締結されている時、捕捉容積 88 は、圧力容器 12 の残りの空気空間 28 から密閉的に密封される。逆に、濾過装置 14 内のフィルタの上流の空気空間 28 は、圧力容器 12 内の空気空間 28 と同じ圧力で維持される。この圧力平衡の維持は、濾過装置に面した各濾過装置締結部 66 の領域 92 内に形成された通路 90 によって達成することができる。密閉的な密封を維持するために、シール 94、たとえばエラストマーワッシャが、濾過装置 14 と濾過装置ラック 50 の間の空間を密封するために使用される。シール 94 の仕様は、当業者によって決定することができる。本発明での使用に適したシール 94 の代表的な例は、Apple Rubber Product 製である。このシール 94 は、0.375 インチの外直径と 0.25 インチの内直径を有する。シール 94 の厚さは、0.032 インチである。シールの材料は、40 デュロメータの硬度（ショア A 硬さ）を有するシリコーンエラストマーである。10

【0023】

濾過装置ラック 50 が締結状態がない時、捕捉容量 88 は、圧力容器 12 の残りの空気空間 28 から密封されない。この状態では、捕捉容量 88 内に存在する圧力レベルは、空気空間 28 の残りでの圧力レベルと同じであることになる。カラーレット 66c は、濾過装置ラック 50 が締結状態がない時、濾過装置締結部 66 が上側プレート 70 および下側プレート 72 から抜けるのを防止する。20

【0024】

操作

本発明の方法は、

- (a) フィルタを備える少なくとも 1 つの濾過装置を提供するステップと、
- (b) 少なくとも 1 つの濾過装置に、溶解または懸濁している材料を中に含んでいる流体を加えるステップと、
- (c) 流体が加えられた前記少なくとも 1 つの濾過装置を、大気圧に対して特定のレベルの圧力に耐えることが可能である圧力容器内に配置するステップと、30
- (d) 前記フィルタの下流に捕捉容積を形成するステップと、
- (e) 前記フィルタの上流の前記圧力容器内の圧力を増加させるステップと、
- (f) 前記捕捉容積内の前記フィルタ下流の圧力が、前記フィルタ上流の圧力と実質上等しくなることを可能にするのに十分な時間を経過させるステップと、
- (g) 前記濾過装置を密封解除するステップと、
- (h) 前記圧力容器を排気するステップとを含む。

【0025】

代替となる実施形態では、圧力容器内の圧力を、大気圧以下のレベルに低下させるステップを、ステップ (c) の次でステップ (d) の前に含むことができる。

【0026】

本発明の操作は、圧力容器 12 内の圧力のレベルが、濾過装置ラック 50 の位置に応じて様々な一連のステップを含む。言い換えれば、圧力容器 12 内の圧力のレベルは、濾過装置ラック 50 が締結状態にあるか否かに依存する。このシーケンスの各ステップのタイミング、ならびに圧力レベルは、制御ユニット 18 によって制御される。図 7 A、7 B、7 C、7 D、7 E および 7 F 参照。40

【0027】

本発明の方法および装置の操作の説明を簡略化するために、以下の条件の組を選択する。

プロポーショニングされる流体の初期容積 = 400 μ L

フィルタの上流で保持される流体の容積 = 30 μ L

50

圧力レベル = 115 p s i a
 真空レベル = 2 p s i a
 捕捉容積のサイズ = 376 μ L

【0028】

濾過装置は、Microcon (R) 遠心濾過装置 (Millipore Corporation、フィルタの上流側で 500 μ L 容量) である。ここで選択された条件の値は任意である。必要に応じて、他のレベルの圧力および真空を使用することができる。フィルタの上流で保持される流体の容積が 30 μ L であるため、370 μ L の初期容積の流体に濾過装置を通過するようにさせ、その後、流体が追加で流れることを防止することが望まれる。以下の計算で、本方法および装置の操作原理をさらに示す。

