(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2022年9月22日(22.09.2022)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2022/196698 A1

(51) 国際特許分類:
B01D 61/00 (2006.01) *B01D 61/32* (2006.01)
B01D 61/02 (2006.01) *G01N 9/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2022/011704

(22) 国際出願日： 2022年3月15日(15.03.2022)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2021-041457 2021年3月15日(15.03.2021) JP

(71) 出願人: 旭化成株式会社 (**ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA**) [JP/JP]; 〒1000006 東京都千代田区有楽町一丁目１番２号 Tokyo (JP).

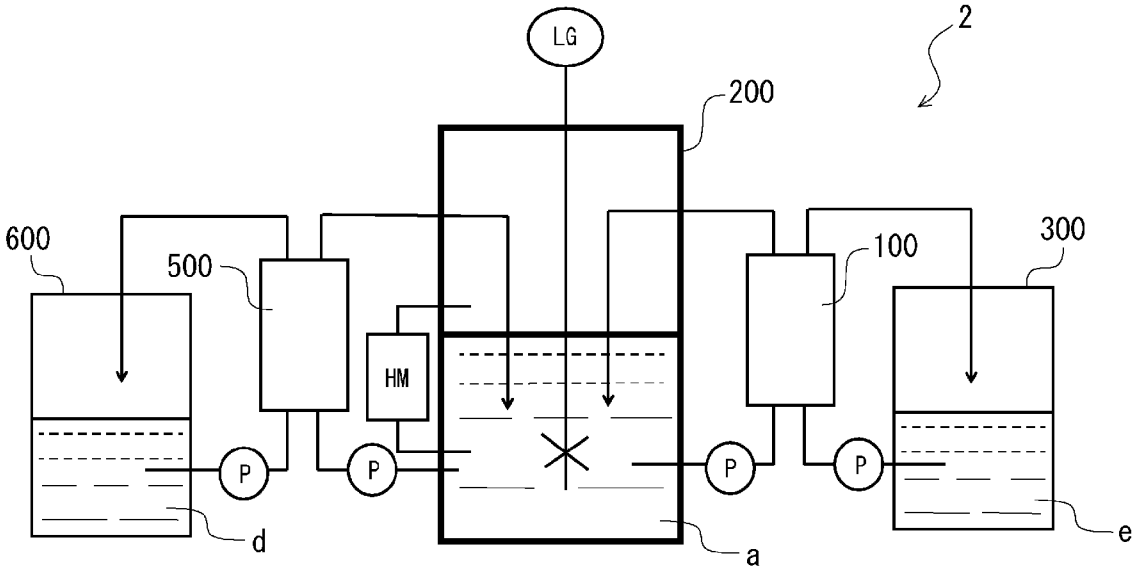
(72) 発明者: 高田 諒一 (**TAKADA, Ryoichi**); 〒1000006 東京都千代田区有楽町一丁目１番２号 旭化成株式会社内 Tokyo (JP). 須賀 友規(**SUGA, Yuki**); 〒1000006 東京都千代田区有楽町一丁目１番２号 旭化成株式会社内 Tokyo (JP). 大崎 剛裕(**OSAKI, Takahiro**); 〒1000006 東京都千代田区有楽町一丁目１番２号 旭化成株式会社内 Tokyo (JP). 鈴村 慶太郎(**SUZUMURA, Keitaro**); 〒1000006 東京都千代田区有楽町一丁目１番２号 旭化成株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 青木 篤, 外 (**AOKI, Atsushi** et al.); 〒1050001 東京都港区虎ノ門一丁目２３番１号 虎ノ門ヒルズ森タワー 青和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(54) **Title:** METHOD AND SYSTEM FOR REDUCING VOLUME OF RAW MATERIAL LIQUID

(54) 発明の名称： 原料液減容方法及びシステム

[図6]



(57) **Abstract:** A method for reducing the volume of a raw material liquid, the raw material liquid containing at least a valuable and a first solvent, wherein the raw material liquid further contains an accessory component other than the valuable and the first solvent, or contains a mixed solvent including the first solvent and a second solvent as a solvent, and the method for reducing the volume of the raw material liquid is performed by combining a first process in which the first solvent is removed from the raw material liquid and a second process in which the concentration of the second solvent or

WO 2022/196698 A1

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

the accessory component is adjusted from the raw material liquid using a dialysis method with a dialysis membrane.

(57) 要約：少なくとも有価物及び第１溶媒を含む原料液を減容する、原料液減容方法であって、前記原料液は、記有価物及び前記第１溶媒以外の副成分を更に含むか、又は溶媒として、前記第１溶媒及び第２溶媒を含む混合溶媒を含み、前記原料液減容方法は、前記原料液から、前記第１溶媒を除去する第１の処理と、透析膜を用いる透析法によって、前記原料液から、前記第２溶媒又は前記副成分の濃度を調整する第２の処理と、を組み合わせて行う方法である、原料液減容方法。

明　細　書

発明の名称 ： 原料液減容方法及びシステム

技術分野

[0001]　本発明は、原料液を減容するための方法及びシステムに関する。

背景技術

[0002]　有価物を含む原料液の減容は、工業的に数多く実施されている。

例えば、ペプチド、ＤＮＡ、ＲＮＡ、及び酵素、並びにこれらの誘導体化合物、並びにこれらの原料（以下「ペプチド等」という。）の精製プロセスにおける原料液は、ペプチド等、水の他に、各種有機溶媒、有機酸、塩等をそれぞれ含む場合がある。このような原料液は、溶媒の組成、有機酸、塩等の濃度が、それぞれ所定の範囲に調整されていることによって、有価物は、原料液中に安定して存在することができる。

したがって、原料液の減容過程において、溶媒組成が変化し、或いは、有機酸、塩等の濃度が変動すると、ペプチド等が析出、凝集、変性等して、減容の収率が悪くなることがある。この点、ペプチド等は非常に高価であるため、これらを含む原料液の減容プロセスには、高い収率が求められる。

[0003]　また、例えば、減容後に、水分の存在を嫌う反応に供されることが予定されている原料液の場合、減容工程において、水の含有量をできるだけ減らしておくことが望まれる。

[0004]　以上の観点から、減容後の原料液の成分組成が所望の値に調整された、原料液の減容方法が求められている。

有機溶媒濃度を維持しながら原料液を減容する方法として、溶媒を原料液に添加しながら、膜濃縮する方法が知られている（特許文献１）。

また、原料液中の特定の成分を、膜を介して移動させる方法として、透析法が知られている。（非特許文献１）

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開２０２０－１９６００９号公報

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．　Ｐｒｏｇ．，　２０１９，　Ｖｏｌ．　３５，　Ｎｏ．　２，　ｅ２７６３

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007]　本発明は、原料液を減容する際に、原料液の成分組成を所望の値に調整することができ、これにより、有価物の析出、凝集、及び変性を抑制することのできる原料液減容方法、及び、この方法に用いるための原料液減容システムを提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008]　本発明は、上記目的を達成するべくなされたものである。

すなわち、本発明を実施する形態の一例は、以下のとおりである。

《態様１》少なくとも有価物及び第１溶媒を含む原料液を減容する、原料液減容方法であって、

前記原料液は、

前記有価物及び前記第１溶媒以外の副成分を更に含むか、又は

溶媒として、前記第１溶媒及び第２溶媒を含む混合溶媒を含み、

前記原料液減容方法は、

前記原料液から、前記第１溶媒を除去する第１の処理と、

透析膜を用いる透析法によって、前記原料液中の、前記第２溶媒又は前記副成分の濃度を調整する第２の処理と、

を組み合わせて行う方法である、

原料液減容方法。

《態様２》前記第２の処理に用いられる前記透析膜が分子篩膜である、態様１に記載の原料液減容方法。

《態様３》前記第１の処理が、逆浸透法、ナノ濾過法、及び正浸透法のい

ずれかの、膜を用いる減容処理である、態様２に記載の原料液減容方法。

《態様４》前記第１の処理が、正浸透法である、態様２に記載の原料液減容方法。

《態様５》前記第１の処理に用いられる前記膜の、前記第２溶媒又は前記副成分の透過性よりも、

前記第２の処理に用いられる前記分子篩膜の、前記第２溶媒又は前記副成分の透過性の方が大きい、

態様３又は４に記載の原料液減容方法。

《態様６》前記第１の処理を行った後に、前記第２の処理を行うことを含む、態様１～５のいずれか一項に記載の原料液減容方法。

《態様７》前記第２の処理を行った後に、前記第１の処理を行うことを含む、態様１～５のいずれか一項に記載の原料液減容方法。

《態様８》前記第１の処理と、前記第２の処理とを、並列に行い、各処理後の原料液を混合することを含む、態様１～５のいずれか一項に記載の原料液減容方法。

《態様９》原料液に対して、前記第１の処理及び前記第２の処理を循環的に行う、態様６～８のいずれか一項に記載の原料液減容方法。

《態様１０》循環的に減容されている原料液中の成分の少なくとも１つの濃度測定を行い、得られた測定値に応じて、前記第１の処理及び前記第２の処理のうちの少なくとも１つの処理の、実施若しくは停止、又は運転条件の変更を決定する、態様９に記載の原料液減容方法。

《態様１１》前記濃度測定を、前記循環的に減容されている原料液の、比重測定、ｐＨ測定、導電率測定、液位測定、旋光度測定、屈折率測定、近赤外分光分析、及び重量測定から成る群から選択される１種以上の測定結果を用いて行う、態様１０に記載の原料液減容方法。

《態様１２》前記有価物が医薬品原料である、態様１～１１のいずれか一項に記載の原料液減容方法。

《態様１３》前記有価物の数平均分子量が１００～５０，０００である、態

様１～１２のいずれか一項に記載の原料液減容方法。

《態様１４》前記有価物が、アミノ酸、ペプチド、タンパク質、糖、ワクチン、核酸、抗生物質、抗体薬物複合体（ＡＤＣ）、及びビタミンからなる群から選ばれる１種以上である、態様１～１３のいずれか一項に記載の原料液減容方法。

《態様１５》前記第２溶媒が、水、アセトニトリル、メタノール、エタノール、及びイソプロパノールから選ばれる１種以上であり、

前記副成分が、有機酸、重合体（前記有価物を除く）、及びバッファー塩からなる群から選ばれる１種以上である、

態様１～１４のいずれか一項に記載の原料液減容方法。

《態様１６》前記原料液の温度が１℃以上５０℃以下の範囲に調整されている、態様１～１５のいずれか一項に記載の原料液減容方法。

《態様１７》前記正浸透法に用いる誘導溶液の溶質として、メタノール、エタノール、イソプロパノール、及びｔ－ブタノールから選ばれる少なくとも１種を用いる、態様３～５のいずれか一項に記載の原料液減容方法。

《態様１８》少なくとも有価物及び第１溶媒を含む原料液を減容する、原料液減容システムであって、

前記原料液は、

前記有価物及び前記第１溶媒以外の副成分を更に含むか、又は

溶媒として、前記第１溶媒及び第２溶媒を含む混合溶媒を含み、

前記原料液減容システムは、

前記原料液から、前記第１溶媒を除去する第１のユニットと、

透析膜を用いる透析法によって、前記原料液中の、前記前記第２溶媒又は前記副成分の濃度を調整する第２のユニットと、

を組み合わせたシステムである、

原料液減容システム。

《態様１９》前記第２のユニットに用いられる前記透析膜が分子篩膜である、態様１８に記載の原料液減容システム。

《態様２０》前記第１のユニットが、逆浸透法、ナノ濾過法、及び正浸透法のいずれかの、膜を用いる減容処理を行うユニットである、態様１９に記載の原料液減容システム。

《態様２１》前記第１のユニットが、正浸透法を行うユニットである、態様２０に記載の原料液減容システム。

《態様２２》前記第１のユニットに含まれる前記膜の、前記第２溶媒又は前記副成分の透過性よりも、

前記第２のユニットに含まれる前記分子篩膜の、前記第２溶媒又は前記副成分の透過性の方が大きい、

態様２０又は２１に記載の原料液減容システム。

《態様２３》前記原料液の流れ方向において、前記第１のユニット及び前記第２のユニットが、この順に直列に接続されている、態様１８～２２のいずれか一項に記載の原料液減容システム。

《態様２４》前記原料液の流れ方向において、前記第２のユニット及び前記第１のユニットが、この順に直列に接続されている、態様１８～２２のいずれか一項に記載の原料液減容システム。

《態様２５》前記第１のユニットと、前記第２のユニットとが、並列に接続されており、各ユニットから排出された原料液を混合する機構を含む、態様１８～２２のいずれか一項に記載の原料液減容システム。

《態様２６》前記第１のユニット及び前記第２のユニットによる原料液の処理を循環的に行う機構を含む、態様２３～２５のいずれか一項に記載の原料液減容システム。

《態様２７》循環的に減容されている原料液中の成分の少なくとも１つの濃度測定を行う濃度測定機構、並びに

前記濃度測定機構から得られた測定値に応じて、前記第１のユニット及び前記第２のユニットのうちの少なくとも１つのユニットの、運転若しくは停止、又は運転条件の変更を決定する機構

を含む、態様２６に記載の原料液減容システム。

《態様２８》前記濃度測定機構が、前記循環的に減容されている原料液の、比重測定、ｐＨ測定、導電率測定、液位測定、旋光度測定、屈折率測定、近赤外分光分析、及び重量測定から成る群から選択される１種以上の測定結果を用いて濃度決定を行う機構である、態様２７に記載の原料液減容システム。

《態様２９》前記有価物が医薬品原料である、態様１８～２８のいずれか一項に記載の原料液減容システム。

《態様３０》前記有価物の数平均分子量が１００～５０，０００である、態様１８～２９のいずれか一項に記載の原料液減容システム。

《態様３１》前記有価物が、アミノ酸、ペプチド、タンパク質、糖、ワクチン、核酸、抗生物質、抗体薬物複合体（ＡＤＣ）、及びビタミンからなる群から選ばれる１種以上である、態様１８～３０のいずれか一項に記載の原料液減容システム。

《態様３２》前記第２溶媒が、水、アセトニトリル、メタノール、エタノール、及びイソプロパノールから選ばれる１種以上であり、

前記副成分が、有機酸、重合体（前記有価物を除く）、及びバッファー塩からなる群から選ばれる１種以上である、態様１８～３１のいずれか一項に記載の原料液減容システム。

《態様３３》前記原料液の温度を１℃以上５０℃以下の範囲に調整する機構を含む、態様１８～３２のいずれか一項に記載の原料液減容システム。

《態様３４》前記正浸透法に用いる誘導溶液の溶質として、メタノール、エタノール、イソプロパノール、及びｔ－ブタノールから選ばれるアルコールを用いる、態様２０～２２のいずれか一項に記載の原料液減容システム。

