

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4358507号
(P4358507)

(45) 発行日 平成21年11月4日 (2009. 11. 4)

(24) 登録日 平成21年8月14日 (2009. 8. 14)

(51) Int. Cl.

F I

B O 1 D 63/14 (2006. 01)

B O 1 D 63/14

B O 1 D 63/08 (2006. 01)

B O 1 D 63/08

請求項の数 16 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2002-545808 (P2002-545808)	(73) 特許権者	390019585
(86) (22) 出願日	平成13年12月3日 (2001. 12. 3)		ミリポア・コーポレーション
(65) 公表番号	特表2004-514551 (P2004-514551A)		MILLIPORE CORPORATION
(43) 公表日	平成16年5月20日 (2004. 5. 20)		アメリカ合衆国01821マサチューセツ
(86) 国際出願番号	PCT/US2001/047425		州ビレリカ、コンコード・ロード290
(87) 国際公開番号	W02002/043841	(74) 代理人	100062007
(87) 国際公開日	平成14年6月6日 (2002. 6. 6)		弁理士 川口 義雄
審査請求日	平成15年5月29日 (2003. 5. 29)	(74) 代理人	100114188
審査番号	不服2005-15157 (P2005-15157/J1)		弁理士 小野 誠
審査請求日	平成17年8月8日 (2005. 8. 8)	(74) 代理人	100103920
(31) 優先権主張番号	60/250, 436		弁理士 大崎 勝真
(32) 優先日	平成12年12月1日 (2000. 12. 1)	(74) 代理人	100124855
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多機能バリアフィルターを備えた化学プロセスシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

プロセスメンブランの完全性試験のためのメンブラン式濾過システムであって、

(a) 流体プロセスの流れを画定する管および容器からなるネットワークであって、前記ネットワークが、(i) 流体を前記流体プロセスの流れの中に導入するための少なくとも1つの入口ポートと、(i i) 気体および液体の導入のための入力手段と、(i i i) 前記流体プロセスの流れの外へ流体を排出するための少なくとも1つの流体排出ポートと、(i v) 少なくとも1つの排出ポートを選択的に閉鎖する手段を有する、ネットワークと、

(b) 生成物回収容器であって、少なくとも1つの流体排出ポートが該生成物回収容器に接続された、生成物回収容器と、

(c) 前記ネットワーク内の容器に内蔵され、前記生成物回収容器の上流で前記流体プロセスの流れの中に配置されたプロセスメンブランであって、前記メンブランが、そのメンブランを通過する液体を濾過することができる、プロセスメンブランと、

(d) プロセスメンブランと前記生成物回収容器との間に取り付けられたバリアフィルターであって、(i) 親水性領域および疎水性領域の帯を交互に有するブリーツメンブランか、(i i) いくつかの独立したフィルターメンブランが接触することなく積み重ねられたスタックであって、前記フィルターメンブランのそれぞれが、親水性かまたは疎水性のいずれかであり、親水性メンブランが、疎水性メンブランの間に間隔をおいて挿入された、スタックの一方を容器内に備えた、バリアフィルターと、を備えた、メンブラン式濾

10

20

過システム。

【請求項 2】

バリアフィルターの容器が、実質的に円筒形の管であり、前記メンブランが、円形であり、前記親水性メンブランおよび疎水性メンブランが、前記スタック内に規則的に交互に配列された、請求項 1 に記載のメンブラン式濾過システム。

【請求項 3】

前記帯が、前記単一ブリーツメンブランのブリーツに実質的に直角に配置された、請求項 1 に記載のメンブラン式濾過システム。

【請求項 4】

前記帯が、前記単一ブリーツメンブランのブリーツに実質的に平行に配置された、請求項 1 に記載のメンブラン式濾過システム。

10

【請求項 5】

液体原料から液体生成物を製造するための化学プロセスシステムであって、前記製造は、前記液体原料をメンブランによって濾過することを必要とし、前記化学プロセスシステムが、

(a) 流体プロセスの流れを画定する管および容器からなるネットワークであって、前記ネットワークが、前記液体原料を前記流体プロセスの流れの中に導入するための手段と、前記流体プロセスの流れの外へ流体を排出するためのポートを有する、ネットワークと

(b) 前記ネットワーク内の容器に内蔵され、前記流体プロセスの流れの中に配置されたプロセスメンブランであって、前記液体原料がそのメンブランを通過するとき、前記メンブランが前記液体原料を濾過することができる、プロセスメンブランと、

20

(c) 前記液体生成物を回収するための生成物回収容器であって、前記生成物回収容器が、前記流体排出ポートの中の第 1 のポートに取り付けられた、生成物回収容器と、

(d) 前記流体排出ポートの中の第 2 のポートに取り付けられたバリアフィルターであって、前記第 2 の流体排出ポートが、前記プロセスメンブランの下流に配置され、かつ、前記生成物回収容器の上流に配置され、前記バリアフィルターが、疎水性領域と親水性領域との混在を単独でかまたは集合的に有する 1 つまたは複数のバリアフィルターメンブランを容器内に備えた、バリアフィルターと、を備えた、化学プロセスシステム。

【請求項 6】

30

前記バリアフィルターが、いくつかの独立したフィルターメンブランが接触することなく積み重ねられたスタックを備え、前記フィルターメンブランのそれぞれが、親水性かまたは疎水性のいずれかであり、親水性メンブランが、疎水性メンブランの間に間隔をおいて挿入された、請求項 5 に記載の化学プロセスシステム。

【請求項 7】

バリアフィルターの容器が、実質的に円筒形の管であり、前記メンブランが、円形であり、前記親水性メンブランおよび疎水性メンブランが、前記スタック内に規則的に交互に配列された、請求項 6 に記載の化学プロセスシステム。

【請求項 8】

前記親水性領域および疎水性領域の帯を交互に有する単一ブリーツメンブランが、前記容器内に提供された、請求項 5 に記載の化学プロセスシステム。

40

【請求項 9】

前記帯が、前記単一ブリーツメンブランのブリーツに実質的に直角に配置された、請求項 8 に記載の化学プロセスシステム。

【請求項 10】

前記帯が、前記単一ブリーツメンブランのブリーツに実質的に平行に配置された、請求項 8 に記載の化学プロセスシステム。

【請求項 11】

液体原料から液体生成物を製造するための化学プロセスシステムであって、前記製造は、前記液体原料をメンブランによって濾過することを必要とし、前記化学プロセスシステ

50

ムが、

(a) 流体プロセスの流れを画定する管および容器からなるネットワークであって、前記ネットワークが、前記液体原料を前記流体プロセスの流れの中に導入するための手段をと、前記流体プロセスの流れの外へ流体を排出するための複数のポートを有する、ネットワークと、