10

真空 = 2 p s i a

所望の通過流容積 (V_{f_t}) = 400 μ L - 30 μ L = 370 μ L

P_f = 平衡での捕捉容積内の最終圧力 = 115 p s i a

P_i = 真空が加えられた後の捕捉容積内の初期圧力 = 2 p s i a

V_i = 捕捉容積内の空気の初期圧力

V_f = 捕捉容積内の空気の最終圧力

V_r = 濾過装置内のフィルタの上流で保持された流体の容積

【0029】

捕捉容積内で捕捉された空気の等温圧縮を仮定すると、

$$(1) P_f / P_i = V_i / V_f \quad (2) P_f / P_i = V_i / (V_i - V_{f_t})$$

20

$$115 \text{ p s i a} / 2 \text{ p s i a} = V_i / (V_i - 370 \mu \text{L})$$

$$V_i = 376.5 \mu \text{L}$$

したがって、捕捉容積に対する所望の容積は、376.5 μ L である。

【0030】

本発明の方法および装置は、図 7A, 7B、7C、7D、7E および 7F に示すステップの順序を用いて流体のサンプルのこのプロポーショニングを達成することができる。この一連の図では、簡単にするために、濾過装置 14 および濾過装置締結アセンブリ 58 のうちのそれぞれ 3 つしか示されていない。ここで図 7A を参照すると、文字「F」で示されている各濾過装置 14 が、液体 (400 μ L) で満たされ、濾過装置ラック 50 内のシール 94 の最上部に配置される。圧力容器 12 のカバー 24 が好ましくはボルトを用いて、閉鎖および固定され、それによって、圧力容器 12 が圧力容器 12 の外側の環境に対して密封される。濾過装置ラック 50 は、締結力が濾過装置 14 に及ぼされないように非締結状態に設定される。フィルタ 46 の下流の内部容積を含めて、圧力容器 12 の全内部容積が 2 p s i a の圧力レベルまで低下されるように、真空源が圧力容器 12 の取入口 26 と接続される。圧力レベルを低下させるために使用される空気圧ラインは、空気圧ライン 19b である。フィルタを通る圧力差が存在しないため、このステップ中、濾過装置 14 のフィルタを通過するように強いられる流体はない。矢印および文字「V」は、真空が加えられていることを示す。

30

【0031】

図 7B を参照すると、真空がまだ加えられているが、濾過装置ラック 50 を締結状態に設定するために、濾過装置ラック 50 が、アクチュエータ 16 を用いて十分な距離だけ移動される。ここで下向きの力が濾過装置 14 に及ぼされる。アクチュエータ 16 を動かすために圧縮空気または気体を供給するために使用される空気圧ラインは、空気圧ライン 19d である。この下向きの力は、濾過装置 14 と濾過装置ラック 50 の間のシール 94 を圧縮し、それによって捕捉容積 88 を圧力容器 12 の内部の環境の残りの部分から密封する。この時点では、圧力容器 12 内、ならびに捕捉体積 88 内の圧力は、2 p s i a のレベルのままである。矢印および文字「D」は、下向きの力が加えられていることを示す。

40

【0032】

図 7C を参照すると、圧力容器 12 の取入口 26 は、真空源から離れるようにスイッチされ、圧縮空気源と接続される。十分な時間が経過した後、チャンバ内の絶対圧力は 11

50

5 p s i a に上昇するが、捕捉容積 8 8 内の圧力は 2 p s i a であり続け、その結果、フィルタ 4 6 を通る 1 1 3 p s i a の圧力差となる。圧力容器 1 2 内の圧力を上昇させるために圧縮空気を供給するために使用される空気圧ラインは、空気圧ライン 1 9 c である。この圧力差が、流体に正味の力を及ぼし、流体は、フィルタ 4 6 を通って捕捉容積 8 8 内へ流れ始める。矢印および文字「P」は、圧縮空気の圧力容器 1 2 内への導入によってもたらされた圧力の増加を示している。