発明の効果

[0009] 本発明の原料液減容方法によると、原料液を減容する際に、減容後の原料液の成分組成を所望の値に調整することができる。したがって、本発明の方法によって減容された原料液は、有価物の析出凝集、及び変性が極限まで抑制されており、有価物の収率に優れ、また、次工程の要請に適合した組成を

有するものである。

本発明の減容システムを用いると、上記のような利点を有する原料液減容方法を、効率よく実施することができる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]本発明の原料溶液減容方法における第１の処理の一例である、正浸透法の作用機構を説明するための概念図である。

[図2]本発明の原料溶液減容システムに使用される正浸透膜モジュールの構造の一例を説明するための概略断面図である。

[図3]本発明の原料溶液減容方法における第２の処理の一例である、透析法の作用機構を説明するための概念図である。

[図4]本発明の原料溶液減容システムに使用される透析用膜モジュールの構造の一例を説明するための概略断面図である。

[図5]本発明の原料液減容システムの一例を説明するための概念図である。

[図6]本発明の原料溶液減容システムの別の一例を説明するための概念図である。

[図7]本発明の原料溶液減容システムの更に別の一例を説明するための概念図である。

[図8]本発明の原料溶液減容システムの更に別の一例を説明するための概念図である。

[図9]本発明の原料溶液減容システムの更に別の一例を説明するための概念図である。

発明を実施するための形態

[0011] 《原料液減容システム》

本発明の原料液減容方法は、少なくとも有価物及び第１溶媒を含む原料液を減容する、原料液減容方法であって、

前記原料液は、

前記有価物及び前記第１溶媒以外の副成分を更に含むか、又は

溶媒として、前記第１溶媒及び第２溶媒を含む混合溶媒を含み、

前記原料液減容方法は、

前記原料液から、前記第１溶媒を除去する第１の処理と、

透析膜を用いる透析法によって、前記原料液中の、前記第２溶媒又は前記副成分の濃度を調整する第２の処理と、

を組み合わせて行う方法である。

[0012] 有価物を含む原料液は、有価物の溶解性及び化学的安定性を担保するために、溶媒として複数の溶媒の混合溶媒を用い、或いは、塩、バッファー塩等の副成分を含有していることが多い。

このような有価物を含む原料液を濃縮する手段として、従来から、蒸留法、減圧蒸留法、膜蒸留法、浸透気化膜法、蒸気透過膜法、逆浸透膜法、ナノ濾過膜法、正浸透膜法等が用いられている。しかし、どのような手段を用いても、原料液に含まれる複数の成分の化学的・物理的性質の差異に起因して、特定の成分が原料液から優先的に除かれて、溶媒の組成、又は副成分の濃度が変化する場合がある。このようなことが起こると、原料液の減容中に、有価物が析出し、凝集し、又は変性する懸念がある。

これを解消する方法の１つとして、溶媒組成及び副成分の濃度を維持するように、減容中に、逐次溶媒及び副成分を原料液に添加することが考えられる。しかし、この方法では、溶媒又は副成分が添加される場所の近傍で、これらの濃度が急激に変化するため、有価物の析出、凝集、及び変性のリスクは解消されない。

[0013] そこで本発明者らは、溶媒組成及び副成分の濃度を維持し、又は緩やかに調整する手段として、透析法に着目した。透析法においては、原料液中の溶媒組成又は副成分濃度は、時間経過に伴って、透析液の溶媒組成又は副成分濃度に、緩やかに近づいていく。

このような透析法を、上記の減容手段と組み合わせることによって、有価物の溶解性及び化学的安定性を維持しながら、原料液を減容することが可能となった。

本発明は、上記のような作用機構により、有価物が析出、凝集、及び変性

するリスクを極限まで小さくしながら、原料液を減容することができる。

[0014] 《用語の説明》

〈原料液〉

本発明の減容方法で減容対象となる原料液は、少なくとも有価物及び第１溶媒を含む、溶液又は分散液である。

この原料液は、

有価物及び第１溶媒以外の副成分を更に含むか、又は

溶媒として、第１溶媒及び第２溶媒を含む混合溶媒を含む。

本発明の減容方法に適用される原料液としては、例えば、食品；医薬品；海水；ガス田、油田等から排出される随伴水等を挙げることができる。しかしながら、加熱を要さずに減容可能であるとの本発明の利点を考慮すると、本発明の減容方法は、加熱により分解が懸念される物質、特に、医薬品原料、機能性化学種等を有価物として含む原料液に適用することが有効である。

[0015] 本発明の原料液減容方法に供される原料液の温度は、１℃以上５０℃以下の範囲に調整されていることが好ましい。

[0016] 〈有価物〉

本開示において、有価物とは、医薬品原料、機能性化学種等を指す。

医薬品原料としては、例えば、アミノ酸、ペプチド、タンパク質、糖、ワクチン、核酸、抗生物質、抗体薬物複合体（ＡＤＣ）、酵母、ビタミン等が挙げられる。

[0017] アミノ酸は、カルボキシル基及びアミノ基、並びにこれらを連結している部分から成る、アミノ酸骨格を１個有する化合物である。本明細書におけるアミノ酸は、必須アミノ酸及び非必須アミノ酸、及び非天然アミノ酸を包含する概念である。

必須アミノ酸としては、例えば、トリプトファン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、バリン、ロイシン、イソロイシン等が挙げられる。非必須アミノ酸としては、例えば、アルギニン、グリシン、アラニン、セリン、チロシン、システイン、アスパラギン、グルタミン、プロリン

、アスパラギン酸、グルタミン酸等が挙げられる。

非天然アミノ酸とは、天然に存在しない人工の化合物であって、分子内にアミノ酸骨格を１個有する化合物を指す。本開示における医薬品原料としての非天然アミノ酸としては、標識アミノ酸、機能化アミノ酸等が挙げられる。

標識アミノ酸は、アミノ酸骨格に所望の標識化合物が結合している化合物である。標識化合物としては、例えば、色素、蛍光物質、発光物質、酵素基質、補酵素、抗原性物質、タンパク質結合性物質等が挙げられる。

機能化アミノ酸としては、例えば、光応答性アミノ酸、光スイッチアミノ酸、蛍光プローブアミノ酸、蛍光標識アミノ酸等が挙げられる。

[0018] ペプチドは、２残基以上７０残基未満のアミノ酸残基が結合した化合物を指し、鎖状であっても、環状であってもよい。本開示におけるペプチドとしては、例えば、Ｌ－アラニル－Ｌ－グルタミン、β－アラニル－Ｌ－ヒスチジンシクロスポリン、グルタチオン等が挙げられる。

タンパク質は、一般的には、アミノ酸残基が結合した化合物のうち、ペプチドよりも長鎖のものを指す。本明細書におけるタンパク質としては、例えば、インターフェロンα、インターフェロンβ、インターロイキン１～１２、成長ホルモン、エリスロポエチン、インスリン、顆粒状コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、組織プラスミノーゲン活性化因子（ＴＰＡ）、ナトリウム利尿ペプチド、血液凝固第ＶＩＩＩ因子、ソマトメジン、グルカゴン、成長ホルモン放出因子、血清アルブミン、カルシトニン、リパーゼＧアマノ５０等が挙げられる。

[0019] 糖としては、例えば、単糖類、二糖類、糖鎖（二糖類を除く）、糖鎖誘導体等が挙げられる。

単糖類としては、例えば、グルコース、フルクトース、ガラクトース、マンノース、リボース、デオキシリボース等が挙げられる。二糖類としては、例えば、マルトース、スクロース、ラクトース等が挙げられる。

本開示における糖鎖とは、二糖類を除く概念であり、例えば、セルロース

、グリコサミノグリカン、デンプン、サクラン、デキストラン、デキストリン、イヌリン、カードラン、フコイダン、フルクタン、プルラン、ペクチン、ポリデキストロース、マルトデキストリン、リグニン、キシラン、マンナン、グルコマンナン、グルクロノキシラン、キシロース等が挙げられる。糖鎖誘導体としては、例えば、Ｎ－アセチルグルコサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミン、Ｎ－アセチルノイラミン酸等の、糖類誘導体等が挙げられる。

[0020] ワクチンとしては、例えば、Ａ型肝炎ワクチン、Ｂ型肝炎ワクチン、Ｃ型肝炎ワクチン等が；

核酸としては、例えば、オリゴヌクレオチド、ＲＮＡ、アプタマー、デコイ等が；

抗生物質としては、例えば、ストレプトマイシン、バンコマイシン等が；

抗体薬物複合体（ＡＤＣ）としては、例えば、ブレンツキシマブ　ベドチン（アドセトリス）、トラスツズマブ　エムタンシン（カドサイラ）、ゲムツズマブオゾガマイシン（マイロターグ）等が；

それぞれ挙げられる。

酵母としては、例えば、Ｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ　ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ、Ｐｉｃｈｉａ　ｓｔｉｐｉｔｉｓ、Ｃａｎｄｉｄａ　ｓｈｅｈａｔａｅ、Ｐａｃｈｙｓｏｌｅｎ　ｔａｎｎｏｐｈｉｌｕｓ等が挙げられ、これらの変異株も含まれる。

ビタミンとしては、例えば、ビタミンＡ、ビタミンＢ、ビタミンＣ等が挙げられ、これらの誘導体、塩等も含まれる。ビタミンＢには、例えば、ビタミンＢ６、ビタミンＢ１２等が包含される。

[0021] 機能性化学種とは、機能性化学品として用いられる各種化学種、及びこれらの修飾体、前駆体、原料等を指す。

機能性化学種としては、例えば、金属ナノ粒子、半導体ナノ粒子、金属コロイド、ナノダイヤモンド、多孔質ナノクレイ、金属有機構造体（ＭＯＦｓ）、カーボンナノチューブ、フラーレン、グラフェン、酸化グラフェン、カーボンナノホーン、セルロースナノファイバー等、及びこれらの修飾体、前

駆体、原料等が挙げられる。

[0022] 本発明の原料液減容方法に供される原料液に含まれる有価物の分子量は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィーで測定したポリエチレンオキシド換算の数平均分子量として、１００～５００,０００の範囲であることが好ましく、１００～５０,０００の範囲であることがより好ましく、１００～３０,０００の範囲であることがより好ましい。

[0023] 〈溶媒〉

本開示において、溶媒とは、有価物、及び存在する場合には副成分を溶解又は分散し得る化合物である。

溶媒は、典型的には、水及び有機溶媒から選択される１種又は２種以上である。

有機溶媒は、炭素原子を１つ以上有する有機化合物であり、一態様においては、常圧で０℃以上５０℃未満において液体で存在する化合物である。

ただし、本発明における溶媒から、カルボン酸は除かれる。

有機溶媒としては、例えば、アルコール、エステル、エーテル、非プロトン性極性化合物、芳香族化合物、脂肪族化合物、塩素化炭化水素、ケトン等が挙げられる。

[0024] 有機溶媒の具体例としては、

アルコールとして、例えば、メタノール、エタノール、１－プロピルアルコール、イソプロパノール、ノルマルブタノール、ｓｅｃ－ブタノール、ｔ－ブタノール、ヘキサフルオロイソプロピルアルコール等が；

エステルとして、例えば、ギ酸メチル、ギ酸エチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル、酢酸イソブチル等が；

エーテルとして、例えば、テトラヒドロフラン、２－メチルテトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、ｔ－ブチルメチルエーテル、アニソール、１，２－ジメトキシエタン等が；

非プロトン性極性化合物として、例えば、アセトニトリル、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチ

ルスルホキシド、ニトロメタン、スルホラン等が；

芳香族化合物として、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン、ピリジン等が；

脂肪族化合物として、例えば、ヘプタン、ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、テトラリン等が；

塩素化炭化水素として、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、１，２－ジクロロエタン、１，２－ジクロロエテン、１，１，１－トリクロロエタン、１，１，２－トリクロロエテン、クロロベンゼン等が；

ケトンとして、例えば、アセトン、メチルブチルケトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等が；

アルデヒドとして、例えば、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、プロピオンアルデヒド、ブタナール、アクロレイン、ベンズアルデヒド、フルフラール、バニリン等が；

それぞれ挙げられる。

[0025] 原料液の溶媒が、１種類の溶媒のみを含むとき、当該１種類の溶媒が第１溶媒である。

原料液の溶媒が、複数の溶媒を含むとき、これらのうちの１種が第１溶媒であって、第１溶媒以外の１種以上が第２溶媒であってよい。

本開示において、第１溶媒及び第２溶媒は、固定された概念ではなく、原料液に含まれる有価物の種類によって、可変的である。すなわち、ある有価物Ａを含む原料液では第１溶媒であった溶媒Ａが、他の有価物Ｂを含む原料液では第２溶媒である場合がある。

しかしながら、本発明の原料液減容方法が適用される原料液についての、非限定的な典型例としては、例えば、以下の例が挙げられる。

第１溶媒が水であり、第２溶媒が、アセトニトリル、メタノール、エタノール、及びイソプロパノールから選ばれる１種以上である場合；

第１溶媒が、メタノール、エタノール、イソプロパノール及びアセトニトリルから選ばれる１種以上であり、第２溶媒が水である場合；

第１溶媒が、メタノール、エタノール、及びテトラヒドロフランから選ばれる１種以上であり、第２溶媒がヘキサンである場合；

第１溶媒が水であり、第２溶媒が、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、及びジメチルスルホキシドから選ばれる１種以上である場合；

等。

[0026] 原料液中の第１溶媒の量は、減容の前後を通じて、有価物の溶解性及び化学的安定性、並びに減容後に予定されている反応の都合等に応じて、任意に設定されてよい。

原料液の溶媒が、第１溶媒及び第２溶媒を含むとき、第１溶媒及び第２溶媒の配合割合は、減容の前後を通じて、有価物の溶解性及び化学的安定性、並びに減容後に予定されている反応の都合等に応じて、任意に設定されてよい。

[0027] 〈副成分〉

本開示において、副成分とは、原料液に任意的に含まれる成分であり、原料液に含まれる成分のうちの有価物及び溶媒以外の成分を指す。原料液の溶媒が、第１溶媒及び第２溶媒を含むとき、副成分は、原料液に含まれる成分のうちの、有価物、第１溶媒、及び第２溶媒以外の成分を指す。

副成分は、例えば、有機酸、重合体（有価物を除く）、バッファー塩等である。

本発明における副成分としての有機酸としては、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、クエン酸、フルオロ酢酸、ジフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、グルコン酸、乳酸、グリコール酸、グリセリン酸等が挙げられる。

