



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0078526
(43) 공개일자 2025년06월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12M 1/00 (2006.01) B01D 61/14 (2006.01)
B01D 63/02 (2006.01) C07K 16/00 (2006.01)
C12M 1/12 (2006.01) C12M 1/34 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12M 47/04 (2013.01)
B01D 61/14 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7014171
(22) 출원일자(국제) 2023년11월14일
심사청구일자 2025년04월29일
(85) 번역문제출일자 2025년04월29일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2023/040994
(87) 국제공개번호 WO 2024/106441
국제공개일자 2024년05월23일
(30) 우선권주장
JP-P-2022-182784 2022년11월15일 일본(JP)

(71) 출원인
아사히 가세이 메디컬 가부시키키가이샤
일본 도쿄도 치요다쿠 유라쿠초 1-1-2
(72) 발명자
마츠다 슌
일본 100-0006 도쿄도 치요다쿠 유라쿠초 1-1-2
아사히 가세이 가부시키키가이샤 나이
스기야마 유야
일본 100-0006 도쿄도 치요다쿠 유라쿠초 1-1-2
아사히 가세이 가부시키키가이샤 나이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

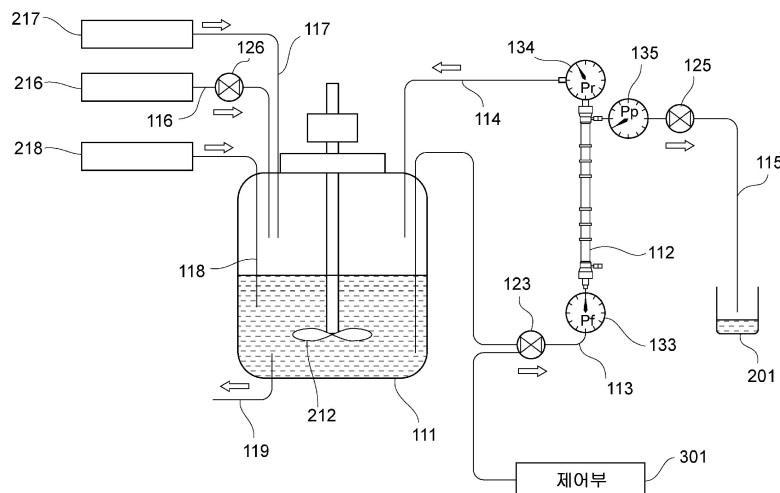
전체 청구항 수 : 총 104 항

(54) 발명의 명칭 세포 산생물의 제조 방법, 세포 산생물의 정제 방법, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법, 세포 산생물의 제조 시스템 및 세포 산생물의 정제 시스템

(57) 요약

다공질막으로 세포의 배양액을 여과하여 세포의 산생물을 얻는 것을 포함하는, 세포 산생물의 제조 방법으로서, 다공질막이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는 집액 표면을 갖고, 또한, 집액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 집액 표면에 있어서의 배양액의 흐름에 의한 전단 응력을 4.0 N/m² 이하로 하는, 세포 산생물의 제조 방법.

대표도



(52) CPC특허분류

B01D 63/02 (2025.05)

C07K 16/00 (2013.01)

C12M 25/02 (2013.01)

C12M 41/12 (2013.01)

C12M 41/46 (2013.01)

C12M 47/10 (2013.01)

C12M 47/12 (2013.01)

(72) 발명자

사이토 유타

일본 100-0006 도쿄도 치요다쿠 유라쿠쵸 1-1-2 아
사히 가세이 가부시키키가이샤 나이

네모토 호노카

일본 100-0006 도쿄도 치요다쿠 유라쿠쵸 1-1-2 아
사히 가세이 가부시키키가이샤 나이

명세서

청구범위

청구항 1

다공질막으로 세포의 배양액을 여과하여 상기 세포의 산생물을 얻는 것을 포함하고,

상기 다공질막이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는 집액 표면을 갖고, 또한,

상기 집액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한,

상기 집액 표면에 있어서의 상기 배양액의 흐름에 의한 전단 응력을 4.0 N/m^2 이하로 하는,

세포 산생물의 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 다공질막이, 상기 집액 표면에 있어서의 $1 \mu\text{m}$ 이상의 평균 구멍 직경, 및 3 이상의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 다공질막이, 상기 집액 표면에 있어서의 $10 \mu\text{m}$ 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 다공질막이 중공사막인, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 평균 구멍 직경이 작아지는 경사 구조를 갖는, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 $0.05 \mu\text{m}$ 이상 $20 \mu\text{m}$ 이하인, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 7

제4항에 있어서, 상기 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 합성 고분자가 폴리술폰인, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 9

제4항에 있어서, 상기 중공사막이 조대층 및 치밀층을 갖는, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 10

제3항에 있어서, 상기 다공질막이 중공사막인, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균질한 균질 구조를 갖는, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 $0.05\ \mu\text{m}$ 이상 $10\ \mu\text{m}$ 이하인, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 합성 고분자가 폴리불화비닐리덴인, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 배양액의 점도에 기초하여 상기 전단 응력을 예측하고, 예측되는 전단 응력이 $4.0\ \text{N/m}^2$ 이하가 되도록, 상기 다공질막으로 여과되는 상기 배양액의 막면에 대하여 평행 방향의 유속을 제어하는 것을 더 포함하는, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 중공사막으로 여과되지 않은 상기 배양액이 상기 세포의 배양조로 되돌아가는, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 산생물이 항체인, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 세포가 관류 배양되어 있는, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 19

제3항에 있어서, 상기 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도가 $8 \times 10^7\ \text{cells/mL}$ 이상인, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 20

다공질막으로 세포의 배양액을 여과하여 상기 세포의 산생물을 얻는 것을 포함하고,

상기 다공질막이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는 접액 표면을 갖고, 또한,

상기 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한,

상기 접액 표면에 있어서의 상기 배양액의 흐름에 의한 전단 응력을 $4.0\ \text{N/m}^2$ 이상으로 하는,

세포 산생물의 제조 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 다공질막이 중공사막인, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균

질한 균질 구조를 갖는, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 $0.05\ \mu\text{m}$ 이상 $10\ \mu\text{m}$ 이하인, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 24

제21항에 있어서, 상기 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 합성 고분자가 폴리불화비닐리덴인, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 26

제20항에 있어서, 상기 배양액의 점도에 기초하여 상기 전단 응력을 예측하고, 예측되는 전단 응력이 $4.0\ \text{N/m}^2$ 이상이 되도록, 상기 다공질막으로 여과되는 상기 배양액의 막면에 대하여 평행 방향의 유속을 제어하는 것을 더 포함하는, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 27

제20항에 있어서, 상기 중공사막으로 여과되지 않은 상기 배양액이 상기 세포의 배양조로 되돌아가는, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 28

제20항에 있어서, 상기 산생물이 항체인, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 29

제20항에 있어서, 상기 세포가 관류 배양되어 있는, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 30

다공질막으로 세포의 배양액을 여과하여 상기 세포의 산생물을 얻는 것을 포함하고,

상기 다공질막이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는 접액 표면을 갖고, 또한,

상기 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한,

상기 접액 표면에 있어서의 상기 배양액의 흐름에 의한 전단 응력을 $4.0\ \text{N/m}^2$ 이하로 함으로써, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 다공질막이, 상기 접액 표면에 있어서의 $1\ \mu\text{m}$ 이상의 평균 구멍 직경, 및 3 이상의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, 상기 다공질막이, 상기 접액 표면에 있어서의 $10\ \mu\text{m}$ 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 33

제31항에 있어서, 상기 다공질막이 중공사막인, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 평균 구멍 직경이 작아지는 경사 구조를 갖는, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 상기 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 $0.05\ \mu\text{m}$ 이상 $20\ \mu\text{m}$ 이하인, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 36

제33항에 있어서, 상기 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 합성 고분자가 폴리술폰인, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 38

제33항에 있어서, 상기 중공사막이 조대층 및 치밀층을 갖는, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 39

제32항에 있어서, 상기 다공질막이 중공사막인, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균질한 균질 구조를 갖는, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 41

제39항에 있어서, 상기 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 $0.05\ \mu\text{m}$ 이상 $10\ \mu\text{m}$ 이하인, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 42

제39항에 있어서, 상기 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 합성 고분자가 폴리불화비닐리덴인, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 44

제30항에 있어서, 상기 배양액의 점도에 기초하여 상기 전단 응력을 예측하고, 예측되는 전단 응력이 $4.0\ \text{N/m}^2$ 이하가 되도록, 상기 다공질막으로 여과되는 상기 배양액의 막면에 대하여 평행 방향의 유속을 제어하는 것을 더 포함하는, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 45

제30항에 있어서, 상기 중공사막으로 여과되지 않은 상기 배양액이 상기 세포의 배양조로 되돌아가는, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 46

제30항에 있어서, 상기 산생물이 항체인, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 47

제30항에 있어서, 상기 세포가 관류 배양되어 있는, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 48

제32항에 있어서, 상기 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도가 8×10^7 cells/mL 이상인, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 49

다공질막으로 세포의 배양액을 여과하여 상기 세포의 산생물을 얻는 것을 포함하고,

상기 다공질막이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는 집액 표면을 갖고, 또한,

상기 집액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한,

상기 집액 표면에 있어서의 상기 배양액의 흐름에 의한 전단 응력을 4.0 N/m^2 이상으로 함으로써, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 다공질막이 중공사막인, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균질한 균질 구조를 갖는, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 52

제50항에 있어서, 상기 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 $0.05 \mu\text{m}$ 이상 $10 \mu\text{m}$ 이하인, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 53

제50항에 있어서, 상기 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 합성 고분자가 폴리불화비닐리덴인, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 55

제49항에 있어서, 상기 배양액의 점도에 기초하여 상기 전단 응력을 예측하고, 예측되는 전단 응력이 4.0 N/m^2 이상이 되도록, 상기 다공질막으로 여과되는 상기 배양액의 막면에 대하여 평행 방향의 유속을 제어하는 것을 더 포함하는, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 56

제49항에 있어서, 상기 중공사막으로 여과되지 않은 상기 배양액이 상기 세포의 배양조로 되돌아가는, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 57

제49항에 있어서, 상기 산생물이 항체인, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 58

제49항에 있어서, 상기 세포가 관류 배양되어 있는, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 59

세포를 배양하기 위한 배양조와,

상기 세포의 배양액을 여과하여 상기 세포의 산생물을 얻기 위한 다공질막과,

상기 배양조로부터 상기 다공질막에 상기 배양액을 보내기 위한 펌프와,

상기 다공질막의 접액 표면에 있어서의 상기 배양액의 흐름에 의한 전단 응력이 4.0 N/m^2 이하가 되도록 상기 펌프를 제어하는 제어부

를 구비하고,

상기 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한,

상기 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는,

세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 다공질막이, 상기 접액 표면에 있어서의 $1 \mu\text{m}$ 이상의 평균 구멍 직경, 및 3 이상의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 61

제59항에 있어서, 상기 다공질막이, 상기 접액 표면에 있어서의 $10 \mu\text{m}$ 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 62

제60항에 있어서, 상기 다공질막이 중공사막인, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 평균 구멍 직경이 작아지는 경사 구조를 갖는, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 64

제62항에 있어서, 상기 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 $0.05 \mu\text{m}$ 이상 $20 \mu\text{m}$ 이하인, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 65

제62항에 있어서, 상기 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 합성 고분자가 폴리술포인, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 67

제62항에 있어서, 상기 중공사막이 조대층 및 치밀층을 갖는, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 68

제61항에 있어서, 상기 다공질막이 중공사막인, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균질한 균질 구조를 갖는, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 70

제68항에 있어서, 상기 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 $0.05\ \mu\text{m}$ 이상 $10\ \mu\text{m}$ 이하인, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 71

제68항에 있어서, 상기 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 합성 고분자가 폴리불화비닐리덴인, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 73

제59항에 있어서, 상기 제어부가, 상기 배양액의 점도에 기초하여 상기 전단 응력을 계측하고, 계측되는 전단 응력이 $4.0\ \text{N/m}^2$ 이하가 되도록, 상기 다공질막으로 여과되는 상기 배양액의 막면에 대하여 평행 방향의 유속을 제어하는, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 74

제59항에 있어서, 상기 제어부가, 상기 배양액 점도의 데이터 입력을 접수하는, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 75

제59항에 있어서, 상기 중공사막으로 여과되지 않은 상기 배양액을 상기 배양조로 되돌리기 위한 유로를 더 구비하는, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 76

제59항에 있어서, 상기 산생물이 항체인, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 77

제59항에 있어서, 상기 세포가 관류 배양되어 있는, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 78

제61항에 있어서, 상기 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도가 $8 \times 10^7\ \text{cells/mL}$ 이상인, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 79

세포를 배양하기 위한 배양조와,

상기 세포의 배양액을 여과하여 상기 세포의 산생물을 얻기 위한 다공질막과,

상기 배양조로부터 상기 다공질막에 상기 배양액을 보내기 위한 펌프와,

상기 다공질막의 접액 표면에 있어서의 상기 배양액의 흐름에 의한 전단 응력이 $4.0\ \text{N/m}^2$ 이상이 되도록 상기 펌프를 제어하는 제어부

를 구비하고,

상기 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한,

상기 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는,

세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 다공질막이 중공사막인, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균질한 균질 구조를 갖는, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 82

제80항에 있어서, 상기 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 0.05 μm 이상 10 μm 이하인, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 83

제80항에 있어서, 상기 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 84

제83항에 있어서, 상기 합성 고분자가 폴리불화비닐리덴인, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 85

제79항에 있어서, 상기 제어부가, 상기 배양액의 점도에 기초하여 상기 전단 응력을 계측하고, 계측되는 전단 응력이 4.0 N/m^2 이상이 되도록, 상기 다공질막으로 여과되는 상기 배양액의 막면에 대하여 평행 방향의 유속을 제어하는, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 86

제79항에 있어서, 상기 제어부가, 상기 배양액 점도의 데이터 입력을 접수하는, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 87

제79항에 있어서, 상기 중공사막으로 여과되지 않은 상기 배양액을 상기 배양조로 되돌리기 위한 유로를 더 구비하는, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 88

제79항에 있어서, 상기 산생물이 항체인, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 89

제79항에 있어서, 상기 세포가 관류 배양되어 있는, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 90

다공질막으로 세포의 배양액을 여과하여 상기 세포의 산생물을 얻는 것을 포함하고,

상기 다공질막이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는 접액 표면을 갖고, 또한,

상기 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한,

상기 다공질막이, 상기 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한,

여과 대상인 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도가 8×10^7 cells/mL 이상인,
세포 산생물의 제조 방법.

청구항 91

제90항에 있어서, 상기 다공질막이 중공사막인, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 92

제90항에 있어서, 상기 중공사막으로 여과되지 않은 상기 배양액이 상기 세포의 배양조로 되돌아가는, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 93

제90항에 있어서, 상기 산생물이 항체인, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 94

제90항에 있어서, 상기 세포가 관류 배양되어 있는, 세포 산생물의 제조 방법.

청구항 95

다공질막으로 세포의 배양액을 여과하여 상기 세포의 산생물을 얻는 것을 포함하고,

상기 다공질막이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는 집액 표면을 갖고, 또한,

상기 집액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한,

상기 다공질막이, 상기 집액 표면에 있어서의 10 μ m 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한,

여과 대상인 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도를 8×10^7 cells/mL 이상으로 함으로써, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 96

제95항에 있어서, 상기 다공질막이 중공사막인, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 97

제95항에 있어서, 상기 중공사막으로 여과되지 않은 상기 배양액이 상기 세포의 배양조로 되돌아가는, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 98

제95항에 있어서, 상기 산생물이 항체인, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 99

제95항에 있어서, 상기 세포가 관류 배양되어 있는, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

청구항 100

세포를 배양하기 위한 배양조와,

상기 세포의 배양액을 여과하여 상기 세포의 산생물을 얻기 위한 다공질막과,

상기 배양조로부터 상기 다공질막에 상기 배양액을 보내기 위한 펌프를 구비하고,

상기 다공질막의 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한,

상기 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한,

상기 다공질막이, 상기 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한,

여과 대상인 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도가 8×10^7 cells/mL 이상인,

세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 101

제100항에 있어서, 상기 다공질막이 중공사막인, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 102

제100항에 있어서, 상기 중공사막으로 여과되지 않은 상기 배양액이 상기 세포의 배양조로 되돌아가는, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 103

제100항에 있어서, 상기 산생물이 항체인, 세포 산생물의 제조 시스템.

청구항 104

제100항에 있어서, 상기 세포가 관류 배양되어 있는, 세포 산생물의 제조 시스템.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 여과 기술에 관한 것으로, 세포 산생물의 제조 방법, 세포 산생물의 정제 방법, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법, 세포 산생물의 제조 시스템 및 세포 산생물의 정제 시스템에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 세포 배양 기술은, 항체, 성장 호르몬 및 인슐린 등의 각종 바이오 의약품의 제조에 있어서 필수적인 기술이며, 최근의 의료 진보에 크게 공헌하고 있다. 바이오 의약품 중에서도 특히 항체 의약품이 주목을 받고 있다. 항체 산생 세포를 배양함으로써, 모노클로날 항체를 고효율 및 안정적으로 산생하는 것은, 공업적으로 중요한 테마의 하나이다.

[0003] 항체 등의 유용한 세포의 산생물의 산생을 목적으로 한 공업적인 세포의 배양법은, 크게 나누어, 접착 배양법과 현탁 배양법(부유 배양법)의 2개의 방식으로 분류된다. 접착 배양법에 있어서는, 세포는 배양조의 내표면에 부착되어 있다. 현탁 배양법에 있어서는, 세포는 배양액 중에 부유하고 있다. 이들 중, 스케일업의 용이함 및 큰 스케일에서의 제어의 용이함 등의 관점에서, 현탁 배양법이 주류가 되고 있다.

[0004] 현탁 배양에 의해 세포를 배양하는 방법에 있어서는, 예컨대 스피너 플라스크 등의 배양조 중에 교반 기구를 마련하여 세포를 부유시키는 것, 교반 기구로서, 마그네틱 스테러 또는 기계적으로 구동되는 샤프트형의 임펠러 등을 이용하는 것이 제안되어 있다. 그러나, 종래의 현탁 배양 방법에 있어서는, 영양분이 보충되지 않고 세포가 배양되고, 또한 젖산 등의 육성 저해 물질이 축적되는 경우가 있다. 그 때문에, 세포의 밀도가 낮은 상태에서, 세포의 성장 속도가 정지하는 경우가 있다.

[0005] 이에 대하여, 현탁 배양 방법에 있어서, 세포를 대량 및 고밀도로 배양하고, 세포의 산생물을 고효율로 연속적으로 생산하기 위해, 신선한 배양액을 배양조 중에 일정 속도로 공급하면서, 세포의 산생물을 포함하는 오래된 배양액을 여과하여 배양조 밖으로 일정 속도로 배출하면서 세포를 배양하는 방식이 제안되어 있다. 이 방식의 배양은, 일반적으로 연속 배양이나 관류 배양이라고 불리고 있다(예컨대, 특허문헌 1 내지 5 참조). 연속 배양에 있어서는, 배양조에 공급되는 배양액의 양과, 배양조로부터 배출되는 배양액의 양이 동일해지도록 제어될 수

있다. 연속 배양에 있어서 중요한 것은, 배양액 중의 세포와, 오래된 배양액 및 세포의 산생물을 장기간에 걸쳐 효율적으로 분리하여, 오래된 배양액 및 세포의 산생물을 배양조 밖으로 꺼내고, 배양조 내의 세포 생육 환경을 장기간 최적 조건 하로 계속 유지하는 것이다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0006] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: 일본 특허 공개 제2018-76291호 공보
(특허문헌 0002) 특허문헌 2: 일본 특허 공개 제2009-45019호 공보
(특허문헌 0003) 특허문헌 3: 일본 특허 공개 제2021-48776호 공보
(특허문헌 0004) 특허문헌 4: 일본 특허 제5696479호 공보
(특허문헌 0005) 특허문헌 5: 일본 특허 공표 제2022-516516호 공보

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 연속 배양에 있어서, 배양조의 배양액 중의 세포와, 오래된 배양액 및 세포의 산생물을 분리하기 위해, 다공질 막이 이용되고 있다. 그러나, 다공질막에 의한 여과 시간이 누적됨과 더불어, 다공질막의 표면 및 세공 내에 물질이 퇴적되거나 부착되거나 하는 파울링이 생겨, 다공질막에 있어서의 세포 산생물의 투과율이 저하된다고 하는 문제가 있다. 그래서, 본 발명은, 다공질막에 있어서의 세포 산생물의 투과율의 저하를 억제할 수 있는, 세포 산생물의 제조 방법, 세포 산생물의 정제 방법, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법, 세포 산생물의 제조 시스템 및 세포 산생물의 정제 시스템을 제공하는 것을 과제로 한다.

과제의 해결 수단

- [0008] [1] 다공질막으로 세포의 배양액을 여과하여 세포의 산생물을 얻는 것을 포함하고, 다공질막이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는 접액 표면을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 접액 표면에 있어서의 배양액의 흐름에 의한 전단 응력을 4.0 N/m^2 이하로 하는, 세포 산생물의 제조 방법.
- [0009] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0010] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0011] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0012] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0013] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0014] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0015] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.

- [0016] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0017] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0018] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0019] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0020] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0021] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0022] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0023] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0024] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0025] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0026] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0027] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0028] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0029] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0030] [2] 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 1 μm 이상의 평균 구멍 직경, 및 3 이상의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는, [1]에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0031] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 1 μm 이상의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0032] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 다공질막이, 3 이상의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0033] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 1 μm 이상의 평균 구멍 직경, 및 3 이상의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0034] [3] 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있

어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는, [1]에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.

- [0035] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0036] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 다공질막이, 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0037] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0038] [4] 다공질막이 중공사막인, [2]에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0039] [5] 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 평균 구멍 직경이 작아지는 경사 구조를 갖는, [4]에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0040] [6] 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 0.05 μm 이상 20 μm 이하인, [4] 또는 [5]에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0041] [7] 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, [4] 내지 [6] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0042] [8] 합성 고분자가 폴리술포인, [7]에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0043] [9] 중공사막이 조대층 및 치밀층을 갖는, [4] 내지 [8] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0044] [10] 여과 대상인 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도가 5×10^7 cells/mL 이하인, [2] 또는 [4] 내지 [9] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0045] [11] 다공질막이 중공사막인, [3]에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0046] [12] 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균질한 균질 구조를 갖는, [11]에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0047] [13] 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 0.05 μm 이상 10 μm 이하인, [11] 또는 [12]에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0048] [14] 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, [11] 내지 [13] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0049] [15] 합성 고분자가 폴리불화비닐리덴인, [14]에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0050] [16] 여과 대상인 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도가 8×10^7 cells/mL 이상인, [3] 또는 [11] 내지 [15] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0051] [17] 배양액의 점도에 기초하여 전단 응력을 예측하고, 예측되는 전단 응력이 4.0 N/m² 이하가 되도록, 다공질막으로 여과되는 배양액의 막면에 대하여 평행 방향의 유속을 제어하는 것을 더 포함하는, [1] 내지 [16] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0052] [18] 중공사막으로 여과되지 않은 배양액이 세포의 배양조로 되돌아가는, [1] 내지 [17] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0053] [19] 산생물이 항체인, [1] 내지 [18] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0054] [20] 세포가 관류 배양되어 있는, [1] 내지 [19] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0055] [21] 다공질막으로 세포의 배양액을 여과하여 세포의 산생물을 정제하는 것을 포함하고, 다공질막이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는 접액 표면을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 접액 표면에 있어서의 배양액의 흐름에 의한 전단 응력을 4.0 N/m² 이하로 하는, 세포 산생물의 정제 방법.
- [0056] 상기 세포 산생물의 정제 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97

이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.

- [illegible]

경/단직경을 갖고 있어도 좋다.

- [0076] 상기 세포 산생물의 정제 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0077] [22] 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 1 μm 이상의 평균 구멍 직경, 및 3 이상의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는, [21]에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0078] 상기 세포 산생물의 정제 방법에 있어서, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 1 μm 이상의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0079] 상기 세포 산생물의 정제 방법에 있어서, 다공질막이, 3 이상의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0080] 상기 세포 산생물의 정제 방법에 있어서, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 1 μm 이상의 평균 구멍 직경, 및 3 이상의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0081] [23] 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는, [21]에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0082] 상기 세포 산생물의 정제 방법에 있어서, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0083] 상기 세포 산생물의 정제 방법에 있어서, 다공질막이, 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0084] 상기 세포 산생물의 정제 방법에 있어서, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0085] [24] 다공질막이 중공사막인, [22]에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0086] [25] 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 평균 구멍 직경이 작아지는 경사 구조를 갖는, [24]에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0087] [26] 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 0.05 μm 이상 20 μm 이하인, [24] 또는 [25]에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0088] [27] 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, [24] 내지 [26] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0089] [28] 합성 고분자가 폴리술폰인, [27]에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0090] [29] 중공사막이 조대층 및 치밀층을 갖는, [24] 내지 [28] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0091] [30] 여과 대상인 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도가 5×10^7 cells/mL 이하인, [22] 또는 [24] 내지 [29] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0092] [31] 다공질막이 중공사막인, [23]에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0093] [32] 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균질한 균질 구조를 갖는, [31]에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0094] [33] 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 0.05 μm 이상 10 μm 이하인, [31] 또는 [32]에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0095] [34] 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, [31] 내지 [33] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0096] [35] 합성 고분자가 폴리불화비닐리덴인, [34]에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.

- [0097] [36] 여과 대상인 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도가 8×10^7 cells/mL 이상인, [23] 또는 [31] 내지 [35] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0098] [37] 배양액의 점도에 기초하여 전단 응력을 측정하고, 측정되는 전단 응력이 4.0 N/m^2 이하가 되도록, 다공질 막으로 여과되는 배양액의 막면에 대하여 평행 방향의 유속을 제어하는 것을 더 포함하는, [21] 내지 [36] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0099] [38] 중공사막으로 여과되지 않은 배양액이 세포의 배양조로 되돌아가는, [21] 내지 [37] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0100] [39] 산생물이 항체인, [21] 내지 [38] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0101] [40] 세포가 관류 배양되어 있는, [21] 내지 [39] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0102] [41] 다공질막으로 세포의 배양액을 여과하여 세포의 산생물을 얻는 것을 포함하고, 다공질막이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는 집액 표면을 갖고, 또한, 집액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 집액 표면에 있어서의 배양액의 흐름에 의한 전단 응력을 4.0 N/m^2 이상으로 하는, 세포 산생물의 제조 방법.
- [0103] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 집액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 집액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0104] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 집액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 집액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0105] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 집액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 집액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0106] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 집액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 집액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0107] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 집액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 집액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0108] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 집액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 집액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0109] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 집액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 집액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0110] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 집액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 집액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0111] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 집액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 집액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0112] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 집액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 집액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0113] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 집액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 집액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0114] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 집액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 집액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0115] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 집액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 집액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0116] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 집액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직

경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.

- [0117] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0118] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0119] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0120] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0121] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0122] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0123] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0124] [42] 다공질막이 중공사막인, [41]에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0125] [43] 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균질한 균질 구조를 갖는, [42]에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0126] [44] 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 0.05 μm 이상 10 μm 이하인, [42] 또는 [43]에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0127] [45] 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, [42] 내지 [44] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0128] [46] 합성 고분자가 폴리불화비닐리덴인, [45]에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0129] [47] 배양액의 점도에 기초하여 전단 응력을 예측하고, 예측되는 전단 응력이 4.0 N/m^2 이상이 되도록, 다공질막으로 여과되는 배양액의 막면에 대하여 평행 방향의 유속을 제어하는 것을 더 포함하는, [41] 내지 [46] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0130] [48] 중공사막으로 여과되지 않은 배양액이 세포의 배양조로 되돌아가는, [41] 내지 [47] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0131] [49] 산생물이 항체인, [41] 내지 [48] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0132] [50] 세포가 관류 배양되어 있는, [41] 내지 [49] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0133] [51] 다공질막으로 세포의 배양액을 여과하여 세포의 산생물을 정제하는 것을 포함하고, 다공질막이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는 접액 표면을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 접액 표면에 있어서의 배양액의 흐름에 의한 전단 응력을 4.0 N/m^2 이상으로 하는, 세포 산생물의 정제 방법.
- [0134] 상기 세포 산생물의 정제 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0135] 상기 세포 산생물의 정제 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액

표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.