(b) 前記ネットワーク内のそれぞれの容器に内蔵され、前記流体プロセスの流れの中に配置された2つのプロセスメンブランであって、前記液体原料がそのメンブランを通過するとき、前記メンブランが前記液体原料を濾過することができる、2つプロセスメンブランと、

(c) 前記流体排出ポートの中の1つに取り付けられたバリアフィルターであって、疎水性領域と親水性領域との混在を単独でかまたは集散的に有する1つまたは複数のバリアフィルターメンブランを容器内に備えた、バリアフィルターと、を備え、

前記2つのプロセスメンブランは、該2つのプロセスメンブランのうち第2のメンブランが、該2つのプロセスメンブランのうちの第1のメンブランに対して冗長となるように、前記流体プロセスの流れの中に直列に配置され、前記バリアフィルターが取り付けられた流体排出ポートは、前記プロセスメンブランの第1および第2のメンブランの両方の下流に配置されている、化学プロセスシステム。

【請求項12】

前記バリアフィルターが、いくつかの独立したフィルターメンブランが接触することなく積み重ねられたスタックを備え、前記フィルターメンブランのそれぞれが、親水性かまたは疎水性のいずれかであり、親水性メンブランが、疎水性メンブランの間に間隔を置いて挿入された、請求項11に記載の化学プロセスシステム。

【請求項13】

バリアフィルターの容器が、実質的に円筒形の管であり、前記メンブランが、円形であり、前記親水性メンブランおよび疎水性メンブランが、前記スタック内に規則的に交互に配列された、請求項12に記載の化学プロセスシステム。

【請求項14】

前記親水性領域および疎水性領域の帯を交互に有する単一ブリーツメンブランが、前記容器内に提供された、請求項11に記載の化学プロセスシステム。

【請求項15】

前記帯が、前記単一ブリーツメンブランのブリーツに実質的に直角に配置された、請求項14に記載の化学プロセスシステム。

【請求項16】

前記帯が、前記単一ブリーツメンブランのブリーツに実質的に平行に配置された、請求項14に記載の化学プロセスシステム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願の参照)

本出願は、2001年12月1日に出願された米国特許仮出願第60/250,436号に基づいて優先権を主張するものである。

【0002】

(技術分野)

本発明は、一般的には、バリアフィルターユニットに関し、より詳細には、局所的に定義された気体透過度および液体透過度を有する無菌バリアフィルターユニットに関する。

【0003】

(背景技術)

薬剤の製造中、例えば、プロセスの無菌状態を保証および維持することは、重要なことである。湿式プロセスの場合、しばしば、滅菌プロセスフィルターユニット(メンブラン材料を含む)が、プロセスシステム内に配置され、最後には回収容器に送られる流出液を濾過する。しばしば、蒸気が、生成物およびプロセス機器の両方を滅菌するために使用され

10

20

30

40

50

る。しかしながら、蒸気は、プロセスフィルターユニットのメンブラン部材を傷めることがあり、システムを無菌状態にするのを危うくする。したがって、プロセスフィルターが、機能することを保証するために、プロセスフィルターの完全性試験が、必要となる。

【 0 0 0 4 】

完全性試験は、通常は水である液体をプロセスフィルターに流してその中にあるメンブラン材料を湿らせることを意味する。プロセスメンブラン材料を湿らせてしまうと、システムから水を除去しなければならない。これは、典型的には、排水弁を必要とし、その排水弁を介して、湿った第1のフィルターからの水が、除去される。典型的な従来のシステムにおいては、この弁は、何らかの微生物バリヤによって保護されておらず、そのために、現時点では無菌であるシステムを汚染する可能性のある箇所である。排水のために弁を開けたとき、その弁を介して、空気伝搬微生物が、システムに入り込むことがある。

10

【 0 0 0 5 】

完全性試験の第2の段階は、通常は空気かまたは窒素である気体によってシステムを加圧することである。しかしながら、この場合もまた、終了時に気体を排気しなければならない。

【 0 0 0 6 】

完全性試験において水および空気を使用し、その後に、それらをフィルターから除去することは、従来のメンブラン式流体プロセスシステムにおいては問題がある。そのシステムで使用されるプロセスフィルターは、典型的には、疎水性かまたは親水性のプロセスメンブラン材料を使用し、そのために、相性のよい限られた範囲の適合する排出ベントフィルターの種類の中からベントフィルターを資源集約的に確認し、選択し、取り付けることを強いると考えられる。フィルターのオフライン試験は、この問題の1つの解決法であるが、それは、非効率的であり、コストがかかり、かつ、あらかじめ滅菌されたシステムの無菌完全性を保証しない。

20

【 0 0 0 7 】

したがって、完全性試験に親水性および疎水性の媒体の両方を使用することができ、不要な気体または液体をシステムから除去することができ、かつ、微生物汚染からシステムを保護する滅菌バリヤを維持するフィルターを提供することが望ましい。

【 0 0 0 8 】

(概要)

30

上述した要求に応じて、本発明は、疎水性領域、および、親水性領域、または、それらの領域が混在した領域を単独でかまたは集合的に有する1つまたは複数のフィルターメンブランを共通容器内に備えたフィルターを提供し、共通容器は、流体入口、流体出口、および、それらの流体入口と流体出口との間に存在する流体経路を有し、すべてのフィルターメンブランは、流体経路内に配置される。いくつかの実施形態が、考えられる。例えば、フィルターは、折り畳まれ、巻かれ、あるいは、積み重ねられた疎水性メンブラン材料および親水性メンブラン材料を備えたいわゆる「プロセス規模カートリッジ」または「カプセルフィルター装置」として構成されてもよい。単一フィルターユニット内において親水性メンブラン材料および疎水性メンブラン材料を使用することによって、気体および液体を良好に濾過する機能の釣り合いのとれた組み合わせを効率的に実現することができる。

40

【 0 0 0 9 】

本発明によるフィルターユニットは、いくつかの用途に使用することができ、それらの中でもとりわけ、液体原料（例えば、抗体培養促進原料）から液体生成物（例えば、医薬品用抗体）を製造するためのメンブラン式プロセス（例えば、濾過、分離、精製、など）においてバリヤフィルターとして使用することは、発明性のあることである。そのような化学プロセスにおいては、管および容器からなるネットワークが組み立てられて所望の流体プロセスの流れを画定し、液体原料が流れの一端において導入され、流れの他端において液体生成物として取り出される。1つまたは複数のプロセスメンブランが、流体プロセスの流れの中に配置される。バリヤフィルターが、プロセスメンブランと、液体生成物が回収される流体プロセスの流れの端部との間に取り付けられる。例えば、プロセスメンブラ

50

ンを洗浄および／または完全性試験する場合、この位置において、バリヤフィルターは、システムを流れる流体を、それは気体および液体の両方であるが、無菌排出するのに使用することができる。