[0028] 副成分としての重合体からは、有価物に該当するものは除かれる。本発明における副成分としての重合体としては例えば、ポリエチレンオキシド，ポリプロピレンオキシド、エチレンオキシドとプロピレンオキシドとの共重合体等が挙げられる。

塩又はバッファー塩としては、例えば、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、硫酸ナトリウム、硫酸水素ナトリウム、硫酸水素カリウム、硫酸マグネシウム、硫酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸マグネシウムクエン酸ナトリウム、クエン酸マグネシウム等の有機酸塩、塩化アンモニウム、硫酸アンモニウム、炭酸アンモニウム、アンモニア等が挙げられる。

原料液中には、複数の副成分が存在する場合も多い。

原料液が副成分を含むとき、原料液中の副成分の量は、有価物の溶解性及び化学的安定性、並びに減容後に予定されている反応の都合等に応じて、任意に設定されてよい。

[0029] （第２溶媒及び副成分の共存）

本開示における原料液は、有価物、第１溶媒、第２溶媒、及び副成分を含有していてもよい。この場合、本発明の原料液減容方法によって、第２溶媒及び副成分の濃度がそれぞれ所望値に調整された減容液を得ることができる。

有価物、第１溶媒、第２溶媒、及び副成分を含有する原料液のうち、本発明の原料液減容方法に好ましく適用される例として、

第１溶媒が水であり、

第２溶媒が、アセトニトリル、メタノール、エタノール、及びイソプロパノールから選ばれる１種以上であり、

副成分が、酢酸およびトリフルオロ酢酸から選ばれる１種以上である場合が挙げられる。

特に、第１溶媒が水であり、第２溶媒がアセトニトリルであり、副成分が酢酸である場合が挙げられ、これらを、水５０：アセトニトリル４９：酢酸１の重量比で含む場合が典型である。

[0030] 〈透過性〉

本開示において、透過性とは、第２溶媒又は副成分が膜を透過するときの、透過の容易性の程度を示す。

本開示における透過性は、以下のようにして測定することができる。

第１溶媒中に、第２溶媒又は副成分を所定濃度にて溶解させた試験液を調製する。一方、第１溶媒から成る参照液を準備する。これらの試験液と参照液とを、膜を介して所定時間接触させたときに、膜を透過して試験液から参照液に移動した第２溶媒又は副成分の量を定量する。そして、この透過成分量を、試験液の濃度、膜面積、及び接触時間で割り付けた値を、透過性として評価する。

試験液中の第２溶媒又は副成分の所定濃度、及び接触時間は、典型的には、１ｍｏｌ／Ｌ及び２０分である。しかしながら、１ｍｏｌ／Ｌの濃度では、膜を破壊するような成分（例えば、トリフルオロ酢酸等）の場合には、試験液中の第２溶媒又は副成分の所定濃度、及び接触時間として、０．０１ｍｏｌ／Ｌ及び１８０分間を採用してよい。

具体的には、例えば、後述の実施例に記載の方法により、測定することができる。

[0031] 〈有価物の収率〉

本開示において、有価物の収率とは、原料液減容方法によって得られた有価物の総量を、当該原料液減容プロセスに投入した有価物の総量で除した値を、百分率で表した値を指す。

ただし、原料液減容方法の実施中に有価物が析出又は凝集した場合は、化学構造に変化がなくとも、同一の有価物とはみなされない。また、当然ながら、原料液減容方法の実施中に、有価物の化学構造が変化した場合は、同一の有価物とはみなされない。

本開示の原料液減容方法によれば、有価物の収率を、７０％以上とすることができ、８０％以上とすることができ、９０％以上とすることができ、９５％以上とすることができ、更に、９９％以上とすることができる。

[0032] 〈減容倍率〉

本開示において、減容倍率とは、減容前の原料液の質量を、減容後の原料液の質量で除した値を指す。本発明の原料液減容方法によると、有価物の安定性を損なわずに、高度の減容倍率で、原料液を減容することができる。

本発明の原料液減容方法によると、有価物の安定性を損なうことなく、原料液を、３倍以上、４倍以上、又は５倍以上の減容倍率で減容することができる。減容倍率の上限は、原料液に含まれる有価物の濃度及び溶解性にもよるが、概ね５０倍程度である。

[0033] 〈分子篩膜〉

本開示において、分子篩膜とは、限外濾過膜の孔径よりも分画分子量が小さい膜を指す。本開示における分子篩膜は、分画分子量が５，０００以下、４，０００以下、又は３，０００以下であることで定義される。本発明における分子篩膜の分画分子量は、例えば、２，０００以下、１，５００以下、１，０００以下、又は７５０以下であってもよい。分子篩膜の分画分子量の下限は、１００程度である。

したがって、本開示の原料液の減容方法における第１の処理では、正浸透膜、ナノ濾過膜等として、分子篩膜を用いてよい。

[0034] 上述のとおり、本発明の原料液減容方法は、少なくとも有価物及び第１溶媒を含む原料液を減容する、原料液減容方法であって、

前記原料液は、

前記有価物及び前記第１溶媒以外の副成分を更に含むか、又は

前記溶媒として、第１溶媒及び第２溶媒を含む混合溶媒を含み、

前記原料液減容方法は、

前記原料液から、前記第１溶媒を除去する第１の処理と、

透析膜を用いる透析法によって、前記原料液中の、前記第２溶媒又は前記副成分の濃度を調整する第２の処理と、

を組み合わせて行う方法である。

以下、本発明の好ましい実施形態を、非限定的な例として具体的に詳細に

説明する。

[0035] 〈第１の処理〉

本発明の原料液減容方法における第１の処理は、原料液から主として第１溶媒を除く処理である。

このような第１の処理としては、例えば、エバポレート、薄膜蒸留、蒸発法、膜蒸留法、浸透気化膜法、蒸気透過膜法、逆浸透膜法、ナノ濾過膜法、正浸透膜法等が挙げられる。上記蒸発法とは、原料液の入った容器に気体を流通させて、原料液中の第１溶媒を気化させて、容器外に除去する方法である。

これらの処理のうち、蒸発法、逆浸透膜法、ナノ濾過膜法、及び正浸透膜法は、非加熱で原料液から第１溶媒を取り除くことができるため、熱による有価物の変性が少なく、有効である。

また、減容効率の観点からは、第１の処理は、逆浸透法、ナノ濾過法、正浸透法等の、膜を用いる減容処理であることが好ましい。

[0036] （正浸透法）

これらの処理のうち、正浸透膜法は、適切な誘導溶液を用いることによって、機械的な駆動力を要せずに、高度の駆動力で第１溶媒を移動させるため、特に有効である。

以下、本発明の原料液減容方法における第１の処理の一例として、正浸透法について説明する。

図１は、正浸透膜を用いた溶媒移動の作用機構を示す模式図である。

図１において、正浸透膜（５２０）の片側では原料液（ａ）が流れ、反対側では原料液（ａ）よりも浸透圧が高い誘導溶液（ｄ）が流れ、両液は正浸透膜（５２０）を介して接している。すると、原料液（ａ）と誘導溶液（ｄ）との浸透圧差を駆動力として、原料液（ａ）中の主として第１溶媒（ｂ）が、正浸透膜（５２０）を通過して、誘導溶液（ｄ）中に移動する。

[0037] 図１の正浸透膜（５２０）は、基材層（５２１）と、この基材層（５２１）の片面に形成された活性層（５２２）とを有する。活性層（５２２）は、

小さな分子が透過でき、有価物が透過できない、非常に緻密な構造を有しており、基材層（５２１）のうちの原料液（ａ）に接する側の面上に形成されている。

[0038] 基材層（５２１）の材質としては、一般に多孔膜が使われる。正浸透膜（５２０）のうちの多孔膜から構成される基材層（５２１）の部分には誘導溶液（ｄ）が浸透しており、活性層（５２２）を介して、原料液（ａ）と誘導溶液（ｄ）とが接している。この場合、浸透圧がより高い誘導溶液（ｄ）の側に、原料液（ａ）中の第１溶媒が移動して、減容が行われる。

正浸透膜の形態は、例えば、中空糸膜状、チューブラー状、及び平膜状の、いずれの構造でも構わない。中空糸膜状の正浸透膜は、スペーサー等を用いずに、原料液及び誘導溶液が通る流路を形成することができ、均一な減容を行えることから、好ましい。

[0039] 基材層を構成する多孔膜の材質は、世の中に普及している材料から選ぶことができる。しかし、原料液に含まれる溶媒中の有機溶剤に、溶解し、又は膨潤して、膜の細孔形状が維持できないような素材は、使用することができない。

基材層を構成する多孔膜の材質としては、具体的には、例えば、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリフッ化ビニリデン、ポリアクリロニトリル、ポリエチレン、ポリプロピレン、セルロース系高分子、ポリケトン、ポリアミド、ポリイミド、ポリエーテルエーテルケトン、ポリベンズイミダゾール等、及びこれらの架橋体等が挙げられ、これらから選ばれる少なくとも１種を主成分とすることが好ましい。中空糸状の正浸透膜を構成する多孔膜の素材としては、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリケトン、ポリアミド、及びポリイミド、並びにこれらの架橋体から選ばれる少なくとも１種を主成分とすることが、耐溶剤性の観点から好ましい。

[0040] 活性層の素材としては、ポリアミドが主に用いられる。ポリアミドから成る活性層は、基材層上で、多官能性酸ハライド等又は及び多官能性アミンの界面重合を行うことにより、形成することができる。

多官能性酸ハライドとは、一分子中に２個以上の酸ハライド基を有する酸ハライド化合物である。具体的には、例えば、

シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、フマル酸、グルタル酸、１，３，５－シクロヘキサントリカルボン酸、１，３－シクロヘキサンジカルボン酸、１，４－シクロヘキサンジカルボン酸等の脂肪酸のハライド化合物；

フタル酸、イソフタル酸、１，３，５－ベンゼントリカルボン酸、１，２，４－ベンゼントリカルボン酸、１，３－ベンゼンジカルボン酸、１，４－ベンゼンジカルボン酸等の芳香族酸の酸ハライド化合物；

等を用いることができる。これらの酸ハライド化合物は、単独で又は二種以上を組み合わせて用いることができる。

本発明においては、経済性、入手の容易さ、取り扱い易さ、反応の容易さ等の点から、特に、トリメシン酸クロリド単独、又はトリメシン酸クロリドとイソフタル酸クロリドとの混合物、若しくはトリメシン酸クロリドとテレフタル酸クロリドとの混合物が好ましく用いられる。

[0041] 多官能性アミンとは、一分子中に２個以上のアミノ基を有するアミノ化合物であり、芳香族アミノ化合物、脂肪族アミノ化合物等を挙げることができる。

芳香族アミノ化合物として、具体的には、例えば、ｍ－フェニレンジアミン、ｐ－フェニレンジアミン、３，３’－ジアミノジフェニルメタン、４，４’－ジアミノジフェニルアミン、４，４’－ジアミノジフェニルエーテル、３，４’－ジアミノジフェニルエーテル、３，３’－ジアミノジフェニルアミン、３，５－ジアミノ安息香酸、４，４’－ジアミノジフェニルスルホン、３，３’－ジアミノジフェニルスルホン、３，４’－ジアミノジフェニルスルホン、１，３，５－トリアミノベンゼン、１，５－ジアミノナフタレン等を挙げることができる。これらは、単独で、又はこれらの混合物を用いることができる。

本発明における芳香族アミノ化合物としては、経済性、入手の容易さ、取り扱い易さ、反応の容易さ等の点から、特にｍ－フェニレンジアミン及びｐ

－フェニレンジアミンから選ばれる１種以上が好適に用いられる。

[0042] 脂肪族アミノ化合物として、具体的には、例えば、ピペラジン、２，５－ジメチルピペラジン、２－メチルピペラジン、２，６－ジメチルピペラジン、２，３，５－トリメチルピペラジン、２－エチルピペラジン、２，５－ジエチルピペラジン、２，３，５－トリエチルピペラジン、２－ｎ－プロピルピペラジン、２，５－ジ－ｎ－ブチルピペラジン、エチレンジアミン、ビスピペリジルプロパン等を挙げることができる。これらは、単独で、又はこれらの混合物を用いることができる。

多官能性酸ハライド及び多官能性アミンの界面重合は、定法に従って実施することができる。

[0043] 得られた活性層は、適宜、加熱処理を経由して得られたものであってもよい。この加熱処理は、熱水により、又はオートクレーブのような圧力釜中で高温高圧の水蒸気によって、行われてよい。

活性層に加熱処理を施すことによって、理由は定かではないが、誘導溶液の逆拡散が低減されることが期待できる。

[0044] 中空糸状の正浸透膜を用いる場合、中空糸膜の外径は、例えば、３００μｍ以上５，０００μｍ以下、好ましくは３５０μｍ以上４，０００μｍ以下であり、中空糸膜の内径は、例えば、２００μｍ以上４，０００μｍ以下、好ましくは２５０μｍ以上１，５００μｍ以下である。この中空糸の内径が２００μｍ未満であると、中空糸内側空間を液体が流通する際に、高い背圧が発生する場合がある。中空糸の内径が４，０００μｍを超えると、複数の正浸透膜をモジュール化して用いる場合に、モジュール当たりの膜面積が過度に小さくなり、効果的な減容が行われない場合がある。

[0045] 正浸透法に用いられる誘導溶液としては、溶質として、有機溶媒、有機酸、バッファー塩等を含む溶液を用いることができる。

有機溶媒としては、原料液に含まれる溶媒として上記に挙げた有機溶媒を用いてよい。具体的には、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、及びｔ－ブタノールから選ばれる少なくとも１種が好ましい。

有機酸としては、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、クエン酸、フルオロ酢酸、ジフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、グルコン酸、乳酸、グリコール酸、グリセリン酸等が挙げられる。

バッファー塩としては、例えば、前記有機酸の金属塩等の他、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、硫酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、硫酸水素ナトリウム、硫酸水素カリウム、硫酸マグネシウム、硫酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩；酢酸ナトリウム、酢酸マグネシウムクエン酸ナトリウム、クエン酸マグネシウム等の有機酸塩；等が挙げられる。

[0046] 誘導溶液中の溶質の濃度は、原料液から誘導溶液への第１溶媒の移動を確実とし、かつ、正浸透膜近傍の原料液の組成が急激に変わらない範囲の駆動力を発生し得る浸透圧差を生ずるように、原料液の組成、誘導溶液の溶質の種類等に応じて、適宜に設定されてよい。