- [illegible]

경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.

- [0155] [52] 다공질막이 중공사막인, [51]에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0156] [53] 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균질한 균질 구조를 갖는, [52]에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0157] [54] 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 0.05 μm 이상 10 μm 이하인, [52] 또는 [53]에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0158] [55] 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, [52] 내지 [54] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0159] [56] 합성 고분자가 폴리불화비닐리덴인, [55]에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0160] [57] 배양액의 점도에 기초하여 전단 응력을 예측하고, 예측되는 전단 응력이 4.0 N/m² 이상이 되도록, 다공질막으로 여과되는 배양액의 막면에 대하여 평행 방향의 유속을 제어하는 것을 더 포함하는, [51] 내지 [56] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0161] [58] 중공사막으로 여과되지 않은 배양액이 세포의 배양조로 되돌아가는, [51] 내지 [57] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0162] [59] 산생물이 항체인, [51] 내지 [58] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0163] [60] 세포가 관류 배양되어 있는, [51] 내지 [59] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0164] [61] 다공질막으로 세포의 배양액을 여과하여 세포의 산생물을 얻는 것을 포함하고, 다공질막이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는 접액 표면을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 접액 표면에 있어서의 배양액의 흐름에 의한 전단 응력을 4.0 N/m² 이하로 함으로써, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0165] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0166] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0167] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0168] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0169] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0170] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0171] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0172] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.

- [0173] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0174] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0175] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0176] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0177] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0178] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0179] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0180] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0181] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0182] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0183] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0184] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0185] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0186] [62] 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 1 μm 이상의 평균 구멍 직경, 및 3 이상의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는, [61]에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0187] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 1 μm 이상의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0188] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 다공질막이, 3 이상의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0189] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 1 μm 이상

의 평균 구멍 직경, 및 3 이상의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.

- [0190] [63] 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는, [61]에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0191] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0192] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 다공질막이, 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0193] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0194] [64] 다공질막이 중공사막인, [62]에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0195] [65] 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 평균 구멍 직경이 작아지는 경사 구조를 갖는, [64]에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0196] [66] 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 0.05 μm 이상 20 μm 이하인, [64] 또는 [65]에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0197] [67] 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, [64] 내지 [66] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0198] [68] 합성 고분자가 폴리술폰인, [67]에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0199] [69] 중공사막이 조대층 및 치밀층을 갖는, [64] 내지 [68] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0200] [70] 여과 대상인 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도가 5×10^7 cells/mL 이하인, [62] 또는 [64] 내지 [69] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0201] [71] 다공질막이 중공사막인, [63]에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0202] [72] 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균질한 균질 구조를 갖는, [71]에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0203] [73] 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 0.05 μm 이상 10 μm 이하인, [71] 또는 [72]에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0204] [74] 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, [71] 내지 [73] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0205] [75] 합성 고분자가 폴리불화비닐리덴인, [74]에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0206] [76] 여과 대상인 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도가 8×10^7 cells/mL 이상인, [63] 또는 [71] 내지 [75] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0207] [77] 배양액의 점도에 기초하여 전단 응력을 예측하고, 예측되는 전단 응력이 4.0 N/m² 이하가 되도록, 다공질막으로 여과되는 배양액의 막면에 대하여 평행 방향의 유속을 제어하는 것을 더 포함하는, [61] 내지 [76] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0208] [78] 중공사막으로 여과되지 않은 배양액이 세포의 배양조로 되돌아가는, [61] 내지 [77] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0209] [79] 산생물이 항체인, [61] 내지 [78] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

- [0210] [80] 세포가 관류 배양되어 있는, [61] 내지 [79] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0211] [81] 다공질막으로 세포의 배양액을 여과하여 세포의 산생물을 얻는 것을 포함하고, 다공질막이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는 접액 표면을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 접액 표면에 있어서의 배양액의 흐름에 의한 전단 응력을 4.0 N/m^2 이상으로 함으로써, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0212] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0213] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0214] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0215] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0216] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0217] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0218] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0219] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0220] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한 접액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0221] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0222] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0223] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0224] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0225] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0226] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0227] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍

직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.

- [0228] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0229] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0230] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0231] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0232] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0233] [82] 다공질막이 중공사막인, [81]에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0234] [83] 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균질한 균질 구조를 갖는, [82]에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0235] [84] 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 0.05 μm 이상 10 μm 이하인, [82] 또는 [83]에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0236] [85] 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, [82] 내지 [84] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0237] [86] 합성 고분자가 폴리불화비닐리덴인, [85]에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0238] [87] 배양액의 점도에 기초하여 전단 응력을 예측하고, 예측되는 전단 응력이 4.0 N/m^2 이상이 되도록, 다공질막으로 여과되는 배양액의 막면에 대하여 평행 방향의 유속을 제어하는 것을 더 포함하는, [81] 내지 [86] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0239] [88] 중공사막으로 여과되지 않은 배양액이 세포의 배양조로 되돌아가는, [81] 내지 [87] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0240] [89] 산생물이 항체인, [81] 내지 [88] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0241] [90] 세포가 관류 배양되어 있는, [81] 내지 [89] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0242] [91] 세포를 배양하기 위한 배양조와, 세포의 배양액을 여과하여 세포의 산생물을 얻기 위한 다공질막과, 배양조로부터 다공질막에 배양액을 보내기 위한 펌프와, 다공질막의 접액 표면에 있어서의 배양액의 흐름에 의한 전단 응력이 4.0 N/m^2 이하가 되도록 펌프를 제어하는 제어부를 구비하고, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는, 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0243] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0244] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접

직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.

- [0264] [92] 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 1 μm 이상의 평균 구멍 직경, 및 3 이상의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는, [91]에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0265] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 1 μm 이상의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0266] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 다공질막이, 3 이상의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0267] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 1 μm 이상의 평균 구멍 직경, 및 3 이상의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0268] [93] 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는, [91]에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0269] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0270] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 다공질막이, 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0271] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0272] [94] 다공질막이 중공사막인, [92]에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0273] [95] 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 평균 구멍 직경이 작아지는 경사 구조를 갖는, [94]에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0274] [96] 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 0.05 μm 이상 20 μm 이하인, [94] 또는 [95]에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0275] [97] 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, [94] 내지 [96] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0276] [98] 합성 고분자가 폴리술포인, [97]에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0277] [99] 중공사막이 조대층 및 치밀층을 갖는, [94] 내지 [98] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0278] [100] 여과 대상인 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도가 5×10^7 cells/mL 이하인, [92] 또는 [94] 내지 [99] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0279] [101] 다공질막이 중공사막인, [93]에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0280] [102] 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균질한 균질 구조를 갖는, [101]에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0281] [103] 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 0.05 μm 이상 10 μm 이하인, [101] 또는 [102]에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0282] [104] 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, [101] 내지 [103] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0283] [105] 합성 고분자가 폴리불화비닐리덴인, [104]에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0284] [106] 여과 대상인 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도가 8×10^7 cells/mL 이상인, [93] 또는 [101] 내지 [105] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.

- [0285] [107] 제어부가, 배양액의 점도에 기초하여 전단 응력을 예측하고, 예측되는 전단 응력이 4.0 N/m^2 이하가 되도록, 다공질막으로 여과되는 배양액의 막면에 대하여 평행 방향의 유속을 제어하는, [91] 내지 [106] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0286] [108] 제어부가, 배양액 점도의 데이터 입력을 접수하는, [91] 내지 [107] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0287] [109] 중공사막으로 여과되지 않은 배양액을 배양조로 되돌리기 위한 유로를 더 구비하는, [91] 내지 [108] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0288] [110] 산생물이 항체인, [91] 내지 [109] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0289] [111] 배양조가 세포를 관류 배양하는, [91] 내지 [110] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0290] [112] 세포를 배양하기 위한 배양조와, 세포의 배양액을 여과하여 세포의 산생물을 얻기 위한 다공질막과, 배양조로부터 다공질막에 배양액을 보내기 위한 펌프와, 다공질막의 접액 표면에 있어서의 배양액의 흐름에 의한 전단 응력이 4.0 N/m^2 이상이 되도록 펌프를 제어하는 제어부를 구비하고, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는, 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0291] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0292] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0293] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0294] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0295] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0296] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0297] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0298] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0299] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0300] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0301] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0302] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0303] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0304] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍

직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.

- [0305] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0306] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0307] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0308] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0309] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0310] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0311] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0312] [113] 다공질막이 중공사막인, [112]에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0313] [114] 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균질한 균질 구조를 갖는, [113]에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0314] [115] 중공사막이 갖는 구멍의 지지 구멍 직경이 0.05 μm 이상 10 μm 이하인, [113] 또는 [114]에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0315] [116] 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, [113] 내지 [115] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0316] [117] 합성 고분자가 폴리불화비닐리덴인, [116]에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0317] [118] 제어부가, 배양액의 점도에 기초하여 전단 응력을 예측하고, 예측되는 전단 응력이 4.0 N/m² 이상이 되도록, 다공질막으로 여과되는 배양액의 막면에 대하여 평행 방향의 유속을 제어하는, [112] 내지 [117] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0318] [119] 제어부가, 배양액 점도의 데이터 입력을 접수하는, [112] 내지 [118] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0319] [120] 중공사막으로 여과되지 않은 배양액을 배양조로 되돌리기 위한 유로를 더 구비하는, [112] 내지 [119] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0320] [121] 산생물이 항체인, [112] 내지 [120] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0321] [122] 배양조가 세포를 관류 배양하는, [112] 내지 [121] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0322] [123] 세포를 배양하기 위한 배양조와, 세포의 배양액을 여과하여 세포의 산생물을 정제하기 위한 다공질막과, 배양조로부터 다공질막에 배양액을 보내기 위한 펌프와, 다공질막의 접액 표면에 있어서의 배양액의 흐름에 의한 전단 응력이 4.0 N/m² 이하가 되도록 펌프를 제어하는 제어부를 구비하고, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는, 세포 산생물의 정제 시스템.

- [illegible]

명 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장 직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.

- [0343] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0344] [124] 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 1 μm 이상의 평균 구멍 직경, 및 3 이상의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는, [123]에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0345] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 1 μm 이상의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0346] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 다공질막이, 3 이상의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0347] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 1 μm 이상의 평균 구멍 직경, 및 3 이상의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0348] [125] 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는, [123]에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0349] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0350] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 다공질막이, 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0351] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0352] [126] 다공질막이 중공사막인, [124]에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0353] [127] 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 평균 구멍 직경이 작아지는 경사 구조를 갖는, [126]에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0354] [128] 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 0.05 μm 이상 20 μm 이하인, [126] 또는 [127]에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0355] [129] 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, [126] 내지 [128] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0356] [130] 합성 고분자가 폴리술포인, [129]에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0357] [131] 중공사막이 조대층 및 치밀층을 갖는, [126] 내지 [130] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0358] [132] 여과 대상인 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도가 5×10^7 cells/mL 이하인, [124] 또는 [126] 내지 [131] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0359] [133] 다공질막이 중공사막인, [125]에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0360] [134] 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균질한 균질 구조를 갖는, [133]에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0361] [135] 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 0.05 μm 이상 10 μm 이하인, [133] 또는 [134]에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0362] [136] 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, [133] 내지 [135] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.

- [0363] [137] 합성 고분자가 폴리불화비닐리텐인, [136]에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0364] [138] 여과 대상인 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도가 8×10^7 cells/mL 이상인, [125] 또는 [133] 내지 [137] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0365] [139] 제어부가, 배양액의 점도에 기초하여 전단 응력을 예측하고, 예측되는 전단 응력이 4.0 N/m^2 이하가 되도록, 다공질막으로 여과되는 배양액의 막면에 대하여 평행 방향의 유속을 제어하는, [123] 내지 [138] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0366] [140] 제어부가, 배양액 점도의 데이터 입력을 접수하는, [123] 내지 [139] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0367] [141] 중공사막으로 여과되지 않은 배양액을 배양조로 되돌리기 위한 유로를 더 구비하는, [123] 내지 [140] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0368] [142] 산생물이 항체인, [123] 내지 [141] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0369] [143] 배양조가 세포를 관류 배양하는, [123] 내지 [142] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0370] [144] 세포를 배양하기 위한 배양조와, 세포의 배양액을 여과하여 세포의 산생물을 정제하기 위한 다공질막과, 배양조로부터 다공질막에 배양액을 보내기 위한 펌프와, 다공질막의 접액 표면에 있어서의 배양액의 흐름에 의한 전단 응력이 4.0 N/m^2 이상이 되도록 펌프를 제어하는 제어부를 구비하고, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는, 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0371] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0372] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0373] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0374] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0375] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0376] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0377] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도를 갖고 있어도 좋다.
- [0378] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0379] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0380] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0381] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0382] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유

직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.

- [0383] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0384] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0385] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0386] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0387] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0388] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0389] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0390] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0391] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이상의 구멍의 장직경/단직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0392] [145] 다공질막이 중공사막인, [144]에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0393] [146] 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균질한 균질 구조를 갖는, [145]에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0394] [147] 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 0.05 μm 이상 10 μm 이하인, [145] 또는 [146]에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0395] [148] 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, [145] 내지 [147] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0396] [149] 합성 고분자가 폴리불화비닐리덴인, [148]에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0397] [150] 제어부가, 배양액의 점도에 기초하여 전단 응력을 예측하고, 예측되는 전단 응력이 4.0 N/m² 이상이 되도록, 다공질막으로 여과되는 배양액의 막면에 대하여 평행 방향의 유속을 제어하는, [144] 내지 [149] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0398] [151] 제어부가, 배양액 점도의 데이터 입력을 접수하는, [144] 내지 [150] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0399] [152] 중공사막으로 여과되지 않은 배양액을 배양조로 되돌리기 위한 유로를 더 구비하는, [144] 내지 [151] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0400] [153] 산생물이 항체인, [144] 내지 [152] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0401] [154] 배양조가 세포를 관류 배양하는, [144] 내지 [153] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0402] [155] 다공질막으로 세포의 배양액을 여과하여 세포의 산생물을 얻는 것을 포함하고, 다공질막이, 57.5% 이하의

개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는 접액 표면을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 여과 대상인 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도가 8×10^7 cells/mL 이상인, 세포 산생물의 제조 방법.

- [0403] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0404] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0405] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0406] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0407] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0408] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0409] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0410] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0411] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0412] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0413] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0414] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0415] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.

- [illegible]

고, 또한, 다공질막이, 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.

- [illegible]

- [illegible]

- [0456] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0457] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0458] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0459] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0460] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0461] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0462] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0463] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0464] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0465] 상기 세포 산생물의 제조 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0466] [156] 다공질막이 중공사막인, [155]에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0467] [157] 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균질한 균질 구조를 갖는, [156]에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0468] [158] 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 0.05 μm 이상 10 μm 이하인, [156] 또는 [157]에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.

- [0469] [159] 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, [156] 내지 [158] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0470] [160] 합성 고분자가 폴리불화비닐리덴인, [159]에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0471] [161] 중공사막으로 여과되지 않은 배양액이 세포의 배양조로 되돌아가는, [155] 내지 [160] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0472] [162] 산생물이 항체인, [155] 내지 [161] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0473] [163] 세포가 관류 배양되어 있는, [155] 내지 [162] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 방법.
- [0474] [164] 다공질막으로 세포의 배양액을 여과하여 세포의 산생물을 정제하는 것을 포함하고, 다공질막이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는 접액 표면을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 여과 대상인 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도가 8×10^7 cells/mL 이상인, 세포 산생물의 정제 방법.
- [0475] 상기 세포 산생물의 정제 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0476] 상기 세포 산생물의 정제 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0477] 상기 세포 산생물의 정제 방법에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0478] 상기 세포 산생물의 정제 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0479] 상기 세포 산생물의 정제 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0480] 상기 세포 산생물의 정제 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0481] 상기 세포 산생물의 정제 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0482] 상기 세포 산생물의 정제 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0483] 상기 세포 산생물의 정제 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0484] 상기 세포 산생물의 정제 방법에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.

- [illegible]

이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.

- [illegible]

있어도 좋다.

- [illegible]

경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.

- [0538] [165] 다공질막이 중공사막인, [164]에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0539] [166] 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균질한 균질 구조를 갖는, [165]에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0540] [167] 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 0.05 μm 이상 10 μm 이하인, [165] 또는 [166]에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0541] [168] 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, [165] 내지 [167] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0542] [169] 합성 고분자가 폴리불화비닐리덴인, [168]에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0543] [170] 중공사막으로 여과되지 않은 배양액이 세포의 배양조로 되돌아가는, [165] 내지 [169] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0544] [171] 산생물이 항체인, [164] 내지 [170] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0545] [172] 세포가 관류 배양되어 있는, [164] 내지 [171] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 방법.
- [0546] [173] 다공질막으로 세포의 배양액을 여과하여 세포의 산생물을 얻는 것을 포함하고, 다공질막이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖는 접액 표면을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 여과 대상인 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도를 8×10^7 cells/mL 이상으로 함으로써, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.
- [0547] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0548] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0549] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0550] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0551] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0552] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0553] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있

어도 좋다.

- [illegible]

- [illegible]

의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.

- [illegible]

직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.

[0605] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.

[0606] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.

[0607] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.

[0608] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.

[0609] 상기 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.

[0610] [174] 다공질막이 중공사막인, [173]에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

[0611] [175] 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균질한 균질 구조를 갖는, [174]에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

[0612] [176] 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 0.05 μm 이상 10 μm 이하인, [174] 또는 [175]에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

[0613] [177] 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, [174] 내지 [176] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

[0614] [178] 합성 고분자가 폴리불화비닐리덴인, [177]에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

[0615] [179] 중공사막으로 여과되지 않은 배양액이 세포의 배양조로 되돌아가는, [174] 내지 [178] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

[0616] [180] 산생물이 항체인, [173] 내지 [179] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

[0617] [181] 세포가 관류 배양되어 있는, [173] 내지 [180] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법.

[0618] [182] 세포를 배양하기 위한 배양조와, 세포의 배양액을 여과하여 세포의 산생물을 얻기 위한 다공질막과, 배양조로부터 다공질막에 배양액을 보내기 위한 펌프를 구비하고, 다공질막의 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 여과 대상인 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도가 $8 \times$

10^7 cells/mL 이상인, 세포 산생물의 제조 시스템.

- [illegible]

구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.

- [illegible]

최소값을 갖고 있어도 좋다.

- [0673] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0674] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0675] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0676] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0677] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0678] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0679] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0680] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0681] 상기 세포 산생물의 제조 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0682] [183] 다공질막이 중공사막인, [182]에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0683] [184] 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균질한 균질 구조를 갖는, [183]에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0684] [185] 중공사막이 갖는 구멍의 지지 구멍 직경이 0.05 μm 이상 10 μm 이하인, [183] 또는 [184]에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0685] [186] 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, [183] 내지 [185] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0686] [187] 합성 고분자가 폴리불화비닐리덴인, [186]에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.

- [0687] [188] 배양액 점도의 데이터 입력을 접수하는 제어부를 더 구비하는, [182] 내지 [187] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0688] [189] 중공사막으로 여과되지 않은 배양액을 배양조로 되돌리기 위한 유로를 더 구비하는, [182] 내지 [188] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0689] [190] 산생물이 항체인, [182] 내지 [189] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0690] [191] 배양조가 세포를 관류 배양하는, [182] 내지 [190] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 제조 시스템.
- [0691] [192] 세포를 배양하기 위한 배양조와, 세포의 배양액을 여과하여 세포의 산생물을 정제하기 위한 다공질막과, 배양조로부터 다공질막에 배양액을 보내기 위한 펌프를 구비하고, 다공질막의 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 어느 하나를 갖고, 또한, 여과 대상인 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도가 8×10^7 cells/mL 이상인, 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0692] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0693] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0694] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0695] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0696] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0697] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0698] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도를 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0699] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0700] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.
- [0701] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경을 갖고 있어도 좋다.

- [illegible]

- [0754] 상기 세포 산생물의 정제 시스템에 있어서, 접액 표면이, 57.5% 이하의 개구율, 변동 계수가 0.5 이하인 구멍 직경 및 1.3 이하의 구멍 직경/섬유 직경을 갖고, 또한, 접액 표면이, 0.97 이상 1.03 이하의 구조 이방성도 및 1.8 이하의 구멍의 장직경/단직경을 갖고, 또한, 다공질막이, 접액 표면에 있어서의 10 μm 이하의 평균 구멍 직경, 및 1 이상 10 이하의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값을 갖고 있어도 좋다.
- [0755] [193] 다공질막이 중공사막인, [192]에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0756] [194] 중공사막이, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균질한 균질 구조를 갖는, [193]에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0757] [195] 중공사막이 갖는 구멍의 저지 구멍 직경이 0.05 μm 이상 10 μm 이하인, [193] 또는 [194]에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0758] [196] 중공사막이 합성 고분자막으로 이루어진, [193] 내지 [195] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0759] [197] 합성 고분자가 폴리불화비닐리덴인, [196]에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0760] [198] 배양액 점도의 데이터 입력을 접수하는 제어부를 더 구비하는, [192] 내지 [197] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0761] [199] 중공사막으로 여과되지 않은 배양액을 배양조로 되돌리기 위한 유로를 더 구비하는, [192] 내지 [198] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0762] [200] 산생물이 항체인, [192] 내지 [199] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.
- [0763] [201] 배양조가 세포를 관류 배양하는, [192] 내지 [200] 중 어느 하나에 기재된 세포 산생물의 정제 시스템.

발명의 효과

- [0764] 본 발명에 의하면, 다공질막에 있어서의 세포 산생물의 투과율의 저하를 억제할 수 있는, 세포 산생물의 제조 방법, 세포 산생물의 정제 방법, 세포 산생물의 막 투과율의 저하를 억제하는 방법, 세포 산생물의 제조 시스템 및 세포 산생물의 정제 시스템을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0765] 도 1은 실시형태에 따른 세포 산생물의 제조 시스템을 모식적으로 나타내는 도면이다.
- 도 2는 실시형태에 따른 국소 두께법(Local thickness)에 있어서의 화상 처리의 예를 나타내는 도면이다.
- 도 3은 실시형태에 따른 국소 두께법에 있어서 나타나는 최대원의 예를 나타내는 도면이다.
- 도 4는 실시형태에 따른 국소 두께법에 있어서 나타나는 최대원의 예를 나타내는 도면이다.
- 도 5는 실시형태에 따른 화상 처리의 예를 나타내는 도면이다.
- 도 6은 실시형태에 따른 다공질막 표면의 구조 이방성도 Z' 를 산출할 때의 화상 처리의 예를 나타내는 도면이다.
- 도 7은 실시형태에 따른 다공질막이 중공사막이었던 경우에, 중공부를 흐르는 유체의 유속의 분포와 전단 응력의 분포를 모식적으로 나타내는 도면이다.
- 도 8은 실시형태에 따른 다공질막이 중공사막이었던 경우에, 단면에 있어서의 케이크층과 폐색을 모식적으로 나타내는 도면이다.
- 도 9는 실시예에 따른 중공사막의 접액 표면에 있어서의 전단 응력과 여과량 300 L/m² 시점에 있어서의 항체 투과율의 관계를 나타내는 그래프이다.
- 도 10은 실시예에 따른 중공사막의 접액 표면에 있어서의 전단 응력과 여과량 300 L/m² 시점에 있어서의 막간 차압의 관계를 나타내는 그래프이다.
- 도 11은 실시예에 따른 중공사막의 접액 표면에 있어서의 전단 응력과 여과량 300 L/m² 시점에 있어서의 항체 투과율의 관계를 나타내는 그래프이다.

도 12는 실시예에 따른 중공사막의 접액 표면에 있어서의 전단 응력과 여과량 300 L/m² 시점에 있어서의 막간 차압의 관계를 나타내는 그래프이다.

도 13은 실시예에 따른 중공사막의 접액 표면에 있어서의 전단 응력과 여과량 300 L/m² 시점에 있어서의 항체 투과율의 관계를 나타내는 그래프이다.

도 14는 실시예에 따른 중공사막의 접액 표면에 있어서의 전단 응력과 여과량 300 L/m² 시점에 있어서의 막간 차압의 관계를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0766] 이하, 본 발명을 실시하기 위한 형태(이하, 「본 실시형태」라고 함)에 대해 상세히 설명한다. 또한, 본 실시형태는 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위한 것이며, 본 발명을 한정하여 해석하기 위한 것은 아니다. 본 발명은 본 실시형태에 한정되는 것이 아니며, 그 요지의 범위 내에서 여러 가지로 변형하여 실시할 수 있다.
- [0767] 도 1을 참조하여, 본 실시형태에 따른 세포 산생물의 제조 방법은, 다공질막(112)으로 세포의 배양액을 여과하여 세포의 산생물을 얻는 것을 포함한다. 예컨대, 세포의 배양액은, 배양조(111)로부터 다공질막(112)에 보내진다. 배양조(111)는, 외부의 균이 배양조(111)의 내부에 진입하는 것을 방지하기 위해, 0.2 μ m 이하의 구멍 직경을 갖는 통기구나 필터를 갖고 있어도 좋다. 배양조(111)에는, 배양조(111) 내의 배양액을 교반하기 위한 교반장치(212)가 마련되어 있어도 좋다. 배양조(111) 내의 배양액 중에서 세포가 부유 배양된다.
- [0768] 배양조(111) 내에서 배양되는 세포는 특별히 한정되지 않는다. 세포는, 인간을 포함하는 동물 유래여도 좋고, 미생물 유래여도 좋다. 세포는 진핵세포여도 좋고, 원핵세포여도 좋다. 동물의 예로서는, 포유류, 파충류, 조류, 양서류, 어류 및 곤충을 들 수 있다. 세포는 유전자 재조합 세포여도 좋다. 세포의 예로서는, CHO(Chinese Hamster Ovary) 세포, HEK 세포, BHK-21 세포, Sp2/0 세포, SP2/0-Ag14 세포, NSO 세포, Vero 세포, PER.C6 세포, 효모, 고초균 및 대장균을 들 수 있다.
- [0769] 세포는, 예컨대, 의약품으로서 이용 가능한 산생물을 산생하여, 배양액 중에 방출한다. 의약품으로서 이용 가능한 산생물의 예로서는, 펩티드, 단백질 및 바이러스(바이러스형 입자를 포함함)를 들 수 있다. 단백질의 예로서는, 항체, 호르몬, 사이토카인, 성장 인자, 효소 및 혈장 단백질을 들 수 있다. 단백질은 재조합 단백질이어도 좋다.
- [0770] 항체는, 모노클로날 항체여도 좋고, 폴리클로날 항체여도 좋다. 항체는, 인간 항체여도 좋고, 인간 이외의 소 및 마우스 등의 포유동물 유래 항체 단백질이어도 좋다. 혹은, 항체는, 인간 IgG와의 키메라 항체 단백질, 및 인간화 항체여도 좋다. 인간 IgG와의 키메라 항체란, 가변 영역이 마우스 등의 인간 이외의 생물 유래이지만, 그 밖의 정상 영역이 인간 유래의 면역 글로불린으로 치환된 항체이다. 또한, 인간화 항체란, 가변 영역 중, 상보성 결정 영역(complementarity-determining region: CDR)이 인간 이외의 생물 유래이지만, 그 밖의 프레임워크 영역(framework region: FR)이 인간 유래인 항체이다. 인간화는, 키메라 항체보다 면역 원성이 더욱 저감된다.
- [0771] 세포를 포함하는 배양액을, 다공질막(112)을 이용하여 여과함으로써, 배양액 중의 세포가 제거되고, 배양액 중의 세포의 산생물이 다공질막(112)을 투과하여, 정제된다. 다공질막(112)에 있어서, 여과되는 배양액이 접하는 표면을 접액 표면이라고 한다. 다공질막(112)의 형상은 특별히 한정되지 않는다. 다공질막의 예로서는, 중공사막, 평막 및 관상막 등을 들 수 있다. 이하에 있어서는, 다공질막(112)이 중공사막인 예를 설명한다. 중공사막에 있어서, 세포 배양액이 공급되는 접액 표면을 중공사막의 일차측이라고 한다. 또한, 중공사막을 투과한 투과액이 흘러나오는 면을, 중공사막의 이차측이라고 한다. 내주면에 여과되는 세포 배양액이 공급되는 실시형태에서는, 중공사막의 내주면이 일차측, 중공사막의 외주면이 이차측이 된다. 외주면에 여과되는 세포 배양액이 공급되는 실시형태에서는, 중공사막의 외주면이 일차측, 중공사막의 내주면이 이차측이 된다.
- [0772] 다공질막(112)에 있어서의 여과 방법은, 탄젠셜 플로우 여과(TFF) 방법이어도 좋다. 탄젠셜 플로우 여과 방법이란, 중공사막 일차측 표면에 있어서, 배양액을 중공사막 일차측 표면과 평행한 방향으로 흘리는 여과법이다. 탄젠셜 플로우 여과 방법은, 교대로 탄젠셜 플로우 여과(ATF) 방법을 포함한다. 본 실시형태에 있어서, 단순히 탄젠셜 플로우 여과(TFF)법이라고 하는 경우는, 중공사막 일차측 표면에 있어서, 배양액을 한 방향으로 흘리는 여과법을 가리키는 경우가 있다. 교대 탄젠셜 플로우 여과(ATF)법이란, 중공사막 일차측 표면에 있어서, 왕복하도록 배양액을 흘리는 여과법을 가리킨다.
- [0773] 배양조(111)와 다공질막(112)의 사이에는, 배양조(111) 내의 배양액을 다공질막(112)에 보내기 위한 유로(113)

와, 다공질막(112)의 세공 부분을 통과하지 않고 중공부를 통과하여, 다공질막(112)으로 여과되지 않고 다공질막(112)을 통과한 배양액을 배양조(111)로 되돌리기 위한 유로(114)가 배치되어 있다. 유로(113)를 흐르는 배양액은, 세포와, 세포의 산생물을 포함할 수 있다. 유로(114)를 흐르는, 다공질막(112)으로 여과되지 않고 통과한 배양액은, 세포와, 세포의 산생물을 포함할 수 있다. 또한, 다공질막(112)에는, 다공질막(112)의 세공 부분을 통과하여 여과된 배양액을 회수하기 위한 유로(115)가 접속되어 있다. 유로(115)를 흐르는, 다공질막(112)으로 여과된 배양액은, 세포의 산생물을 포함할 수 있다. 다공질막(112)으로 여과된 배양액은, 예컨대, 용기(201) 내에 회수된다. 용기(201)는 유로(115)와 무균으로 접속되어 있어도 좋다. 다공질막(112)으로 여과된 배양액이 흐르는 유로(115)는, 예컨대, 다음 정제 공정을 위해 이용되는 컬럼에 직접 접속되어 있어도 좋다.