【 0 0 1 0 】

本発明によるバリヤフィルターの使用は、いくつかの利点をもたらすことができる。例えば、「所定位置における蒸気滅菌」をした後、不都合にもシステムの滅菌状態を危うくすることなく、無菌プロセス機器を乾燥させることができる。また、バリヤフィルターの親水性／疎水性を組み合わせることによって、「所定位置における蒸気滅菌」処理の後、生成物が残留凝縮液で希釈されるのを抑制する。また、水によって化学プロセスシステムを効率的にかつ無菌状態で事前にフラッシングすることができる。また、抽出物を除去するために、また、完全性試験のために事前に湿らすために、比較的に大量の液体を使用することができる。イソプロピルアルコール／水の 70 / 30 の混合物によって一実施形態によるフィルターに完全性試験を実施してもよい。

10

【 0 0 1 1 】

上述した観点から、本発明の主たる目的は、流体である液体および流体である気体の両方を効率的に濾過することのできるフィルターユニットを実現することである。

【 0 0 1 2 】

本発明のもう 1 つの目的は、疎水性領域、および、親水性領域、または、それらの領域が混在した領域を単独でかまたは集合的に有する 1 つまたは複数のフィルターメンブランを共通容器内に備えたフィルターユニットを提供することである。

20

【 0 0 1 3 】

本発明のさらなる目的は、システム内で使用されるプロセスメンブランの完全性を試験する際にメンブラン式化学プロセスシステムに導入された流体である液体および流体である気体を無菌状態で排出するための手段を提供することである。

【 0 0 1 4 】

本発明の特徴および目的をより詳細に理解するために、添付の図面とともに以下の説明を参照されたい。

【 0 0 1 5 】

図 1 から図 9 のそれぞれは、概略的な図を示す。図示される構成要素の相対的な位置、形状、および、寸法は、ここでの説明および表現を容易にするために誇張されているものもある。

30

【 0 0 1 6 】

(詳細な説明)

本発明は、親水性メンブラン領域および疎水性メンブラン領域の組み合わせを有するフィルターユニットに関し、また、前記フィルターユニットが取り付けられた化学プロセスシステムに関する。本発明によるフィルターユニットは、無菌製薬／化学プロセスにおける流体排出点に滅菌バリヤを提供するように構成され、液体および／または気体を取り出すのを可能にし、さらに、滅菌状態を維持し、その滅菌状態下において、プロセスが、実施される。メンブラン式化学プロセス（例えば、生成物の精製プロセス、濃縮プロセス、および、分離プロセス）においては、例えば、無菌プロセス機器を乾燥および冷却するために、また、使用する前にメンブランフィルターに完全性試験を行うために、蒸気滅菌中およびその蒸気滅菌後に、流体を取り出すことが、多くの場合、実施される。

40

【 0 0 1 7 】

フィルターの構造的な配置に関して、本発明によるフィルターは、疎水性領域、および、親水性領域、または、それらの領域が混在した領域を単独でかまたは集合的に有する 1 つまたは複数のフィルターメンブランを共通容器（例えば、フィルターハウジング、フィルターケーシング、または、それらに類似するもの）内に備える。共通容器は、流体入口、流体出口、および、それらの間に存在する流体経路を備える。ハウジング内に収容されたフィルターメンブランのすべては、前記流体経路内に配置される。

【 0 0 1 8 】

50

本発明によるフィルターの共通容器は、以下で詳細に説明される生成物の実施形態から明らかのように、様々な形態および寸法で構成されてもよく、また、様々な材料を使用してもよい。一般的な形態には、限定はされないが、箱型カセット、ディスク、および、細長いかまたはずんぐりとしたシリンダーが含まれる。そのような形態は、この分野において良く知られている。例えば、1999年11月9日にS.プロウルら(S. Proulx et al.)に発行された米国特許第5,980,759号の明細書、1991年4月9日にR. B. クーパー(R. B. Cooper)に発行された米国特許第5,006,235号の明細書、2000年11月28日にR. E. バヤーレインら(R. E. Bayerlein et al.)に発行された米国特許第6,153,098号の明細書、および、2000年9月26日にK. ロバーツら(K. A. Roberts et al.)に発行された米国特許第6,123,076号の明細書を参照されたい。

10

【0019】

共通容器が、容器の入口および出口がなければ、それに含まれる内容積が本質的に「閉じて」いるように構成されることは好ましいことである。

【0020】

容器の入口および出口は、フィルターの内部構造とともに、流体がフィルターを通して案内されるプロセスの流れを決定する。フィルターのフィルターメンブラン部材は、プロセスの流れの中のいくつかの位置に配置されてもよい。例えば、メンブラン部材は、プロセスの流れ方向に対して接線方向にまたは直角に配置されてもよい。メンブラン部材は、単独ユニット(例えば、管状のブリーツメンブラン)かまたは複数の個別ユニット(例えば、個々のメンブランディスクを積み重ねたスタック)のいずれであってもよい。

20

【0021】

本発明によるフィルターは、いくつかの市販されているメンブラン、さもなければ、公に入手できるメンブラン、あるいは、メンブラン技術を用いて構成されてもよい。好ましいメンブラン材料は、疎水性のポリフッ化ビニリデン(PVDF)メンブランである。そのような本質的に疎水性のメンブランを、親水性のモノマー、オリゴマー、または、ポリマーをその表面に塗布し、さもなければ、親水性のモノマー、オリゴマー、または、ポリマーでその表面を処理することによって、親水性にしてもよい。

【0022】

メンブランとして都合の良いその他の材料には、限定はされないが、ナイロン6およびナイロン66、PTFE、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリアリールスルホン、ニトロセルロース、セルロースアセテート、ポリオレフィン(超高分子量ポリエチレン、低密度ポリエチレン、および、ポリプロピレンのような)、熱可塑性フッ化ポリマー(ポリ(TFE-co-PFAVE)のような)、ポリカーボネート、および、それらに類似するもの、のようなナイロンおよびその他のポリアミドが含まれる。

30

【0023】

メンブランの製造における典型的な第1の段階は、流し込み成形であり、それは、形態学的構造を備えた疎水性メンブランを提供する。これは、重要なことである。なぜなら、多孔率と気孔寸法との組み合わせであるメンブラン構造の均質性を大きく左右するのは、この疎水性構造であるからである。メンブランの基本をなす微生物捕捉特性をそのメンブランに与えるのは、この構造である。

40

【0024】

最初の流し込み成形の後、結果として得られた疎水性メンブランを、コーティングまたはグラフトのような化学表面処理によって親水性にしてもよい。メンブランを親水性にする適切なプロセスは、良く知られている。例えば、1990年7月31日にM. J. スチュアック(M. J. Stueck)に発行された米国特許第4,944,879号の明細書は、メンブラン表面処理方法を記載しており、その方法においては、疎水性メンブランが、1つまたはそれ以上の親水性モノマーによってコーティングされ、そして、メンブランおよびその気孔の表面上に架橋され、メンブランのコーティングおよび架橋された領域を親水性にする。1999年7月27日にW. モヤ(W. Moyna)に発行された米国特