[0047] 正浸透法では、原料液（ａ）から誘導溶液（ｄ）へ第１溶媒（ｂ）が移動する駆動力は、原料液（ａ）と誘導溶液（ｂ）との浸透圧差である。そのため、正浸透膜（５２０）のうちの活性層（５２２）と、原料液（ａ）又は誘導溶液界面との間の液更新が必要である。したがって、正浸透膜（５２０）の両側に、原料液（ａ）と誘導溶液（ｄ）とを、適切な流速で流す必要がある。

図１では、原料液（ａ）と誘導溶液（ｄ）とが並行流となるように両液を流しているが、両液の流れは対向流でもよい。

[0048] 図２は、本発明の原料液減容方法における第１の処理を実施するための第１のユニットとして好ましく適用される、正浸透膜モジュールの一例の構成を示す模式図である。

図２の正浸透膜モジュール（５００）では、ハウジング（５１０）内に、複数の中空糸状の正浸透膜（５２０）が収納されている。正浸透膜（５２０

）の両端は、接着樹脂（５３０）により、ハウジング（５１０）に接着固定されている。ハウジング（５１０）の側面には、２本のハウジング側管がある。これらハウジング側管のうちの片方は誘導溶液入口（５１１）であり、他方は誘導溶液出口（５１２）である。

ハウジング（５１０）内は、正浸透膜（５２０）の外壁及び接着樹脂（５３０）により、原料液（ａ）が流れる空間と、誘導溶液（ｄ）が流れる空間とに、２分割されており、両空間は、正浸透膜（５２０）の内壁を介して第１溶媒が行き来できる他は、流体的に遮断されている。

[0049] 正浸透膜モジュール（５００）の片端から原料液（ａ）を導入すると、該原料液（ａ）は、中空糸状の正浸透膜（５２０）の内側を流れて行き、もう一方の端面から、減容された原料液（ｃ）として流出する。

同様に、ハウジング（５１０）の側管のうちの誘導溶液入口（５１１）から誘導溶液（ｄ）を流すと、誘導溶液（ｄ）は、中空糸状の正浸透膜（５２０）の外側空間を流れて行き、誘導溶液出口（５１２）から流出する。

これらにより、原料液（ａ）と誘導溶液（ｄ）とは、正浸透膜（５２０）を介して接することができる。このとき、原料液（ａ）から誘導溶液（ｄ）に、両液の浸透圧の違いによって有価物以外が移動する。正浸透膜法では、このような機構により、減容が行われる。

[0050] 正浸透膜（５２０）が、基材層と、この基材層の片面に形成された活性層とを有するものである場合、上述したように、活性層は、基材層のうちの原料液に接する側の面上に形成されている。したがって、原料液（ａ）が中空糸状の正浸透膜の内側を流れる、図１の正浸透膜モジュール（５００）では、中空糸状の基材層の内側の面上に活性層を有するものであることが好ましい。

原料液（ａ）の流量、及び／又は誘導溶液（ｄ）の流量が大きい場合、正浸透膜（５２０）の、特に活性層、の両側の浸透圧差の影響がより大きくなるため、正浸透膜の膜面積当たりの第１溶媒の透過量は大きくなる。

図２の正浸透膜モジュール（５００）では、原料液（ａ）と誘導溶液（ｄ

）とが、並行流となるように両液を流していが、両液の流れは対向流でもよい。

[0051] 図２の正浸透膜モジュール（５００）におけるハウジング（５１０）の材質は、原料液（ａ）及び誘導溶液（ｄ）に含まれる成分により諸性能が劣化しない耐薬品性、耐圧性、耐熱性、耐衝撃性、耐候性等の観点から、選定される。ハウジング（５１０）の材質としては、例えば、樹脂、金属等が使用できる。上記の観点からは、ポリプロピレン、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリフッ化ビニリデン、ポリテトラフルオロエチレン、パーフルオロアルコキシアルカン、ＡＢＳ樹脂、繊維強化プラスチック、塩化ビニル樹脂等の樹脂；及びステンレス、真鍮、チタン等の金属から選択されることが好ましい。

図２の正浸透膜モジュール（５００）における接着樹脂（５３０）としては、機械的強度が良好で、かつ１００℃における耐熱性を有することが望まれる。接着樹脂（５３０）として使用できる樹脂としては、例えば、熱硬化性のエポキシ樹脂、熱硬化性のウレタン樹脂、セラミックタイプの接着剤、ポリエチレンや低融点金属等を溶融して得られるシール材等が挙げられる。耐熱性の観点ではエポキシ樹脂が好ましく、ハンドリング性の観点ではウレタン樹脂が好ましい。

ハウジング（５１０）に正浸透膜（５２０）を接着固定する方法は、中空糸膜モジュール作製に関する既知の接着方法に従えばよい。

[0052] （ナノ濾過法）

第１の処理の別の一例としての、ナノ濾過法について説明する。

ナノ濾過法では、原料液をナノ濾過膜の片面に供給して、原料液供給側を加圧する。すると、原料液のうち主として第１溶媒がナノ濾過膜を通過して除去されて、原料液の減容が行われる。第２溶媒又は副成分は原料液中に残存する。

ナノ濾過膜としては、公知のナノ濾過膜を使用することができる。

ナノ濾過膜の形態は、例えば、中空糸膜状、チューブラー状、及び平膜状

の、いずれの構造でも構わない。中空糸膜状のナノ濾過膜は、スペーサー等を用いずに、原料液及び透過液（第１溶媒）が通る流路を形成することができ、均一な減容を行えることから、好ましい。

[0053] ナノ濾過法は、複数の中空糸状のナノ濾過膜を適当なハウジングに収納した、ナノ濾過膜モジュールを用いて行うことが好ましい。

ナノ濾過膜の材質としては、例えば、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリフッ化ビニリデン、ポリアクリロニトリル、ポリエチレン、ポリプロピレン、セルロース系高分子、ポリケトン、ポリアミド、ポリイミド、ポリエーテルエーテルケトン、ポリベンズイミダゾール等、及びこれらの架橋体等が挙げられ、これらから選ばれる少なくとも１種を主成分とすることが好ましい。

[0054] ナノ濾過膜モジュールのハウジング、及びその余のモジュール形態については、正浸透膜モジュールについての上記の説明を、「正浸透膜」を「ナノ濾過膜」に読み替えたうえで援用できる。

[0055] （蒸発法）

第１の処理の更に別の一例としての、蒸発法について説明する。

蒸発法は、原料液の入った容器に気体を流通させて、原料液中のうちの蒸気圧の大きい成分（第１溶媒）を優先的に気化させて、容器外に除去することにより、原料液の減容が行われる。蒸気圧の小さい成分（第２溶媒又は副成分）は、原料液に残存する。

原料液の入った容器に流通させる気体としては、例えば、空気、窒素、アルゴン等が挙げられる。

[0056] 〈第２の処理〉

本発明の原料液濃縮方法における第２の処理は、透析膜を用いる透析法によって、原料液中の、第２溶媒又は副成分の濃度を調整し、減容後の原料液の成分組成を、有価物が変性、凝集、又は析出しない範囲に維持するための処理である。

第２の処理では、透析法を用いる。特に、有価物が透析膜を透過して散逸

することを効果的に阻止できるという点で、透析膜として分子篩膜を用いることが有効である。

以下、本発明の原料液減容システムにおける第２の処理の一例として、透析膜として分子篩膜を用いた透析法について説明する。

[0057] 図３は、透析膜を用いる透析法の作用機構を示す模式図である。

図３において、透析膜（１２０）の片側では原料液（ａ）が流れ、反対側では透析液（ｅ）が流れ、両液は透析膜（１２０）を介して接している。

このとき、原料液（ａ）中の第２の溶媒又は副成分（ｇ）の濃度と、透析液（ｅ）中の第２の溶媒又は副成分（ｇ）の濃度との間に差があると、濃厚液から希薄液へと第２の溶媒又は副成分（ｇ）が移動する。この移動は、両液の第２の溶媒又は副成分（ｇ）の濃度差を駆動力として起こるため、どちらの方向への移動も起こり得る。

本発明の原料液減容システムにおける第２の処理では、このような移動によって、原料液（ａ）中の第２の溶媒又は副成分（ｇ）の濃度は、透析液（ｄ）の濃度に漸近し、原料液（ａ）の成分組成が所望の範囲に維持されるのである。

[0058] また、第１の処理として正浸透法を採用した場合、誘導液中の誘導溶質が、原料液中に混入することがある。本発明の原料液減容方法における第２の処理は、原料液に混入した誘導溶質を原料液から除く効果も有する。この場合、透析液（ｅ）中には誘導溶質が含まれないから、誘導溶質は、優先的に原料液（ａ）から透析液（ｅ）へと移動し、原料液からの誘導溶質の除去が効果的に行われる。

[0059] 図３の透析膜（１２０）は、基材層（１２１）と、この基材層（１２１）の片面に形成された活性層（１２２）とを有する。活性層（１２２）は、小さな分子が透過でき、有価物が透過できない非常に緻密な構造を有しており、基材層（１２１）のうちの原料液（ａ）に接する側の面上に形成されている。

[0060] 基材層（１２１）の材質としては、一般に多孔膜が使われる。透析膜（１

２０）のうちの多孔膜から構成される基材層（１２１）の部分には透析液（ｄ）が浸透してあり、活性層（１２２）を介して、原料液（ａ）と透析液（ｄ）とが接している。

[0061] 基材層を構成する多孔膜の材質は、世の中に普及している材料から選ぶことができる。しかし、原料液に含まれる溶媒中の有機溶剤に、溶解し、又は膨潤して、膜の細孔形状が維持できないような素材は、使用することができない。

第１の処理が、膜を用いる減容処理である場合、

第１の処理に用いられる膜の、第２溶媒又は副成分の透過性よりも、

第２の処理に用いられる透析膜の、第２溶媒又は副成分の透過性の方が、

大きい方が、好ましい。

透析膜の第２溶媒又は副成分の透過性が大きいほど、第２溶媒又は副成分の、透析膜を介した移動が速やかに行われ、第２の溶媒又は副成分の濃度が透析液の濃度に漸近する効果が得られ易くなり、原料液中の第２溶媒又は副成分濃度を効果的に補正できるため、好ましい。

この点、基材層上に活性層を形成するときのモノマーの選択によって、第２溶媒又は副成分の透過性を任意にコントロールできるという点から、活性層の素材としてはポリアミドが望ましい。

[0062] 基材層を構成する多孔膜の材質、及び活性層を構成するポリアミドの形成方法は、それぞれ、上述の正浸透膜の基材層及び活性層についての説明を援用できる。

なお、透析膜の活性層を形成するために用いられる多官能性酸ハライドの一部又は全部として、酸無水物に変換された多官能性酸ハライド化合物を用いてもよい。具体的には、例えば、無水トリメリット酸クロライド、３，３’，４，４’－ビフェニルテトラカルボン酸二無水物、ピロメリット酸二無水物、ベンゾフェノンテトラカルボン酸二無水物、ジフェニルエーテルテトラカルボン酸二無水物、などである。

また、透析膜の活性層を形成するために用いられる多官能性アミンの一部又は全部として、ピペラジン類を用いると、第２溶媒又は副成分の透過性が高くなることから、望ましい。

[0063] 第１の処理を正浸透法によって行う場合、上述のとおり、正浸透に用いる正浸透膜と、第２の処理の透析法に用いられる透析膜とは、ともに、多孔膜から成る基材層と、ポリアミドから成る活性層とを有する点で共通する構成を有する。

一方で、これも上述のとおり、原料液に含まれる第２溶媒又は副成分の透過性については、正浸透膜の透過性よりも、透析膜の透過性の方が大きいことが好ましい。

ともに同質の材料から成る、正浸透及び透析膜において、第２溶媒又は副成分の透過性に差を設けるには、例えば、基材層上に活性層を形成するときの、モノマーの選択、界面重合条件の調節、界面重合後の後処理等によることができる。

例えば、界面重合に用いる多官能性アミンとして、脂肪族アミン化合物を用いることにより、第２溶媒又は副成分の透過性を高くすることができる。

[0064] 透析膜の形態は、例えば、中空糸膜状、チューブラー状、及び平膜状の、いずれの構造でも構わない。中空糸膜状の透析膜は、スペーサー等を用いずに、原料液及び透析液が通る流路を形成することができ、均一な流れを維持できることから、適している。

[0065] 中空糸状の透析膜を用いる場合、中空糸膜の外径は、例えば、３００μｍ以上５，０００μｍ以下、好ましくは３５０μｍ以上４，０００μｍ以下であり、中空糸膜の内径は、例えば、２００μｍ以上４，０００μｍ以下、好ましくは２５０μｍ以上１，５００μｍ以下である。理由は定かではないが、この中空糸の内径が２００μｍ未満であると、有価物の析出、凝集、又は変性を起こす場合がある。中空糸の内径が４，０００μｍを超えると、複数の透析膜をモジュール化して用いる場合に、モジュール当たりの膜面積が過度に小さくなり、第2溶媒又は副成分濃度の移動が十分に行われなくなる場合

がある。

[0066] 透析法に用いられる透析液の組成としては、有価物が安定に存在できる組成が望ましい。透析液の適切な組成は、原料液に含まれる有価物の化学的・物理的性質によって、適宜に設定されるべきであるが、一例として、原料液から有価物を除いたものと同じ組成の透析液を用いることが一つの候補である。

透析液のｐＨは、配管、分析機器等に対する悪影響を避ける観点から、ｐＨ１以上１４以下が好ましく、ｐＨ２以上１３以下が更に好ましい。

[0067] 透析法では、原料液と透析液との間の第２溶媒又は副成分が移動する駆動力は、原料液と透析液との間の濃度差である。そのため、効果的な成分移動のためには、透析膜のうちの活性層と、原料液又は透析液の界面との間の液更新が必要である。

したがって、透析膜（１２０）の両側に、原料液と透析液とを適切な流速で流す必要がある。

図３では、原料液（ａ）と誘導溶液（ｄ）とが並行流となるように両液を流しているが、両液は対向流でもよい。

なお、原料液の組成によっては、原料液と透析液との浸透圧差によって、透析液内の第１溶媒が透析膜を透過して原料液中に移動し、原料液が増容することがあり得る。この場合、透析膜と接触する原料液を加圧することにより、原料液の増容を抑制できる。原料液の加圧圧力は、０．０５ＭＰａＧ以上が望ましく、０．１ＭＰaG以上がより好ましく、０．２ＭＰaG以上が更に好ましい。

[0068] 図４は、本発明の原料液減容方法における第２の処理を実施するための第２のユニットとして好ましく適用される、透析膜モジュールの一例の構成を示す模式図である。