[0774] 유로(113)에는, 예컨대 배양조(111) 내의 배양액을 다공질막(112)에 보내기 위한 펌프(123)가 마련되어 있다. 펌프의 예로서는, 다이어프램 펌프, 튜브 펌프, 원심 펌프 및 로터리 펌프를 들 수 있지만, 이들에 한정되지 않는다. 유로(113)에는, 다공질막(112)에 공급되는 배양액의 압력을 측정하는 압력계(133)가 마련되어 있어도 좋다. 유로(113)에는, 유로(113) 내를 흐르는 배양액의 유속 및 유량 중 적어도 어느 하나를 측정하는 유량계가 마련되어 있어도 좋다. 유로(113)에는, 유로(113) 내를 흐르는 배양액의 온도를 측정하는 온도계가 마련되어 있어도 좋다. 유로(113)에는, 유로(113) 내를 흐르는 배양액을 샘플링하기 위한 샘플링부가 마련되어 있어도 좋다. 샘플링부는, 샘플링 시 이외에는 폐쇄된다.

[0775] 유로(114)에는, 다공질막(112)의 세공 부분을 통과하지 않고 중공부를 통과하여, 다공질막(112)으로 여과되지 않은 배양액을 배양조(111)에 보내기 위한 펌프가 마련되어 있어도 좋다. 또한, 펌프는, 유로(113) 및 유로(114)의 양쪽에 마련되어 있어도 좋고, 어느 한쪽에 마련되어 있어도 좋다. 유로(114)에는, 다공질막(112)을 통과한 배양액의 압력을 측정하는 압력계(134)가 마련되어 있어도 좋다. 유로(114)에는, 유로(114) 내를 흐르는 배양액의 유속 및 유량 중 적어도 어느 하나를 측정하는 유량계가 마련되어 있어도 좋다. 유로(114)에는, 유로(114) 내를 흐르는 배양액의 온도를 측정하는 온도계가 마련되어 있어도 좋다. 유로(114)에는, 유로(114) 내를 흐르는 배양액을 샘플링하기 위한 샘플링부가 마련되어 있어도 좋다. 샘플링부는, 샘플링 시 이외에는 폐쇄된다.

[0776] 유로(115)에는, 예컨대, 다공질막(112)의 세공 부분을 통과하여 다공질막(112)으로 여과된 배양액을 보내기 위한 펌프(125)가 마련되어 있다. 유로(115)에는, 다공질막(112)으로 여과된 배양액의 압력을 측정하는 압력계(135)가 마련되어 있어도 좋다. 유로(115)에는, 유로(115) 내를 흐르는 배양액의 유속 및 유량 중 적어도 어느 하나를 측정하는 유량계가 마련되어 있어도 좋다. 유로(115)에는, 유로(115) 내를 흐르는 배양액을 샘플링하기 위한 샘플링부가 마련되어 있어도 좋다. 샘플링부는, 샘플링 시 이외에는 폐쇄된다.

[0777] 배양조(111)와 다공질막(112)은, 배양액이 순환하는 경로의 적어도 일부를 이루고 있다. 또한, 유로(113, 114)는 배양액이 순환하는 경로의 적어도 일부를 이루고 있다.

[0778] 배양조(111)에는, 배양조(111)에 배양액을 공급하기 위한 유로(116)가 접속되어 있어도 좋다. 유로(116)는, 예컨대 배양액을 수용하는 배양액 탱크(216)에 접속되어 있다. 유로(116)에는, 예컨대 배양액을 배양조(111)에 보내기 위한 펌프(126)가 마련되어 있다. 예컨대, 펌프(125)와 펌프(126)는, 다공질막(112)으로 여과되어 배양조(111)로 되돌아가지 않은 배양액의 양과, 배양조(111)에 공급되는 배양액의 양이, 동일해지도록 제어된다. 이 제어는, 배양조(111)에 설치된 액면 센서(레벨 센서)를 이용하여 액면 높이를 관측하고, 액면 높이가 일정해지도록 행해져도 좋고, 배양액을 포함한 배양조(111) 전체의 중량을 측정하여, 중량이 일정해지도록 행해져도 좋다.

[0779] 배양조(111)에는, 배양조(111)에 이산화탄소를 포함하는 공기를 공급하기 위한 유로(117)가 접속되어 있어도 좋다. 유로(117)는, 예컨대 이산화탄소를 포함하는 공기를 수용하는 용기(217)에 접속되어 있다. 또한, 배양조(111)에는, 배양조(111)에 산소를 공급하기 위한 유로(118)가 접속되어 있어도 좋다. 유로(118)는, 예컨대 산소를 수용하는 용기(218)에 접속되어 있다.

[0780] 배양조(111)에는, 배양조(111) 내의 세포의 적어도 일부를 배출하기 위한 유로(119)가 접속되어 있어도 좋다. 예컨대, 유로(119)를 이용하여 배양조(111) 내의 세포의 적어도 일부를 배출함으로써, 배양조(111) 내의 배양액에 있어서의 세포 밀도가 일정하게 유지된다. 이에 의해, 세포의 밀도가 상승하여, 배양액 중의 산소 및 배양액 성분이 부족하거나, 불순물의 농도가 상승하거나 하는 것이 억제된다. 배양조(111) 내의 세포의 적어도 일부를 배출하는 것은 블리딩이라고 불린다. 또한, 유로(119)를 이용하여 배양조(111) 내의 배양액의 분석을 행하기 위한 샘플링을 실시해도 좋지만, 샘플링은 세포의 밀도를 조정하는 것을 목적으로 하지 않기 때문에, 블리딩과는 구별된다.

- [0781] 배양조(111)에는, 배양조(111) 내의 배양액의 온도를 측정하기 위한 온도계, DO(용존 산소)를 측정하기 위한 DO 계 및 pH를 측정하기 위한 pH계 중 적어도 어느 하나가 마련되어 있어도 좋다.
- [0782] [다공질막의 구조의 특정 방법]
- [0783] 다공질막의 접액 표면 구조에 있어서의 구멍의 특징량, 개구율, 섬유 직경 및 구조의 이방성은, 이하의 방법에 의해 특정하는 것이 가능하다.
- [0784] [다공질막의 접액 표면의 화상 취득 방법]
- [0785] 다공질막이 중공사막인 경우, 먼도날로 실 길이 방향에 대하여 평행하게 중공사막 중앙을 절단하여 내표면을 노출시키고, 주사형 전자 현미경(SEM)의 관찰 시료대에 카본 페이스트로 고정한다. 제작한 시료를 오스뮴 코터(HPC-30W, 가부시키가이샤 신쿠 디바이스 제조)를 이용하여 인가 전압 조정 노브 설정 4.5, 방전 시간 3초의 조건으로 오스뮴 코트를 실시하여, 관찰 시료로 한다. 하기 조건으로 관찰 시료에 전자선을 조사하여, 이미지의 상하 방향이 중공사막의 실 길이 방향과 평행해지도록 시야 각도를 조정한다. 골격 수지와 구멍만을 포함하는 시야에서, 오토 기능으로 콘트라스트를 조정한다. 화상 상하 방향으로 가장 큰 구멍이 5개 이상 60개 이하 포함되고, 화상 가로 방향으로 가장 큰 구멍이 7 이상 60 이하 포함되는 것과 같은, 내표면 구멍 직경 분포를 설명 가능한 배율을 촬영 배율로 한다. 예컨대, 후술하는 다공질막의 제1예에서 이용하는 중공사막의 내표면 촬영 배율은 150배, 다공질막의 제2예에서 이용하는 중공사막의 내표면 촬영 배율은 5k배, 다공질막의 제3예에서 이용하는 중공사막의 내표면 촬영 배율은 3k배로 한다. 차지업에 의한 구조의 변형, 이상 콘트라스트가 없는 상태이며, 또한, 내표면 수지 골격과 내표면 구멍으로 구성되고, 시료대, 카본 페이스트 및 먼도날 절단면을 포함하지 않는 반사 전자 이미지를 얻는다. 또한, 다공질막이 중공사막 이외의 막인 경우도, 접액 표면을 동일하게 촬영하면 된다.
- [0786] (SEM 장치 조건)
- [0787] SEM: 가부시키가이샤 히타치 하이테크 제조 주사형 전자 현미경 SU7000
- [0788] 프로브 종류: Normal
- [0789] 가속 전압: 1 kV
- [0790] 작동 거리: 6 mm
- [0791] 검출기: MD 검출기(반사 전자 이미지)
- [0792] 화상 사이즈: 세로 960×가로 1280 픽셀
- [0793] 1 종류의 중공사막에 대하여, 각 3 로트의 중공사막을 이용하여, 로트에 대하여 겹치지 않는 3 시야 이상의 SEM 이미지(총 9장 이상)를 취득한다.
- [0794] [다공질막의 접액 표면의 개구율 C_0 '의 산출 방법]
- [0795] 전자 현미경 이미지의 라벨(문자나 스케일바 부분)을 트리밍으로 제거한다. 이 이미지에 대하여 5×5의 정방형 커널을 이용한 메디안 필터에 의해 필터 처리를 행한 후, 멀티 오쓰법에 의해 0이 아닌 2개의 임계값을 결정한다. 이 임계값 중, 큰 값인 쪽을 임계값으로 하여 임계값 이하의 픽셀을 흑색, 그 이외의 픽셀을 백색으로 하는 이미지의 2치화를 행한다. 또한, 백색의 휘도는 255, 흑색의 휘도는 0이다. 2치화 후의 이미지에 대하여, 2×2의 정방형 커널을 이용하여 클로징 처리를 1회 행하여, 노이즈 제거를 행한다. 얻어진 제1 해석 대상 이미지에 대하여 이미지 전체의 총 픽셀수를 A_0 , 흑색인 픽셀의 수를 B_0 으로 하여, 이하의 식 (1)로부터 1장의 SEM 이미지의 개구율 C_0 (%)을 산출한다.
- [0796]
$$C_0 = B_0 \times 100 / A_0 (1)$$
- [0797] 1 종류의 중공사막에 관해서 3 로트 각 3 시야분(합계 9장) 이상의 SEM 이미지를 이용하여 개구율 C_0 을 산출한다. 이들 개구율 C_0 의 수평균값을 중공사막 내표면의 개구율 C_0' 로 한다.
- [0798] 종래, 개구율이 높은 막을 여과에 이용함으로써, 막힘에 의한 투수 성능 열화를 억제하는 것이 알려져 있었다(국제 공개 2001/053213호). 그러나, 본 발명자들은 예의 검토한 결과, 관류 배양에 있어서 탄젠셜 플로우 여과에 사용되는 다공질막에 있어서는, 개구율이 낮은 쪽이 우수한 여과 성능을 나타내는 것이 확인되었다. 이론에

속박되는 것은 아니지만, 관류 배양에 있어서의 탄젠셜 플로우 여과에 있어서는 개구율이 낮은 쪽이 일차측으로부터 막 내부로의 막 폐색 원인물의 진입이 일어나기 어려워, 막 폐색 원인물이 일차측에 유지되기 때문이라고 생각된다. 그 때문에, 접액 표면의 개구율이 작은 쪽이, 막면에 제거물이 퇴적되는 것에 의한 막 구멍의 폐색이 일어나기 어려운 경향이 있다.

[0799] [다공질막의 접액 표면의 섬유 직경 F'의 산출 방법]

[0800] 제1 해석 대상 이미지를, 참고문헌 1(Gostick et al., (2019). PoreSpy:

[0801] A Python Toolkit for Quantitative Analysis of Porous Media Images. Journal of Open Source Software, 4(37), 1296.)에 기재된 python(3.7.10)의 라이브러리 porespy(2.0.2)의 filters.local_thickness 함수를 이용하여, 제1 인수를 제1 해석 대상 이미지, 제2 인수를 mode= 'dt' 로서 해석한다. filter.local_thickness 함수는, 제1 해석 대상 화상 중의 백색의 픽셀에 대하여 해석을 행하는 함수이기 때문에, 제1 해석 대상 이미지를 해석한 경우, 수지 골격의 직경인 섬유 직경(단위: 픽셀)이 산출된다. 직경(단위: 픽셀)에 대하여, 픽셀 분해능(단위: m/픽셀)을 곱하여 직경(단위: m)으로 한다. 백색 픽셀의 총수 D_0 , 얻어진 모든 직경의 합계 E_0 을 이용하여, 1장의 SEM 이미지에 있어서의 섬유 직경 F는 하기 식 (2)로 나타낼 수 있다.

[0802] $F=E_0/D_0$ (2)

[0803] 각 픽셀에 직경이 부여되어 있음으로써, F는 SEM 이미지 중의 섬유 직경의 가중 평균이 된다. 1 종류의 중공사막에 관해서 3 로트 각 3 시야분(합계 9장) 이상의 SEM 이미지를 이용하여 섬유 직경 F를 산출한다. 이들 모든 SEM 이미지의 섬유 직경 F의 수평균값을 중공사막 내표면의 섬유 직경 F'로 한다.

[0804] 여기서, filters.local_thickness 함수에서 사용되는 국소 두께법에 있어서는, 도 2에 도시된 바와 같이, 윤곽으로 둘러싸인 영역에 들어가는 원을 큰 것으로부터 순서대로 메워 가는 것에 의해 직경을 구한다. 따라서, 도 3에 도시된 바와 같이, 원(501)을 넣을 수 있는 윤곽(500)으로 둘러싸인 영역은 원일 필요는 없다. 또한, 도 4에 도시된 바와 같이, 윤곽(502)으로 둘러싸인 영역은, 선분으로 완전히 둘러싸인 폐쇄된 영역일 필요는 없다. 다양한 형태를 한 다공질막 표면의 섬유나 막 구멍에 대해서도 여과에 있어서 사용되는 유효한 직경을 산출할 수 있다. 이하에 있어서의 filters.local_thickness 함수를 이용하는 방법도 동일하다.

[0805] [다공질막의 접액 표면의 구멍 직경 I'의 산출 방법]

[0806] 제1 해석 대상 이미지를 흑백 반전시켜, 제1 해석 대상 화상 중에서 백색이었던 픽셀을 흑색으로, 제1 해석 대상 화상 중에서 흑색이었던 픽셀을 백색으로 한 화상인 제2 해석 대상 화상을 얻는다. 참고문헌 1에 기재된 python(3.7.10)의 라이브러리 porespy(2.0.2)의 filters.local_thickness 함수를 이용하여, 제1 인수를 제2 해석 대상 이미지, 제2 인수를 mode= 'dt' 로서 해석한다. filter.local_thickness 함수는 제2 해석 대상 화상 중의 백색 픽셀에 대하여 해석을 행하는 함수이기 때문에, 제2 해석 대상 이미지를 해석한 경우, 구멍 직경(단위: 픽셀)이 산출된다. 직경(단위: 픽셀)에 대하여, 픽셀 분해능(단위: m/픽셀)을 곱하여 직경(단위: m)으로 한다. 백색 픽셀의 총수 G, 얻어지는 모든 직경의 합계 H를 이용하여, 1장의 SEM 이미지에 있어서의 구멍 직경 I는, 하기 식 (3)으로 나타낼 수 있다. 각 픽셀에 직경이 부여되어 있음으로써, 구멍 직경 I는 SEM 이미지 중의 구멍 직경의 가중 평균이 된다.

[0807] $I=H/G$ (3)

[0808] 1 종류의 중공사막에 관해서 3 로트 각 3 시야분(합계 9장) 이상의 SEM 이미지를 이용하여 구멍 직경 I를 산출한다. 이들 모든 SEM 이미지의 구멍 직경 I의 수평균값을 중공사막 내표면의 구멍 직경 I'로 한다.

[0809] [다공질막의 접액 표면의 구멍 직경의 변동 계수 V의 산출 방법]

[0810] 상기 모든 SEM 이미지의 구멍 직경 I의 표준 편차를 S로 하고, 구멍 직경 I의 변동 계수 V는 하기 식 (4)로 부여된다.

[0811] $V=S/I'$ (4)

[0812] 구멍 직경의 변동 계수가 큰 것은, 구멍 직경의 편차가 큰 것을 의미한다. 구멍 직경의 편차가 크면, 여러 가지 사이즈, 여러 가지 상태의 협잡물이 존재하는 세포 배양액에 있어서는, 협잡물이 다공질막 표면에 걸리기 쉬워, 다공질막 표면에 협잡물이 퇴적되는 것에 있어서의 발판이 되기 쉽다고 생각된다. 그 때문에, 접액 표면의 구멍

직경의 변동 계수가 작은 쪽이, 막면에 제거물이 퇴적되는 것에 의한 막 구멍의 폐색이 일어나기 어려운 경향이 있다.

[0813] [다공질막의 접액 표면의 구멍 직경/섬유 직경 J' 의 산출]

[0814] 각 SEM 이미지에 있어서의 구멍 직경 I 와 섬유 직경 F 를 이용하여, 구멍 직경/섬유 직경비 J 는 하기 (5)식으로 부여된다.

[0815] $J=I/F$ (5)

[0816] 1 종류의 중공사막에 관해서 3 로트 각 3 시야분(합계 9장) 이상의 SEM 이미지를 이용하여 구멍 직경/섬유 직경비 J 를 산출한다. 이들 모든 SEM 이미지 중의 구멍 직경/섬유 직경비 J 의 수평균값을 중공사막 내표면의 구멍 직경/섬유 직경 J' 로 한다. 다공질막의 접액 표면에 있어서의 섬유 직경에 대한 구멍 직경의 비(구멍 직경/섬유 직경)는, 여과에 대한 유효한 구멍 직경을, 섬유 직경을 이용하여 규격화한 값이다.

[0817] 섬유 직경으로 규격화된 구멍 직경이 작은 쪽이, 일차측으로부터 막 내부로의 막 폐색 원인물의 진입이 일어나기 어려워, 막 폐색 원인물이 일차측에 유지된다고 생각된다. 그 때문에, 접액 표면의 구멍 직경/섬유 직경이 작은 쪽이, 막면에 제거물이 퇴적되는 것에 의한 막 구멍의 폐색이 일어나기 어려운 경향이 있다.

[0818] [다공질막의 접액 표면에 존재하는 구멍의 장직경/단직경 M' 의 산출]

[0819] 제2 해석 대상 이미지에서 독립된 백색 영역을 추출한다. 추출한 백색의 영역마다, 상하 좌우 방향의 어느 인접하는 픽셀이 흑색인 백색의 픽셀을 추출함으로써, 각 영역의 윤곽 검출을 행한다. 도 5에 도시된 바와 같이, 이 윤곽에 대하여 회전도 고려한 외접하는 직사각형 중, 가장 면적이 작은 직사각형을 외접 직사각형으로 한다. 외접 직사각형의 4개의 변 중, 짧은 변의 길이를 단직경 K , 긴 변의 길이를 장직경 L 로 하고, 어떤 윤곽에 있어서의 장직경/단직경을 나타내는 M 은 하기의 식 (6)으로 부여된다.

[0820] $M=L/K$ (6)

[0821] 1장의 SEM 이미지 중에 포함되는 모든 윤곽에 관해서 M (장직경/단직경)을 산출하고, 그 수평균값을 M' 로 한다. 1 종류의 중공사막에 관해서 3 로트 각 3 시야분(합계 9장) 이상의 SEM 이미지를 이용하여 M' 을 산출한다. 이들 모든 SEM 이미지 중의 M' 의 수평균값을, 중공사막 내표면에 존재하는 구멍의 장직경/단직경의 평균값 M' 로 한다. 다공질막의 접액 표면에 있어서의 구멍의 단직경에 대한 장직경의 비(장직경/단직경)는, 접액 표면에 있어서의 구멍의 이방성의 지표이다.

[0822] [다공질막의 접액 표면의 구조 이방성도 Z' 의 측정]

[0823] 제1 해석 대상 이미지 중에서 좌상단 정점을 일단으로 하는 512×512 픽셀의 해석 대상 이미지 O_1 와, 좌하단 정점을 일단으로 하는 O_1 와 동일 사이즈의 해석 대상 이미지 P_1 , 우상단 정점을 일단으로 하는 O_1 와 동일 사이즈의 해석 대상 이미지 Q_1 , 우하단 정점을 일단으로 하는 O_1 와 동일 사이즈의 해석 대상 이미지 R_1 를 추출한다. 해석 대상 이미지 O_1 에 대하여, O_1 와 중심을 동일하게 하는 직경 512 픽셀의 원의 외측을 흑색으로 하는 마스킹 처리를 행하여, FFT 해석용의 제3 해석 대상 이미지를 얻는다. 제3 해석 대상 이미지를 휘도의 행렬로 변환한 후, python(3.7.10)의 Numpy(1.20.3) 라이브러리의 `fft.fft2` 함수를 이용하여 2차원 고속 푸리에 변환을 행하여, 행렬 T_5 를 얻는다. 단, `fft.fft2` 함수의 제1 인수는 제3 해석 대상 이미지로 하고, 그 외에는 디폴트의 설정을 이용한다. 그 후, 행렬 T_5 를 Numpy(1.20.3)의 `fft.fftshift` 함수를 이용하여 저주파수 성분이 중심이 되도록 재배열한 행렬 T 를 얻는다. 단, `fft.fftshift` 함수의 제1 인수는 행렬 T_5 로 하고, 그 외에는 디폴트의 설정을 이용한다. 그 후, 하기 (7)식에 의해, 파워 스펙트럼 U 를 얻는다.

[0824] $U=20 \times \log(T)$ (7)

[0825] 얻어지는 파워 스펙트럼 U 에 대하여, python(3.7.10)의 라이브러리 OpenCV(4.5.2)의 `warpPolar` 함수를 이용하여 극좌표 변환함으로써, 파워 스펙트럼의 중심을 원점으로 한, 360×360 의 행렬 T_V 를 얻는다. 단, 도 6에 도시된 화상 가로 방향을 극좌표에 있어서의 0° 로 하고, θ 방향으로 극좌표 변환한다. 그 후, 행렬 T_V 의 행마다의 강도 평균을 나타내는 행렬 T_W 를 얻는다. 행렬 T_W 는 1열의 행렬이 되어, 각도마다의 강도 평균에 대응한다. 또한, 강도 평균은 수평균값이다. 행렬 T_W 의 모든 요소를 더하고, 요소의 수로 나눔으로써 행렬 T_W 의 요소 평균

을 얻는다. 행렬 T_W 를 요소 평균으로 나누어 행렬 T_Y 를 얻는다.

[0826] n 을 임의의 자연수로서 행렬 T_Y 에 있어서의 n 행째의 요소를 Y_n 으로 나타낼 때, 파워 스펙트럼에 있어서의 180° 부근의 강도 평균 X_{180} 은 하기의 식 (8)로 부여된다.

$$[0827] \quad X_{180} = (Y_{178} + Y_{179} + Y_{180} + Y_{181} + Y_{182}) / 5 \quad (8)$$

[0828] 또한, 파워 스펙트럼에 있어서의 90° 부근의 강도 평균 X_{90} 은 하기의 식 (9)로 부여된다.

$$[0829] \quad X_{90} = (Y_{88} + Y_{89} + Y_{90} + Y_{91} + Y_{92}) / 5 \quad (9)$$

[0830] 이들을 이용하여 해석 대상 이미지 O_i 의 구조 이방성도 Z_0 는 하기의 식 (10)으로 부여된다.

$$[0831] \quad Z_0 = X_{90} / X_{180} \quad (10)$$

[0832] 상기와 동일한 방법으로 해석 대상 이미지 P_i , Q_i , R_i 를 해석하여 얻어진 구조 이방성도를 Z_P , Z_Q , Z_R 로 나타내면, 1장의 SEM 이미지에 있어서의 구조 이방성도 Z 는 하기의 식 (11)로 부여된다.

$$[0833] \quad Z = (Z_0 + Z_P + Z_Q + Z_R) / 4 \quad (11)$$

[0834] 1 종류의 중공사막에 관해서 3 로트 각 3 시야분(합계 9장) 이상의 SEM 이미지를 이용하여 구조 이방성도 Z 를 산출한다. 이들 모든 SEM 이미지 중의 구조 이방성도 Z 의 수평균값을 중공사막의 접액 표면의 구조 이방성도 Z' 로 한다. 다공질막 표면의 구조 이방성도 Z' 가 1인 경우, 화상의 종축 방향 및 횡축 방향에 대하여 구멍이 균일하게 배향되어, 막 구조의 이방성이 작은 것을 나타내고 있다. 구조 이방성도 Z' 가 1보다 큰 경우, 화상의 횡축 방향으로 막 구조가 배향되어 있는 것을 나타내고 있다. 구조 이방성도 Z' 가 1보다 작은 경우, 화상의 종축 방향으로 막 구조가 배향되어 있는 것을 나타내고 있다.