50

許第5,928,792号の明細書は、別のメンブラン表面処理方法を記載しており、その方法においては、親水性のペルフルオロカーボンコポリマー配合物が、PTFEおよびその他のフッ化樹脂から形成された疎水性メンブラン上に提供される。

【0025】

利用できる様々なプロセスに関係なく、本発明の実施においては、使用される「親水化」プロセスは、湿式濾過に使用するために、ベースメンブランの気孔寸法、メンブラン構造、疎水性バブルポイント、または、微生物捕捉特性を変更、修正、または、変形することなく、最初に流し込み成形されたメンブランを簡単に十分に親水性にすることは好ましいことである。

【0026】

いくつかの良いベースメンブランを利用することができる。そのようなメンブランの1つは、Millipore Corporation of Bedford, MassachusettsからDURAPORE（登録商標）PVDFメンブランとして販売されている。もう1つの好都合なベースメンブランは、Millipore CorporationからQUICKCHANGE（登録商標）として販売されているPTFEメンブランである。

【0027】

PTFEまたはPVDFのような本質的に疎水性のメンブランを使用する場合、とりわけ、以下で詳細に説明するブリーツメンブラン形態においては、メンブランのいくつかの部分または領域だけを親水性にすることが好ましい。これは、例えば、親水化する際に、疎水性のままであるべき部分および領域を、例えば、MYLAR（登録商標）フィルム、ガラス、金属板、または、その他の十分に不浸透性の材料からなる除去可能なマスクで覆うことによって実現されてもよい。

【0028】

共通バリアフィルター装置内において本発明による2つの異なるメンブラン領域を使用することは、とりわけ、両方のフィルターメンブランをそれらの適切な圧力範囲内で動作させることができることを保証する。より詳細には、滅菌用疎水性メンブランは、それを引き裂く危険を冒して、その侵入圧力を超えて加圧される可能性はほとんどないかまたはまったくない。なぜなら、親水性メンブランは、たとえそれが湿っていても、過剰な気体を放出するための大きな通気度を有する経路を提供するからである。本質的に、親水性メンブランの通気度が、バリアフィルター内に蓄積することのできる気体圧力値の上限を提供する。

【0029】

本発明による多機能フィルターユニットは、いくつかの異なる用途に使用されてもよいが、好ましい用途においては、多機能フィルターユニットは、液体原料から液体生成物を製造するための化学プロセスシステム内に無菌バリアフィルターとして取り付けられ、そのような製造は、前記液体原料をメンブランによって濾過しなければならない。図4に示されるように、化学プロセスシステムをいくつかの基本構成要素にわけると、化学プロセスシステム100は、バリアフィルターユニット10と、システムの流体プロセスの流れを本質的に画定する管および容器からなるネットワーク20と、プロセスメンブラン60と、完成品を回収する容器30とを備える。

【0030】

管および容器からなるネットワーク20は、図5から図9に示される様々な実施形態から明らかなように、その構成が様々に大きく異なる。その様々な構成にもかかわらず、本発明によるシステムのすべての実施形態において、ネットワーク20は、「一端」において液体原料および/または出発原料を受け取り、そのネットワーク20によって画定されたプロセスの流れに液体原料および/または出発原料を供給し、そして、「他端」において所望の液体生成物を生成する役割をなす。そのような機能を実現するために、ネットワーク20は、(a)前記液体原料を前記流体プロセスの流れの中に導入する入力手段と、(b)前記流体プロセスの流れの外へ流体を排出する出力ポートとを備える。ネットワーク

10

20

30

40

50

20は、好ましくは、「本質的に閉じた」ネットワークであり、また、好ましくは、滅菌状態および/または無菌状態である。

【0031】

もっとも簡単な実施形態を除けば本発明によるシステムのすべての実施形態において、入力手段は、典型的には、液体入口40および気体入口50の両方を含む。また、液体材料および気体材料の両方を受け取ることもできるただ1つの共通入口を使用することも可能である。

【0032】

ネットワーク20は、少なくとも2つの排出ポート22および24を使用する。第1の排出ポート22は、完成品をネットワーク20から生成物回収容器30内に排出するのを可能にする。第2の排出ポート24は、流体の流れを、それは液体かまたは気体のいずれかであるが、ネットワーク20から滅菌バリアフィルター10内に排出するのを可能にする。ポート22における生成物回収を妨げることなく、プロセスメンブラン60の完全性試験を可能にするために、第2の排出ポート20が、流体プロセスの流れに沿って、プロセスメンブラン60とポート22との間にある位置に配置される。

【0033】

生成物回収容器30は、本質的には、システム100の予め定められた生成物生産能力を維持することができれば、どのような容器でもよい。好ましくは、容器は、システムの第1の排出ポート22とのしっかりと密封された結合を達成するのに必要な適切な取付部品を備え、それによって、システムの無菌状態および/または滅菌状態を維持する。容器は、どのような形状で製造されてもよく、また、実質的に、どのような材料（例えば、ガラス、プラスチック、または、金属）で製造されてもよく、当然ながら、前記材料は、回収しようとする生成物と相性のよいものである。

【0034】

本発明によるシステムにおいては、2つの部材が、使用される。2つのメンブラン部材は、機能的に異なるものである。この2つを混同しないように注意しなければならない。「フィルターメンブラン」部材12は、バリアフィルター10内において使用されるものである。「プロセスメンブラン」部材60は、システムの化学的製造プロセスを実施するために、システム100において使用されるものである。化学プロセスは、「フィルターメンブラン」部材12を備えていようがいまいが、生成物を生産する。「プロセスメンブラン」部材60がない場合、化学プロセスは、所望の生成物を生産しないか、あるいは、著しく異なる生成物（すなわち、純度、濃度、および、それらに類似するものに関して）を生産するかのいずれかである。また、本発明によれば、フィルターメンブラン部材12は、大きく異なる疎水性領域および親水性領域を備えていなければならない。そのようなことは、プロセスメンブラン部材60には要求されない。それどころか、本発明は、プロセスメンブラン部材60が、前記流体プロセスの流れの中に配置され、かつ、上述した液体原料がプロセスメンブラン部材60を通過するときそれを濾過することしか要求しない。

【0035】

プロセスメンブラン部材60を製造するのに都合の良い材料には、化学合成または天然の配合物が含まれ、無機物、有機物、または、それらの混合物であってもよい。典型的な無機材料には、限定はしないが、ガラス、セラミック、金属、サーメット（セラミック/金属複合材料）、および、それらに類似するものが含まれる。一般的には、有機材料は、本質的に高分子材料であり、置換されてもよく、あるいは、置換されなくてもよい。典型的なポリマーには、限定はしないが、ポリスルホンと、アクリロニトリル-スチレン共重合体、スチレン-ブタジエン共重合体、および、スチレン-ビニルベンジルハロゲン共重合体のようなスチレン含有共重合体を含むポリスチレンと、ポリカーボネートと、セルロースアセテートブチレート、セルロースプロピオネート、エチルセルロース、メチルセルロース、ニトロセルロース、などのようなセルロースポリマーと、アリアルポリアミドおよびアリアルポリイミドを含むポリアミドおよびポリイミドと、ポリエーテルと、ポリフェ