図４の透析膜モジュール（１００）では、ハウジング（１１０）内に、複数の中空糸状の透析膜（１２０）が収納されている。透析膜（１２０）の両端は、接着樹脂（１３０）により、ハウジング（１１０）に接着固定されて

いる。ハウジング（１１０）の側面には、２本のハウジング側管がある。これらハウジング側管のうちの片方は透析液入口（１１１）であり、他方は透析液出口（１１２）である。

ハウジング（１１０）内は、透析膜（１２０）の外壁及び接着樹脂（１３０）により、原料液（ａ）が流れる空間と、透析液（ｄ）が流れる空間とに、２分割されており、両空間は、透析膜（１２０）の内壁を介して第２溶媒又は副成分が行き来できる他は、流体的に遮断されている。

[0069] 透析膜モジュール（１００）の片端から原料液（ａ）を導入すると、該原料液（ａ）は、中空糸状の透析膜（１２０）の膜の内側を流れて行き、もう一方の端面から、成分濃度が調整された原料液（ｆ）として流出する。

同様に、ハウジング（１１０）の側管のうちの透析液入口（１１１）から透析液（ｄ）を流すと、透析液（ｅ）は、中空糸状の透析膜（１２０）の外側空間を流れて行き、透析液出口（１１２）から流出する。

これらにより、原料液（ａ）と透析液（ｅ）とは、透析膜（１２０）を介して接することができる。このとき、原料液（ａ）及び透析液（ｄ）に含まれる成分濃度の大小に応じて、原料液（ａ）から透析液（ｅ）に、又は透析液（ｄ）から原料液（ａ）に、第２溶媒又は副成分（ｇ）が移動する。透析法では、このような機構により、第２溶媒又は副成分の濃度の調整が行われる。

原料液（ａ）の流量、及び／又は透析液（ｅ）の流量が大きい場合、透析膜（１２０）、特に活性層、の両側の濃度差の影響がより大きくなるため、透析膜の膜面積当たりの第２溶媒又は副成分の移動量は大きくなる。

図４の透析膜モジュール（１００）では、原料液（ａ）と透析液（ｅ）とが、並行流となるように両液を流しているが、両液の流れは対向流でもよい。

[0070] 図４の透析膜モジュール（１００）におけるハウジング（１１０）及び接着樹脂（１３０）の材質、並びに、ハウジング（１１０）に透析膜（１２０）を接着固定する方法は、図２の正浸透膜モジュール（５００）についての

上述の説明を、そのまま援用できる。

[0071] 〈第１の処理及び第２の処理の実施態様〉

第１処理及び第２の処理を行う順番は任意である。例えば、

第１の処理を行った後に、第２の処理を行ってもよいし；

第２の処理を行った後に、第１の処理を行ってもよいし；

第１処理及び第２の処理を同時に行ってもよい。

第１処理及び第２の処理を同時に行うとは、例えば、第１の処理と第２の処理とを並列に行って、各処理後の原料液を混合する場合をいう。

第１の処理と第２の処理とを、任意の順で行う場合、原料液をどちらかの処理に供するための配管と、処理後の原料液を他方の処理に供するための配管とが、直列に接続されていてよい。

第１の処理と第２の処理とを並列に行う場合、例えば、原料液を第１の処理に供するための配管と、原料液を第２の処理に供するための配管とが、並列に接続されていてよい。

[0072] 第１の処理及び第２の処理は、循環的に行うことが好ましい。例えば、

原料液を原料液タンク中に貯留し、原料液タンク中の原料液の一部を取り出して、第１の処理及び第２の処理に、この順に供し、第１の処理及び第２の処理後の原料液を、原料液タンクに戻す操作を繰り返すこと；

原料液を原料液タンク中に貯留し、原料液タンク中の原料液の一部を取り出して、第２の処理及び第１の処理に、この順に供し、第２の処理及び第１の処理後の原料液を、原料液タンクに戻す操作を繰り返すこと；

原料液を原料液タンク中に貯留し、

原料液タンク中の原料液の一部を取り出して、第１の処理に供し、第１の処理後の原料液を、原料液タンクに戻す操作を繰り返すこと、及び

原料液タンク中の原料液の一部を取り出して、第２の処理に供し、第２の処理後の原料液を、原料液タンクに戻す操作を繰り返すこと

を並列に（同時に）行う操作を繰り返すこと；

等の方法が好ましい。

[0073] 第１の処理及び第２の処理を循環的に行う場合、循環的に減容されている原料液中の成分の少なくとも１つの濃度測定を行い、得られた測定値に応じて、第１の処理及び第２の処理のうちの少なくとも１つの処理の、実施若しくは停止、又は運転条件の変更を決定することが好ましい。

例えば、この成分分析によって、原料液中の第１溶媒の濃度が適正範囲の下限を下回りそうになったときは、第１の処理を一時停止する、又は第１の処理の処理条件を穏やかにすることが考えられる。

一方、原料液中の第１溶媒の濃度が適正範囲の上限を上回りそうになったときは、第１の処理の処理条件を厳しくすることが考えられる。

また、原料液中の第２溶媒又は副成分の濃度が適正範囲を外れそうになったときは、第２の処理に用いる透析液中の、第２溶媒又は副成分の濃度を変更することが考えられる。具体的には、減容の速度は、減容初期よりも減容後半の方が速くなる傾向にある。そのため、減容後半には、循環使用中の透析液中の第２溶媒又は副成分の濃度が上昇して、原料液中の第２溶媒又は副成分の濃度の調整効率が低くなることが考えられる。このような場合、例えば、減容の途中で、循環使用中の透析液を廃棄し、初期組成の透析液に入れ替えて、原料液中の第２溶媒又は副成分の濃度の調整効率を向上させることが考えられる。

[0074] 原料液中の成分の少なくとも１つの濃度決定は、例えば、原料液の、比重測定、ｐＨ測定、導電率測定、液位測定、旋光度測定、屈折率測定、近赤外分光分析、重量測定等の測定結果を用いて決定することができる。

そして、原料液が所望の減容率まで減容されたら、第１の処理及び第２の処理双方を停止して、原料液の減容を終了する。

減容率は、例えば、原料液の重量測定、液面レベル測定等の適宜の方法によって、知ることができる。

[0075] 最終的に減容された原料液（ｅ）の成分分析は、減容された原料液に含まれる成分の種類に応じて、適宜に選択されてよい。

例えば、ＩＣＰ－ＭＳ（誘導結合高周波プラズマ質量分析）、核磁気共鳴

分光（ＮＭＲ）法、ガスクロマトグラフィー質量分析（ＧＣ／ＭＳ）法、比色法、蛍光法、高速液体クロマトグラフ（ＨＰＬＣ）等の各種の公知の分析方法を用いることができる。

原料液に含まれる有価物の析出、変性等を抑制しつつ、高い減容率を実現するためには、なお、第１の処理と第２の処理とを並列に行うことが好ましい。第１の処理と第２の処理とを並列に行う方が、減容を行う際に、原料液の組成を所定の範囲に維持し易い傾向にある。

[0076] 《原料液減容システム》

本発明の別の観点によると、原料液減容システムが提供される。

本発明の原料液減容システムは、本発明の原料液減容方法を実施するためのシステムである。

したがって、本発明の原料液減容システムは、

少なくとも有価物及び第１溶媒を含む原料液を減容する、原料液減容システムであって、

前記原料液は、

前記有価物及び前記第１溶媒以外の副成分を更に含むか、又は

溶媒として、前記第１溶媒及び第２溶媒を含む混合溶媒を含み、

前記原料液減容システムは、

前記原料液から、前記第１溶媒を除去する第１のユニットと、

透析膜を用いる透析法によって、前記原料液中の、前記前記第２溶媒又は前記副成分の濃度を調整する第２のユニットと、

を組み合わせたシステムである。

[0077] 本発明の原料液減容システムの詳細については、本発明の原料液減容方法についての上述の説明を、そのまま、又は「システム」の発明に適合するように、当業者の理解によって修正したうえで、援用することができる。

以下、本発明の原料液減容システムの構成について、図面を参照しつつ、より詳細に説明する。

図５～図８に、本発明の原料液減容システムの構成例を示した。

[0078] 図５の原料液減容システムは、第１のユニットとして、原料液を貯蔵する容器内に気体を流して、原料液中の第１溶媒を蒸発させて容器外に移動させる、蒸発ユニットを適用した例である。

図５の原料液減容システム（１）は、蒸発ユニット（９００）と、透析膜モジュール（１００）と、原料液タンク（２００）と、透析液タンク（３００）と、トラップ（４００）とを有する。

蒸発ユニット（９００）は、原料液タンク（２００）に、気体を流すための送風機（ＢＬ）と、蒸発した第１溶媒（ｂ）をトラップ（４００）に送るための配管とを有する。

[0079] 図５の原料液減容システム（１）では、蒸発ユニット（９００）に備えられた送風機（ＢＬ）によって、原料液タンク（２００）内に気体（例えば空気）を送る。そして、導入された気体、及びこの気体によって蒸発した第１溶媒（ｂ）を、原料液タンク（２００）外に排出することにより、原料液の減容を行う。

原料液タンク（２００）から排出された第１溶媒（ｂ）の蒸気は、トラップ（４００）によって、再度液化して回収することが可能である。

第１のユニットとして蒸発ユニット（９００）を用い、原料液タンク（２００）内への気体を送る方法によると、原料液（ａ）の液面及びその近傍で減容が起こるため、原料液タンク（２００）中の場所によって原料液（ａ）の組成が異なる結果になることが懸念される。この点、原料液タンク（２００）に攪拌装置（図示せず）を設けることにより、原料液タンク（２００）内の原料液（ａ）の組成を均一に保つことができ、有価物の析出、凝集、及び変性を抑制しながら、減容を行うことができる。

図５の原料液減容システム（１）では、蒸発ユニット（９００）によって、蒸気圧の大きい成分（第１溶媒）が優先的に除かれる。そのため、蒸発ユニット（９００）によって減容された後の原料液（ａ）中では、蒸気圧の小さい成分（例えば、有価物、及び第２溶媒又は副成分）の濃度は高くなるのが一般的である。

[0080] 図５の原料液減容システム（１）では、蒸発ユニット（９００）とともに、第２のユニットとして、透析法を行うための透析膜モジュール（１００）を備えている。

図５の原料液減容システム（１）では、原料液（ａ）を満たした原料液タンク（２００）の下部より、ポンプ（Ｐ）により、透析膜モジュール（１００）の一方の空間（例えば、中空糸状膜内側の空間）に、適切な流量で原料液（ａ）を送る。この際に、流量計等（図示せず）により原料液（ａ）の流量を、手動又は自動で調整する。一方、透析液（ｄ）を満たした透析液タンク（３００）から、ポンプ（Ｐ）により、透析膜モジュール（１００）の他方の空間（例えば、中空糸状膜外側の空間）に、透析液（ｄ）が供給される。そして、原料液（ａ）と透析液（ｄ）との濃度差により、原料液（ａ）中の第２溶媒又は副成分の濃度が、透析液（ｄ）中の第２溶媒又は副成分の濃度に近づくように補正される。濃度が補正された後の原料液（ａ）は、透析膜モジュール（１００）より出て行き、原料液タンク（２００）に戻って循環する。

[0081] 透析膜モジュール（１００）の機能により、原料液（ａ）中の第２溶媒又は副成分の濃度が補正されるに従い、透析液（ｄ）中の第２溶媒又は副成分の濃度は変化することになる。そのため、連続運転において好適な第２溶媒又は副成分の濃度の補正を行うためには、透析液（ｄ）を逐次更新するか、透析液（ｄ）中の第２溶媒又は副成分の濃度を所定の値に復帰させる機能を持った装置で、透析液を再生する必要がある。図５では、その再生装置は図示していない。

[0082] 図６の原料液減容システムは、第１のユニットとして、正浸透法を行うための正浸透膜モジュールを用いた例である。

図６の原料液減容システム（２）は、正浸透膜モジュール（５００）と、原料液タンク（２００）と、誘導溶液タンク（６００）と、透析膜モジュール（１００）と、透析液タンク（３００）とを有する。

図６の原料液減容システム（２）では、原料液タンク（２００）に、正浸

透膜モジュール（５００）と透析膜モジュール（１００）とが、並列に接続されている。

透析膜モジュール（１００）による、第２溶媒又は副成分の濃度の調整は、図５の原料液減容システム（１）と同じ方法で行われる。

正浸透膜モジュール（５００）による減容では、原料液タンク（２００）の底部から、正浸透膜モジュール（５００）の一方の空間（例えば、中空糸状膜内側の空間）に、ポンプ（Ｐ）を用いて原料液（ａ）を適切な流量で供給する。原料液（ａ）は、中空糸膜の内を通過した後に、原料液タンク（２００）に戻され循環する。この戻り位置は、正浸透膜モジュール（５００）に供給するための採取位置から遠い位置であって、かつ、原料液タンク（２００）の底部であって、にすることが好ましい。採取位置から遠い位置に戻すと、原料液（ａ）中の第２溶媒又は副成分の濃度が、ショートパスによって過度に高められることを抑制することができる。また、原料液タンクの底部に戻すと、原料液（ａ）中の有価物が、原料液タンク（２００）の壁面等で析出して、失われることを防ぐことができる。

一方、正浸透膜モジュール（５００）の他方の空間（例えば、中空糸状膜蒸留用膜の外側空間）には、ポンプ（Ｐ）を用いて、原料液（ａ）よりも浸透圧の高い誘導溶液（ｄ）を導入する。

[0083] これにより、原料液（ａ）と誘導溶液（ｄ）との浸透圧の違いにより、原料液（ａ）から誘導溶液（ｄ）側に第１溶媒が移動し、原料液（ａ）が減容される。減容された原料液（ａ）は、正浸透膜モジュール（５００）より出て行き、原料液タンク（２００）に戻る。誘導溶液（ｄ）は、原料液（ａ）から第１溶媒が混入することにより、体積が増える。そのため、誘導溶液タンク（６００）は、容量を十分に大きくするか、一部をオーバーフロー等で誘導溶液タンク（６００）外に排出する等の対応が必要である。図６では、誘導溶液（ｄ）を誘導溶液タンク（６００）外に排出するための装置等は図示していない。

[0084] 図７の原料液減容システムは、第１のユニットとして、ナノ濾過膜法を行

うためのナノ濾過モジュールを用いた例である。

図７の原料液減容システム（３）は、ナノ濾過膜モジュール（７００）と、原料液タンク（２００）と、透過液タンク（８００）と、透析膜モジュール（１００）と、透析液タンク（３００）とを有する。