[0835] [다공질막의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값의 산출 방법]

[0836] (단면의 제작)

[0837] 중공사막을 시료대에 카본 페이스트로 고정된 후, 이온 밀링 장치 E-3500(가부시키가이샤 히타치 하이테크 제조)에 의해 하기의 단면 제작 조건으로, 막 두께 방향의 단면을 제작한다. 단면은, 중공사막의 외표면으로부터 내표면까지 Ar 이온 빔이 관통하고, 수지 골격에 열에 의한 변형이 없고, 스퍼터된 시료편이 부착되어 있지 않은, 평활한 단면이다. 또한, 다공질막이 중공사막 이외의 막인 경우도, 막 두께 방향에 있어서의 단면을 동일하게 제작하면 된다.

[0838] (단면 제작 조건)

[0839] 가속 전압: 3 kV

[0840] 조사 전류: 20 μ A

[0841] (단면 SEM 관찰)

[0842] 오스몐 코터(HPC-30W, 가부시키가이샤 신쿠 디바이스 제조)를 이용하여 인가 전압 조정 노브 설정 4.5, 방전 시간 3초의 조건으로 제작한 시료에 오스몐 코트를 실시하여, 관찰 시료로 한다. 하기 관찰 조건으로 관찰 시료에 전자선을 조사하고, 골격 수지와 구멍만을 포함하는 시야에서 자동 기능으로 콘트라스트를 조정한다. 또한, 단면 중 평균 구멍 직경이 최소가 되는 위치에서, 평균 구멍 직경이 10~20 픽셀이 되는 배율을 촬상 배율로 한다. 예컨대, 후술하는 다공질막의 제1예 및 제2예의 단면 촬상 배율은 5k배, 다공질막의 제3예에서 이용하는 중공사막의 단면 촬상 배율은 3k배로 한다. 상기 조건으로, 외표면을 SEM 이미지 우변과 일치시켜, 중공사막 두께 방향과 SEM 이미지 가로 방향이 평행한 제1 반사 전자 이미지를 얻는다. 또한, 이 반사 전자 이미지는, 평활한 단면에 초점이 맞춰져 있는 이미지이며, 차지법에 의한 구조의 왜곡이나 이상 콘트라스트가 없는 이미지이다. 또한, 다공질막이 중공사막 이외의 막인 경우도, 막 두께 방향에 있어서의 단면을 동일하게 촬영하면 된다.

[0843] [관찰 조건]

[0844] SEM: 가부시키가이샤 히타치 하이테크 제조 주사형 전자 현미경 SU7000

- [0845] 프로브 전류: Normal
- [0846] 가속 전압: 1 kV
- [0847] 작동 거리: 3mm
- [0848] 검출기: MD 검출기(반사 전자 이미지)
- [0849] 화상 사이즈: 세로 960×가로 1280 픽셀
- [0850] 다음으로, 제1 반사 전자 이미지의 시야를 내표면측으로 막 두께 방향과 평행하게 옮겨, 제2 반사 전자 이미지를 얻는다. 단 제2 반사 전자 이미지 중의 구멍 구조와 제1 반사 전자 이미지 중의 구멍 구조가 매끄럽게 연결 되도록, 약간 시야를 겹친다. 막 두께 방향으로 시야를 옮기면서, 앞의 시야와 약간 겹쳐 반사 전자 이미지를 취득하는 공정을 계속하고, 반사 전자 이미지 중에 내표면이 포함된 시점에서 촬영을 종료한다.
- [0851] 얻어진 반사 전자 이미지의 라벨(문자나 스케일바 부분)부를 트리밍으로 제거하고, 모든 이미지를 구멍 구조가 매끄럽게 연결되도록 합성함으로써, 1장의 단면 SEM 이미지를 얻는다. 단, 단면 이미지는 직사각형이며, 연결 시에, SEM 이미지 세로 방향의 어긋남이 있는 경우는 합성 후에 트리밍으로 제거한다. 중공사막 단면은 원래 원형을 이루고 있기 때문에, 충분히 직사각형에 근사할 수 있는 영역에 있어서의 고해상도의 단면을 취득하는 것이 목적이다.
- [0852] 단면 SEM 이미지를 좌단이 내표면, 우단이 외표면이 되도록 트리밍을 행하여, 제1 단면 SEM 이미지를 얻는다. 제1 단면 SEM 이미지는 제1 반사 전자 이미지와 동일한 픽셀 분해능을 갖는다. 구멍 중의 깊이 방향에 존재하는 수지 골격이 단면 수지보다 밝은 휘도로 관찰되어 버리는 경우는, 2치화 공정에서 깊이 방향의 수지 골격도 구멍의 일부라고 인식되도록, 어두운 색으로 도포해도 좋다.
- [0853] (단면 구멍 직경의 해석)
- [0854] 단면의 구멍 직경 해석은 이하의 방법으로 행한다. 제1 단면 SEM 이미지 내에서, 좌단 1변을 포함하는 폭 100 픽셀의 1번째 영역을 추출한다. 이하, 추출하는 모든 영역의 높이는 제1 단면 SEM 이미지와 같은 것으로 한다. 1번째 영역에 포함되는 복수의 구멍의 최대 직경, 구멍 직경의 변동 계수, 평균 구멍 직경 및 개구율을 산출한다. 1번째 영역에 대하여, 5×5의 정방형 커널을 이용한 메디안 필터에 의해 필터 처리를 행한 후, 멀티 오쓰법에 의해, 0이 아닌 2개의 임계값을 결정한다. 이 임계값 중, 큰 값인 쪽을 임계값으로 하여 임계값 이하의 픽셀을 백색, 그 이외의 픽셀을 흑색으로 하는 이미지의 2치화를 행한다. 단, 백색의 휘도는 255, 흑색의 휘도는 0이다. 2치화 후의 이미지에 대하여, 2×2의 정방형 커널을 이용하여 클로징 처리를 1회 행하여, 노이즈를 제거한다. 얻어진 해석 대상 이미지를, python(3.7.10)의 라이브러리 porespy(2.0.2)의 filters.local_thickness 함수를 이용하여, 제1 인수를 해석 대상 이미지, 제2 인수를 mode='dt'로서 해석한다. filters.local_thickness 함수는 해석 대상 이미지 중의 백색 픽셀에 대하여 해석을 행하는 함수이기 때문에, 구멍 직경(단위: 픽셀)이 산출된다. 구멍 직경(단위: 픽셀)에 대하여, 픽셀 분해능(단위: m/픽셀)을 곱하여, 구멍 직경(단위: m)으로 한다. 구멍 직경은 모든 픽셀에 대해 부여되지만, 이 중 최대인 구멍 직경을 1번째 영역의 최대 구멍 직경 $I_{\max(1)}$ 로 한다.
- [0855] 해석 대상 이미지 중의 구멍 직경 분포에 있어서의 구멍 직경의 변동 계수를 1번째 영역의 변동 계수 V_1 로 한다. 또한, 백색 픽셀의 총수 D_1 , 모든 픽셀에 대하여 부여되는 구멍 직경의 합계 E_1 을 이용하여, 추출한 영역의 평균 구멍 직경 I_1 은 이하의 식 (12)로 부여된다.
- [0856]
$$I_1=E_1/D_1(12)$$
- [0857] 또한, 개구율 $C_1(\%)$ 은, 1번째 영역의 총 픽셀수 A_1 을 이용하여, 이하의 식 (13)으로 부여된다.
- [0858]
$$C_1=D_1 \times 100/A_1(13)$$
- [0859] 1번째 영역에 있어서의 구멍 직경의 변동 계수 V_1 이 0.3보다 크고 0.5보다 작다고 하는 소정의 범위 내인 경우, 좌단 1변에 대하여 수직 방향에 있어서의 1번째 영역의 폭 100 픽셀의 중앙을, 1번째 영역의 중심으로 한다. 구멍 직경의 변동 계수 V_1 이 소정의 범위보다 큰 경우, 구멍 직경의 변동 계수 V_1 이 소정의 범위 내가 될 때까지 1번째 영역의 폭 W_1 을, 하기의 식 (14)에 따라 좁히고 나서, 다시 최대 구멍 직경 $I_{\max(1)}$, 변동 계수 V_1 , 평균 구

명 직경 I_1 , 개구율 C_1 의 산출을 행한다. 또한, 1번째 영역의 폭 W_1 의 중앙을, 1번째 영역의 중심으로 한다. 식 (14)에 있어서 N_1 은, 소정의 범위 내가 될 때까지 영역을 복원하는 조작을 행한 횟수를 나타낸다.

[0860]
$$W_1 = (10 - 0.1 \times N_1) \times I_{\max(1)} \quad (14)$$

[0861] 구멍 직경의 변동 계수 V_1 이 소정의 범위보다 작은 경우, 구멍 직경의 변동 계수 V_1 이 소정의 범위 내가 될 때까지 1번째 영역의 폭 W_1 을 식 (15)에 따라 넓히고 나서, 다시 최대 구멍 직경 $I_{\max(1)}$, 변동 계수 V_1 , 평균 구멍 직경 I_1 , 개구율 C_1 의 산출을 행한다. 또한, 1번째 영역의 폭 W_1 의 중앙을, 1번째 영역의 중심으로 한다. 식 (15)에 있어서 N_1 은, 소정의 범위 내가 될 때까지 영역을 복원하는 조작을 행한 횟수를 나타낸다.

[0862]
$$W_1 = (10 + 0.1 \times N_1) \times I_{\max(1)} \quad (15)$$

[0863] 변동 계수 V_1 이 소정의 범위를 만족시키고, 최종적으로 결정된 평균 구멍 직경 I_1 , 개구율 C_1 을, 1번째의 영역 중심 좌표와 대응시켜 기록한다.

[0864] 이후, n 을 0을 초기값으로 하는 정수로 하여, 제1 단면 SEM 이미지의 좌단 1변에 대하여 수직 방향에 있어서, $n+1$ 번째 영역의 중심으로부터 100 픽셀만큼 떨어진 $n+2$ 번째 영역의 중심을 설정한다. $n+2$ 번째 영역의 폭 W_{n+2} 는, $n+1$ 번째 영역에 포함되는 구멍 직경의 최대값 $I_{\max(n+1)}$ 를 이용하여 식 (16)에 의해 결정한다.

[0865]
$$W_{n+2} = 10 \times I_{\max(n+1)} \quad (16)$$

[0866] $n+2$ 번째 영역에 포함되는 복수의 윤곽의 최대 직경 및 구멍 직경의 변동 계수를 산출한다. $n+2$ 번째 영역에 대하여, 5×5 의 정방형 커널을 이용한 메디안 필터에 의해 필터 처리를 행한 후, 멀티 오쓰법에 의해, 0이 아닌 2개의 임계값을 결정한다. 이 임계값 중, 큰 값인 쪽을 임계값으로 하여 임계값 이하의 픽셀을 백색, 그 이외의 픽셀을 흑색으로 하는 이미지의 2치화를 행한다. 단, 백색의 휘도는 255, 흑색의 휘도는 0이다. 2치화 후의 이미지에 대하여, 2×2 의 정방형 커널을 이용하여 클로징 처리를 1회 행하여, 노이즈를 제거한다. 얻어진 해석 대상 이미지를, python(3.7.10)의 라이브러리 porespy(2.0.2)의 filters.local_thickness 함수를 이용하여, 제1 인수를 해석 대상 이미지, 제2 인수를 mode= 'dt' 로서 해석한다. filters.local_thickness 함수는 해석 대상 이미지 중의 백색 픽셀에 대하여 해석을 행하는 함수이기 때문에, 구멍 직경(단위: 픽셀)이 산출된다. 구멍 직경(단위: 픽셀)에 대하여, 픽셀 분해능(단위: m/픽셀)을 곱하여, 구멍 직경(단위: m)으로 한다. 구멍 직경은 모든 픽셀에 대해 부여되지만, 이 중 최대인 구멍 직경을 상기 $n+2$ 번째 영역의 최대 구멍 직경 $I_{\max(n+2)}$ 로 한다.

[0867] 해석 대상 이미지 중의 구멍 직경 분포에 있어서의 구멍 직경의 변동 계수를, $n+2$ 번째 영역의 변동 계수 V_{n+2} 로 한다. 또한, 백색 픽셀의 총수 D_{n+2} , 모든 픽셀에 대하여 부여되는 구멍 직경의 합계 E_{n+2} 를 이용하여, $n+2$ 번째 영역의 평균 구멍 직경 I_{n+2} 는 이하의 식 (17)로 부여된다.

[0868]
$$I_{n+2} = E_{n+2} / D_{n+2} \quad (17)$$

[0869] 또한, 개구율 $C_{n+2}(\%)$ 는, 백색 픽셀의 총수 D_{n+2} , $n+2$ 번째 영역의 총 픽셀수 A_{n+2} 를 이용하여, 이하의 식 (18)로 부여된다.

[0870]
$$C_{n+2} = D_{n+2} \times 100 / A_{n+2} \quad (18)$$

[0871] $n+2$ 번째 영역에 있어서의 구멍 직경의 변동 계수 V_{n+2} 가 0.3보다 크고 0.5보다 작다고 하는 소정의 범위 내에 있는 경우, 좌단 1변에 대하여 수직 방향에 있어서의 $n+2$ 번째 영역의 폭 W_{n+2} 를 유지한다. 구멍 직경의 변동 계수 V_{n+2} 가 소정의 범위보다 큰 경우, $n+2$ 번째 영역의 중심을 유지한 채로 직경의 변동 계수 V_{n+2} 가 상기 소정의 범위 내가 될 때까지 식 (19)에 따라 $n+2$ 번째 영역의 폭 W_{n+2} 를 좁히고 나서, 다시 최대 구멍 직경 $I_{\max(n+2)}$, 변동 계수 V_{n+2} , 평균 구멍 직경 I_{n+2} , 개구율 C_{n+2} 의 산출을 행한다. 식 (19)에 있어서, N_{n+2} 는, 소정의 범위 내가 될 때까지 영역을 복원하는 조작을 행한 횟수를 나타낸다.

[0872]
$$W_{n+2} = (10 - 0.1 \times N_{n+2}) \times I_{\max(n+2)} \quad (19)$$

- [0873] 직경의 변동 계수가 소정의 범위보다 작은 경우, n+2번째 영역의 중심을 유지한 채로 직경의 변동 계수가 소정의 범위 내가 될 때까지 식 (20)에 따라 n+2번째 영역의 폭 W_{n+2} 를 넓히고 나서, 다시 최대 구멍 직경 $I_{\max(n+2)}$, 변동 계수 V_{n+2} , 평균 구멍 직경 I_{n+2} , 개구율 C_{n+2} 의 산출을 행한다. 식 (20)에 있어서, N_{n+2} 는, 소정의 범위 내가 될 때까지 영역을 복원하는 조작을 행한 횟수를 나타낸다.
- [0874] $W_{n+2}=(10+0.1 \times N_{n+2}) \times I_{\max(n+2)}$ (20)
- [0875] 변동 계수 V_{n+2} 가 소정의 범위를 만족시키고, 최종적으로 결정된 평균 구멍 직경 I_{n+2} , 개구율 C_{n+2} 를, n+2번째의 영역 중심 좌표와 대응시켜 기록한다.
- [0876] 이후, n에 1을 가산하여, n+1번째 영역의 평균 구멍 직경 I_{n+1} 및 개구율 C_{n+1} 을 산출하는 것을, n+2번째의 영역 중심이 제1 단면 SEM 이미지의 우단 1변을 초과할 때까지 반복한다. 그 후, 기록한 평균 구멍 직경 I_{n+1} 중, 대응하는 개구율 C_{n+1} 이 80% 이상인 점은 제외한다. 또한, 평균 구멍 직경 I_{n+1} 을 영역 중심 좌표에 대하여 플롯한 그래프와 제1 단면 SEM 이미지를 비교하여 명백하게 값이 부자연스러운 경우, 그 점을 삭제한다. 불필요한 점을 삭제하여 얻어진 평균 구멍 직경 I_{n+1} 중, 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값을 $I_{\max}$, 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최소값을 $I_{\min}$ 으로 하여, 다공질막의 막 두께 방향에 있어서의 일차측 표면으로부터 이차측 표면까지의 평균 구멍 직경의 최대값과 최소값의 비(최대값/최소값)인 R은, 이하의 식 (21)로 부여된다.
- [0877] $R=I_{\max} / I_{\min}$ (21)
- [0878] 1 종류의 중공사막에 관해서 3 로트 이상에 있어서 R을 산출한다. 그 수평균값을 다공질막의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값 R'로 한다.
- [0879] 평균 구멍 직경의 최대값/최소값 R'이 1보다 커질수록, 다공질막은, 막 두께 방향에 있어서, 구멍 직경이 변동하고 있는 것을 나타내고 있다. 평균 구멍 직경의 최대값/최소값 R'이 1에 가까운 값이 될수록, 다공질막은, 막 두께 방향에 있어서, 구멍 직경이 변동하지 않는 것을 나타내고 있다.
- [0880] 다공질막의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값 R'은, 다공질막의 막 두께 방향에 있어서의 구멍 직경의 변동을 반영하기 때문에, 다공질막 내부에 있어서의 막 폐색의 진행 기서와 크게 상관이 있다. 그 때문에, 이론에 속박되는 것은 아니지만, 다공질막의 접액 표면의 구조 특징이나 여과 조건 사이에는, 우수한 여과 성능을 나타내기 위한 적합한 조합이 존재한다고 생각된다.
- [0881] [다공질막의 저지 구멍 직경]
- [0882] 저지 구멍 직경이란, 다공질 중공사막을 이용하여, 일정 입자 직경의 입자가 분산된 입자 분산액을 여과한 경우에, 상기 입자의 투과 저지율이 90%일 때의 입자의 입자 직경으로서 예시된다. 최소 구멍 직경이라고 불리는 경우도 있다. 저지 구멍 직경을 결정할 때에는, 폴리스티렌 라텍스 입자(JSR 가부시키가이샤 제조, SIZE STANDARD PARTICLES)를, 0.5 질량%의 도데실황산나트륨 수용액(와코 준야쿠 고교 가부시키가이샤 제조)에, 입자 농도가 0.01 질량%가 되도록 분산시켜, 라텍스 입자 분산액을 조제한다. 다공질 중공사막을 이용하여 라텍스 입자 분산액의 여과를 행하여, 여과 전후의 라텍스 입자의 농도 변화를 측정한다. 이 측정을, 라텍스 입자 직경을 바꾸면서 행하여, 라텍스 입자의 저지 곡선을 작성한다. 이 저지 곡선으로부터, 90% 투과 저지 가능한 입자 직경을 판독하여, 그 직경을 저지 구멍 직경으로 한다.
- [0883] [다공질막의 막 두께]
- [0884] 중공사막의 내경(μm) 및 외경(μm)은, 중공사막을 원관형으로 얇게 잘라서, 절편을 광학 현미경(가부시키가이샤 키엔스 제조, VHX-7000)으로 관찰함으로써 측정할 수 있다. 또한, 내경 W_i 및 외경 W_o 로부터, 하기의 식 (22)를 이용하여, 중공사막의 막 두께 $W_{\text{TH}}(\mu\text{m})$ 를 산출할 수 있다.
- [0885] $W_{\text{TH}}=(W_o-W_i) / 2$ (22)
- [0886] [전단 응력]
- [0887] 다공질막의 접액 표면에 있어서의 배양액의 흐름에 의한 전단 응력 SS은, 하기 식 (23)에 나타내는 바와 같이,

중공사막의 중공부를 흐르는 배양액의 점도 $VC(\text{Pa} \cdot \text{s})$ 와, 전단 속도 $SV(/\text{s})$ 의 곱으로 부여된다.

[0888] $SS=VC \times SV$ (23)

[0889] 배양액의 점도는, 예컨대, 배양액의 온도, 배양액의 조성 및 배양액에 있어서의 세포 밀도에 영향을 받을 수 있다. 특히, 배양액에 포함될 수 있는 소포용의 고분자 폴리머는, 배양액의 점도에 영향을 줄 수 있다.

[0890] 이론에 구속되는 것은 아니지만, 뉴턴 유체의 층류 조건 하에 있어서는, 중공사막의 중공부 내의 배양액의 흐름은, 하겐-푸아죄유 흐름이며, 도 7에 도시된 바와 같이, 중공사막의 중공부 내의 배양액의 유속의 분포는, 중공사막의 중공부의 중심을 축으로 하는 이차 곡선이 된다. 배양액의 전단 속도는 상기 이차 곡선의 기울기이다. 배양액의 전단 속도 SV 는, 중공사막의 접액 표면에서 최대 SV_{max} 가 되고, LV 를 배양액의 선 속도(m/s), W_I 를 중공사막의 중공부의 내경(m)으로서, 하기 식 (24)로 부여된다. 도 7에 도시된 바와 같이, 전단 응력도 중공사막의 접액 표면에서 최대 SS_{max} 가 된다.

[0891] $SV_{\text{max}}=8LV/W_I$ (24)

[0892] 또한, 본 실시형태에 있어서, 배양액의 흐름이 뉴턴 유체의 층류 조건 이외의 예컨대 난류라 하더라도, 전단 응력은 상기 (23)식으로부터 산출된다.

[0893] 중공사막의 중공부를 세포를 포함하는 배양액이 흐르면, 도 8에 도시된 바와 같이, 중공사막의 내측 표면(일차측 표면)에 세포의 밀도가 높은 밀도 분극층이 형성된다. 또한, 중공사막의 내측 표면(일차측 표면)에 세포가 퇴적되어 케이크층이 형성된다. 밀도 분극층 및 케이크층은, 중공사막의 투과액의 유량 저하를 수반하지 않는, 세포 산생물의 투과율의 저하를 야기한다. 또한, 배양액에 포함되는 물질에 의해, 중공사막 내부가 폐색되면, 중공사막의 투과액의 유량이 저하되고, 또한, 세포 산생물의 투과율이 저하된다. 항체 등의 세포의 산생물은 매우 고가이기 때문에, 투과율의 약간의 저하라도, 바이오 의약품의 비용에 미치는 영향은 크다.

[0894] [다공질막에 있어서의 투과율]

[0895] 세포 산생물의 투과율 $P(\%)$ 는, 다공질막으로 여과되기 전의 배양액에 있어서의 세포 산생물의 농도를 Q_1 , 다공질막으로 여과된 후의 배양액에 있어서의 세포 산생물의 농도를 Q_2 로 하여, 하기 식 (25)로 부여된다.

[0896] $P=Q_2 \times 100/Q_1$ (25)

[0897] [다공질막에 있어서의 막간 차압]

[0898] 중공사막 내부에 있어서의 폐색은 막간 차압으로 평가할 수 있다. 중공사막의 일차측에 공급되는 배양액의 압력을 $O1_i$, 중공사막으로 여과되지 않고 중공사막의 일차측을 통과한 배양액의 압력을 $O1_o$, 중공사막으로 여과되어 이차측으로부터 배출되는 배양액의 압력을 $O2$ 로 하여, 중공사막에 있어서의 막간 차압 O_m 은 하기 식 (26)으로 부여된다.

[0899] $O_m=(O1_i+O1_o)/2-O2$ (26)

[0900] 중공사막 내부에 있어서 폐색 정도가 높을수록 막간 차압이 높아진다.

[0901] [다공질막의 제1예]

[0902] 다공질막의 제1예에 있어서, 접액 표면에 있어서의 개구율은, 예컨대, 57.5% 이하, 55% 이하, 혹은 52.5% 이하이다. 또한, 개구율은, 예컨대, 1% 이상, 5% 이상, 혹은 10% 이상이다. 또한, 개구율은, 예컨대, 1% 이상 57.5% 이하, 5% 이상 57.5% 이하, 10% 이상 57.5% 이하, 1% 이상 55% 이하, 5% 이상 55% 이하, 10% 이상 55% 이하, 1% 이상 52.5% 이하, 5% 이상 52.5% 이하, 혹은 10% 이상 52.5% 이하이다. 다공질막의 제1예에서는, 개구율이 작은 쪽이, 막면에 제거물이 퇴적되는 것에 의한 막 구멍의 폐색이 일어나기 어려운 경향이 있다.

[0903] 다공질막의 제1예에 있어서, 접액 표면의 구조 이방성도는, 예컨대 0.97 이상, 0.975 이상, 0.98 이상, 0.985 이상, 혹은 0.99 이상이다. 또한, 접액 표면의 구조 이방성도는, 예컨대, 1.03 이하, 1.025 이하, 1.02 이하, 1.015 이하, 혹은 1.01 이하이다. 또한, 접액 표면의 구조 이방성도는, 예컨대 0.97 이상 1.03 이하, 0.975 이상 1.025 이하, 0.98 이상 1.02 이하, 0.985 이상 1.015 이하, 혹은 0.99 이상 1.01 이하이다. 다공질막의 제1예에서는, 접액 표면의 이방성이 작은 쪽이, 막면에 제거물이 퇴적되는 것에 의한 막 구멍의 폐색이 일어나기 어려운 경향이 있다.

[0904] 다공질막의 제1예에 있어서, 접액 표면에 있어서의 구멍의 장직경/단직경은, 예컨대, 1 이상, 혹은 1.05 이상이

다. 또한, 구멍의 장직경/단직경은, 예컨대, 1.8 이하, 1.75 이하, 1.7 이하, 혹은 1.65 이하이다. 또한, 구멍의 장직경/단직경은, 예컨대, 1 이상 1.8 이하, 1 이상 1.75 이하, 1 이상 1.7 이하, 1 이상 1.65 이하, 혹은 1.05 이상 1.65 이하이다. 다공질막의 제1예에서는, 접액 표면에 있어서의 구멍의 이방성이 작은 쪽이, 막면에 제거물이 퇴적되는 것에 의한 막 구멍의 폐색이 일어나기 어려운 경향이 있다.

[0905] 다공질막의 제1예에 있어서, 접액 표면에 있어서의 구멍 직경/섬유 직경은, 예컨대, 0.05 이상, 0.1 이상, 0.2 이상, 0.3 이상, 0.4 이상, 혹은 0.5 이상이다. 접액 표면에 있어서의 구멍 직경/섬유 직경은, 예컨대, 1.3 이하, 1.25 이하, 1.2 이하, 1.15 이하, 혹은 1.1 이하이다. 접액 표면에 있어서의 구멍 직경/섬유 직경은, 예컨대 0.05 이상 1.3 이하, 0.1 이상 1.3 이하, 0.2 이상 1.3 이하, 0.3 이상 1.3 이하, 0.4 이상 1.25 이하, 0.4 이상 1.2 이하, 혹은 0.5 이상 1.1 이하이다. 다공질막의 제1예에서는, 구멍 직경/섬유 직경이 작은 쪽이, 막면에 제거물이 퇴적되는 것에 의한 막 구멍의 폐색이 일어나기 어려운 경향이 있다.

[0906] 다공질막의 제1예에 있어서, 접액 표면에 있어서의 구멍 직경의 변동 계수는 0 이상, 0.01 이상, 0.03 이상, 혹은 0.05 이상이다. 또한, 구멍 직경의 변동 계수는 0.5 이하, 0.49 이하, 0.48 이하, 혹은 0.47 이하이다. 또한, 구멍 직경의 변동 계수는, 0 이상 0.5 이하, 0.01 이상 0.5 이하, 0.03 이상 0.5 이하, 0.05 이상 0.5 이하, 0.01 이상 0.49 이하, 0.03 이상 0.48 이하, 혹은 0.05 이상 0.47 이하이다. 다공질막의 제1예에서는, 접액 표면에 있어서의 구멍 직경의 편차가 작은 쪽이, 막면에 제거물이 퇴적되는 것에 의한 막 구멍의 폐색이 일어나기 어려운 경향이 있다.