【0033】

図 7 D を参照すると、初期時間、たとえば 1 5 分が経過した後、流体の一部が、フィルタ 4 6 を通って捕捉容積 8 8 内へ流れている。捕捉容積 8 8 が密封され、かつ、流体がこの捕捉容積 8 8 の一部分を占有しているため、最初に 2 p s i a の圧力であった捕捉された空気は圧縮され、その結果、捕捉容積 8 8 内は、たとえば約 3 0 p s i a の高い圧力になる。圧力差がフィルタ 4 6 をはさんでまだ存在しており、この圧力差が、流体をフィルタ 4 6 を通って捕捉容積 8 8 内へ動かし続けていることに留意されたい。

【0034】

図 7 E を参照すると、次の時間が経過した後、平衡状態に到達する。この時までに、流体の大部分は、フィルタ 4 6 を通って流れ、捕捉容積 8 8 内の圧力は、今は 1 1 5 p s i a であり、圧力容器 1 2 の空気空間 2 8 内の圧力と同じ圧力である。フィルタ 4 6 を通る正味の圧力は今はゼロであるため、すべての流体の流れは停止する。捕捉容積 8 8 のサイズが、プロセスの完了時にフィルタの上流で保持される流体の量を決定する。捕捉容積 8 8 のサイズが注意深く指定された場合、フィルタの上流に保持される流体の容積は、所望の量、この場合 3 0 μ L に近くなる。濾過プロセスの継続時間は、決定的ではない。システムが、平衡状態に達した後、濾過装置 1 4 を圧力容器 1 2 内で永久に保持することができ、流体のさらなる流れは起こらないことになる。濾過プロセスの終点は、捕捉容積 8 8 のサイズとプロセスで使用される圧力および真空のレベルのみによって決定される。

【0035】

図 7 F を参照すると、最終ステップで、濾過装置ラック 5 0 が非締結状態へ動かされ、圧力容器 1 2 内の気体（空気）が周囲へ排気される。気体を大気中へ排気するために使用される空気圧ラインは、空気圧ライン 1 9 a である。シール 9 4 に対する締結圧力が除去された時、フィルタの下流で捕捉された空気は、いまや害を与えることなく自由に逃げることができる。濾過装置 1 4 を締結解除することなく圧力容器 1 2 が排気された場合、フィルタ 4 6 は、フィルタの下流で捕捉された空気の力のため、破裂する。フィルタが破裂した場合、フィルタの上流で保持された流体は、フィルタの下流で収集された流体と自由に混合し、それによって、本方法の目的は破られる。矢印および略語「V e」は、排気ステップでの空気または気体の流れを示す。

【0036】

本発明の方法および装置が、フィルタを通る圧力差がないとき、流体流が終了しなければならないという原理を採用していることに留意されたい。圧力および真空のレベルおよび捕捉容積 8 8 のサイズを注意深く指定することによって、フィルタを通る圧力差がない、したがって流体の流れがそれ以上ない点を選択することができる。このようにして、流体のいかなる所望の部分も、フィルタの上流で保持することができる。

【0037】

本装置はまた、締結力を変化させることによってフィルタの上流で保持される流体の割合に対する適度な調節を行うための手段を提供する。シール 9 4 は、いくらか圧縮可能であり、締結力の増加が、シール 9 4 の圧縮を増加させ、捕捉容積 8 8 のサイズを減少させる。この締結力の増加は、たとえば、より高い圧縮力を提供する、より強いばねを使用することによってもたらすことができる。所定のレベルの圧力に対して、捕捉容積 8 8 のサイズの減少は、フィルタを通って流れることができる流体の容積、 V_{f_t} の減少、および、したがってフィルタの上流で保持される流体の容積、 V_r の増加をもたらす。逆に、所定のレベルの圧力に対して、締結力の減少は、捕捉容積 8 8 のサイズを増加させる影響を有する。捕捉容積のサイズの増加は、フィルタを通って流れることができる流体の容積、