図７の原料液減容システム（３）では、原料液タンク（２００）に、ナノ濾過膜モジュール（７００）と透析膜モジュール（１００）とが、並列に接続されている。

透析膜モジュール（１００）による第２溶媒又は副成分の濃度の調整は、図５の原料液減容システム（１）と同じ方法で行う。

ナノ濾過膜モジュール（７００）による減容では、原料液タンク（２００）の底部から、ナノ濾過膜モジュール（７００）の一方の空間（例えば、中空糸状膜内側の空間）に、ポンプ（Ｐ）を用いて原料液（ａ）を適切な流量で供給する。原料液（ａ）は、中空糸膜の内を通過した後に、バルブ（Ｖ）によって流量を絞られることにより、ナノ濾過膜モジュール（７００）に圧力がかかる。この圧力によってナノ濾過膜を透過した透過液（第１溶媒）が、透過液タンク（８００）に集められる。バルブ（Ｖ）を通過した原料液（ａ）は、原料液タンク（２００）に戻され循環する。この戻り位置は、ナノ濾過膜モジュール（７００）に供給するための採取位置から遠い位置であって、かつ、原料液タンク（２００）の底部にすることが好ましい。採取位置から遠い位置に戻すと、原料液（ａ）中の第２溶液または副成分の濃度が、ショートパスによって過度に高められることを抑制することができる。また、原料液タンクの底部に戻すと、原料液（ａ）中の有価物が、原料液タンク（２００）の壁面等で析出てし、失われることを防ぐことができる。

[0085] 圧力下にあるナノ濾過膜から、第１溶媒が透過することにより、原料液（ａ）が減容される。減容された原料液（ａ）は、ナノ濾過膜モジュール（７００）より出て行き、バルブ（Ｖ）を介して原料液タンク（２００）に戻る。

[0086] 図８の原料液減容システム（４）は、第１の減容ユニットとして、正浸透

膜モジュール（５００）を用いた場合の別の実施態様であり、原料液（ａ）の流れ方向において、第２のユニットである透析膜モジュール（１００）と第１のユニットである正浸透膜モジュール（５００）とを、この順で直列に配置したシステムである。図８の原料液減容システム（４）では、原料液タンク（２００）の底部より取り出された原料液（ａ）は、始めに透析膜モジュール（１００）を通過した後に、正浸透膜モジュール（５００）を通過している。しかし、始めに正浸透膜モジュール（５００）を通過した後に、透析膜モジュール（１００）を通過するように構成してもよい。

[0087] 図９の原料液減容システム（５）は、第１の減容ユニットとして、ナノ濾過膜モジュール（７００）を用いた場合の別の実施態様であり、原料液（ａ）の流れ方向において、第２のユニットである透析膜モジュール（１００）と第１のユニットであるナノ濾過膜モジュール（７００）とを、この順で直列に配置したシステムである。図９の原料液減容システム（５）では、原料液タンク（２００）の底部より取り出された原料液（ａ）は、始めに透析膜モジュール（１００）を通過した後に、ナノ濾過膜モジュール（７００）を通過している。しかし、始めにナノ濾過膜モジュール（７００）を通過した後に、透析膜モジュール（１００）を通過するように構成してもよい。

[0088] 図５～図９のいずれの原料液減容システムにおいても、原料液（ａ）は、原料液タンク（２００）の底部より取り出し、原料液タンク（２００）の底部に戻すことが、原料液（ａ）中の有価物をタンク壁面に付着させて失うことを防ぐために有効である。また、原料液タンク（２００）の内部に攪拌装置を設けることも、安定した減容を行うために有効である。

図５～図９の原料液減容システムにおいては、比重計（ＨＭ）にて原料液（ａ）の比重を追跡することができる。これにより、原料液（ａ）中の第２成分又は副成分の濃度をモニターすることができる。そして、必要に応じて、第１又は第２のユニットの運転し、若しくは停止し、又は運転条件を変更して、有価物が析出、凝集、及び変性しない範囲で、原料液（ａ）の組成を調整しながら、減容を行うことが可能である。

[0089] 原料液（ａ）の減容の程度は、液面計（ＬＧ）を用いて原料液（ａ）の容積を測定することによって、知ることができる。そして、最終的に、目標の減容倍率になった時点で、減容を完了することができる。

原料液（ａ）の性状（例えば、原料液中の成分の少なくとも１つの濃度）をモニターする項目としては、例示した比重測定の他に、ｐＨ測定、導電率測定、旋光度測定、屈折率測定、紫外光分析、可視光分析、赤外光分析、近赤外光分析等を用いることができる。これらの分析から選択される１種以上の測定結果を用いて、例えば、原料液中の成分の少なくとも１つの濃度を決定することができる。この結果と、液面計の測定値、液の重量等とを同時にモニターし、必要に応じて、第１又は第２のユニットの運転若しくは停止、又は運転条件の変更を行うことにより、原料液（ａ）中の第２溶媒又は副成分の濃度を維持しつつ、減容を行うことができる。

更に、原料液（ａ）中の第２溶媒又は副成分の濃度の推定に、回帰分析、クラス分類、クラスタリング、ニューラルネットワークを利用した深層学習（ディープラーニング）等の、公知のＡＩ技術、又はそれらの組み合わせで得られた推定モデルを用いると、より高精度な濃度推定ができるため、より好ましい。

こうした方法によって、原料液（ａ）中の第２溶媒又は副成分の濃度を高精度にモニタリングし、適宜運転条件を操作することによって、第２溶媒又は副成分の濃度を、より高い精度で好適な範囲で維持しつつ、減容を行うことができる。そのため、有価物が析出、凝集、又は変性するリスクを一層減じることができ、好ましい。

実施例

[0090] 以下、本発明の構成と効果を具体的に示す実施例等について更に説明するが、本発明は以下の実施例により何ら限定されるものではない。

[0091] ＜透析膜モジュール１＞

基材層として、内径０．７ｍｍ、外径１．０ｍｍのポリエーテルスルホン製の中空糸状限外濾過膜を用いた。この中空糸状限外濾過膜１３０本を、２

ｃｍ径、１０ｃｍ長の円筒状プラスチックハウジングに充填し、両端部を接着剤で固定することにより、有効膜内表面積約０．０２ｍ^{2}の基材層モジュールを作製した。

０．５Ｌ容器に、ピペラジン２．５ｇ及びラウリル硫酸ナトリウム０．８ｇを入れ、更に純水４８９．２を加えて溶解し、界面重合に用いる第１溶液を０．５ｋｇ調製した。

別の０．５Ｌ容器に、トリメシン酸クロリド０．８ｇを入れ、ｎ－ヘキサン３９９．２ｇを加えて溶解し、界面重合に用いる第２溶液０．４ｋｇを調製した。

これらの溶液を、第１溶液、第２溶液の順に、中空糸状限外濾過膜の内側を通過するように、上記の支持層モジュールに通液して、中空糸状限外濾過膜の内側面上で界面重合を行い、支持層上に活性層を形成して、中空糸状の透析膜とした。

その後、得られた中空糸状の透析膜の内側を純水で洗浄することにより、ポリエーテルスルホン製の中空糸状限外濾過膜から成る支持層の内側表面上にポリアミドから成る活性層を有する、中空糸状の透析膜１３０本が収納された透析膜モジュール１を作製した。

[0092] ＜正浸透膜モジュール１＞

第１溶液の調製において、ピペラジン２．５ｇの代わりにｍ－フェニレンジアミン１０ｇを用いた以外は、透析膜モジュールと同様にして、ポリエーテルスルホン製の中空糸状限外濾過膜から成る支持層の内側表面上にポリアミドから成る活性層を有するモジュールを作製した。次いで、中空糸の内側空間に、８５℃の熱水を３０分間流した後、２０℃の水を３０分間流した。続いて、モジュールを、オートクレーブ（（株）トミー精工製、ＥＳ－３１５）中に入れ、１２５℃の高温水蒸気を４時間供して加熱処理を行った後、中空糸の内側空間に２０℃の水を３０分以上流して水洗することにより、中空糸状の正浸透膜１３０本が収納された正浸透膜モジュール１を作製した。

[0093] ＜透析膜モジュール２＞

上記の「正浸透膜モジュール１」と同様に作製したモジュールを、「透析膜モジュール２」として使用した。

[0094] ＜ナノ濾過膜モジュール１＞

上記の「正浸透膜モジュール１」と同様に作製したモジュールを、「ナノ濾過膜モジュール１」として使用した。

[0095] ＜蒸発ユニット＞

原料液タンク（２００）内に空気を送る送風機（ＢＬ）と、導入された気体及びこの気体によって蒸発した第１溶媒（ｂ）を原料液タンク（２００）外に排出するための配管と、前記配管によって送られてきた第１溶媒（ｂ）を貯留するためのトラップ（４００）とを用いて、図５に示した蒸発ユニット（９００）と同じ構成の蒸発ユニット１を作製した。

[0096] ＜膜蒸留用膜モジュール１＞

内径０．７ｍｍ、外径１．３ｍｍ、ＡＳＴＭ－Ｆ３１６－８６に準拠して求めた平均孔径０．２１μｍ、最大孔径０．２９μｍ、及び空隙率７２％のＰＶＤＦ製の多孔質中空糸膜を、長さ１５ｃｍに切出した。

得られた中空糸膜の複数本を用いて、膜蒸留用膜モジュール１を作製した。

膜モジュールの作製は、接着樹脂として熱硬化性のエポキシ樹脂を使用して、上記の中空糸膜を遠心接着によりハウジング内に接着固定することにより行った。このとき、中空糸膜のうちの、接着樹脂に埋没していない部分の長さが約１０ｃｍとなり、中空糸膜の内表面の合計膜面積が約０．０２m^2となるように調整した。

同じ仕様の膜モジュールを２本作製した。

これらの膜モジュールのうちの、中空糸膜の外側空間に、フロロテクノロジー社製のＦＳ－３９２Ｂを、３倍に濃縮した状態で通液し、中空糸膜の外側に塗布してから乾燥させることにより、膜蒸留用膜モジュール１を得た。

以上の方法で得られた膜蒸留用膜モジュール１のうち、１本のモジュールを解体して多孔質中空糸膜の分析をいず接触角を測定した。多孔質中空糸膜

の水接触角は、２３℃の温度及び５０％の相対湿度の条件下で、２μＬの純水を滴下し、液滴と中空糸膜外側表面とが形成する角度を画像解析により算出することにより、求めた。測定は５回行い、数平均値を算出した。得られた中空糸膜外側表面の接触角は１３２°であり、極めて強い疎水性を有していることが確認された。

膜蒸留用膜モジュール１の残りの１本は、比較例３において使用した。

[0097] ＜分画分子量の測定＞

ローダミンＢ（分子量４７９）の０．００２ｗｔ％水溶液を試験用供給液として、得られた透析膜モジュール１及び正浸透膜モジュール１の分画分子量を測定した。

各モジュールの中空糸の内側空間に、上記の試験用供給液を、平均線速４ｃｍ／ｓｅｃ、圧力０．２ＭＰａＧで流通させる条件にて、濾過を開始した。この濾過を２０分間継続して、状態を安定させた後、濾液を採取した。

採取した濾液の波長５５２ｎｍにおける吸光度を測定して、濾液中のローダミンＢの濃度を調べたところ、透析膜モジュール１及び正浸透膜モジュール１いずれについても、試験用供給液のローダミンＢ濃度の１/１０以下であった。

この結果は、透析膜モジュール１及び正浸透膜モジュール１の分画分子量が、いずれも４７９以下であることを意味している。

この結果により、透析膜モジュール１及び正浸透膜モジュール１が、いずれも分子篩膜モジュールであることを確認した。

[0098] ＜透過性の測定＞

得られた透析膜モジュール１及び正浸透膜モジュール１について、第１溶媒を水として、第２溶媒としてのアセトニトリル、及び副成分としての酢酸の透過性をそれぞれ測定した。

アセトニトリルの透過性の評価は、参照液として水を、試験液として濃度１ｍｏｌ／Ｌのアセトニトリル１Ｍ水溶液を、それぞれ用いて行った。各モジュールの中空糸内側空間に平均線速０．０４ｍ／ｓｅｃにて試験液を、中

空糸外側空間に平均線速０．０２５ｍ／ｓｅｃにて参照液を、両液の流れが並行流になるように、それぞれ循環させた。循環開始から２０分後に、参照液中のアセトニトリル濃度を測定し、試験液から中空糸膜を通過して参照液に移動したアセトニトリルの量を定量した。得られた値（ｇ）を、試験液の初期濃度（Ｍ＝ｍｏｌ／Ｌ）、並びに各モジュールの膜面積（m^2）及び循環時間（ｈ）の積（m^2・ｈ・Ｍ）で割り付けた値を、透過性とした。

試験液として、濃度１ｍｏｌ／Ｌの酢酸水溶液を用いた他は、上記と同様にして、酢酸の透過性も評価した。

上記の結果を、表１に示す。

[0099] [表1]

表１．

モジュール	透過性（g/(m^2·h·M)）	
	アセトニトリル	酢酸
透析膜モジュール１	322	168
正浸透膜モジュール１	217	59

[0100] ［実施例１］

実施例１では、第１の処理を正浸透法によって行う、図６に示した原料液減容システム（２）を用い、正浸透膜モジュール（５００）として、上記で作製した正浸透膜モジュール１を用いた。

原料液（ａ）としては、有価物としてのグルタチオンジスルフィド０．２ｗｔ％、第１溶媒としての水２９８．２ｇ、第２溶媒としてのアセトニトリル２９８．２ｇ、及び副成分としての酢酸３．６ｇを含有する溶液を用いた。この原料液（ａ）の溶媒中のアセトニトリル初期濃度は、５０ｗｔ％である。

この原料液（ａ）６００ｇを、容量１，０００ｍＬの原料液タンク（２００）に充填した。一方、誘導溶液（ｄ）として、５０ｗｔ％濃度のイソプロパノール水溶液１，２００ｇを、誘導溶液タンク（６００）に充填した。

更に、透析液（ｅ）としての水１，２００ｇを、透析液タンク（３００）

に充填した。

[0101] 第１の処理である正浸透法を行うために、第１のユニットとしての正浸透膜モジュール（５００）に、上記の原料液（ａ）と、誘導溶液（ｄ）とを流通させた。原料液（ａ）の流量は１２０ｍＬ／分とし、誘導溶液（ｄ）の流量は２４０ｍＬ／分とし、両液が並行流となるように、流通を行った。