[0907] 다공질막의 제1예에 있어서, 다공질막의 막 표면으로부터의 막 두께 방향으로 거리가 같은 부분의 평균 구멍 직경을 산출했을 때의 최대값과 최소값의 비(최대값/최소값)는 3 이상, 5 이상, 혹은 10 이상이다. 또한, 평균 구멍 직경의 최대값/최소값은 1000 이하, 500 이하, 혹은 100 이하이다. 또한, 평균 구멍 직경의 최대값/최소값은, 3 이상 1000 이하, 5 이상 1000 이하, 10 이상 1000 이하, 3 이상 500 이하, 5 이상 500 이하, 10 이상 500 이하, 3 이상 100 이하, 5 이상 100 이하, 혹은 10 이상 100 이하이다. 평균 구멍 직경의 최대값/최소값이 1보다 커질수록, 다공질막은 막 두께 방향에 있어서 구멍 직경이 변동하고 있는 것을 나타내고 있다.

[0908] 다공질막의 제1예에 있어서, 다공질막은 중공사막이어도 좋다. 중공사막의 다공질 구조는, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 평균 구멍 직경이 작아지는 경사 구조를 갖고 있어도 좋다. 경사 구조를 갖는 중공사막에 있어서는, 일차측 표면의 평균 구멍 직경이, 이차측 표면의 평균 구멍 직경보다 크고, 일차측 표면으로부터 최소 구멍 직경층으로 갈수록 구멍 직경이 작아져 간다. 또한, 일차측 표면과 이차측 표면의 사이에 구멍 직경이 변화하지 않는 부분이 있어도 좋다. 경사 구조를 갖는 중공사막에 있어서는, 막 두께 방향에 있어서, 구멍 직경의 분포가 비대칭적이다. 중공사막의 일차측 표면 근방의 상대적으로 구멍 직경이 큰 층을 조대층이라고 한다. 중공사막의 이차측 표면 근방의 상대적으로 구멍 직경이 작은 층을 치밀층이라고 한다. 구멍 직경이 최소가 되는 최소 구멍 직경층은 치밀층에 포함된다.

[0909] 다공질막의 제1예에 있어서, 경사 구조를 갖는 중공사막에 있어서의 일차측 표면의 평균 구멍 직경은, 예컨대, 1 μm 이상, 5 μm 이상, 10 μm 이상, 혹은 15 μm 이상이다. 또한, 일차측 표면의 평균 구멍 직경은, 예컨대 140 μm 이하, 120 μm 이하, 100 μm 이하, 혹은 80 μm 이하이다. 일차측 표면의 평균 구멍 직경은, 예컨대 1 μm 이상 140 μm 이하, 5 μm 이상 120 μm 이하, 5 μm 이상 100 μm 이하, 10 μm 이상 100 μm 이하, 15 μm 이상 100 μm 이하, 혹은 15 μm 이상 80 μm 이하이다. 일차측 표면의 구멍 직경이 1 μm 이상임으로써, 제거물을 막 내부에 유지하는 깊이 여과의 효과를 얻기 쉬운 경향이 있고, 또한, 막면에 제거물이 퇴적되는 것에 의한 막 구멍의 폐색이 일어나기 어려운 경향이 있다. 또한, 일차측 표면의 구멍 직경이 140 μm 이하임으로써, 중공사막의 강도를 유지하기 쉬운 경향이 있다.

[0910] 다공질막의 제1예에 있어서, 경사 구조를 갖는 중공사막에 있어서의 이차측 표면의 평균 구멍 직경은, 예컨대, 0.1 μm 이상, 0.2 μm 이상, 혹은 0.3 μm 이상이다. 또한, 평균 구멍 직경은, 예컨대 20 μm 이하, 15 μm 이하, 10 μm 이하, 5 μm 이하, 혹은 2 μm 이하이다. 이차측 표면의 평균 구멍 직경은, 예컨대, 0.1 μm 이상 20 μm 이하, 0.1 μm 이상 15 μm 이하, 0.1 μm 이상 10 μm 이하, 0.1 μm 이상 5 μm 이하, 0.1 μm 이상 2 μm 이하, 0.2 μm 이상 15 μm 이하, 0.3 μm 이상 10 μm 이하, 0.3 μm 이상 5 μm 이하, 혹은 0.3 μm 이상 2 μm 이하이다.

[0911] 다공질막의 제1예에 있어서, 경사 구조를 갖는 중공사막의 저지 구멍 직경은, 예컨대, 0.05 μm 이상, 0.1 μm 이상, 0.2 μm 이상, 혹은 0.3 μm 이상이다. 또한, 경사 구조를 갖는 중공사막의 저지 구멍 직경은, 예컨대 20 μm 이하, 10 μm 이하, 5 μm 이하, 3 μm 이하, 1 μm 이하, 0.8 μm 이하, 혹은 0.5 μm 이하이다. 또한, 중공사막의 저지 구멍 직경은, 예컨대, 0.05 μm 이상 20 μm 이하, 0.1 μm 이상 10 μm 이하, 0.2 μm 이상 5 μm 이하, 0.3

μm 이상 $3 \mu\text{m}$ 이하, $0.3 \mu\text{m}$ 이상 $1 \mu\text{m}$ 이하, $0.3 \mu\text{m}$ 이상 $0.8 \mu\text{m}$ 이하, 혹은 $0.3 \mu\text{m}$ 이상 $0.5 \mu\text{m}$ 이하이다. 저지 구멍 직경이 $0.05 \mu\text{m}$ 이상이면, 투과 저항을 억제하고, 여과에 필요한 압력을 억제하고, 미생물 입자의 파괴 변형에 의한 막면 폐색 및 여과 효율의 저하 등을 억제할 수 있는 경향이 있다. 또한, 저지 구멍 직경이 $20 \mu\text{m}$ 이하이면, 충분한 분획성을 얻을 수 있는 경향이 있다.

[0912] 다공질막의 제1예에 있어서, 경사 구조를 갖는 중공사막은, 이차측 표면 근방에, 구멍 직경이 최소가 되는 최소 구멍 직경층을 포함하고 있어도 좋다. 중공사막에 있어서의 최소 구멍 직경은 저지 구멍 직경과 거의 동일하다.

[0913] 다공질막의 제1예에 있어서, 중공사막의 중공부의 내경은, 예컨대 $1000 \mu\text{m}$ 이상, $1100 \mu\text{m}$ 이상, $1200 \mu\text{m}$ 이상, 혹은 $1300 \mu\text{m}$ 이상이다. 또한, 중공사막의 중공부의 내경은, 예컨대 $3000 \mu\text{m}$ 이하, $2500 \mu\text{m}$ 이하, $2000 \mu\text{m}$ 이하, $1900 \mu\text{m}$ 이하, $1800 \mu\text{m}$ 이하, $1700 \mu\text{m}$ 이하, $1600 \mu\text{m}$ 이하, 혹은 $1500 \mu\text{m}$ 이하이다. 또한, 중공사막의 중공부의 내경은, 예컨대 $1000 \mu\text{m}$ 이상 $3000 \mu\text{m}$ 이하, $1000 \mu\text{m}$ 이상 $2500 \mu\text{m}$ 이하, $1000 \mu\text{m}$ 이상 $2000 \mu\text{m}$ 이하, $1100 \mu\text{m}$ 이상 $1900 \mu\text{m}$ 이하, 혹은 $1200 \mu\text{m}$ 이상 $1800 \mu\text{m}$ 이하이다. 중공부의 내경이 $1000 \mu\text{m}$ 이상이면, 중공부의 입구가 세포에 의해 폐색되기 어려운 경향이 있다. 중공부의 내경이 $3000 \mu\text{m}$ 이하이면, 여과 모듈을 구성하는 중공사막의 수가 많아지고, 여과 모듈당 유효한 막 면적이 커져, 여과 성능이 우수한 경향이 있다.

[0914] 다공질막의 제1예에 있어서, 중공사막의 막 두께는, 예컨대 $100 \mu\text{m}$ 이상, $200 \mu\text{m}$ 이상, $300 \mu\text{m}$ 이상, 혹은 $400 \mu\text{m}$ 이상이다. 또한, 중공사막의 막 두께는, 예컨대, $1400 \mu\text{m}$ 이하, $1300 \mu\text{m}$ 이하, $1200 \mu\text{m}$ 이하, $1100 \mu\text{m}$ 이하, $1000 \mu\text{m}$ 이하, $900 \mu\text{m}$ 이하, $800 \mu\text{m}$ 이하, $700 \mu\text{m}$ 이하, $600 \mu\text{m}$ 이하, 혹은 $500 \mu\text{m}$ 이하이다. 또한, 중공사막의 막 두께는, 예컨대 $100 \mu\text{m}$ 이상 $1400 \mu\text{m}$ 이하, $200 \mu\text{m}$ 이상 $1200 \mu\text{m}$ 이하, 혹은 $300 \mu\text{m}$ 이상 $1000 \mu\text{m}$ 이하이다. 막 두께가 $100 \mu\text{m}$ 이상이면, 중공사막의 강도를 유지하기 쉬운 경향이 있다. 또한, 적당한 여과 속도를 유지하기 쉬운 경향이 있다. 또한, 막 두께가 $1400 \mu\text{m}$ 이하이면, 여과 모듈을 구성하는 중공사막의 수가 많아지고, 여과 모듈당 유효한 막 면적이 커져, 여과 성능이 우수한 경향이 있다.

[0915] 다공질막의 제1예에 있어서, 중공사막은 예컨대 합성 고분자막으로 이루어진다. 합성 고분자는 예컨대 소수성이다. 합성 고분자의 예로서는 폴리술폰을 들 수 있지만, 이것에 한정되지 않는다. 일반적으로, 세포 배양액에 포함되는 세포나 데브리스(세포편) 등의 협잡물은 소수성 표면을 갖는다. 협잡물은, 소수성 상호 작용에 의해 중공사막에 포착된다. 이에 의해, 세포 산생물을 포함하는 세포 배양액을 정제하는 것이 가능하다. 실시형태에 따른 중공사막은, 예컨대 국제 공개 제2010/035793호에 기재된 방법을 참고로 제조할 수 있다.

[0916] 본 발명자들은, 이들 다공질막의 제1예의 복수의 접액 표면 구조가 여과 성능에 영향을 미치는 것을 발견하였다. 여과에 사용하는 다공질막의 접액 표면이, 적합한 범위의 구조 특징량 중 어느 하나를 갖는 경우, 복수의 접액 표면 구조의 각각 단독이라도 충분한 효과를 발휘할 수 있다. 또한, 복수의 접액 표면 구조를 조합하면, 상승 효과를 발휘하는 것은 자명하다. 예컨대, 막면에 제거물이 퇴적되는 것에 의한 막 구멍의 폐색은, 한번 진행되기 시작하면, 퇴적물을 발판으로 하여 가속해서 진행된다고 생각된다. 그 때문에, 적합한 범위의 구조 특징량을 복수 갖고 있는 접액 표면을 갖는 다공질막을 사용하는 것은 유효하다.

[0917] (다공질막의 제2예)

[0918] 다공질막의 제2예에 있어서, 다공질막의 접액 표면에 있어서의 개구율, 접액 표면에 있어서의 구멍 직경의 변동 계수, 접액 표면에 있어서의 구멍 직경/섬유 직경, 접액 표면의 구조 이방성도, 및 접액 표면에 있어서의 구멍의 장직경/단직경은, 다공질막의 제1예와 동일하다. 다공질막의 제2예에 있어서, 다공질막은 중공사막이어도 좋다. 중공사막의 다공질 구조는, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균질한 균질 구조를 갖고 있어도 좋다. 실질적으로 균질한 균질 구조란, 평균 구멍 직경이 크게 변화하지 않는 것을 말하며, 막 표면으로부터의 막 두께 방향으로 거리가 같은 부분의 평균 구멍 직경을 산출했을 때의 최대값과 최소값의 비(최대값/최소값)가 10 이하, 5 이하, 혹은 3 이하가 되는 막의 구조를 가리킨다. 평균 구멍 직경의 최대값/최소값은, 1 이상, 1.01 이상, 혹은 1.05 이상이어도 좋다. 또한, 평균 구멍 직경의 최대값/최소값은, 1 이상 10 이하, 1 이상 5 이하, 1 이상 3 이하, 1.01 이상 10 이하, 1.01 이상 5 이하, 1.01 이상 3 이하, 1.05 이상 10 이하, 1.05 이상 5 이하, 혹은 1.05 이상 3 이하여도 좋다.

[0919] 다공질막의 제2예에 있어서, 균질 구조를 갖는 중공사막에 있어서의 일차측 표면의 평균 구멍 직경은, 예컨대, $0.05 \mu\text{m}$ 이상, $0.1 \mu\text{m}$ 이상, 혹은 $0.15 \mu\text{m}$ 이상이다. 또한, 일차측 표면의 평균 구멍 직경은, 예컨대 $10 \mu\text{m}$ 이하, $5 \mu\text{m}$ 이하, $1 \mu\text{m}$ 이하, $0.9 \mu\text{m}$ 이하, $0.8 \mu\text{m}$ 이하, $0.7 \mu\text{m}$ 이하, $0.6 \mu\text{m}$ 이하, $0.5 \mu\text{m}$ 이하, 혹은 $0.4 \mu\text{m}$ 이하이다. 일차측 표면의 평균 구멍 직경은, 예컨대, $0.05 \mu\text{m}$ 이상 $10 \mu\text{m}$ 이하, $0.1 \mu\text{m}$ 이상 $5 \mu\text{m}$ 이하, $0.15 \mu\text{m}$ 이상 $1 \mu\text{m}$ 이하, $0.15 \mu\text{m}$ 이상 $0.9 \mu\text{m}$ 이하, $0.15 \mu\text{m}$ 이상 $0.8 \mu\text{m}$ 이하, $0.15 \mu\text{m}$ 이상 $0.7 \mu\text{m}$ 이하, 0.15

μm 이상 $0.6 \mu\text{m}$ 이하, $0.15 \mu\text{m}$ 이상 $0.5 \mu\text{m}$ 이하, 혹은 $0.15 \mu\text{m}$ 이상 $0.4 \mu\text{m}$ 이하이다. 일차측 표면의 구멍 직경이 $0.05 \mu\text{m}$ 이상, 또한 $10 \mu\text{m}$ 이하임으로써, 중공사막의 강도를 유지하면서, 제거물을 막 내부에 진입시키지 않는 스크린 여과의 효과를 얻기 쉬운 경향이 있다.

[0920] 다공질막의 제2예에 있어서, 균질 구조를 갖는 중공사막의 저지 구멍 직경은, 예컨대, $0.05 \mu\text{m}$ 이상, $0.1 \mu\text{m}$ 이상, 혹은 $0.15 \mu\text{m}$ 이상이다. 또한, 균질 구조를 갖는 중공사막의 저지 구멍 직경은, 예컨대 $10 \mu\text{m}$ 이하, $5 \mu\text{m}$ 이하, $1 \mu\text{m}$ 이하, $0.8 \mu\text{m}$ 이하, $0.6 \mu\text{m}$ 이하, $0.4 \mu\text{m}$ 이하, $0.35 \mu\text{m}$ 이하, $0.3 \mu\text{m}$ 이하, 혹은 $0.25 \mu\text{m}$ 이하이다. 중공사막의 저지 구멍 직경은, 예컨대 $0.05 \mu\text{m}$ 이상 $10 \mu\text{m}$ 이하, $0.05 \mu\text{m}$ 이상 $5 \mu\text{m}$ 이하, $0.05 \mu\text{m}$ 이상 $1 \mu\text{m}$ 이하, $0.1 \mu\text{m}$ 이상 $0.8 \mu\text{m}$ 이하, $0.1 \mu\text{m}$ 이상 $0.6 \mu\text{m}$ 이하, $0.1 \mu\text{m}$ 이상 $0.4 \mu\text{m}$ 이하, $0.1 \mu\text{m}$ 이상 $0.35 \mu\text{m}$ 이하, $0.1 \mu\text{m}$ 이상 $0.3 \mu\text{m}$ 이하, $0.15 \mu\text{m}$ 이상 $0.3 \mu\text{m}$ 이하, 혹은 $0.15 \mu\text{m}$ 이상 $0.2 \mu\text{m}$ 이하이다. 저지 구멍 직경이 $0.05 \mu\text{m}$ 이상이면, 투과 저항을 억제하고, 여과에 필요한 압력을 억제하고, 미생물 입자의 파괴 변형에 의한 막면 폐색 및 여과 효율의 저하 등을 억제할 수 있는 경향이 있다. 또한, 저지 구멍 직경이 $10 \mu\text{m}$ 이하이면, 충분한 분획성을 얻을 수 있는 경향이 있다.

[0921] 다공질막의 제2예에 있어서, 중공사막의 중공부의 내경은, 예컨대 $1000 \mu\text{m}$ 이상, $1100 \mu\text{m}$ 이상, $1200 \mu\text{m}$ 이상, 혹은 $1300 \mu\text{m}$ 이상이다. 또한, 중공사막의 중공부의 내경은, 예컨대 $3000 \mu\text{m}$ 이하, $2500 \mu\text{m}$ 이하, $2000 \mu\text{m}$ 이하, $1900 \mu\text{m}$ 이하, $1800 \mu\text{m}$ 이하, $1700 \mu\text{m}$ 이하, $1600 \mu\text{m}$ 이하, 혹은 $1500 \mu\text{m}$ 이하이다. 또한, 중공사막의 중공부의 내경은, 예컨대 $1000 \mu\text{m}$ 이상 $3000 \mu\text{m}$ 이하, $1000 \mu\text{m}$ 이상 $2500 \mu\text{m}$ 이하, $1000 \mu\text{m}$ 이상 $2000 \mu\text{m}$ 이하, $1100 \mu\text{m}$ 이상 $1900 \mu\text{m}$ 이하, 혹은 $1200 \mu\text{m}$ 이상 $1800 \mu\text{m}$ 이하이다. 중공부의 내경이 $1000 \mu\text{m}$ 이상이면, 중공부의 입구가 세포에 의해 폐색되기 어려운 경향이 있다. 중공부의 내경이 $3000 \mu\text{m}$ 이하이면, 여과 모듈을 구성하는 중공사막의 수가 많아지고, 여과 모듈당 유효한 막 면적이 커져, 여과 성능이 우수한 경향이 있다.

[0922] 다공질막의 제2예에 있어서, 중공사막의 막 두께는, 예컨대 $100 \mu\text{m}$ 이상, $200 \mu\text{m}$ 이상, $300 \mu\text{m}$ 이상, 혹은 $400 \mu\text{m}$ 이상이다. 또한, 중공사막의 막 두께는, 예컨대, $1400 \mu\text{m}$ 이하, $1300 \mu\text{m}$ 이하, $1200 \mu\text{m}$ 이하, $1100 \mu\text{m}$ 이하, $1000 \mu\text{m}$ 이하, $900 \mu\text{m}$ 이하, $800 \mu\text{m}$ 이하, $700 \mu\text{m}$ 이하, $600 \mu\text{m}$ 이하, 혹은 $500 \mu\text{m}$ 이하이다. 또한, 중공사막의 막 두께는, 예컨대 $100 \mu\text{m}$ 이상 $1400 \mu\text{m}$ 이하, $200 \mu\text{m}$ 이상 $1200 \mu\text{m}$ 이하, 혹은 $300 \mu\text{m}$ 이상 $1000 \mu\text{m}$ 이하이다. 막 두께가 $100 \mu\text{m}$ 이상이면, 중공사막의 강도를 유지하기 쉬운 경향이 있다. 또한, 적당한 여과 속도를 유지하기 쉬운 경향이 있다. 또한, 막 두께가 $1400 \mu\text{m}$ 이하이면, 여과 모듈을 구성하는 중공사막의 수가 많아지고, 여과 모듈당 유효한 단면적이 커져, 여과 성능이 우수한 경향이 있다.

[0923] 다공질막의 제2예에 있어서, 중공사막은 예컨대 합성 고분자막으로 이루어진다. 합성 고분자는 예컨대 소수성이다. 합성 고분자의 예로서는, 폴리불화비닐리덴을 들 수 있지만, 이것에 한정되지 않는다.

[0924] 본 발명자들은, 이들 다공질막의 제2예의 복수의 접액 표면 구조가 여과 성능에 영향을 미치는 것을 발견하였다. 여과에 사용하는 다공질막의 접액 표면이, 적합한 범위의 구조 특징량 중 어느 하나를 갖는 경우, 복수의 접액 표면 구조의 각각 단독이라도 충분한 효과를 발휘할 수 있다. 또한, 복수의 접액 표면 구조를 조합하면, 상승 효과를 발휘하는 것은 자명하다. 예컨대, 막면에 제거물이 퇴적되는 것에 의한 막 구멍의 폐색은, 한번 진행되기 시작하면, 퇴적물을 발판으로 하여 가속해서 진행된다고 생각된다. 그 때문에, 적합한 범위의 구조 특징량을 복수 갖고 있는 접액 표면을 갖는 다공질막을 사용하는 것은 유효하다.

[0925] [다공질막이 제1 및 제2예인 경우의 전단 응력]

[0926] 다공질막의 제1예 및 제2예 모두, 다공질막(112)의 접액 표면에 있어서의 배양액의 흐름에 의한 전단 응력을 4.0 N/m^2 이하로 한다. 전단 응력은, 3.75 N/m^2 이하, 3.5 N/m^2 이하, 3.25 N/m^2 이하, 혹은 3.0 N/m^2 이하여도 좋다. 전단 응력은, 0 N/m^2 이상, 0.01 N/m^2 이상, 0.05 N/m^2 이상, 혹은 0.1 N/m^2 이상이어도 좋다. 전단 응력은, 0 N/m^2 이상 4.0 N/m^2 이하, 0.01 N/m^2 이상 4.0 N/m^2 이하, 0.05 N/m^2 이상 4.0 N/m^2 이하, 0.1 N/m^2 이상 4.0 N/m^2 이하, 0 N/m^2 이상 3.75 N/m^2 이하, 0.01 N/m^2 이상 3.75 N/m^2 이하, 0.05 N/m^2 이상 3.75 N/m^2 이하, 0.1 N/m^2 이상 3.75 N/m^2 이하, 0 N/m^2 이상 3.5 N/m^2 이하, 0.01 N/m^2 이상 3.5 N/m^2 이하, 0.05 N/m^2 이상 3.5 N/m^2 이하, 0.1 N/m^2 이상 3.5 N/m^2 이하, 0 N/m^2 이상 3.25 N/m^2 이하, 0.01 N/m^2 이상 3.25 N/m^2 이하, 0.05 N/m^2 이상 3.25 N/m^2 이하, 0.1 N/m^2 이상 3.25 N/m^2 이하, 0 N/m^2 이상 3.0 N/m^2 이하, 0.01 N/m^2 이상 3.0 N/m^2 이하, 0.05 N/m^2 이상 3.0 N/m^2 이하, 또는 0.1 N/m^2 이상 3.0 N/m^2 이하여도 좋다.

[0927] 제1예 및 제2예에 따른 다공질막을 이용하는 경우, 다공질막(112)의 접액 표면에 있어서의 배양액에 의한 전단 응력을 4.0 N/m^2 이하로 함으로써, 다공질막(112)에 있어서의 세포 산생물의 투과율의 저하를 억제하는 것이 가능하다.

- [0928] 도 1을 참조하여, 제1예 및 제2예에 따른 다공질막을 이용하는 경우, 배양액의 점도에 기초하여 전단 응력을 예측하고, 예측되는 전단 응력이 4.0 N/m^2 이하가 되도록, 다공질막(112)으로 여과되는 배양액의 막면에 대하여 평행 방향의 유속을 제어해도 좋다. 전술한 바와 같이, 전단 응력 SS, 배양액의 점도 VC 및 전단 속도 SV는 상기 식 (3)의 관계에 있다. 예컨대, 배양액의 점도 VC는 미리 취득 가능하다. 또한, 유로(113)에 마련된 점도계에 의해 예측해도 좋다. 전단 속도 SV는 선 속도 LV로부터 산출 가능하고, 선 속도 LV는 예컨대 펌프(123)의 출력으로부터 취득 가능하다. 또한, 선 속도 LV는, 유로(113)에 마련된 유량계에 의해 예측해도 좋다. 기지의 배양액의 점도 VC와, 취득한 배양액의 선 속도 LV 또는 전단 속도 SV에 기초하여, 배양액의 전단 응력 SS를 예측 가능하다.
- [0929] 예컨대, 펌프(123)에는 제어부(301)가 접속되어 있다. 제1예 및 제2예에 따른 다공질막을 이용하는 경우, 제어부(301)는, 펌프(123)를 제어함으로써, 다공질막(112)을 흐르는 배양액의 선 속도를 제어하여, 전단 응력이 4.0 N/m^2 이하가 되도록, 다공질막(112)으로 여과되는 배양액의 막면에 대하여 평행 방향의 유속을 제어해도 좋다.
- [0930] 제1예 및 제2예에 따른 다공질막을 이용하는 실시형태에 있어서, 다공질막(112)에 있어서의 전단 응력을 4.0 N/m^2 이하로 하지만, 다공질막(112)에 있어서의 전단 응력이 4.0 N/m^2 이상이 되는 기간이 생기는 것을 배제하는 것은 아니다. 예컨대, 펌프의 피드백 제어의 지연에 의해, 다공질막(112)에 있어서의 전단 응력이 4.0 N/m^2 이상이 되는 시간이 생길 수 있다. 제1예 및 제2예에 따른 다공질막을 이용하는 경우, 세포를 배양하는 전체 기간의 적어도 8할의 기간에, 다공질막(112)에 있어서의 전단 응력을 4.0 N/m^2 이하로 하면 된다.
- [0931] [다공질막이 제1예인 경우의 세포 밀도]
- [0932] 다공질막의 제1예에 있어서, 다공질막(112)에 의해 여과하는 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도는 특별히 한정되는 것은 아니지만, $5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하여도 좋다. 세포의 밀도는, $4.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하, $4 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하, $3.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하, $3 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하, $2.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하, $2 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하, 혹은 $1.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하여도 좋다.
- [0933] 다공질막의 제1예에 있어서, 다공질막(112)에 의해 여과하는 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도는 특별히 한정되는 것은 아니지만, $0.5 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 이상이어도 좋다. 세포의 밀도는, $1 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 이상, $0.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이상, 혹은 $1 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이상이어도 좋다.
- [0934] 다공질막의 제1예에 있어서, 다공질막(112)에 의해 여과하는 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도는 특별히 한정되는 것은 아니지만, $0.5 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 이상 $5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하여도 좋다. 세포의 밀도는, $1 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 이상 $5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하, $0.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이상 $5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하, $1 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이상 $5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하, $0.5 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 이상 $4.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하, $0.5 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 이상 $4 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하, $0.5 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 이상 $3.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하, $0.5 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 이상 $3 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하, $0.5 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 이상 $2.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하, $0.5 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 이상 $2 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하, $0.5 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 이상 $1.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하, $1 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이상 $3 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하, $0.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이상 $3 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하, $1 \times 10^6 \text{ cells/mL}$ 이상 $3 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하여도 좋다.
- [0935] [다공질막이 제2예인 경우의 세포 밀도]
- [0936] 다공질막의 제2예에 있어서, 다공질막(112)에 의해 여과하는 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도는 특별히 한정되는 것은 아니지만, 예컨대 $8 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이상, $8.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이상, $9 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이상, $9.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이상, $1 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 이상, $1.1 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 이상, $1.2 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 이상, $1.3 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 이상, $1.4 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 이상, $1.5 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 이상, 혹은 $2 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 이상인 배양액을 여과하는 것이다.
- [0937] 제2예에 따른 다공질막을 이용하는 경우, 다공질막(112)에 의해 여과하는 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도를 $8 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이상으로 한 조건 하에 있어서, 다공질막(112)에 있어서의 세포 산생물의 투과율의 저하를 억제하는 정도가 커진다.