10

20

30

40

50

ニレンオキサイドおよびポリキシリレンオキサイドのようなポリアリーレン酸化物と、ポリエステルアミド - ジイソシアネートと、ポリウレタンと、ポリエチレンテレフタレート、ポリアルキルメタクリレート、ポリアルキルアクリレート、ポリフェニレンテレフタレート、などのようなポリエステル（ポリアリーレートを含む）と、ポリスルフィドと、ポリシロキサンと、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブテン - 1、ポリ4 - メチルペンテン - 1、例えば、ポリ塩化ビニール、ポリフッ化ビニール、ポリ塩化ビニリデン、ポリフッ化ビニリデン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテートおよびポリビニルプロピオネートのようなポリビニルエステル、ポリビニルピリジン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルエーテル、ポリビニルケトン、ポリビニルホルマールおよびポリビニルブチラールのようなポリビニルアルデヒド、ポリビニルアミド、ポリビニルアミン、ポリビニルホスフェート、および、ポリビニルサルフェートのようなポリビニールなどの上述したものの以外の不飽和 α - オレフィンを含むモノマーからのポリマーと、ポリアリルと、ポリベンゾベンゾイミダールと、ポリヒドラジドと、ポリオキサジアゾールと、ポリトリアゾールと、ポリベンゾイミダゾールと、ポリカルボジイミドと、ポリホスファジンと、それらに類似するものと、上述したもののからの反復する構成単位を含むブロック共重合体を含む共重合体と、上述したものをグラフトし、また、混合したものと、が含まれる。典型的な置換基には、フッ素、塩素、および、臭素のようなハロゲン族元素、水酸基、低アルキル基、低アルコキシ基、単環アリール基、低アシル基、および、それらに類似するものが含まれる。

10

【0036】

20

プロセスメンブラン部材60に使用するためのメンブランを製造する方法は、例えば、特許文献に詳細に記載されている。例えば、1993年6月8日にL. スカーモトス（L. Scarmoutsos）に発行された米国特許第5,217,802号明細書、1990年9月4日にP. デゲン（P. Degen）に発行された米国特許第5,037,457号明細書および米国特許第4,954,256号明細書、1991年8月6日にP. ゴールドスミスら（P. Goldsmith et al.）に発行された米国特許第5,037,457号明細書、および、1996年9月10日にW. Moyaraに発行された米国特許第5,554,414号明細書を参照されたい。

【0037】

ここで、本発明による代表的な生成物およびシステムの一実施形態に注目する。

30

【0038】

図1において、フィルターユニットが、示され、共通容器（図示しない）内に、疎水性メンブランディスク13とともに積み重ねられた複数の親水性メンブランディスク12A、12B、および、12Cを備え、疎水性メンブランディスク13は親水性メンブラン12Aと12Bとの間に挿入されている。この特定の組立品において、好ましい疎水性および親水性のメンブランディスクは、Durapore（登録商標）メンブランディスクである。これらは、Millipore社から市販されているPVDFに基づいたメンブランである。

【0039】

図2および図3は、良く知られた形態のフィルターカートリッジ内において、疎水性（A）および親水性（B）を有するそれぞれ異なる領域を備えた単一管状ブリーツメンブランシート12を実現する本発明の実施形態を示す。外部支持体17および内部支持体18を使用することによって、単一管状ブリーツメンブランシート12は、その相対的に固定された管状構造をフィルターカートリッジ10内に維持する。支持体17および18は、頑丈な材料から製造され、かつ、均一に分布する孔を備え、それらの孔によって、流体が、周囲領域からメンブラン12に向かって内部（I）へ流れ、そのメンブラン12を通過し、フィルターカートリッジ10の芯の中へ流れ、そして、その芯から外部（O）へ流れることができる。フィルターカートリッジ10（図2および図3に示される実施形態における）は、入口および出口を備えた外部スリーブ（すなわち、「共通容器」、図示しない）を備える。入口は、前記周囲領域に連絡する。前記芯は、出口に連絡する。

40

50

【 0 0 4 1 】

10

20

30

40

50

【 0 0 4 6 】

フィルターユニット内において親水性および疎水性のメンブラン材料を組み合わせることに大きく依存する本発明によるフィルターユニットは、都合の良いことには、所定の位置において蒸気滅菌することができ（すなわち、フィルターユニットをそれが取り付けられたシステムから取り外さずに）、したがって、現存する無菌状態をより良好に制御および維持できることがわかる。

【 0 0 4 7 】

そのような本来の位置における蒸気滅菌（別名、「所定位置における蒸気滅菌（s t e a m - i n - p l a c e）」または「S I P」）を実施した後、それに続く冷却期間中、空気またはその他の適切な気体を用いて正圧をかけることによってシステムの完全性を維持するのが望ましいことが知られている。乾燥生成物フィルターおよびシステムが要求される場合、システムが乾燥し、かつ動作温度まで冷却されるまでに、気体は上流側および下流側の凝縮点から流れ出なければならない。本発明によるフィルターユニット 10 を使用することによって、気体は、冷却プロセス中にメンブランの疎水性領域を通して自由に流れることができ、かつ、メンブランの親水性領域を通して凝縮液を排水することができる。

【 0 0 4 8 】

加圧滅菌処理および所定位置における蒸気滅菌処理は、フィルターを傷めることがあるので、滅菌フィルターユニットは、それらを使用するのに先立って、しばしば完全性を試験される。滅菌後の完全性試験は、典型的には、標準的な湿潤媒体またはその他の液体（例えば、液体原料）によって生成物フィルターを湿らせることを必要とする。これは、滅菌されたシステムの無菌状態を損ねることがある。完全性試験に先立ってフィルターを湿らすのに使用される水は、閉じたフィルターシステムの下流側に排水されることができず、滅菌生成物タンク内に残る。希釈性または不混和性の問題が存在する場合のように、これが、許容できない状況において、本発明による滅菌バリアフィルターは、滅菌バリアを破損せずに、システムの完全性試験に使用される水がシステムから排水されるのを可能にする。弁を適切に配置および使用することによって、通常は水である液体によって滅菌生成物フィルターを湿らすことができ、そして、その水は、滅菌バリアフィルターへ送られ、空気が、メンブランの疎水性部分を通して排気され、水は、メンブランの親水性部分を通して排水される。