第２の処理としての透析法を行うために、第２のユニットとしての透析膜モジュール（１００）に、上記の原料液（ａ）と、透析液（ｅ）を流通させた。原料液（ａ）の流量は１２０ｍＬ／分とし、透析液（ｅ）の流量は２４０ｍＬ／分とし、両液が並行流となるように、流通を行った。

[0102] 運転開始から４．７時間後に、透析液を更新した。すなわち、透析液タンク（３００）中の透析液を全量廃棄し、新たに水１，２００ｇを充填した。

透析液更新後、運転を継続し、合計８時間の運転の結果、原料液（ａ）の質量が４６．２ｇになり、減容倍率が１３倍に達した。この時点で運転を停止した。

ＩＣＰ－ＭＳ分析によって、原料液（ａ）中のグルタチオンジスルフィド濃度を分析して、収率を計算した。グルタチオンジスルフィドの収率は９９％以上であった。

また、運転開始から１時間ごとに原料液（ａ）を少量抜き出し、ガスクロマトグラフィー分析によってアセトニトリルの濃度を追跡した結果、原料液（ａ）の溶媒中のアセトニトリルの濃度は、運転開始から１２０分後に、初期濃度の５０ｗｔ％から３１ｗｔ％まで低下し、その後も水リッチな組成が維持されていた。

これによって、本発明の方法によって、原料液の溶媒組成を所望の範囲で維持したまま、原料液の減容が行われたこと、及び有価物を損なうことなく原料液の減容が行われたことが検証された。

[0103] ［実施例２～６］

原料液の組成、及び第２のユニットである透析膜モジュール（１００）に流通させる透析液（ｅ）を、それぞれ、表２に記載のとおりに変更した他は

、実施例１と同様にして、運転を行った。

[0104] ［実施例７］

第２のユニットである透析膜モジュール（１００）として、透析膜モジュール２を使用した他は、実施例１と同様にして、運転を行った。

[0105] ［実施例８］

実施例８では、第１の処理をナノ濾過法によって行う、図７に示した原料液減容システム（３）を用い、ナノ濾過膜モジュール（７００）として、上記で作製したナノ濾過膜モジュール１を用いた他は、実施例１と同様にして、運転を行った。

[0106] ［実施例９］

実施例９では、第１の処理を蒸発法によって行う、図５に示した原料液減容システム（１）を用い、蒸発ユニット（９００）として、上記で作成した蒸発ユニット１を使用し、原料液の組成、及び第２のユニットである透析膜モジュール（１００）に流通させる透析液（ｅ）を、それぞれ、表２に記載のとおりに変更した他は、実施例１と同様にして、運転を行った。

[0107] ［比較例１］

透析膜モジュール（１００）を使用しなかった他は、実施例１と同様にして、運転を行った。

運転開始から４時間後、減容倍率が２．６倍になったとき、原料液に白濁が確認されたため、運転を停止した。

白濁した原料液を濾過して、析出した固体を除き、濾液中のグルタチオンジスルフィド濃度を分析することにより、有価物の収率を計算した。比較例１における有価物の収率は５９．９％であった。

また、運転開始から１時間ごとに原料液を少量抜き出し、ガスクロマトグラフィー分析によってアセトニトリルの濃度を追跡した結果、アセトニトリル濃度は、継時的に上昇しており、初期濃度の５０ｗｔ％から、運転停止時点では６１ｗｔ％にまで上昇していたことが確認された。

[0108] ［比較例２］

正浸透膜モジュール（５００）を使用しなかった他は、実施例１と同様にして、運転を行った。原料液タンク（２００）中の原料液の重量を追跡しつつ、運転を行ったところ、運転開始から１時間が経過した後でも、原料液の質量減少が確認されなかった。そのため、本比較例では、減容が進行していないと判断し、運転を停止した。

[0109] ［比較例３］

第２のユニットとして、透析膜モジュール（１００）の代わりに膜蒸留用膜モジュール１を使用し、透析処理の代わりに、１０℃の冷却水を循環させながら膜蒸留処理を行った他は、実施例１と同様にして、運転を行った。運転開始から４時間後、膜蒸留用膜モジュールの膜濡れを示唆する外観上の変化を確認したため、運転を停止した。ＩＣＰ－ＭＳ分析によって、原料液（ａ）中のグルタチオンジスルフィド濃度を分析して、運転停止時点での収率を計算した。グルタチオンジスルフィドの収率は４５％であった。

[0110] ［比較例４］

透析膜モジュール（１００）を使用しなかった他は、実施例９と同様にして、運転を行った。

[0111] 実施例１～９、並びに比較例１～４の結果を、表２に示した。

[0112]

[0113]

[表2]

表2.

	原料液減容システム	第1のユニット			第2のユニット		
		処理方法	ユニットの種類	誘導溶液	処理方法	ユニットの種類	透析液
実施例1	原料液減容システム(2)	正浸透法	正浸透膜モジュール1	イソプロパノール 50wt%水溶液	透析法	透析膜モジュール1	水
実施例2	原料液減容システム(2)	正浸透法	正浸透膜モジュール1	イソプロパノール 50wt%水溶液	透析法	透析膜モジュール1	水
実施例3	原料液減容システム(2)	正浸透法	正浸透膜モジュール1	イソプロパノール 50wt%水溶液	透析法	透析膜モジュール1	水
実施例4	原料液減容システム(2)	正浸透法	正浸透膜モジュール1	イソプロパノール 50wt%水溶液	透析法	透析膜モジュール1	アセトニトリル 5wt%水溶液
実施例5	原料液減容システム(2)	正浸透法	正浸透膜モジュール1	イソプロパノール 50wt%水溶液	透析法	透析膜モジュール1	塩化ナトリウム 0.5wt%水溶液
実施例6	原料液減容システム(2)	正浸透法	正浸透膜モジュール1	イソプロパノール 50wt%水溶液	透析法	透析膜モジュール1	水
実施例7	原料液減容システム(2)	正浸透法	正浸透膜モジュール1	イソプロパノール 50wt%水溶液	透析法	透析膜モジュール2	水
実施例8	原料液減容システム(3)	ナノ濾過法	ナノ濾過膜モジュール1	—	透析法	透析膜モジュール1	水
実施例9	原料液減容システム(1)	蒸発法	蒸留ユニット1	—	透析法	透析膜モジュール1	メタノール 90wt%水溶液
比較例1	原料液減容システム(2)	正浸透法	正浸透膜モジュール1	イソプロパノール 50wt%水溶液	—	—	—
比較例2	原料液減容システム(2)	—	—	—	透析法	透析膜モジュール1	水
比較例3	原料液減容システム(2)	正浸透法	正浸透膜モジュール1	イソプロパノール 50wt%水溶液	膜蒸留法	膜蒸留用膜モジュール1	—
比較例4	原料液減容システム(1)	蒸発法	蒸留ユニット1	—	—	—	—

(表2 つづきあり)

[表3]

表2、（つづき）

	原料液組成				結果	
	有価物	第1溶媒	第2溶媒	副成分	減容倍率（倍）	収率（%）
実施例1	グルタチオンジスルフィド 0.2wt%	水	アセトニトリル 50wt%	酢酸 0.6wt%	13	99<
実施例2	グルタチオンジスルフィド 0.2wt%	水	アセトニトリル 50wt%	—	13	99<
実施例3	グルタチオンジスルフィド 0.2wt%	水	—	酢酸 0.6wt%	13	99<
実施例4	グルタチオンジスルフィド 0.2wt%	水	アセトニトリル 50wt%	—	13	99<
実施例5	グルタチオンジスルフィド 0.2wt%	水		塩化ナトリウム (3.5wt%)	13	99<
実施例6	グルタチオンジスルフィド 0.2wt%	水		塩化ナトリウム (3.5wt%)	13	99<
実施例7	グルタチオンジスルフィド 0.2wt%	水	アセトニトリル 50wt%	酢酸 0.6wt%	13	99<
実施例8	グルタチオンジスルフィド 0.2wt%	水	アセトニトリル 50wt%	酢酸 0.6wt%	10	96
実施例9	ペンタ-O-アセチル-β-D-グルコピラノース 2wt%	MeOH	水 10wt%	—	3	99<
比較例1	グルタチオンジスルフィド 0.2wt%	水	アセトニトリル 50wt%	酢酸 0.6wt%	2.6	59.9
比較例2	グルタチオンジスルフィド 0.2wt%	水	アセトニトリル 50wt%	酢酸 0.6wt%	-	-
比較例3	グルタチオンジスルフィド 0.2wt%	水	アセトニトリル 50wt%	酢酸 0.6wt%	13	45.0
比較例4	ペンタ-O-アセチル-β-D-グルコピラノース 2wt%	MeOH	水 10wt%	—	3	51

（表2 おわり）

[0114] 上記比較例１及び４の結果から理解されるように、第１の処理のみを行った場合には、原料液の減容は進行するものの、減容の進行とともに原料液に析出物が生じ、有価物の収率は低いものであった。原料液中の析出物の発生は、減容の進行とともに有価物の濃度が上昇する一方で、溶媒組成又は副成分の濃度が、有価物が安定に存在できる領域に調整されなかったため、有価物が析出したことによると考えられる。

また、比較例２の結果から、第２の処理のみを行った場合には、原料液の減容は行われないことが分かった。

更に、比較例３の結果から、第２の処理を膜蒸留法によった場合には、原

料液の減容は行われるものの、原料液に含まれていた有価物の収率は低い値に留まった。

これらに対して、第１の処理による減容と、第２の処理である透析法とを組み合わせる、本発明の方法によると、原料液に析出物が発生することなく、高度の倍率の減容を行えることが検証された。これは、本発明の方法によると、原料液中の溶媒組成及び副成分の濃度が所望の範囲に維持されつつ、原料液の減容が行われるためであると考えられる。

以上のことから、本発明の方法によって、高い有価物収率にて、高度の倍率の減容を行い得ることが検証された。

符号の説明

[0115] １、２、３、４　原料液減容システム

１００　透析膜モジュール

１１０　ハウジング

１１１　透析液入口

１１２　透析液出口

１２０　透析膜

１２１　基材層

１２２　活性層

１３０、５３０　接着樹脂

２００　原料液タンク

３００　透析液タンク

４００　トラップ

５００　正浸透膜モジュール

５１０　ハウジング

５１１　誘導溶液入口

５１２　誘導溶液出口

５２０　正浸透膜

５２１　基材層

５２２　　活性層

６００　　誘導溶液タンク

７００　　ナノ濾過膜モジュール

８００　　透過液タンク

９００　　蒸発ユニット

ａ　　原料液

ｂ　　第１溶媒

ｃ　　減容された原料液

ｄ　　誘導溶液

ｅ　　透析液

ｆ　　成分濃度が調整された原料液

ｇ　　第２溶媒又は副成分

ＢＬ　　送風機

ＨＭ　　比重計

ＬＧ　　液面計

Ｐ　　ポンプ

Ｖ　　バルブ

請求の範囲

[請求項1] 少なくとも有価物及び第１溶媒を含む原料液を減容する、原料液減容方法であって、

前記原料液は、

前記有価物及び前記第１溶媒以外の副成分を更に含むか、又は

溶媒として、前記第１溶媒及び第２溶媒を含む混合溶媒を含み、

前記原料液減容方法は、

前記原料液から、前記第１溶媒を除去する第１の処理と、

透析膜を用いる透析法によって、前記原料液中の、前記第２溶媒又は前記副成分の濃度を調整する第２の処理と、

を組み合わせて行う方法である、

原料液減容方法。

[請求項2] 前記第２の処理に用いられる前記透析膜が分子篩膜である、請求項１に記載の原料液減容方法。

[請求項3] 前記第１の処理が、逆浸透法、ナノ濾過法、及び正浸透法のいずれかの、膜を用いる減容処理である、請求項２に記載の原料液減容方法。

[請求項4] 前記第１の処理が、正浸透法である、請求項２に記載の原料液減容方法。

[請求項5] 前記第１の処理に用いられる前記膜の、前記第２溶媒又は前記副成分の透過性よりも、

前記第２の処理に用いられる前記分子篩膜の、前記第２溶媒又は前記副成分の透過性の方が大きい、

請求項３又は４に記載の原料液減容方法。

[請求項6] 前記第１の処理を行った後に、前記第２の処理を行うことを含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の原料液減容方法。

[請求項7] 前記第２の処理を行った後に、前記第１の処理を行うことを含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の原料液減容方法。

[請求項8] 前記第１の処理と、前記第２の処理とを、並列に行い、各処理後の原料液を混合することを含む、請求項１～５のいずれか一項に記載の原料液減容方法。

[請求項9] 原料液に対して、前記第１の処理及び前記第２の処理を循環的に行う、請求項６～８のいずれか一項に記載の原料液減容方法。

[請求項10] 循環的に減容されている原料液中の成分の少なくとも１つの濃度測定を行い、得られた測定値に応じて、前記第１の処理及び前記第２の処理のうちの少なくとも１つの処理の、実施若しくは停止、又は運転条件の変更を決定する、請求項９に記載の原料液減容方法。

[請求項11] 前記濃度測定を、前記循環的に減容されている原料液の、比重測定、ｐＨ測定、導電率測定、液位測定、旋光度測定、屈折率測定、近赤外分光分析、及び重量測定から成る群から選択される１種以上の測定結果を用いて行う、請求項１０に記載の原料液減容方法。

[請求項12] 前記有価物が医薬品原料である、請求項１～１１のいずれか一項に記載の原料液減容方法。

[請求項13] 前記有価物の数平均分子量が１００～５０,０００である、請求項１～１２のいずれか一項に記載の原料液減容方法。

[請求項14] 前記有価物が、アミノ酸、ペプチド、タンパク質、糖、ワクチン、核酸、抗生物質、抗体薬物複合体（ＡＤＣ）、及びビタミンからなる群から選ばれる１種以上である、請求項１～１３のいずれか一項に記載の原料液減容方法。

[請求項15] 前記第２溶媒が、水、アセトニトリル、メタノール、エタノール、及びイソプロパノールから選ばれる１種以上であり、

前記副成分が、有機酸、重合体（前記有価物を除く）、及びバッファー塩からなる群から選ばれる１種以上である、

請求項１～１４のいずれか一項に記載の原料液減容方法。

[請求項16] 前記原料液の温度が１℃以上５０℃以下の範囲に調整されている、請求項１～１５のいずれか一項に記載の原料液減容方法。

[請求項17] 前記正浸透法に用いる誘導溶液の溶質として、メタノール、エタノール、イソプロパノール、及びｔ－ブタノールから選ばれる少なくとも１種を用いる、請求項３～５のいずれか一項に記載の原料液減容方法。