- [0938] 일반적으로, 여과 대상의 액체에 포함되는 입자가 많아질수록, 여과막의 성능 변화는 빠르게 진행되기 쉽다. 액체에 포함되는 입자가 많아질수록, 여과막에 대하여 폐색 물질이 되는 입자의 양이 증가하기 때문이다. 그러나, 본 발명자들은 예의 검토한 결과, 제2예에 따른 다공질막에 있어서는 배양액에 포함되는 세포의 밀도가 높은 쪽이 우수한 여과 성능을 나타내는 것이 확인되었다. 이론에 속박되는 것은 아니지만, 제2예에 따른 다공질막에 있어서는 막면에 제거물이 퇴적되는 것에 의한 막 구멍의 폐색이 일어나기 어렵고, 한편 용액 중에 많이 존재하는 세포 입자가 막의 내부에서 막힘을 일으키는 폐색 물질이 막 내부로 진입하는 것을 방해하는 효과를 갖기 때문이라고 생각된다. 그 때문에, 막면에 제거물이 퇴적되는 것에 의한 막 구멍의 폐색이 일어나기 어려운 구조를 갖는 제2예에 따른 다공질막에 있어서는, 배양액에 포함되는 세포의 밀도가 높은 쪽이 막 내부에 있어서는 막힘이 진행되기 어려운 경향이 있다. 단, 일정한 상한을 초과하면, 상기 경향은 약해질 수 있다. 따라서, 세포의 밀도는 2×10^9 cells/mL 이하이다. 세포의 밀도는, 1.5×10^9 cells/mL 이하, 1.4×10^9 cells/mL 이하, 1.3×10^9 cells/mL 이하, 1.2×10^9 cells/mL 이하, 1.1×10^9 cells/mL 이하, 1×10^9 cells/mL 이하, 9×10^8 cells/mL 이하, 8×10^8 cells/mL 이하, 7×10^8 cells/mL 이하, 6×10^8 cells/mL 이하, 5×10^8 cells/mL 이하, 4×10^8 cells/mL 이하, 3×10^8 cells/mL 이하여도 좋다.
- [0939] 다공질막의 제2예에 있어서, 다공질막(112)에 의해 여과하는 배양액 중에 포함되는 세포의 밀도는 특별히 한정되는 것은 아니지만, 8×10^7 cells/mL 이상 2×10^9 cells/mL 이하여도 좋다. 세포의 밀도는, 8.5×10^7 cells/mL 이상 2×10^9 cells/mL 이하, 9×10^7 cells/mL 이상 2×10^9 cells/mL 이하, 9.5×10^7 cells/mL 이상 2×10^9 cells/mL 이하, 1×10^8 cells/mL 이상 2×10^9 cells/mL 이하, 1.1×10^8 cells/mL 이상 2×10^9 cells/mL 이하, 1.2×10^8 cells/mL 이상 2×10^9 cells/mL 이하, 1.3×10^8 cells/mL 이상 2×10^9 cells/mL 이하, 1.4×10^8 cells/mL 이상 2×10^9 cells/mL 이하, 1.5×10^8 cells/mL 이상 2×10^9 cells/mL 이하, 2×10^8 cells/mL 이상 2×10^9 cells/mL 이하, 8×10^7 cells/mL 이상 1.5×10^9 cells/mL 이하, 8.5×10^7 cells/mL 이상 1.5×10^9 cells/mL 이하, 9×10^7 cells/mL 이상 1.5×10^9 cells/mL 이하, 9.5×10^7 cells/mL 이상 1.5×10^9 cells/mL 이하, 1×10^8 cells/mL 이상 1.5×10^9 cells/mL 이하, 1.1×10^8 cells/mL 이상 1.5×10^9 cells/mL 이하, 1.2×10^8 cells/mL 이상 1.5×10^9 cells/mL 이하, 1.3×10^8 cells/mL 이상 1.5×10^9 cells/mL 이하, 1.4×10^8 cells/mL 이상 1.5×10^9 cells/mL 이하, 1.5×10^8 cells/mL 이상 1.5×10^9 cells/mL 이하, 2×10^8 cells/mL 이상 1.5×10^9 cells/mL 이하, 8×10^7 cells/mL 이상 1×10^9 cells/mL 이하, 8×10^7 cells/mL 이상 5×10^8 cells/mL 이하, 8×10^7 cells/mL 이상 3×10^8 cells/mL 이하, 9×10^7 cells/mL 이상 3×10^8 cells/mL 이하, 1×10^8 cells/mL 이상 1×10^9 cells/mL 이하, 1×10^8 cells/mL 이상 5×10^8 cells/mL 이하, 혹은 1×10^8 cells/mL 이상 3×10^8 cells/mL 이하여도 좋다.
- [0940] [다공질막의 제3예]
- [0941] 다공질막의 제3예에 있어서, 다공질막의 접액 표면에 있어서의 개구율, 접액 표면에 있어서의 구멍 직경의 변동 계수, 접액 표면에 있어서의 구멍 직경/섬유 직경은, 다공질막의 제1예와 동일하다.
- [0942] 다공질막의 제3예에 있어서, 접액 표면의 구조 이방성도는 0.97 이하, 0.965 이하, 0.96 이하, 혹은 0.955 이하이다. 접액 표면의 구조 이방성도는 0.3 이상, 0.5 이상, 0.7 이상, 0.8 이상, 혹은 0.9 이상이어도 좋다. 접액 표면의 구조 이방성도는, 0.3 이상 0.97 이하, 0.5 이상 0.97 이하, 0.7 이상 0.97 이하, 0.8 이상 0.97 이하, 0.9 이상 0.97 이하, 0.5 이상 0.965 이하, 0.7 이상 0.96 이하, 혹은 0.8 이상 0.955 이하여도 좋다. 다공질막의 제3예에서는, 접액 표면의 이방성이 큰 쪽이, 막 내부로 제거물이 진입하는 것에 의한 막 내부에 있어서의 폐색이 일어나기 어려운 경향이 있다.
- [0943] 다공질막의 제3예에 있어서, 접액 표면에 있어서의 구멍의 장직경/단직경은, 예컨대, 1.8 이상, 1.82 이상, 1.84 이상, 1.85 이상, 1.9 이상, 혹은 1.95 이상이다. 또한, 구멍의 장직경/단직경은, 예컨대, 10 이하, 5 이하, 3 이하, 혹은 2.5 이하이다. 또한, 구멍의 장직경/단직경은, 예컨대, 1.8 이상 10 이하, 1.8 이상 5 이하, 1.8 이상 3 이하, 1.8 이상 2.5 이하, 1.85 이상 3 이하, 1.85 이상 2.5 이하, 1.9 이상 3 이하, 혹은 1.9 이상 2.5 이하이다. 다공질막의 제3예에서는, 접액 표면에 있어서의 구멍의 이방성이 큰 쪽이, 막 내부로 제거물

이 진입하는 것에 의한 막 내부에 있어서의 폐색이 일어나기 어려운 경향이 있다.

[0944] 다공질막의 제3예에 있어서, 다공질막은 중공사막이어도 좋다. 중공사막의 다공질 구조는, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 실질적으로 균질한 균질 구조를 갖고 있어도 좋다. 실질적으로 균질한 균질 구조란, 평균 구멍 직경이 크게 변화하지 않는 것을 말하며, 막 표면으로부터의 막 두께 방향으로 거리가 같은 부분의 평균 구멍 직경을 산출했을 때의 최대값과 최소값의 비(최대값/최소값)가 10 이하, 5 이하, 혹은 3 이하가 되는 막의 구조를 가리킨다. 평균 구멍 직경의 최대값/최소값은, 1 이상, 1.01 이상, 혹은 1.05 이상이어도 좋다. 또한, 평균 구멍 직경의 최대값/최소값은, 1 이상 10 이하, 1 이상 5 이하, 1 이상 3 이하, 1.01 이상 10 이하, 1.01 이상 5 이하, 1.01 이상 3 이하, 1.05 이상 10 이하, 1.05 이상 5 이하, 혹은 1.05 이상 3 이하여도 좋다.

[0945] 다공질막의 제3예에 있어서, 균질 구조를 갖는 중공사막에 있어서의 일차측 표면의 평균 구멍 직경은, 예컨대, 0.05 μm 이상, 0.1 μm 이상, 0.2 μm 이상, 0.3 μm 이상, 0.4 μm 이상, 0.5 μm 이상, 혹은 0.6 μm 이상이다. 또한, 평균 구멍 직경은, 예컨대 10 μm 이하, 5 μm 이하, 1 μm 이하, 0.95 μm 이하, 0.9 μm 이하, 0.85 μm 이하, 혹은 0.8 μm 이하이다. 또한, 일차측 표면의 평균 구멍 직경은, 예컨대, 0.05 μm 이상 10 μm 이하, 0.1 μm 이상 5 μm 이하, 0.2 μm 이상 1 μm 이하, 0.3 μm 이상 0.95 μm 이하, 0.4 μm 이상 0.9 μm 이하, 0.5 μm 이상 0.85 μm 이하, 혹은 0.6 μm 이상 0.8 μm 이하이다. 일차측 표면의 구멍 직경이 0.05 μm 이상, 또한 10 μm 이하임으로써, 중공사막의 강도를 유지하면서, 제거물을 막 내부에 진입시키지 않는 스크린 여과의 효과를 얻기 쉬운 경향이 있다.

[0946] 다공질막의 제3예에 있어서, 균질 구조를 갖는 중공사막의 저지 구멍 직경은, 예컨대, 0.05 μm 이상, 0.1 μm 이상, 0.2 μm 이상, 0.3 μm 이상, 0.4 μm 이상, 혹은 0.5 μm 이상이다. 또한, 균질 구조를 갖는 중공사막의 저지 구멍 직경은, 예컨대 10 μm 이하, 5 μm 이하, 1 μm 이하, 0.9 μm 이하, 0.8 μm 이하, 혹은 0.7 μm 이하이다. 또한, 중공사막의 저지 구멍 직경은, 예컨대, 0.05 μm 이상 10 μm 이하, 0.05 μm 이상 5 μm 이하, 0.05 μm 이상 1 μm 이하, 0.1 μm 이상 0.9 μm 이하, 0.2 μm 이상 0.8 μm 이하, 0.3 μm 이상 0.7 μm 이하, 0.4 μm 이상 0.7 μm 이하, 혹은 0.5 μm 이상 0.7 μm 이하이다. 저지 구멍 직경이 0.05 μm 이상이면, 투과 저항을 억제하고, 여과에 필요한 압력을 억제하고, 미생물 입자의 파괴 변형에 의한 막면 폐색 및 여과 효율의 저하 등을 억제할 수 있는 경향이 있다. 또한, 저지 구멍 직경이 10 μm 이하이면, 충분한 분획성을 얻을 수 있는 경향이 있다.

[0947] 다공질막의 제3예에 있어서, 중공사막의 중공부의 내경은, 예컨대 1000 μm 이상, 혹은 1050 μm 이상이다. 또한, 중공사막의 중공부의 내경은, 예컨대 3000 μm 이하, 2500 μm 이하, 2000 μm 이하, 1900 μm 이하, 1800 μm 이하, 1700 μm 이하, 1600 μm 이하, 혹은 1500 μm 이하이다. 또한, 중공사막의 중공부의 내경은, 예컨대 1000 μm 이상 3000 μm 이하, 1000 μm 이상 2500 μm 이하, 1000 μm 이상 2000 μm 이하, 1100 μm 이상 1900 μm 이하, 혹은 1200 μm 이상 1800 μm 이하이다. 중공부의 내경이 1000 μm 이상이면, 중공부의 입구가 세포에 의해 폐색되기 어려운 경향이 있다. 중공부의 내경이 3000 μm 이하이면, 여과 모듈을 구성하는 중공사막의 수가 많아지고, 여과 모듈당 유효한 막 면적이 커져, 여과 성능이 우수한 경향이 있다.

[0948] 다공질막의 제3예에 있어서, 중공사막의 막 두께는, 예컨대 100 μm 이상, 200 μm 이상, 300 μm 이상, 혹은 400 μm 이상이다. 또한, 중공사막의 막 두께는, 예컨대, 1400 μm 이하, 1300 μm 이하, 1200 μm 이하, 1100 μm 이하, 1000 μm 이하, 900 μm 이하, 800 μm 이하, 700 μm 이하, 600 μm 이하, 혹은 500 μm 이하이다. 또한, 중공사막의 막 두께는, 예컨대 100 μm 이상 1400 μm 이하, 200 μm 이상 1200 μm 이하, 혹은 300 μm 이상 1000 μm 이하이다. 막 두께가 100 μm 이상이면, 중공사막의 강도를 유지하기 쉬운 경향이 있다. 또한, 적당한 여과 속도를 유지하기 쉬운 경향이 있다. 또한, 막 두께가 1400 μm 이하이면, 여과 모듈을 구성하는 중공사막의 수가 많아지고, 여과 모듈당 유효한 단면적이 커져, 여과 성능이 우수한 경향이 있다.

[0949] 다공질막의 제3예에 있어서, 중공사막은 예컨대 합성 고분자막으로 이루어진다. 합성 고분자는 예컨대 소수성이 다. 합성 고분자의 예로서는, 폴리불화비닐리덴을 들 수 있지만, 이것에 한정되지 않는다.

[0950] 본 발명자들은, 이들 다공질막의 제3예의 복수의 접액 표면 구조가 여과 성능에 영향을 미치는 것을 발견하였다. 여과에 사용하는 다공질막의 접액 표면이, 적합한 범위의 구조 특징량 중 어느 하나를 갖는 경우, 복수의 접액 표면 구조의 각각 단독이라도 충분한 효과를 발휘할 수 있다. 또한, 복수의 접액 표면 구조를 조합하면, 상승 효과를 발휘하는 것은 자명하다. 예컨대, 막면에 제거물이 퇴적되는 것에 의한 막 구멍의 폐색은, 한번 진행되기 시작하면, 퇴적물을 발판으로 하여 가속해서 진행된다고 생각된다. 그 때문에, 적합한 범위의 구조 특징량을 복수 갖고 있는 접액 표면을 갖는 다공질막을 사용하는 것은 유효하다.

[0951] [다공질막이 제3예인 경우의 전단 응력]

[0952] 다공질막이 제3예인 경우, 다공질막(112)의 접액 표면에 있어서의 배양액의 흐름에 의한 전단 응력을 4.0 N/m^2 이상으로 한다. 전단 응력은, 4.1 N/m^2 이상, 4.2 N/m^2 이상, 4.3 N/m^2 이상, 4.4 N/m^2 이상, 혹은 4.5 N/m^2 이상이어도 좋다. 또한, 예컨대, 전단 응력은, 50 N/m^2 이하, 30 N/m^2 이하, 20 N/m^2 이하, 15 N/m^2 이하, 혹은 10 N/m^2 이하여도 좋다. 또한, 예컨대, 전단 응력은, 4.0 N/m^2 이상 50 N/m^2 이하, 4.0 N/m^2 이상 30 N/m^2 이하, 4.0 N/m^2 이상 20 N/m^2 이하, 4.0 N/m^2 이상 15 N/m^2 이하, 4.0 N/m^2 이상 10 N/m^2 이하, 4.1 N/m^2 이상 50 N/m^2 이하, 4.2 N/m^2 이상 30 N/m^2 이하, 4.3 N/m^2 이상 20 N/m^2 이하, 4.4 N/m^2 이상 15 N/m^2 이하, 4.5 N/m^2 이상 50 N/m^2 이하, 4.5 N/m^2 이상 30 N/m^2 이하, 4.5 N/m^2 이상 20 N/m^2 이하, 4.5 N/m^2 이상 15 N/m^2 이하, 또는 4.5 N/m^2 이상 10 N/m^2 이하여도 좋다. 제3예에 따른 다공질막을 이용하는 경우, 다공질막(112)의 접액 표면에 있어서의 배양액에 의한 전단 응력을 4.0 N/m^2 이상으로 함으로써, 다공질막(112)에 있어서의 세포 산생물의 투과율의 저하를 억제하는 것이 가능하다.

[0953] 도 1을 참조하여, 제3예에 따른 다공질막을 이용하는 경우, 배양액의 점도에 기초하여 전단 응력을 예측하고, 예측되는 전단 응력이 4.0 N/m^2 이상이 되도록, 다공질막(112)으로 여과되는 배양액의 막면에 대하여 평행 방향의 유속을 제어해도 좋다. 제3예에 따른 다공질막을 이용하는 경우, 제어부(301)는, 펌프(123)를 제어함으로써, 다공질막(112)을 흐르는 배양액의 선 속도를 제어하여, 전단 응력이 4.0 N/m^2 이상이 되도록, 다공질막(112)으로 여과되는 배양액의 막면에 대하여 평행 방향의 유속을 제어해도 좋다. 전술한 바와 같이, 전단 응력 SS, 배양액의 점도 VC 및 전단 속도 SV는 상기 식 (3)의 관계에 있다. 예컨대, 배양액의 점도 VC는 미리 취득 가능하다. 또한, 유로(113)에 마련된 점도계에 의해 예측해도 좋다. 전단 속도 SV는 선 속도 LV로부터 산출 가능하고, 선 속도 LV는 예컨대 펌프(123)의 출력으로부터 취득 가능하다. 또한, 선 속도 LV는, 유로(113)에 마련된 유량계에 의해 예측해도 좋다. 기지의 배양액의 점도 VC와, 취득한 배양액의 선 속도 LV 또는 전단 속도 SV에 기초하여, 배양액의 전단 응력 SS를 예측 가능하다.

[0954] 예컨대, 펌프(123)에는 제어부(301)가 접속되어 있다. 제3예에 따른 다공질막을 이용하는 경우, 제어부(301)는, 펌프(123)를 제어함으로써, 다공질막(112)을 흐르는 배양액의 선 속도를 제어하여, 전단 응력이 4.0 N/m^2 이상이 되도록, 다공질막(112)으로 여과되는 배양액의 막면에 대하여 평행 방향의 유속을 제어해도 좋다.

[0955] 제3예에 따른 다공질막을 이용하는 실시형태에 있어서, 다공질막(112)에 있어서의 전단 응력을 4.0 N/m^2 이상으로 하지만, 다공질막(112)에 있어서의 전단 응력이 4.0 N/m^2 이하가 되는 기간이 생기는 것을 배제하는 것은 아니다. 예컨대, 펌프의 피드백 제어의 지연에 의해, 다공질막(112)에 있어서의 전단 응력이 4.0 N/m^2 이하가 되는 기간이 생길 수 있다. 제3예에 따른 다공질막을 이용하는 경우, 세포를 배양하는 전체 기간의 적어도 5할의 기간에, 다공질막(112)에 있어서의 전단 응력을 4.0 N/m^2 이상으로 하면 된다.

[0956] [실시예]

[0957] 본 실시형태에 따른 세포 산생물의 제조 방법에 의하면, 다공질막의 구조에 적합한 전단 응력을 설정함으로써, 다공질막에 있어서의 세포 산생물의 투과율의 저하를 억제하는 것이 가능하다.

[0958] (실시예 1)

[0959] 무혈청 배지에 순화 및 부유화한 세포를 선별하여 동결된, 모노클로날 항체 산생 차이니스 햄스터 난소(CHO) 세포(ATCC CRL-12445)주를 해동한 후, 표 1에 나타내는 조성을 갖는 무혈청 배지를 미리 10 mL 분주(分注)한 125 mL 삼각 플라스크에 넣고, 삼각 플라스크 중에서 세포와 배지를 혼화시켰다. 생사세포 오토 애널리라이저(Vi-CELL XR, 베크만)로 세포수를 확인하고, 세포의 밀도가 $3.5 \times 10^5 \text{ cells/mL}$ 가 되도록 배지로 세포를 희석하였다. 그 후, 인큐베이터 내에서 37°C , $5\% \text{ CO}_2$ 분위기 하에서 4일간 세포를 진탕 배양하였다.

표 1

배지 조성 원료	메이커	배지 1 L 중에 포함되는 양
EX-CELL® ACF CHO Medium	Sigma-Aldrich	10.8 g
GIBCO™ CD Opti CHO™ AGT™	Thermo Fisher Scientific	9.7 g
GIBCO™ L-Glutamine 200mM	Thermo Fisher Scientific	40 mL
GIBCO™ MEM Amino Acids [-]L-Glutamine	Thermo Fisher Scientific	10 mL
MEM Vitamin Solution	후지 필름 와코	5 mL
GIBCO™ HT Supplement	Thermo Fisher Scientific	5 mL
Insulin, Human, recombinant	후지 필름 와코	4 mg
Kanamycin Sulfate	후지 필름 와코	0.05 g
Amphotericin B 250 μg/mL	Thermo Fisher Scientific	1 mL
Methotrexate for Biochemistry ※계대 시에만 사용	후지 필름 와코	0.2 μmol

[0960]

[0961]

세포를 해동하고 나서 4일째, 3.5×10^5 cells/mL의 밀도로 세포를 포함하는 50 mL의 배양액을 새로운 2개의 125 mL 삼각 플라스크에 넣고, 인큐베이터 내에서 37°C, 5% CO₂ 분위기 하에서 3일간 세포를 진탕 배양하였다. 3일 후, 3.5×10^5 cells/mL의 밀도로 세포를 포함하는 120~130 mL의 배양액을 새로운 2개의 250 mL 삼각 플라스크에 넣고, 인큐베이터 내에서 37°C, 5% CO₂ 분위기 하에서 3일간 세포를 진탕 배양하였다. 3일 후, 3.5×10^5 cells/mL의 밀도로 세포를 포함하는 500 mL의 배양액을 새로운 3개의 1 L 삼각 플라스크에 넣고, 인큐베이터 내에서 37°C, 5% CO₂ 분위기 하에서 3일간 세포를 진탕 배양하였다.

[0962]

미리 오토클레이브 멸균한 12 L 용량의 배양조에, 5.5×10^5 cells/mL의 밀도로 세포를 포함하는 6 L의 배양액을 무균으로 넣었다. 37°C, 5% CO₂ 분위기 하에서 DO가 70%를 하회하지 않도록 산소를 불어넣으면서 3일간 세포를 교반 배양하였다. 3일 후, 표 2에 나타내는 조성을 갖는 무혈청 배지를 배양조에 첨가하는 것을, 0.28 mL/분으로 3일간 계속해서 실시하였다.

표 2

첨가 배지 조성 원료	메이커	배지 1 L 중에 포함되는 양
GIBCO™ CHO CD EfficientFeed™ A chemically Defined Feed Supplement	Thermo Fisher Scientific	450 mL
GIBCO™ CHO CD EfficientFeed™ B chemically Defined Feed Supplement	Thermo Fisher Scientific	450 mL
GIBCO™ L-Glutamine 200mM	Thermo Fisher Scientific	100 mL

[0963]

[0964]

다음으로, 1.5×10^7 cells/mL의 밀도로 세포를 포함하는 배양액을 배양조로부터 무균으로 빼내고, 미리 오토클레이브 멸균한 배양조로서의 스피너 플라스크 중에 600 mL 옮겨 넣었다. 접액 부분의 막 면적이 3 cm²가 되도록 유효 길이를 조정한 다공질 중공사막의 미니 모듈을 준비하였다. 저지 구멍 직경이 0.4 μm이고, 폴리술폰(PSf)을 포함하고, 경사 구조를 갖는 다공질 중공사막(아사히 카세이 메디컬사 제조, BioOptimal(등록상표) MF-SL)을 사용하였다. BioOptimal MF-SL의 중공사막의 일차측의 구멍 직경, 내경, 외경 및 막 두께를 측정할 때, 일차측 표면의 구멍 직경의 평균값은 19.671 μm(3×표준 편차(σ)=4.714), 구멍 직경의 변동 계수의 평균값은 0.433(3σ=0.107)이고, 내경은 1.4 mm, 외경은 2.3 mm, 막 두께는 0.45 mm였다. 또한, BioOptimal MF-SL의 중공사막의 일차측 표면의 개구율의 평균값은 42.1%(3σ=1.3)이고, 중공사막의 일차측 표면의 구멍 직경/섬유 직경의 평균값은 0.707(3σ=0.126), 중공사막의 일차측 표면의 구멍의 장직경/단직경의 평균값은 1.558(3σ=0.068)이고, 중공사막의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값은 44.3이고, 중공사막의 일차측 표면의 화상을 2차원 푸리에 변환하여 얻어지는 파워 스펙트럼으로부터 산출되는 구조 이방성도의 평균값은 1.002(3σ=0.029)였다.

[0965]

스피너 플라스크와 다공질 중공사막의 일차측인 중공부의 제1 개구를 제1 유로로 접속하고, 다공질 중공사막의 중공부의 제2 개구와 스피너 플라스크를 제2 유로로 접속하였다. 또한, 다공질 중공사막의 이차측과 스피너 플라스크를 제3 유로로 접속하고, 다공질 중공사막으로 여과된 배양액을 스피너 플라스크로 되돌렸다.

[0966]

스피너 플라스크 및 다공질 중공사막의 분위기 온도를 4°C로 하고, 스피너 플라스크 내에서 배양액을 교반하였다. 자기 부상 원심 펌프(Levitronix 제조 PuraLev i30SU)에 의해 스피너 플라스크로부터 다공질 중공사막으로

제1 유로를 통해 배양액을 송액하여, 탄젠셜 플로우 여과를 행하였다. 다공질 중공사막으로 여과되지 않고 다공질 중공사막의 중공부를 통과한 배양액은, 제2 유로를 통해 스피너 플라스크로 되돌아갔다. 다공질 중공사막으로 여과된 배양액은, 제3 유로를 통해 스피너 플라스크로 되돌아갔다. 제1 및 제3 유로는, 내부의 배양액을 샘플링하는 것이 가능한 구조를 갖고 있었다.

[0967] 다공질 중공사막의 일차측과 이차측에는 싱글 유스 압력계(PendoTECH 제조, PREPS-N-000 또는 PREPS-N-012)를 설치하고, 경시적으로 막간 차압(TMP)을 측정하였다. 배양액의 점도를 EMS 점도계(EMS-1000S)로 측정하고, 스피너 플라스크로부터 다공질 중공사막으로의 배양액의 송액량은, 다공질 중공사막의 내표면에 있어서의 전단 응력이 1.15 N/m^2 가 되도록 설정하였다. 다공질 중공사막에 있어서의 여과 유량은, 펌프에 의해 일정(1 LMH)해지도록 설정하였다.

[0968] 도 9 및 도 10에 도시된 바와 같이, BioOptimal MF-SL로 배양액을 300 L/m^2 여과한 시점에 있어서의, BioOptimal MF-SL에 있어서의 모노클로날 항체의 투과율은 98.8% 이고, 막간 차압은 1.8 kPa 였다.

[0969] 다음으로, 전단 응력이 2.06 N/m^2 가 되도록 설정한 것 이외에는, 동일한 방법으로 배양액을 BioOptimal MF-SL로 여과하였다. 도 9 및 도 10에 도시된 바와 같이, 전단 응력이 2.06 N/m^2 가 되도록 설정하여 BioOptimal MF-SL로 배양액을 300 L/m^2 여과한 시점에 있어서의, BioOptimal MF-SL에 있어서의 모노클로날 항체의 투과율은 96.5% 이고, 막간 차압은 2.8 kPa 였다.

[0970] 다음으로, 전단 응력이 3.09 N/m^2 가 되도록 설정한 것 이외에는, 동일한 방법으로 배양액을 BioOptimal MF-SL로 여과하였다. 도 9 및 도 10에 도시된 바와 같이, 전단 응력이 3.09 N/m^2 가 되도록 설정하여 BioOptimal MF-SL로 배양액을 300 L/m^2 여과한 시점에 있어서의, BioOptimal MF-SL에 있어서의 모노클로날 항체의 투과율은 96.3% 이고, 막간 차압은 4.5 kPa 였다.

[0971] 다음으로, 전단 응력이 3.435 N/m^2 가 되도록 설정한 것 이외에는, 동일한 방법으로 배양액을 BioOptimal MF-SL로 여과하였다. 도 9 및 도 10에 도시된 바와 같이, 전단 응력이 3.435 N/m^2 가 되도록 설정하여 BioOptimal MF-SL로 배양액을 300 L/m^2 여과한 시점에 있어서의, BioOptimal MF-SL에 있어서의 모노클로날 항체의 투과율은 94.5% 이고, 막간 차압은 5.4 kPa 였다.