10

20

30

40

50

V_{f_t} の増加、および、したがってフィルタの上流で保持される流体の容積、 V_r の減少をもたらす。したがって、締結力を注意深く操作することによって、システムに精密な調節を行うことができる。

【0038】

前に述べたように、本発明の方法および装置に帰する主な利益のうちのいくつかは、

(a) プロポーショニング操作のより高い精度および再現性、

(b) プロポーショニング操作の簡略化された制御、

(c) 多数のサンプルに同時にプロポーショニング操作を実施する能力、

(d) より少数の反復数による、遠心分離操作に対するプロポーショニング操作の迅速性の増加、

10

(e) 操作が開始した後のプロポーショニング操作の完全な自動化、

(f) 圧力容器内の真空のレベルおよび圧力のレベルを単に調節することによって割合を変化させることの可能性、および、

(g) サンプルの装置への導入、および装置からサンプルの除去の簡略化を含む。

【0039】

本発明の様々な修正形態および代替形態は、本発明の範囲および精神を逸脱することなく当業者に明らかになるであろう。また、本発明は、本明細書で説明した例示的な実施形態に過度に限定されないことを理解されたい。

【図面の簡単な説明】

【0040】

20

【図1】本発明の方法を実行するためのシステムを示す概略図である。

【図2】本発明の方法および装置での使用に適したカートリッジタイプのフィルタ装置の側部立面断面図である。

【図3A】本発明の装置の側部立面断面図であり、濾過装置が非締結状態にある時の圧力容器内部の形状を示す図である。

【図3B】図3Aに示した図の囲み部分の拡大図である。

【図4A】本発明の装置の側部立面断面図であり、濾過装置が締結状態にある時の圧力容器内部の形状を示す図である。

【図4B】図4Aに示した図の囲み部分の拡大図である。

【図5】本発明の方法および装置での使用に適した濾過装置ラックの平面図である。

30

【図6】図5に示した濾過装置ラックの側部立面断面図である。

【図7A】本発明の方法で採用したステップを示す図である。

【図7B】本発明の方法で採用したステップを示す図である。

【図7C】本発明の方法で採用したステップを示す図である。

【図7D】本発明の方法で採用したステップを示す図である。

【図7E】本発明の方法で採用したステップを示す図である。

【図7F】本発明の方法で採用したステップを示す図である。

【図1】

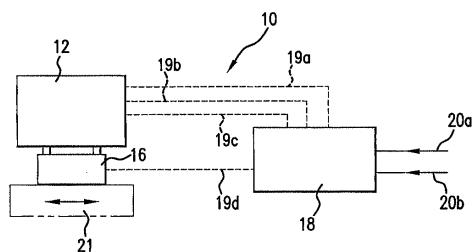


FIG.1

【図2】

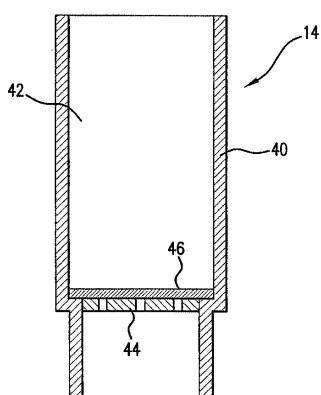
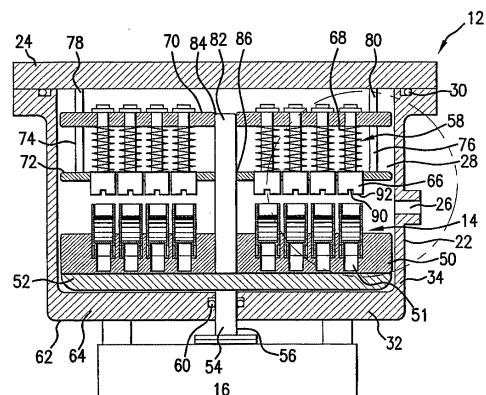