【 0 0 4 9 】

本発明による滅菌バリアフィルターのさらなる利点が、生成物フィルターの改善バブルポイント完全性試験中に実現される。湿った生成物フィルターメンブランを通して試験気体が拡散することは、システムが大気圧にまでガス抜きされなければ、生成物フィルターの下流側に背圧を生成する。この状態は、バブルポイントの判定に誤りを発生させる。滅菌バリアフィルターを使用することによって、試験気体は、自由に流れることができ、フィルターの下流側を要求される大気圧に維持する。滅菌生成物フィルターの完全性試験が完了してしまえば、滅菌フィルターの下流側にあるすべての水は、滅菌バリアフィルターを通して吐き出されることが可能である。そして、このフィルターは、弁を適切に調節することによって分離され、無菌プロセスを実行することができる。そのプロセスの後に、滅菌バリアフィルターが、ラインから取り除かれ、イソプロピルアルコール／水（70 / 30 %）混合物を湿潤媒体として使用して、バブル試験が、オフラインで実施される。

【 0 0 5 0 】

図 5 は、バリアフィルター 10 を使用した本発明による化学プロセスシステム 100 の実施形態を示す。化学プロセスシステム 100 は、生成物回収容器 30、バリアフィルター 10、および、この特定の実施形態における管および容器からなるネットワーク 20 を備え、ネットワーク 20 は、管 200、容器（部材 60 を参照）、および、弁 300 を備え、それらは、流体プロセスの流れを画定するように配置される。システム 100 の上流端において、ネットワークは、気体、水、および、蒸気を流体プロセスの流れに導入するための入口 40、50、および、45 を備える。システム 100 の下流端においては、ネッ

トワークは、排出ポート 22 および 24 を備える。

【0051】

排出ポート 22 は、流体が、ネットワーク 20 の外へ、そして、生成物回収容器 30 の中へ移動するのを可能にする。フィルター入口 14 に結合された排出ポート 24 は、流体（液体または気体）が、ネットワーク 20 の外へ、そして、バリアフィルター 10 の中へ移動するのを可能にする。

【0052】

図 5 に示される化学プロセスシステム 100 を完全性試験する一実施形態においては、空気と窒素ガスとの混合物が、入口 40 からシステム内に導入され、水が、入口 50 からシステム内に導入され、蒸気が、入口 45 からシステム内に導入される。容器 60、すなわち、プロセスフィルターメンブランを含むプロセスフィルターユニットを通過した後、水、窒素、空気、および、蒸気は、管 200 を流れ、最終的に、バリアフィルター 10 内に入り、そのバリアフィルター 10 において、水、窒素、空気、および、蒸気は、それぞれ、バリアフィルター出口 16 から排出される。

【0053】

より詳細には、フィルター 60 を完全性試験するために、蒸気をシステム 100 全体に流した後、水が、入口 50 から投入され、プロセスフィルターユニット 60 を通過し、それから、弁 24 を通過し、それから、バリアフィルターユニット 10 を通過する。この手順全体を通じて、弁 22 は、閉じられている。次に、空気または窒素ガスが、入口 40 からシステム 100 に投入され、プロセスフィルターユニット 60 のいわゆる「バブルポイント」以下の圧力でプロセスフィルターユニット 60 を通過する。プロセスフィルターユニット 60 は、前段階によって湿っているので、大量の気体は通過することができず、それによって、完全性を特徴づける測定値をフィルター 60 の供給側における圧力減少として得ることができる。空気または窒素ガスが、システム 100 に注入されると、空気または窒素ガスは、システム全体に存在する水を強制的にバリアフィルター 10 から押し出す。そして、完全性試験が、終了してしまえば、その時点で、処理されるべき流体は、プロセスフィルターユニット 60 を通過することができ、そして、弁 22（この時点では開いている）を通過し、回収容器 30 に入る。

【0054】

完全性試験が、終了すると、バリアフィルター 10 は、生成物フィルター / 容器 60 から生成物回収容器 30 へ流れるようにしかるべき弁 300 を開きあるいは閉じることによって、システム 100 の残りの部分から分離されてもよい。

【0055】

図 8 は、バリアフィルター 10 を使用した本発明による化学プロセスシステム 100 のもう 1 つの実施形態を示す。図 8 に示される化学プロセスシステム 100 は、生成物回収容器 30、バリアフィルター 10、および、管および容器からなるネットワーク 20 を備える。この特定の実施形態においては、ネットワーク 20 は、管 200、容器（部材 60 を参照）、および、弁 300 を備え、それらは、流体プロセスの流れを画定するように配置される。システム 100 のいくつかの上流端において、ネットワークは、気体、水、および / または、蒸気を流体プロセスの流れに導入するための入口 40 を備える。システム 100 の下流端においては、ネットワークは、排出ポート 22 および 24 を備える（弁は図示しない）。

【0056】

図 8 に示される実施形態において注目すべき点は、生成物回収容器 30 として袋を使用することである。そのようなシステムは、しばしば、静脈注入流体（例えば、血清）の処理、回収、および / または、包装に関連して使用され、そのために、滅菌および腐敗防止に厳重な注意を払わなければならない。プロセスフィルターユニット 60 は、回収される流体を処理するのになくてはならないものであるが、それと同時に、それらのプロセスフィルターユニット 60 は、浸出（leachables）および抽出することのできる材料の発生源であってもよい。このようなシステムに実施される一般的な滅菌処理であるシステ

10

20

30

40

50

ム 1 0 0 のガンマ線照射は、容易に浸出および抽出することのできる材料の量を増大させることができる。これには問題がある。多くの場合、「袋」は、比較的容量が小さく、抽出することのできる量は、多量である。それには関係なく、本発明によるバリアフィルター 1 0 を使用することによって、そのような閉じた滅菌システムの現存する滅菌状態を危うくすることなく、袋に取り付けられた滅菌プロセスフィルターユニット 6 0 をフラッシングし、抽出することのできる量を減少させることができ、かつ、その後に、完全性試験を実施することができる。

【 0 0 5 7 】

さらに、図 8 において注目すべき点は、排出ポート 2 2 および 2 4 のために、弁ではなく、簡単な管を使用することである。本発明は、このような排出ポートのためのどんな構成にも限定されるものではない。システムからバリアフィルター内に及び生成物回収容器内に流体が流れ込むことができればどのような手段でも満足できるものである。管は、そのような機能を提供する。

【 0 0 5 8 】

図 8 および図 5 に示される実施形態は、図 4 に示される基本システムに一致するものであるが、本発明によるフィルターユニット 1 0 の用途は、前記基本システムに限定されるものではない。本発明によるフィルターユニット 1 0 は、実質的に、システムのプロセスメンブランを完全性試験すること（気体および液体の両方の流体を必要とする）が望まれるどのようなメンブラン式流体システムにも使用されてよい。そのようなシステム（すなわち、システム 1 1 0 ）の例が、図 6 および図 7 に示される。