[0972] 다음으로, 전단 응력이 4.58 N/m^2 가 되도록 설정한 것 이외에는, 동일한 방법으로 배양액을 BioOptimal MF-SL로 여과하였다. 도 9 및 도 10에 도시된 바와 같이, 전단 응력이 4.58 N/m^2 가 되도록 설정하여 BioOptimal MF-SL로 배양액을 300 L/m^2 여과한 시점에 있어서의, BioOptimal MF-SL에 있어서의 모노클로날 항체의 투과율은 78.8% 로 저하되고, 막간 차압은 43.4 kPa 로 상승하였다.

[0973] 다음으로, 전단 응력이 9.16 N/m^2 가 되도록 설정한 것 이외에는, 동일한 방법으로 배양액을 BioOptimal MF-SL로 여과하였다. 도 9 및 도 10에 도시된 바와 같이, 전단 응력이 9.16 N/m^2 가 되도록 설정하여 BioOptimal MF-SL로 배양액을 300 L/m^2 여과한 시점에 있어서의, BioOptimal MF-SL에 있어서의 모노클로날 항체의 투과율은 78.1% 이고, 막간 차압은 59.6 kPa 였다.

[0974] 따라서, 다공질 중공사막으로서 BioOptimal MF-SL을 이용하는 경우, 전단 응력을 4.0 N/m^2 이하로 하면, 세포 산생물의 투과율을 높게 유지하고, 또한, 막간 차압을 낮게 억제할 수 있는 것이 나타났다.

[0975] 또한, 4°C 분위기 하에서 행해진 실시예 1에 있어서는, 계 내에 존재하는 세포의 활성이 억제되기 때문에, 세포의 산생물의 총량이 일정하게 유지되고 있었다. 이에 대하여, 계 내에 존재하는 세포가 산생물을 경시적으로 산생하는 조건에 있어서는, 산생물이 다공질막을 투과하지 않는 경우, 계 내에 산생물이 경시적으로 축적되어 간다. 따라서, 세포의 산생물의 막 투과가 저해되는 경우에는, 투과율을 산출할 때의 분모의 값이 증대되어 가기 때문에, 다공질막에 있어서의 세포 산생물의 투과율은 분위기 온도가 4°C 인 경우와 비교하여 작아진다. 그 때문에, 세포의 산생물의 막 투과가 저해되는 전후에 있어서의 다공질막에 있어서의 투과율의 차는 커진다. 따라서, 실시예 1에 있어서 나타낸 4.0 N/m^2 의 전단 응력의 전후에 있어서의 투과율의 차는, 분위기 온도가 높아지면, 더욱 커진다. 4°C 분위기 하에서 행해진 다른 실시예에 대해서도 동일하다.

[0976] (실시예 2)

[0977] 지지 구멍 직경이 $0.2 \mu\text{m}$ 이고, 폴리불화비닐리덴(PVDF)을 포함하고, 균질 구조를 갖는 다공질 중공사막(아사히 카세이사 제조, MICROZA(등록상표) UMP)을 준비하였다. MICROZA UMP의 중공사막의 일차측의 구멍 직경, 내경, 외경 및 막 두께를 측정한 바, 일차측 표면의 구멍 직경의 평균값은 $0.364 \mu\text{m}$ ($3\sigma=0.054$), 구멍 직경의 변동 계수의 평균값은 0.335 ($3\sigma=0.033$)이고, 내경은 1.4 mm , 외경은 2.2 mm , 막 두께는 0.4 mm 였다. 또한, MICROZA

UMP의 중공사막의 일차측 표면의 개구율의 평균값은 49.8%(3 σ =7.7)이고, 중공사막의 일차측 표면의 구멍 직경/섬유 직경의 평균값은 1.080(3 σ =0.242), 중공사막의 일차측 표면의 구멍의 장직경/단직경의 평균값은 1.625(3 σ =0.071)이고, 중공사막의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값은 1.5이고, 중공사막의 일차측 표면의 화상을 2차원 푸리에 변환하여 얻어지는 파워 스펙트럼으로부터 산출되는 구조 이방성도는 1.005(3 σ =0.017)였다.

[0978] 다공질 중공사막으로서 MICROZA UMP를 이용한 것 이외에는, 실시예 1과 동일한 방법으로 배양액을 다공질 중공사막으로 여과하였다. 도 9 및 도 10에 도시된 바와 같이, 전단 응력이 1.15 N/m²가 되도록 설정하여 MICROZA UMP로 배양액을 300 L/m² 여과한 시점에 있어서의, MICROZA UMP에서의 모노클로날 항체의 투과율은 97.0%이고, 막간 차압은 4.7 kPa였다.

[0979] 전단 응력이 2.06 N/m²가 되도록 설정하여 MICROZA UMP로 배양액을 300 L/m² 여과한 시점에 있어서의, MICROZA UMP에서의 모노클로날 항체의 투과율은 96.6%이고, 막간 차압은 3.3 kPa였다.

[0980] 전단 응력이 3.09 N/m²가 되도록 설정하여 MICROZA UMP로 배양액을 300 L/m² 여과한 시점에 있어서의, MICROZA UMP에서의 모노클로날 항체의 투과율은 96.0%이고, 막간 차압은 17.9 kPa이며, 340 L/m² 여과한 시점에 있어서의, MICROZA UMP에서의 모노클로날 항체의 투과율은 90.2%이고, 막간 차압은 42.3 kPa였다.

[0981] 전단 응력이 4.58 N/m²가 되도록 설정하여 MICROZA UMP로 배양액을 300 L/m² 여과한 시점에 있어서의, MICROZA UMP에서의 모노클로날 항체의 투과율은 80.2%로 저하되고, 막간 차압은 81.0 kPa로 상승하였다.

[0982] 전단 응력이 9.16 N/m²가 되도록 설정하여 MICROZA UMP로 배양액을 300 L/m² 여과한 시점에 있어서의, MICROZA UMP에서의 모노클로날 항체의 투과율은 83.3%이고, 막간 차압은 68.0 kPa였다.

[0983] 따라서, 다공질 중공사막으로서 MICROZA UMP를 이용하는 경우, 전단 응력을 4.0 N/m² 이하로 하면, 세포 산생물의 투과율을 높게 유지하고, 또한, 막간 차압을 낮게 억제할 수 있는 것이 나타났다.

[0984] (실시예 3)

[0985] 저지 구멍 직경이 0.65 μ m이고, 폴리불화비닐리덴(PVDF)을 포함하고, 균질 구조를 갖는 다공질 중공사막(아사히 카세이사 제조, MICROZA(등록상표) UJP)을 준비하였다. MICROZA UJP의 중공사막의 일차측의 구멍 직경, 내경, 외경 및 막 두께를 측정한 바, 일차측 표면의 구멍 직경의 평균값은 0.797 μ m(3 σ =0.197), 구멍 직경의 변동 계수의 평균값은 0.467(3 σ =0.133)이고, 내경은 1.1 mm, 외경은 2 mm, 막 두께는 0.45 mm였다. 또한, MICROZA UJP의 중공사막의 일차측 표면의 개구율의 평균값은 45.2%(3 σ =6.3)이고, 중공사막의 일차측 표면의 구멍 직경/섬유 직경의 평균값은 0.901(3 σ =0.130), 중공사막의 일차측 표면의 구멍의 장직경/단직경의 평균값은 1.957(3 σ =0.118)이고, 중공사막의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값은 2.0이며, 중공사막의 일차측 표면의 화상을 2차원 푸리에 변환하여 얻어지는 파워 스펙트럼으로부터 산출되는 구조 이방성도의 평균값은 0.954(3 σ =0.023)였다.

[0986] 다공질 중공사막으로서 MICROZA UJP를 이용한 것 이외에는, 실시예 1과 동일한 방법으로 배양액을 다공질 중공사막으로 여과하였다. 도 9 및 도 10에 도시된 바와 같이, 전단 응력이 1.15 N/m²가 되도록 설정하여 MICROZA UJP로 배양액을 300 L/m² 여과한 시점에 있어서의, MICROZA UJP에서의 모노클로날 항체의 투과율은 95.7%이고, 막간 차압은 1.2 kPa였다.

[0987] 전단 응력이 4.58 N/m²가 되도록 설정하여 MICROZA UJP로 배양액을 300 L/m² 여과한 시점에 있어서의, MICROZA UJP에서의 모노클로날 항체의 투과율은 99.2%로 상승하고, 막간 차압은 1.3 kPa로 거의 변화하지 않았다.

[0988] 전단 응력이 9.16 N/m²가 되도록 설정하여 MICROZA UJP로 배양액을 300 L/m² 여과한 시점에 있어서의, MICROZA UJP에서의 모노클로날 항체의 투과율은 99.4%이고, 막간 차압은 1.0 kPa였다.

[0989] 따라서, 다공질 중공사막으로서 MICROZA UJP를 이용하는 경우, 전단 응력을 4.0 N/m² 이상으로 하면, 세포 산생물의 투과율을 높게 유지하고, 또한, 막간 차압을 낮게 억제할 수 있는 것이 나타났다.

[0990] (비교예 1)

[0991] 저지 구멍 직경이 0.2 μ m이고, 폴리에테르술폰(PES)을 포함하고, 대칭 경사 구조를 갖는 다공질 중공사막(Repligen사 제조, F2:RF02PES로부터 꺼내어 사용)을 준비하였다. 대칭 경사 구조란, 중공사막의 다공질 구조가, 막 두께 방향에 있어서, 일차측으로부터 이차측으로 갈수록 평균 구멍 직경이 커지고 다시 일차측과 동일한 크기로 작아지는 구조이다. Repligen사 제조의 중공사막의 일차측의 구멍 직경, 내경, 외경 및 막 두께를

측정한 바, 일차측 표면의 구멍 직경의 평균값은 $1.525\ \mu\text{m}$ ($3\sigma=0.052$), 구멍 직경의 변동 계수의 평균값은 $0.526(3\sigma=0.071)$ 이고, 내경은 $1\ \text{mm}$, 외경은 $1.3\ \text{mm}$, 막 두께는 $0.15\ \text{mm}$ 였다. 또한, Repligen사 제조의 중공사막의 일차측 표면의 개구율의 평균값은 $61.7\%(3\sigma=3.7)$ 이고, 중공사막의 일차측 표면의 구멍 직경/섬유 직경의 평균값은 $1.455(3\sigma=0.145)$, 중공사막의 일차측 표면의 구멍의 장직경/단직경의 평균값은 $1.713(3\sigma=0.063)$ 이고, 중공사막의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값은 13.3 이며, 중공사막의 일차측 표면의 화상을 2차원 푸리에 변환하여 얻어지는 파워 스펙트럼으로부터 산출되는 구조 이방성도의 평균값은 $1.021(3\sigma=0.012)$ 이었다.

[0992] 다공질 중공사막으로서 Repligen사 제조의 중공사를 이용한 것 이외에는, 실시예 1과 동일한 방법으로 배양액을 다공질 중공사막으로 여과하였다. 도 9 및 도 10에 도시된 바와 같이, 전단 응력이 $4.58\ \text{N/m}^2$ 가 되도록 설정하여 Repligen사 제조의 중공사로 배양액을 $300\ \text{L/m}^2$ 여과한 시점에 있어서의, Repligen사 제조의 중공사에서의 모노클로날 항체의 투과율은 86.4% 이고, 막간 차압은 $1.0\ \text{kPa}$ 였다.

[0993] 전단 응력이 $9.16\ \text{N/m}^2$ 가 되도록 설정하여 Repligen사 제조의 중공사로 배양액을 $300\ \text{L/m}^2$ 여과한 시점에 있어서의, Repligen사 제조의 중공사에서의 모노클로날 항체의 투과율은 89.7% 이고, 막간 차압은 $5.9\ \text{kPa}$ 였다.

[0994] (비교예 2)

[0995] 저지 구멍 직경이 $0.45\ \mu\text{m}$ 이고, 폴리술폰(PSf)을 포함하고, 대칭 경사 구조를 갖는 다공질 중공사막(Cytiva사 제조, CFP-4-E-5A로부터 꺼내어 사용)을 준비하였다. Cytiva사 제조의 중공사막의 일차측의 구멍 직경, 내경, 외경 및 막 두께를 측정한 바, 일차측 표면의 구멍 직경의 평균값은 $1.092\ \mu\text{m}$ ($3\sigma=0.483$), 구멍 직경의 변동 계수의 평균값은 $0.745(3\sigma=0.098)$ 이고, 내경은 $1\ \text{mm}$, 외경은 $1.5\ \text{mm}$, 막 두께는 $0.25\ \text{mm}$ 였다. 또한, Cytiva사 제조의 중공사막의 일차측 표면의 개구율의 평균값은 $62.9\%(3\sigma=4.2)$ 이고, 중공사막의 일차측 표면의 구멍 직경/섬유 직경의 평균값은 $2.325(3\sigma=0.768)$, 중공사막의 일차측 표면의 구멍의 장직경/단직경의 평균값은 $1.714(3\sigma=0.097)$ 이고, 중공사막의 막 두께 방향에 있어서의 평균 구멍 직경의 최대값/최소값은 11.1 이며, 중공사막의 일차측 표면의 화상을 2차원 푸리에 변환하여 얻어지는 파워 스펙트럼으로부터 산출되는 구조 이방성도의 평균값은 $0.990(3\sigma=0.022)$ 이었다.

[0996] 다공질 중공사막으로서 Cytiva사 제조의 중공사를 이용한 것 이외에는, 실시예 1과 동일한 방법으로 배양액을 다공질 중공사막으로 여과하였다. 도 9 및 도 10에 도시된 바와 같이, 전단 응력이 $4.58\ \text{N/m}^2$ 가 되도록 설정하여 Cytiva사 제조의 중공사로 배양액을 $300\ \text{L/m}^2$ 여과한 시점에 있어서의, Cytiva사 제조의 중공사에서의 모노클로날 항체의 투과율은 80.6% 이고, 막간 차압은 $2.0\ \text{kPa}$ 였다.

[0997] 전단 응력이 $9.16\ \text{N/m}^2$ 가 되도록 설정하여 Cytiva사 제조의 중공사로 배양액을 $300\ \text{L/m}^2$ 여과한 시점에 있어서의, Cytiva사 제조의 중공사에서의 모노클로날 항체의 투과율은 67.4% 이고, 막간 차압은 $2.5\ \text{kPa}$ 였다.

[0998] (실시예 4)

[0999] 무혈청 배지에 순화 및 부유화한 세포를 선별하여 동결된, 모노클로날 항체 산생 차이니스 햄스터 난소(CHO) 세포(ATCC CRL-12445)주를 해동 후, 표 1에 나타내는 조성을 갖는 무혈청 배지를 미리 $10\ \text{mL}$ 분주한 $125\ \text{mL}$ 삼각 플라스크에 넣고, 삼각 플라스크 중에서 세포와 배지를 혼화시켰다. 생사세포 오토 애널리라이저(Vi-CELL XR, 베크만)로 세포수를 확인하고, 세포의 밀도가 $3.5\times 10^5\ \text{cells/mL}$ 가 되도록 배지로 세포를 희석하였다. 그 후, 인큐베이터 내에서 37°C , $5\%\ \text{CO}_2$ 분위기 하에서 4일간 세포를 진탕 배양하였다.

[1000] 세포를 해동하고 나서 4일째, $3.5\times 10^5\ \text{cells/mL}$ 의 밀도로 세포를 포함하는 $50\ \text{mL}$ 의 배양액을 새로운 2개의 $125\ \text{mL}$ 삼각 플라스크에 넣고, 인큐베이터 내에서 37°C , $5\%\ \text{CO}_2$ 분위기 하에서 3일간 세포를 진탕 배양하였다. 그 후, $3.5\times 10^5\ \text{cells/mL}$ 의 밀도로 세포를 포함하는 $120\sim 130\ \text{mL}$ 의 배양액을 새로운 2개의 $250\ \text{mL}$ 삼각 플라스크에 넣고, 인큐베이터 내에서 37°C , $5\%\ \text{CO}_2$ 분위기 하에서 3일간 세포를 진탕 배양하였다. 그 후, $3.5\times 10^5\ \text{cells/mL}$ 의 밀도로 세포를 포함하는 $500\ \text{mL}$ 의 배양액을 새로운 3개의 $1\ \text{L}$ 삼각 플라스크에 넣고, 인큐베이터 내에서 37°C , $5\%\ \text{CO}_2$ 분위기 하에서 3일간 세포를 진탕 배양하였다.

[1001] 미리 오토클레이브 멸균한 $12\ \text{L}$ 용량의 배양조에, $5.5\times 10^5\ \text{cells/mL}$ 의 밀도로 세포를 포함하는 $5\ \text{L}$ 의 배양액을 무균으로 넣었다. 37°C , $5\%\ \text{CO}_2$ 분위기 하에서 DO가 70% 를 하회하지 않도록 산소를 불어넣으면서 3일간 세포를

교반 배양하였다. 그 후, 다공질 중공사막(아사히 카세이 메디컬 제조, BioOptimal MF-SL0190)에 의한 여과, 및 배양조에 대한 배양액의 첨가를 수반하는 연속 배양을 시작하였다.

[1002] 여과에 의해 배양조로부터 배출된 배양액의 양과 동일한 양의 신선 배지를 50 L 백(Thermo Fisher 제조, Productainer BioProcess Container(BPC), 50 L)으로부터 무균으로 배양조에 송액하여, 배양조 내의 배양액의 양이 일정해지도록 제어하였다. 배양액의 배지 교환 속도는 1 vvd^{-1} (vessel volumes per day)이 되도록 설정하고, 글루코오스 농도가 1 g/L 이하 또는 글루타민 농도가 1 mmol/L 이하가 된 시점에서, 배양액의 배지 교환 속도를 0.5 vvd^{-1} 만큼 올렸다.

[1003] 연속 배양을 시작하고 나서 7일간 경과 후, $1 \times 10^8 \text{ cells/mL}$ 의 밀도로 세포를 포함하는 배양액을 무균으로 회수하고, 미리 오토클레이브 멸균한 배양조로서의 스피너 플라스크 중에 배양액을 600 mL 옮겨 넣었다. 접액 부분의 막 면적이 3 cm^2 가 되도록 유효 길이를 조정한 다공질 중공사막(아사히 카세이 제조, MICROZA(등록상표) UMP)의 미니 모듈을 준비하였다. 스피너 플라스크와 다공질 중공사막의 일차측인 중공부의 제1 개구를 제1 유로로 접속하고, 다공질 중공사막의 중공부의 제2 개구와 스피너 플라스크를 제2 유로로 접속하고, 다공질 중공사막의 이차측과 스피너 플라스크를 제3 유로로 접속하였다.

[1004] 스피너 플라스크 및 다공질 중공사막의 분위기 온도를 4°C 로 하고, 스피너 플라스크 내에서 배양액을 교반하였다. 자기 부상 원심 펌프(Levitronix 제조 PuraLev i30SU)에 의해 스피너 플라스크로부터 다공질 중공사막으로 제1 유로를 통해 배양액을 송액하여, 탄젠셜 플로우 여과를 행하였다. 다공질 중공사막으로 여과되지 않고 다공질 중공사막의 중공부를 통과한 배양액은, 제2 유로를 통해 스피너 플라스크로 되돌아갔다. 다공질 중공사막으로 여과된 배양액은, 제3 유로를 통해 스피너 플라스크로 되돌아갔다. 제1 및 제3 유로는, 내부의 배양액을 샘플링하는 것이 가능한 구조를 갖고 있었다.

[1005] 다공질 중공사막의 일차측과 이차측에는 싱글 유스 압력계(PendoTECH 제조, PREPS-N-000 또는 PREPS-N-012)를 설치하고, 경시적으로 막간 차압(TMP)을 측정하였다. 스피너 플라스크로부터 다공질 중공사막으로의 배양액의 송액량은, 다공질 중공사막의 내표면에 있어서의 전단 응력이 1.69 N/m^2 가 되도록 설정하였다. 다공질 중공사막에 있어서의 여과 유량은, 펌프에 의해 일정(1 LMH)해지도록 설정하였다.

[1006] 도 11 및 도 12에 도시된 바와 같이, 전단 응력이 1.69 N/m^2 가 되도록 설정하여 MICROZA UMP로 배양액을 300 L/m^2 여과한 시점에 있어서의, MICROZA UMP에서의 모노클로날 항체의 투과율은 98.0% 이고, 막간 차압은 7.8 kPa 였다.

[1007] 다음으로, 전단 응력이 3.04 N/m^2 가 되도록 설정한 것 이외에는, 동일한 방법으로 배양액을 MICROZA UMP로 여과하였다. 도 11 및 도 12에 도시된 바와 같이, 전단 응력이 3.04 N/m^2 가 되도록 설정하여 MICROZA UMP로 배양액을 300 L/m^2 여과한 시점에 있어서의, MICROZA UMP에서의 모노클로날 항체의 투과율은 96.1% 이고, 막간 차압은 8.2 kPa 이며, 340 L/m^2 여과한 시점에 있어서의, MICROZA UMP에서의 모노클로날 항체의 투과율은 94.2% 이고, 막간 차압은 21.5 kPa 였다.

[1008] 다음으로, 전단 응력이 4.56 N/m^2 가 되도록 설정한 것 이외에는, 동일한 방법으로 배양액을 MICROZA UMP로 여과하였다. 도 11 및 도 12에 도시된 바와 같이, 전단 응력이 4.56 N/m^2 가 되도록 설정하여 MICROZA UMP로 배양액을 300 L/m^2 여과한 시점에 있어서의, MICROZA UMP에서의 모노클로날 항체의 투과율은 95.5% 로 저하되고, 막간 차압은 5.1 kPa 였다.

[1009] 다음으로, 전단 응력이 6.76 N/m^2 가 되도록 설정한 것 이외에는, 동일한 방법으로 배양액을 MICROZA UMP로 여과하였다. 도 11 및 도 12에 도시된 바와 같이, 전단 응력이 6.76 N/m^2 가 되도록 설정하여 MICROZA UMP로 배양액을 300 L/m^2 여과한 시점에 있어서의, MICROZA UMP에서의 모노클로날 항체의 투과율은 96.1% 이고, 막간 차압은 12.0 kPa 였다.

[1010] 따라서, 다공질 중공사막으로서 MICROZA UMP를 이용하는 경우, 전단 응력을 4.0 N/m^2 이하로 하면, 세포 산생물의 투과율을 높게 유지하고, 또한, 막간 차압을 낮게 억제할 수 있는 것이 나타났다.

[1011] (실시예 5)

[1012] 다공질 중공사막으로서 MICROZA UJP를 이용한 것 이외에는, 실시예 4와 동일한 방법으로 배양액을 다공질 중공사막으로 여과하였다. 도 11 및 도 12에 도시된 바와 같이, 전단 응력이 1.69 N/m^2 가 되도록 설정하여 MICROZA UJP로 배양액을 300 L/m^2 여과한 시점에 있어서의, MICROZA UJP에서의 모노클로날 항체의 투과율은 94.4% 이고,

막간 차압은 1.2 kPa였다.

- [1013] 전단 응력이 3.04 N/m²가 되도록 설정하여 MICROZA UJP로 배양액을 300 L/m² 여과한 시점에 있어서의, MICROZA UJP에서의 모노클로날 항체의 투과율은 94.3%이고, 막간 차압은 1.2 kPa였다.
- [1014] 전단 응력이 4.56 N/m²가 되도록 설정하여 MICROZA UJP로 배양액을 300 L/m² 여과한 시점에 있어서의, MICROZA UJP에서의 모노클로날 항체의 투과율은 98.5%로 상승하고, 막간 차압은 1.4 kPa였다.
- [1015] 전단 응력이 6.76 N/m²가 되도록 설정하여 MICROZA UJP로 배양액을 300 L/m² 여과한 시점에 있어서의, MICROZA UJP에서의 모노클로날 항체의 투과율은 97.5%이고, 막간 차압은 1.2 kPa였다.
- [1016] 따라서, 다공질 중공사막으로서 MICROZA UJP를 이용하는 경우, 전단 응력을 4.0 N/m² 이상으로 하면, 세포 산생물의 투과율을 높게 유지하고, 또한, 막간 차압을 낮게 억제할 수 있는 것이 나타났다.
- [1017] (비교예 3)
- [1018] 다공질 중공사막으로서 비교예 1과 동일한 Repligen사 제조의 중공사막을 이용한 것 이외에는, 실시예 4와 동일한 방법으로 배양액을 다공질 중공사막으로 여과하였다. 도 11 및 도 12에 도시된 바와 같이, 전단 응력이 1.69 N/m²가 되도록 설정하여 Repligen사 제조의 중공사막으로 배양액을 300 L/m² 여과한 시점에 있어서의, Repligen사 제조의 중공사막에 있어서의 모노클로날 항체의 투과율은 91.1%이고, 막간 차압은 1.2 kPa였다.
- [1019] 전단 응력이 4.56 N/m²가 되도록 설정하여 Repligen사 제조의 중공사막으로 배양액을 300 L/m² 여과한 시점에 있어서의, Repligen사 제조의 중공사막에 있어서의 모노클로날 항체의 투과율은 85.5%로 저하되고, 막간 차압은 0.7 kPa로 거의 변화하지 않았다.
- [1020] 전단 응력이 6.76 N/m²가 되도록 설정하여 Repligen사 제조의 중공사막으로 배양액을 300 L/m² 여과한 시점에 있어서의, Repligen사 제조의 중공사막에 있어서의 모노클로날 항체의 투과율은 80.7%로 저하되고, 막간 차압은 1.4 kPa였다.
- [1021] (비교예 4)
- [1022] 다공질 중공사막으로서 비교예 2와 동일한 Cytiva사 제조의 중공사막을 이용한 것 이외에는, 실시예 4와 동일한 방법으로 배양액을 다공질 중공사막으로 여과하였다. 도 11 및 도 12에 도시된 바와 같이, 전단 응력이 1.69 N/m²가 되도록 설정하여 Cytiva사 제조의 중공사막으로 배양액을 300 L/m² 여과한 시점에 있어서의, Cytiva사 제조의 중공사막에 있어서의 모노클로날 항체의 투과율은 86.5%이고, 막간 차압은 0.7 kPa였다.
- [1023] 전단 응력이 6.76 N/m²가 되도록 설정하여 Cytiva사 제조의 중공사막으로 배양액을 300 L/m² 여과한 시점에 있어서의, Cytiva사 제조의 중공사막에 있어서의 모노클로날 항체의 투과율은 70.9%로 저하되고, 막간 차압은 2.1 kPa였다.
- [1024] (실시예 6)
- [1025] 무혈청 배지에 순화 및 부유화한 세포를 선별하여 동결된, 모노클로날 항체 산생 차이니스 햄스터 난소(CHO) 세포(ATCC CRL-12445)주를 해동 후, 표 1에 나타내는 조성을 갖는 무혈청 배지를 미리 10 mL 분주한 125 mL 삼각 플라스크에 넣고, 삼각 플라스크 중에서 세포와 배지를 혼화시켰다. 생사세포 오토 애널리라이저(Vi-CELL XR, 베크만)로 세포수를 확인하고, 세포의 밀도가 3.5×10^5 cells/mL가 되도록 배지로 세포를 희석하였다. 그 후, 인큐베이터 내에서 37℃, 5% CO₂ 분위기 하에서 4일간 세포를 진탕 배양하였다.
- [1026] 세포를 해동하고 나서 4일째, 3.5×10^5 cells/mL의 밀도로 세포를 포함하는 50 mL의 배양액을 새로운 2개의 125 mL 삼각 플라스크에 넣고, 인큐베이터 내에서 37℃, 5% CO₂ 분위기 하에서 3일간 세포를 진탕 배양하였다. 그 후, 3.5×10^5 cells/mL의 밀도로 세포를 포함하는 120~130 mL의 배양액을 새로운 2개의 250 mL 삼각 플라스크에 넣고, 인큐베이터 내에서 37℃, 5% CO₂ 분위기 하에서 3일간 세포를 진탕 배양하였다.
- [1027] 미리 오토클레이브 멸균한 3 L 용량의 배양조에, 5.5×10^5 cells/mL의 밀도로 세포를 포함하는 1.28 L의 배양액을 무균으로 넣었다. 37℃, 5% CO₂ 분위기 하에서 DO가 70%를 하회하지 않도록 산소를 불어넣으면서 3일간 세포를 교반 배양하였다. 그 후, 접액 부분의 막 면적이 200 cm²가 되도록 개수와 유효 길이를 조정된 다공질 중공사막(아사히 카세이 제조, Microza UMP)의 모듈을 준비하였다. 배양조와 다공질 중공사막의 일차측인 중공부의 제

1 개구를 제1 유로로 접속하고, 다공질 중공사막의 중공부의 제2 개구와 배양조를 제2 유로로 접속하였다. 다공질 중공사막으로 여과된 배양액은 배양조로 되돌아가지 않도록 하였다. 또한, 배양조에는, 내부의 배지를 샘플링하기 위한 유출구와, 신선 배지를 공급하기 위한 공급구를 마련하였다.