FIG.2

【図3A】



【図 4 B】

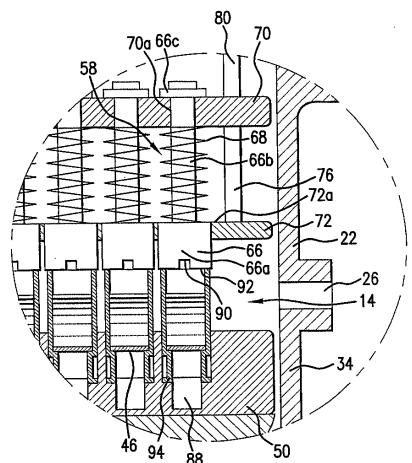


FIG.4B

【図 5】

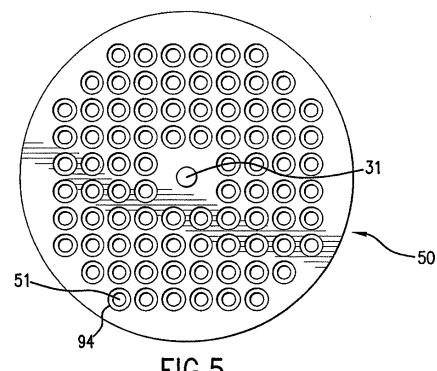


FIG.5

【図 6】

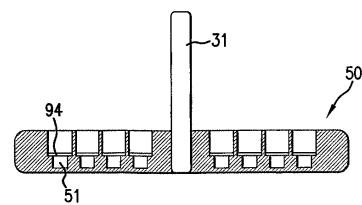


FIG.6

【図 7 A】

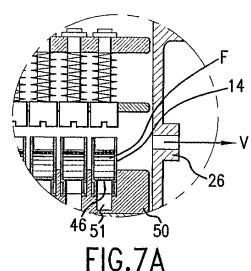


FIG.7A

【図 7 C】

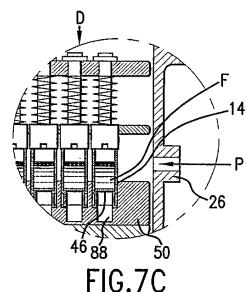


FIG.7C

【図 7 B】

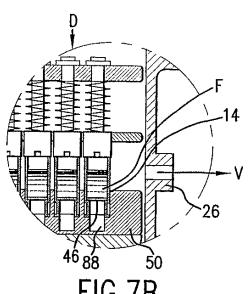


FIG.7B

【図 7 D】

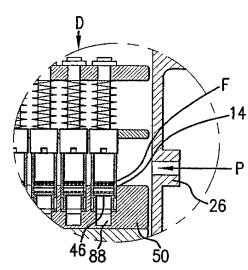


FIG.7D

【図 7 E】

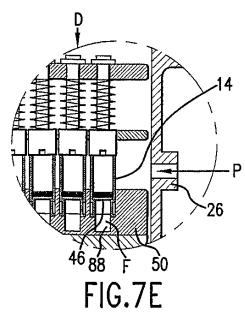


FIG.7E

【図 7 F】

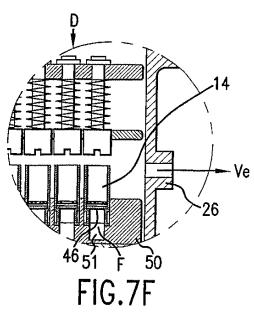


FIG.7F

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
B 0 1 D 63/08

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 オルソン, ジエフリイ・エイ

アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバティビル、マラディ・パークウェイ・619

審査官 澤田 浩平

(56)参考文献 欧州特許出願公開第00718618 (EP, A1)

国際公開第98/026859 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

B01D29/00-29/96,

B01D35/00-35/30,

B01D37/00-37/08