【 0 0 5 9 】

図 6 および図 7 に示されるシステム 1 1 0 は、それらのシステムのすべてが、管および容器からなるネットワーク 2 0 を実現する点において、図 4、図 5、および、図 8 に示されるシステム 1 0 0 に類似する。システム 1 1 0 は、生成物回収容器およびその機能にあまり重点が置かれていない点において、とりわけ、フィルターユニット 1 0 の配置の点において、システム 1 0 0 と異なる。生成物回収容器が、図 6 の場合のように、本発明の範囲を説明するために実施されるのであれば、本質的には、その生成物回収容器は、管および容器からなるネットワーク 2 0 の一部と考えられる。

【 0 0 6 0 】

図 6 は、システム 1 1 0 を示し、滅菌バリアフィルター 1 0 が、滅菌タンク 3 0 の排水管 1 2 4（すなわち、システム排出ポート 1 2 4）に連絡して配置され、それによって、例えば、所定位置における蒸気滅菌処理を実施した後に、凝縮液を排水し、冷却し、乾燥することができる。

【 0 0 6 1 】

より詳細には、図 6 に示されるシステム 1 1 0 は、管および容器からなるメンブラン式ネットワーク 2 0 を備え、ネットワーク 2 0 は、取り付けられたバリアフィルター 1 0 に連絡するシステム排出ポート 1 2 4 を有する。この特定の実施形態においては、ネットワーク 2 0 は、管 2 0 0、容器（部材 6 0 および 3 0 を参照）、および、弁 3 0 0 を含み、それらは、流体プロセスの流れを画定するように配置される。部材 3 0 は、本質的には、部材 6 0 を通過した透過水を回収するのに使用される大桶である。部材 6 0 は、プロセスフィルターユニットであり、その中に、プロセスメンブランが、収容される。気体、水、および/または、蒸気の流れを流体プロセスの中に供給するために、ネットワーク 2 0 は、そのいくつかの上流端に入口 4 0 を備える。

【 0 0 6 2 】

この分野に精通する者には、流体分離プロセス処理、とりわけ、無菌状態の維持に嚴重な注意を払わなければならない処理は、しばしば、冗長なプロセスフィルターを使用することから恩恵を受けることがわかる。そのような「許容度の小さい」処理の場合、それぞれのプロセスフィルターの完全性を本来の位置において試験することのできる能力は、きわめて好ましいことである。しかしながら、これは、実現するのが難しい。

【 0 0 6 3 】

プロセスに先立つ完全性試験および／または滅菌処理を、２つの冗長なプロセスフィルター（図７に示されるプロセスフィルター６０Ａおよび６０Ｂを参照）に実施するとき、多くの場合、冗長なフィルターを結合する１つまたは複数の管のいずれかを取り外して滅菌状態を危うくすることなしに、両方のフィルターユニットを十分に試験することは難しい。より詳細には、２つの冗長なフィルターのうち第１のフィルター（６０Ａ）は、容易に湿らせて試験することができ、そして、第２のフィルター（６０Ｂ）は、第１のフィルターを介して容易に湿らせることができる。しかしながら、それらのフィルターが配置された順序のために、現時点で湿っている第１のフィルターに邪魔されずに気体（例えば、空気）を通過させて第２のフィルターに圧力を加えることは難しい。

【００６４】

10

図７に示されるように、双方向バリヤフィルター１０は、冗長なフィルターの第２のフィルター６０Ｂの下流側に配置され、システムの滅菌状態を危うくすることなく、第２のフィルター６０Ｂの下流側にある湿潤液体が、システムから排水されるのを可能にする。気体の流れに基づいた処理である完全性試験が、この滅菌バリヤフィルター１０を介して実施される。

【００６５】

本発明が、そのいくつかの特定の実施形態に関して説明されたが、この分野に精通する者は、ここに開示された本発明の示唆の助けをかりて、それらの実施形態に多くの変更を施すことができる。それらの変更およびそれに類似するものは、添付の特許請求の範囲に記載される本発明の範囲に含まれると解釈されるべきである。