[1028] 배양조 및 다공질 중공사막의 분위기 온도를 37℃로 하고, 배양조 내에서 배양액을 교반하였다. 자기 부상 원심 펌프(Levitronix 제조 PuraLev 200MU)에 의해 배양조로부터 다공질 중공사막으로 제1 유로를 통해 배양액을 송액하여, 탄젠셜 플로우 여과를 행하였다. 다공질 중공사막으로 여과되지 않고 다공질 중공사막의 중공부를 통과한 배양액은, 제2 유로를 통해 배양조로 되돌아갔다. 배양액의 DO가 70%를 하회한 경우, 스파저를 이용하여 배양조 내에 산소를 도입하였다. 또한, 배양조 내에는 5%의 농도로 이산화탄소를 포함하는 공기를 항상 도입하였다.

[1029] 여과에 의해 배양조로부터 배출된 배양액의 양과 동일한 양의 신선 배지를 20 L 백(Thermo Fisher 제조, Productainer BioProcess Container(BPC), 20 L)으로부터 무균으로 배양조에 송액하여, 배양조 내의 배양액의 양이 일정해지도록 제어하였다. 배양액의 배지 교환 속도는 1 vvd^{-1} (vessel volumes per day)이 되도록 설정하고, 글루코오스 농도가 1 g/L 이하 또는 글루타민 농도가 1 mmol/L 이하가 된 시점에서, 배양액의 배지 교환 속도를 0.375 vvd^{-1} 만큼 올렸다.

[1030] 다공질 중공사막의 일차측과 이차측에는 싱글 유스 압력계(PendoTECH 제조, PREPS-N-038)를 설치하고, 경시적으로 막간 차압(TMP)을 측정하였다. 배양조로부터 다공질 중공사막으로의 배양액의 송액량은, 다공질 중공사막의 내표면에 있어서의 전단 응력이 2.10 N/m^2 가 되도록 설정하였다. 다공질 중공사막에 있어서의 여과 유량은, 펌프에 의해, 1.0 LMH, 1.5 LMH, 2.0 LMH, 2.5 LMH 및 3.0 LMH로 단계적으로 상승시켜, 세포의 증가에 맞춰 글루코오스 농도 및 글루타민 농도의 조정을 위해 신선 배지의 도입량이 증가하도록 하였다. 또한, 배양조 중의 배양액 중의 세포 밀도가 $7.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 가 되도록 블리딩하였다. 블리딩을 시작하고 나서, 실제의 세포 밀도는, $6.5 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이상, $9.3 \times 10^7 \text{ cells/mL}$ 이하의 범위에서 추이하였다. 또한, 배양조에 액면 센서를 배치하고, 액면이 일정해지도록, 블리딩된 배양액과 동일한 양의 신선 배지를 배양조 내에 도입하였다.

[1031] 1일에 1회 또는 2회, 여과 전후의 배양액을 샘플링하여, 배양액에 있어서의 항체 농도를 측정하였다. 동일한 실험을 2회 반복한 결과, 도 13 및 도 14에 도시된 바와 같이, 전단 응력이 2.10 N/m^2 가 되도록 설정하여 MICROZA UMP로 배양액을 300 L/m^2 여과한 시점에 있어서의, MICROZA UMP에서의 모노클로날 항체의 투과율은 각각 98.7%, 98.1%이고, 막간 차압은 각각 7.3 kPa, 4.8 kPa였다.

[1032] (분석 방법)

[1033] 상기 실시예, 비교예 및 참고예에 있어서 사용한 분석 방법을, 이하 설명한다. 배양액에 포함되는 세포의 밀도 및 생존율은, 생사세포 오토 애널라이저(Beckman Coulter 제조 Vi-CELL XR)에 의해 측정하였다. 샘플은 PBS(-)(후지 필름 와코)를 이용하여 희석하고, 600 μL 을 사용하여 분석하였다. 화상 해석 방법은 Vi-CELL XR 중에 있어서의 「CHO」를 사용하고, 적절하게 실타에 맞도록 최소 직경(μm)·세포 휘도(%)·생존 세포 스팟 휘도(%)의 설정값을 변경한 방법을 사용하였다.

[1034] 항체 농도의 HPLC 측정은 하기 방법으로 행하였다.

[1035] (1) 검출기: 자외 흡광 광도계(측정 파장: 280 nm)

[1036] (2) 컬럼: POROS G 20 μm Column, $4.6 \times 50 \text{ mm}$, 0.8 mL(Thermo Fisher)

[1037] (3) 컬럼 온도: 실온

[1038] (4) 이동상

[1039] 이동상 A: 인산수소이나트륨(무수) 7.098 g, 염화나트륨 8.766 g을 물 800 mL에 녹이고, 1 mol/L 염산을 가하여 pH 7.0으로 조정 후, 물을 가하여 1000 mL로 하였다.

[1040] 이동상 B: 1 mol/L 염산 12 mL, 염화나트륨 8.766 g을 물에 녹여 1000 mL로 하였다.

[1041] (5) 이동상의 송액

[1042] 유량 2 mL/min으로, 이동상 A 및 이동상 B의 비율을 하기 표와 같이 바꾸어 송액하였다.

표 3

시료 주입 후의 시간(분)	이동상 A (vol%)	이동상 B (vol%)
0~4	100	0
4~11	0	100
11~16	100	0

[1043]

[1044]

세포 배양액은 300×g로 2분 내지 5분간 원심 후, 상청을 샘플링하였다. 상기 수법으로 시판하는 인간 면역 글로불린 G(니혼 케츠에키 세이사이 키코우 제조 현혈 베노글로불린 IH5% 정맥주사 2.5 g/50 mL)의 단계 희석 용액 9계열 및 세포 배양액 상청을 상기 순서로 송액한다. 인간 면역 글로불린 G의 피크 면적 9점을 이용하여 표준 곡선을 작성한 후, 표준 곡선 및 시료의 피크 면적으로부터 각 용액 중의 항체 농도를 산출하였다.

[1045]

배양액의 점도 측정은 EMS 점도계(교토 텐시 고교 제조 EMS-1000S)에 의해 측정하였다. 300 μL의 샘플을 φ1.5 mm의 구형 프로브와 함께, 전용 표준 샘플 용기에 넣어 분석하였다. 모터 회전수는 400 rpm으로 설정하고, 유지 시간 30초 후, 측정 시간 1초를 10회 반복하여 측정하였다. 10회의 측정의 평균값을 배양액의 점도로서 사용하였다.

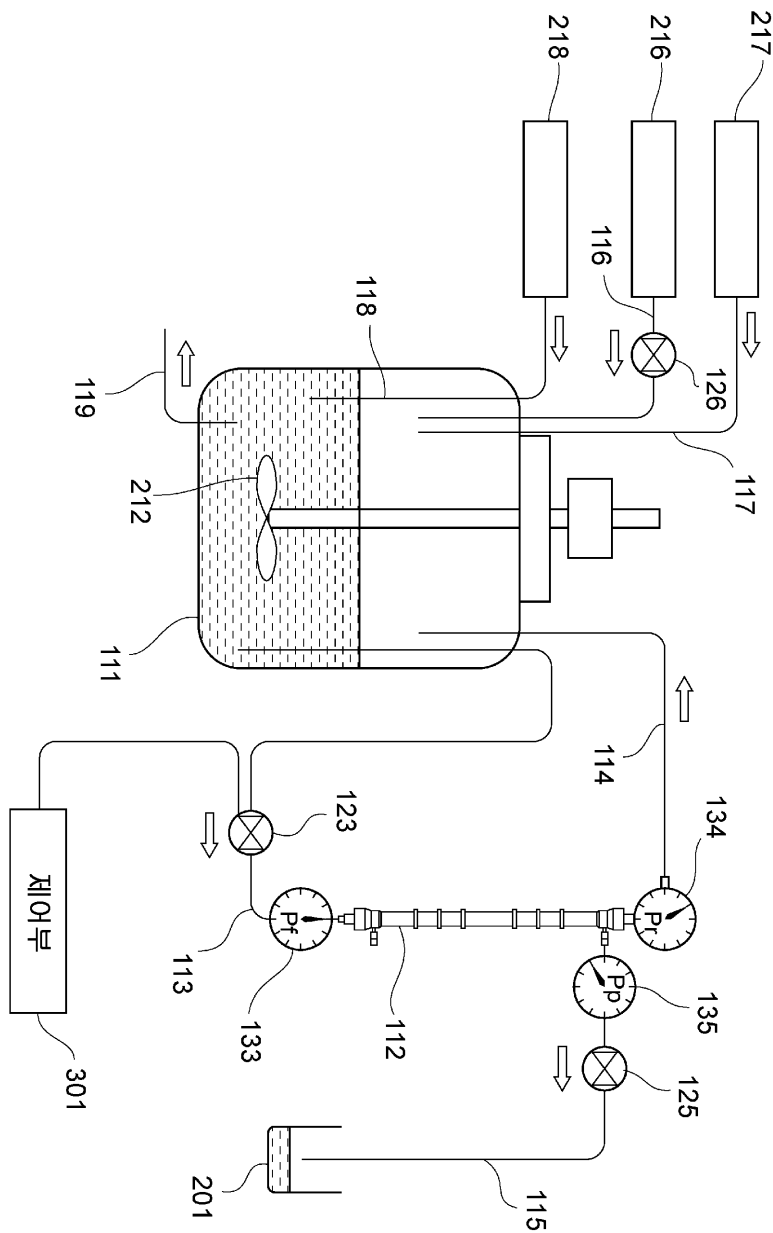
부호의 설명

[1046]

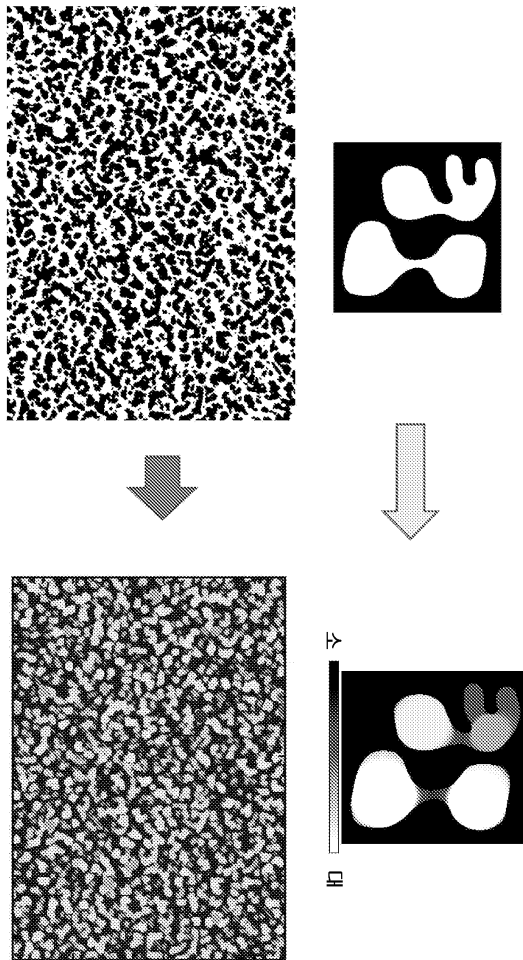
111...배양조, 112...다공질막, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119...유로, 123, 125, 126, 133, 134, 135...펌프, 201, 217, 218...용기, 212...교반 장치, 216...배양액 탱크, 301...제어부

도면

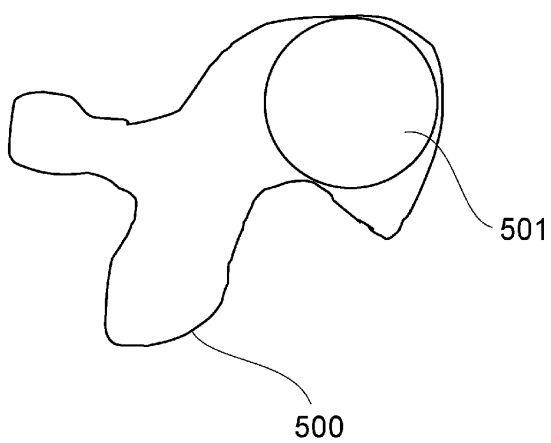
도면1



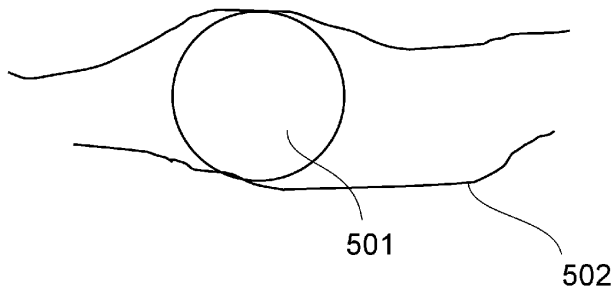
도면2



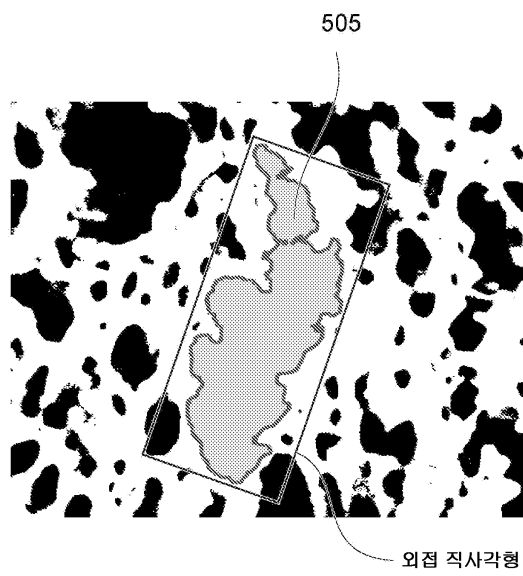
도면3



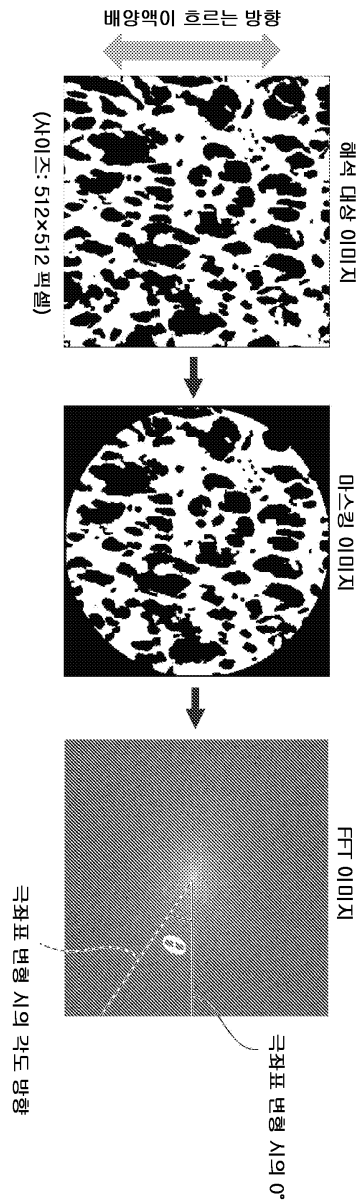
도면4



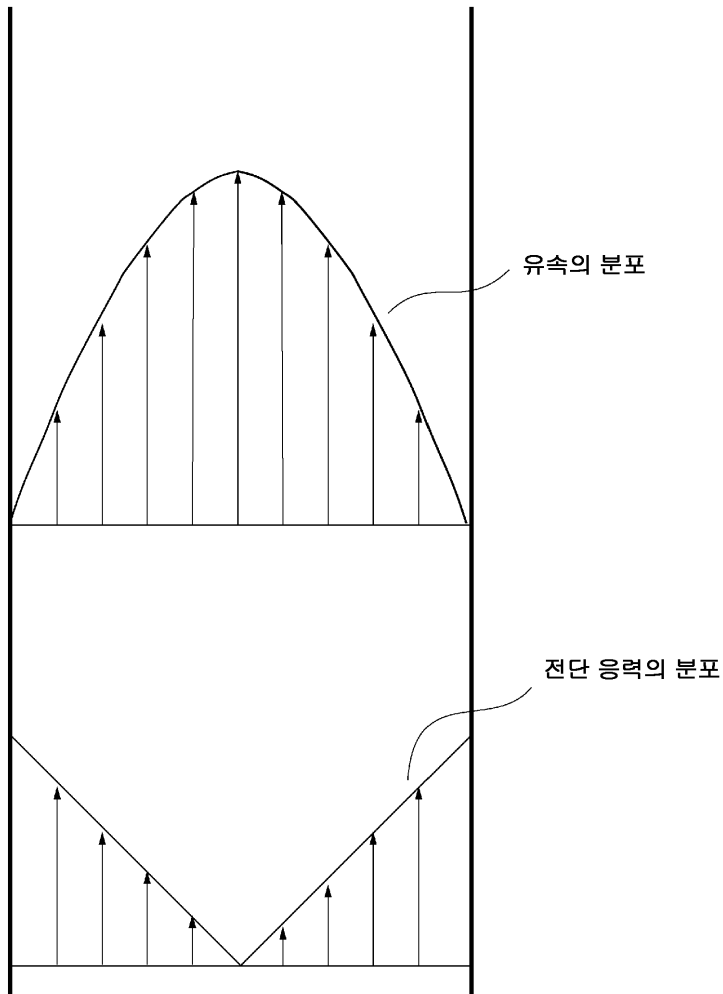
도면5



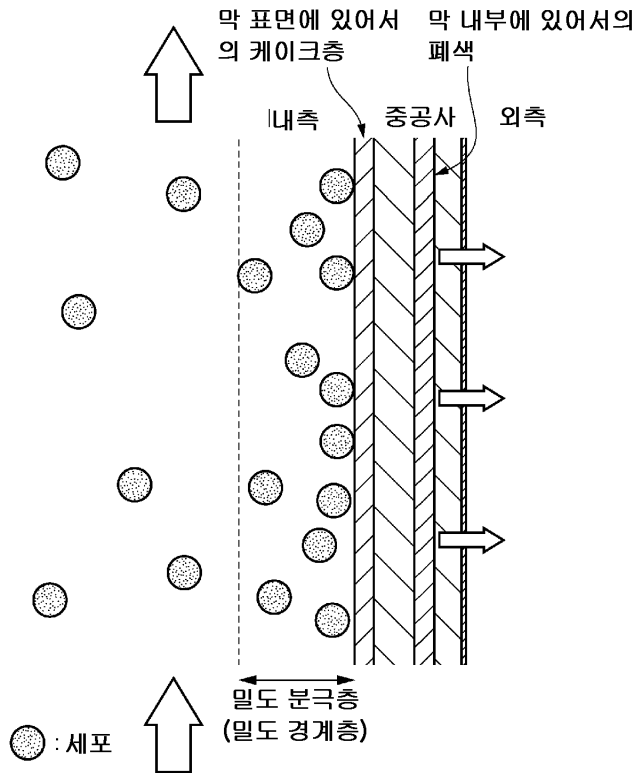
도면6



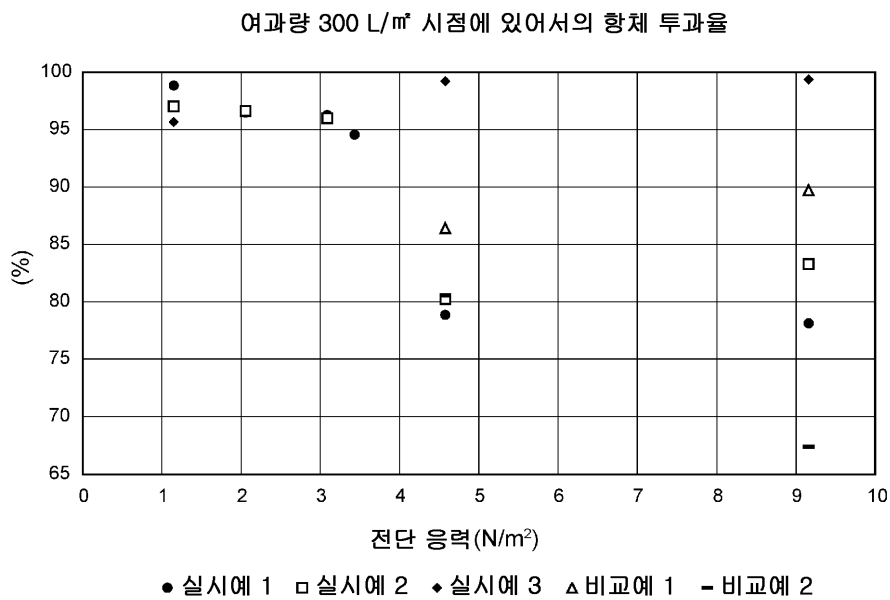
도면7



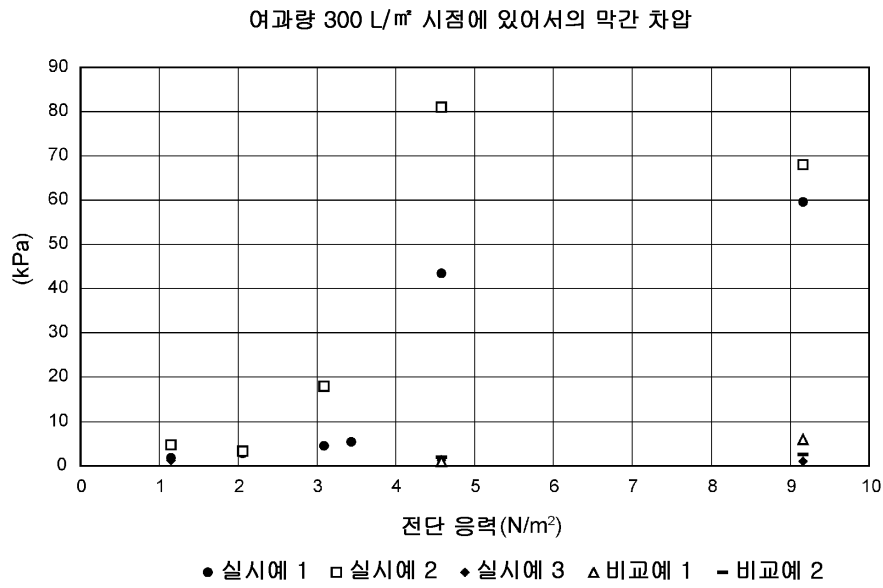
도면8



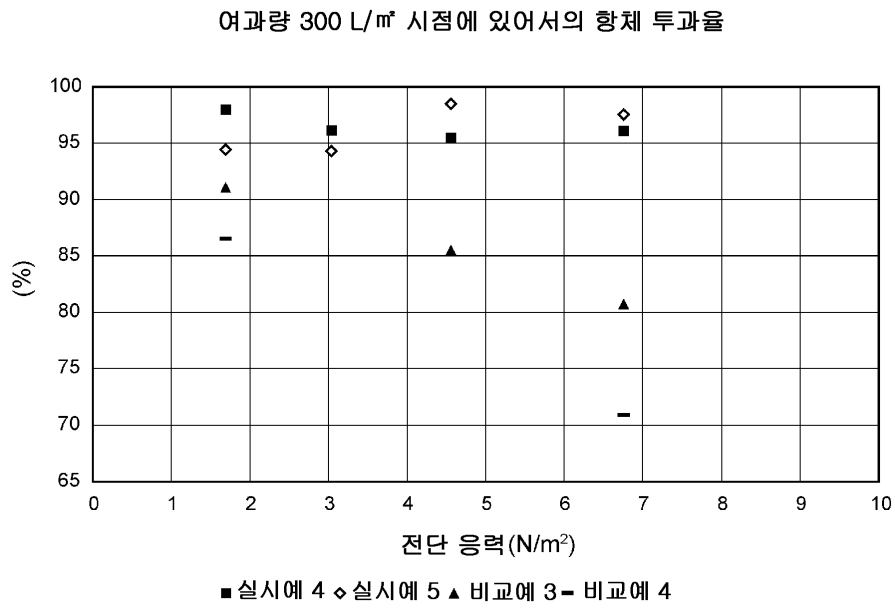
도면9



도면10

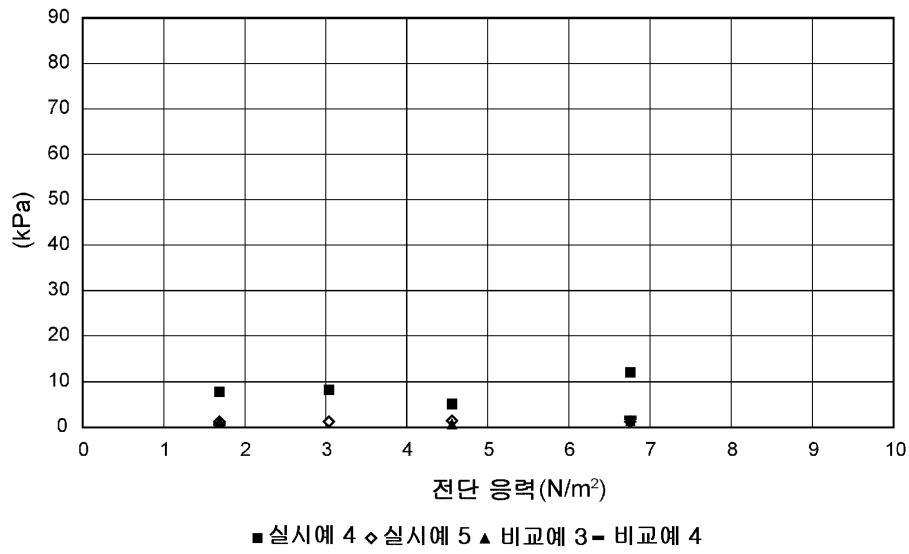


도면11



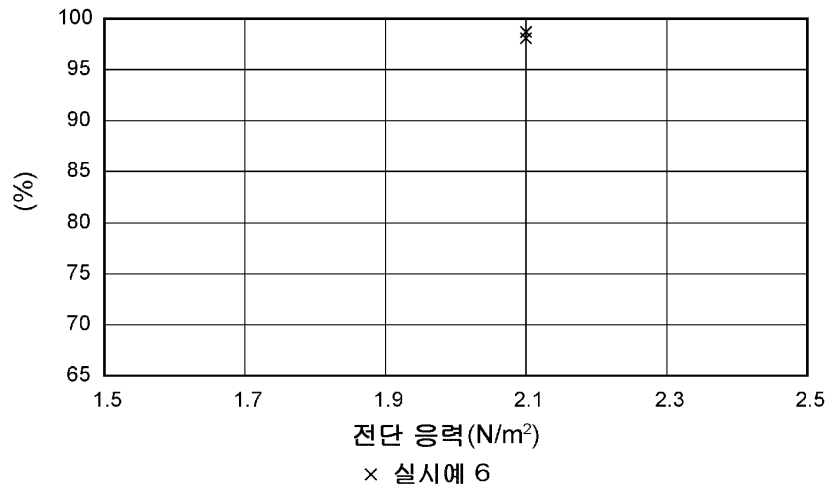
도면12

여과량 300 L/㎡ 시점에 있어서의 막간 차압



도면13

여과량 300 L/㎡ 시점에 있어서의 항체 투과율



도면14

여과량 300 L/㎡ 시점에 있어서의 막간 차압