20

【図面の簡単な説明】

【図１】 本発明の一実施形態による積み重ねられたディスク構成からなるフィルターの部分断面等角図である。

【図２】 本発明の一実施形態による垂直方向の疎水性領域および親水性領域を交互に備えたプリーツフィルターの部分断面等角図である。

【図３】 本発明の一実施形態による水平方向の疎水性領域および親水性領域を交互に備えたプリーツフィルターの部分断面等角図である。

【図４】 本発明による化学プロセスシステムの概略図である。

【図５】 図４に示される化学プロセスシステムの実施形態の概略図である。

【図６】 図４に示される化学プロセスシステムの別の実施形態の概略図である。

30

【図７】 図４に示される化学プロセスシステムのさらに別の実施形態の概略図である。

【図８】 図４に示される化学プロセスシステムのさらに別の実施形態の概略図である。

【図９】 本発明に役立つメンブレン組立品の実施形態の等角図である。

【図 1】

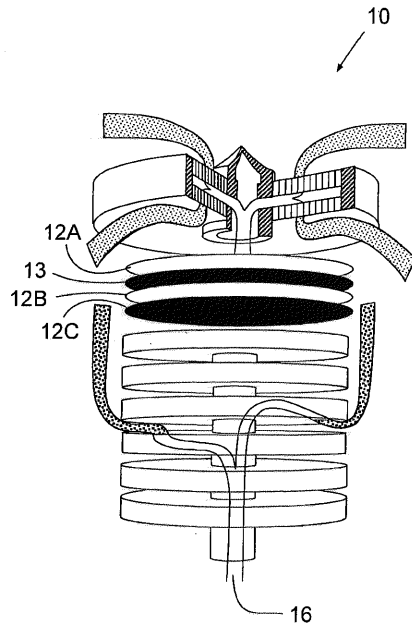


Fig. 1

【図 2】

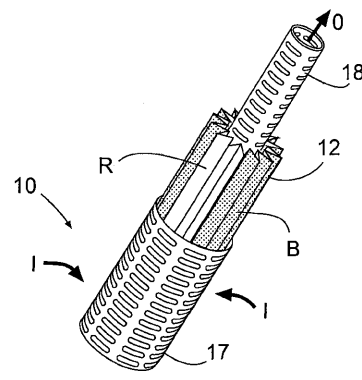


Fig. 2

【図 3】

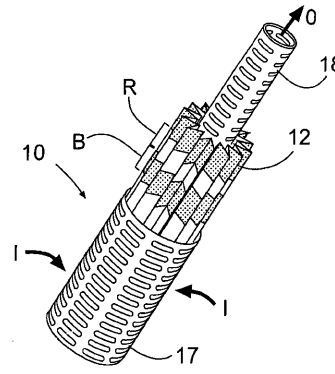


Fig. 3

【図 4】

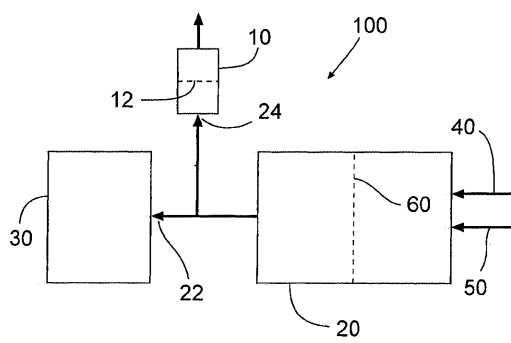


Fig. 4

【図 5】

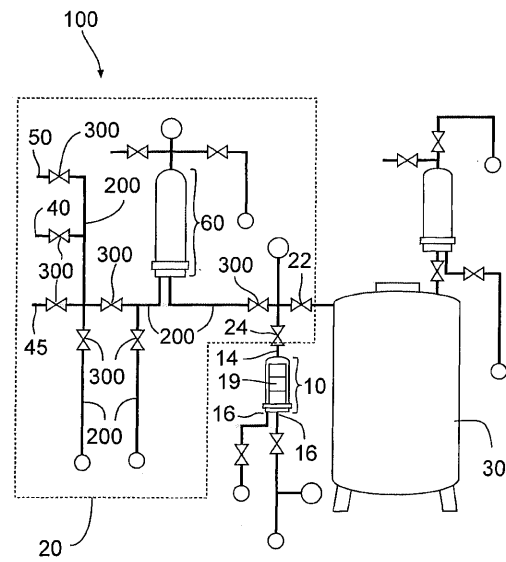


Fig. 5

【図 6】

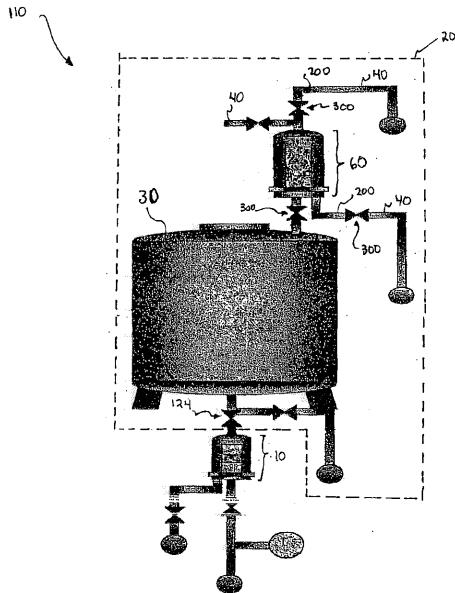


Fig. 6

【図 7】

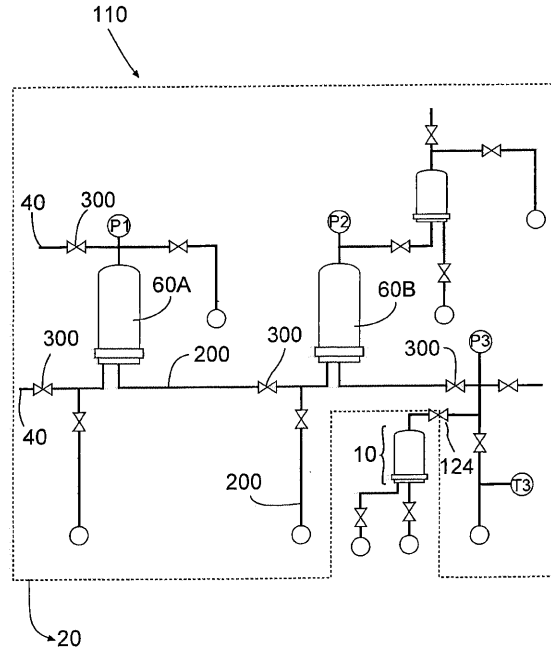


Fig. 7

【図 8】

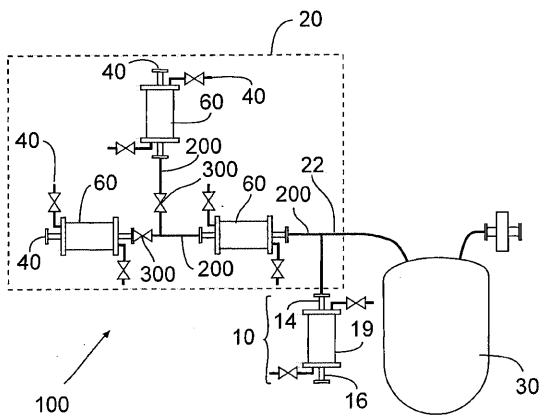


Fig. 8

【図 9】

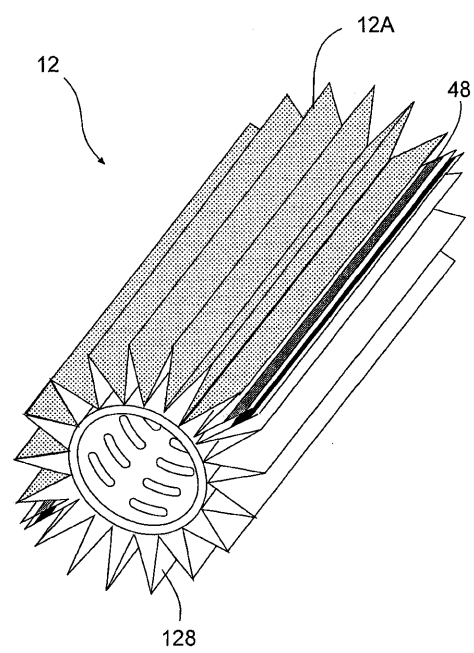


Fig. 9

フロントページの続き

- (72)発明者 カピア, ジャン - マルク
フランス国、エフ - 6 7 1 2 0 ・ モルシヤン、アンデユストリエル・ドウ・ラ・アルドウ、ルート
・ 3 9、ミリボア・エス・アー
- (72)発明者 プロールクス, ステイブン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 7 1 9、ボックスボロー、リバティ・スクエア・ロード
・ 5 9
- (72)発明者 テイングレイ, ステイブン
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 8 6 4、ノース・リーディング、チエスナット・ストリ
ート・1 3 0
- (72)発明者 メツシング, ジャック
アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 4 6 9、タウンゼンド、プロクター・ロード・3 0
- (72)発明者 グラーツフェルト, マチアス
ドイツ国、デー - 7 6 8 2 9 ・ ランシユバハ、ツム・ツエーリヒマツハー・1 8

合議体

審判長 大黒 浩之
審判官 繁田 えい子
審判官 小川 慶子

- (56)参考文献 特開昭 6 1 - 2 4 2 6 0 4 (J P , A)
特開平 5 - 1 6 1 8 2 7 (J P , A)
特開平 8 - 1 9 6 8 7 5 (J P , A)
特開平 3 - 1 2 7 6 8 4 (J P , A)