[請求項18] 少なくとも有価物及び第１溶媒を含む原料液を減容する、原料液減容システムであって、

前記原料液は、

前記有価物及び前記第１溶媒以外の副成分を更に含むか、又は

溶媒として、前記第１溶媒及び第２溶媒を含む混合溶媒を含み、

前記原料液減容システムは、

前記原料液から、前記第１溶媒を除去する第１のユニットと、

透析膜を用いる透析法によって、前記原料液中の、前記前記第２溶媒又は前記副成分の濃度を調整する第２のユニットと、

を組み合わせたシステムである、

原料液減容システム。

[請求項19] 前記第２のユニットに用いられる前記透析膜が分子篩膜である、請求項１８に記載の原料液減容システム。

[請求項20] 前記第１のユニットが、逆浸透法、ナノ濾過法、及び正浸透法のいずれかの、膜を用いる減容処理を行うユニットである、請求項１９に記載の原料液減容システム。

[請求項21] 前記第１のユニットが、正浸透法を行うユニットである、請求項２０に記載の原料液減容システム。

[請求項22] 前記第１のユニットに含まれる前記膜の、前記第２溶媒又は前記副成分の透過性よりも、

前記第２のユニットに含まれる前記分子篩膜の、前記第２溶媒又は前記副成分の透過性の方が大きい、

請求項２０又は２１に記載の原料液減容システム。

[請求項23] 前記原料液の流れ方向において、前記第１のユニット及び前記第２

のユニットが、この順に直列に接続されている、請求項１８～２２のいずれか一項に記載の原料液減容システム。

[請求項24] 前記原料液の流れ方向において、前記第２のユニット及び前記第１のユニットが、この順に直列に接続されている、請求項１８～２２のいずれか一項に記載の原料液減容システム。

[請求項25] 前記第１のユニットと、前記第２のユニットとが、並列に接続されており、各ユニットから排出された原料液を混合する機構を含む、請求項１８～２２のいずれか一項に記載の原料液減容システム。

[請求項26] 前記第１のユニット及び前記第２のユニットによる原料液の処理を循環的に行う機構を含む、請求項２３～２５のいずれか一項に記載の原料液減容システム。

[請求項27] 循環的に減容されている原料液中の成分の少なくとも１つの濃度測定を行う濃度測定機構、並びに

前記濃度測定機構から得られた測定値に応じて、前記第１のユニット及び前記第２のユニットのうちの少なくとも１つのユニットの、運転若しくは停止、又は運転条件の変更を決定する機構

を含む、請求項２６に記載の原料液減容システム。

[請求項28] 前記濃度測定機構が、前記循環的に減容されている原料液の、比重測定、ｐＨ測定、導電率測定、液位測定、旋光度測定、屈折率測定、近赤外分光分析、及び重量測定から成る群から選択される１種以上の測定結果を用いて濃度決定を行う機構である、請求項２７に記載の原料液減容システム。

[請求項29] 前記有価物が医薬品原料である、請求項１８～２８のいずれか一項に記載の原料液減容システム。

[請求項30] 前記有価物の数平均分子量が１００～５０,０００である、請求項１８～２９のいずれか一項に記載の原料液減容システム。

[請求項31] 前記有価物が、アミノ酸、ペプチド、タンパク質、糖、ワクチン、核酸、抗生物質、抗体薬物複合体（ＡＤＣ）、及びビタミンからなる

群から選ばれる１種以上である、請求項１８～３０のいずれか一項に記載の原料液減容システム。

［請求項32］　前記第２溶媒が、水、アセトニトリル、メタノール、エタノール、及びイソプロパノールから選ばれる１種以上であり、

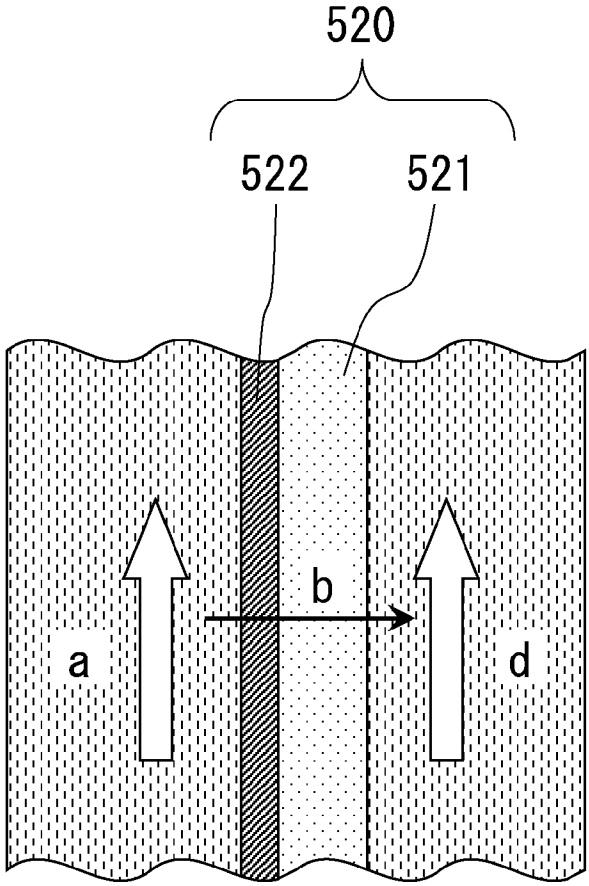
前記副成分が、有機酸、重合体（前記有価物を除く）、及びバッファー塩からなる群から選ばれる１種以上である、請求項１８～３１のいずれか一項に記載の原料液減容システム。

［請求項33］　前記原料液の温度を１℃以上５０℃以下の範囲に調整する機構を含む、請求項１８～３２のいずれか一項に記載の原料液減容システム。

［請求項34］　前記正浸透法に用いる誘導溶液の溶質として、メタノール、エタノール、イソプロパノール、及びｔ－ブタノールから選ばれるアルコールを用いる、請求項２０～２２のいずれか一項に記載の原料液減容システム。

[図1]

図1



[図2]

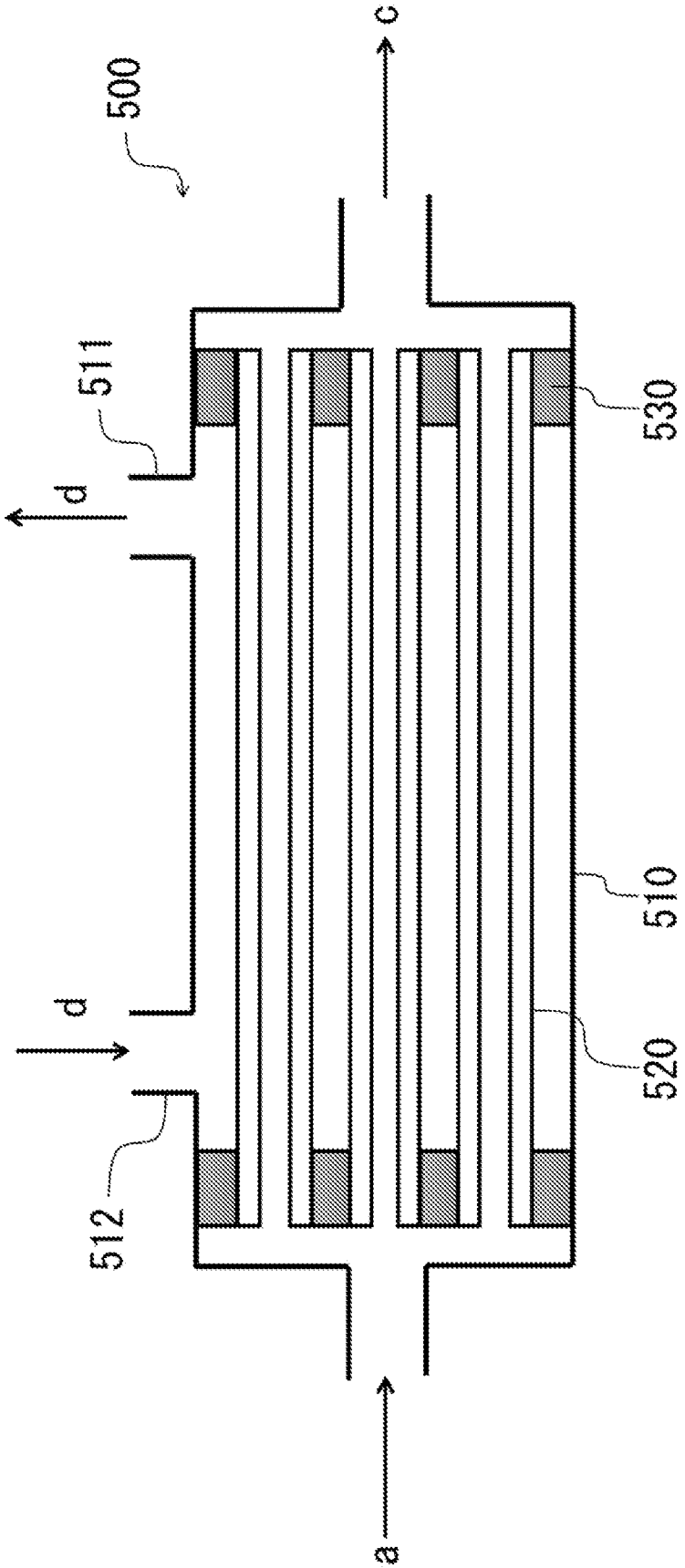
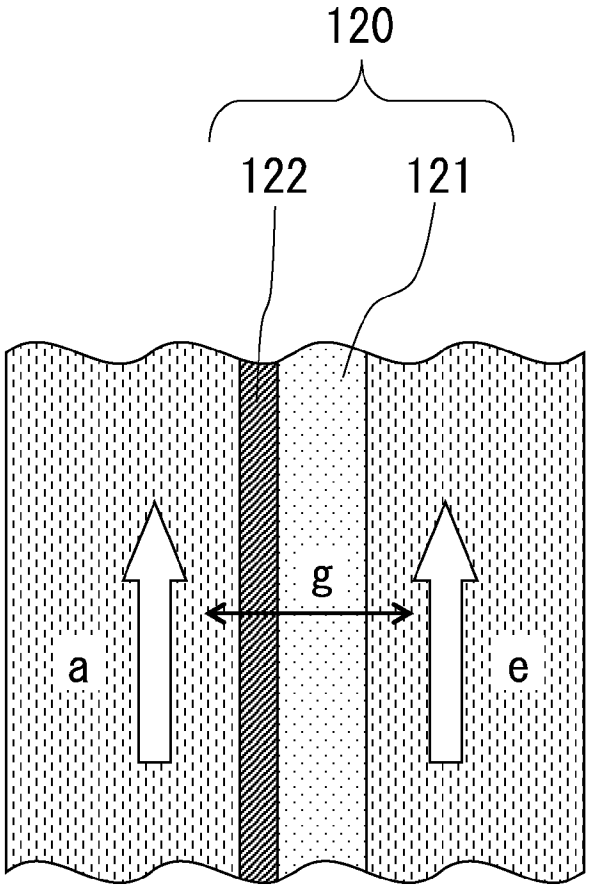


図2

[図3]

図3



[図4]

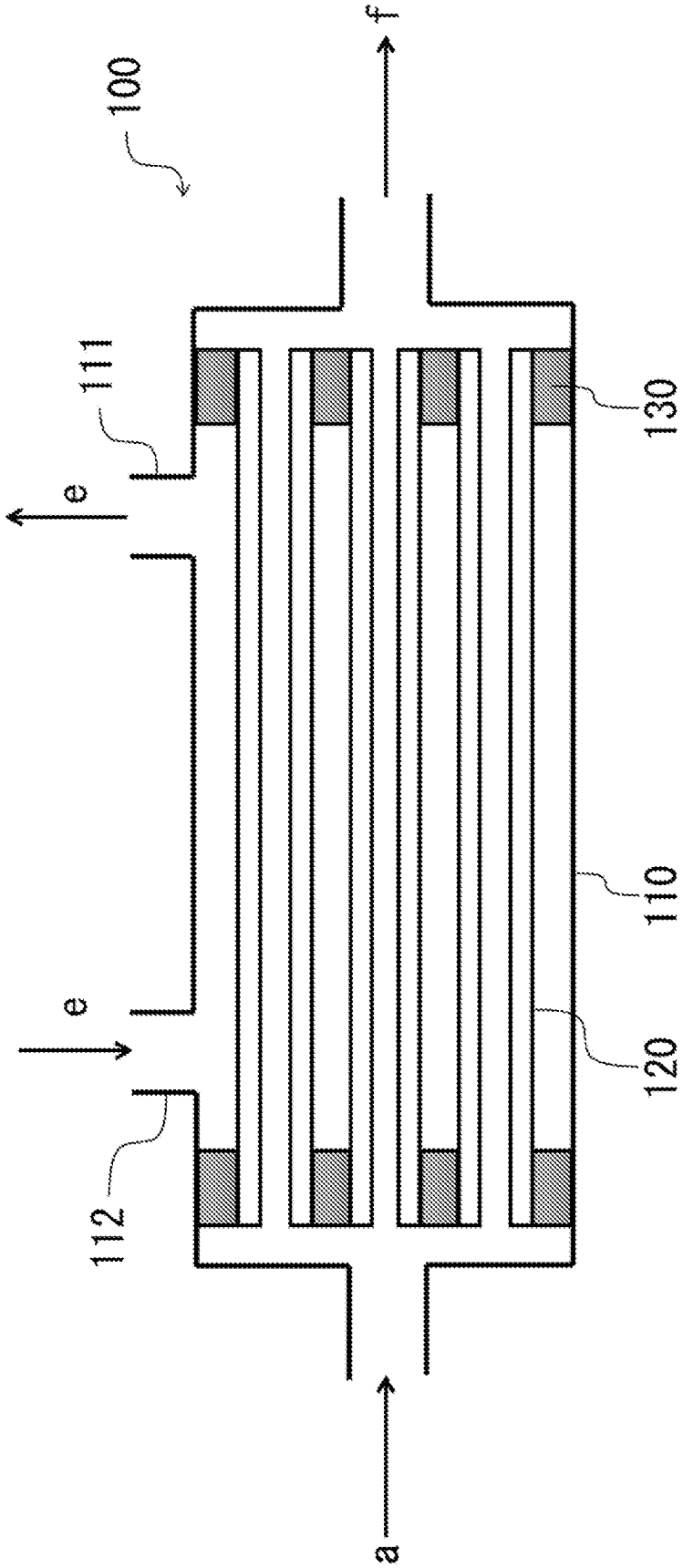


図4

[図5]

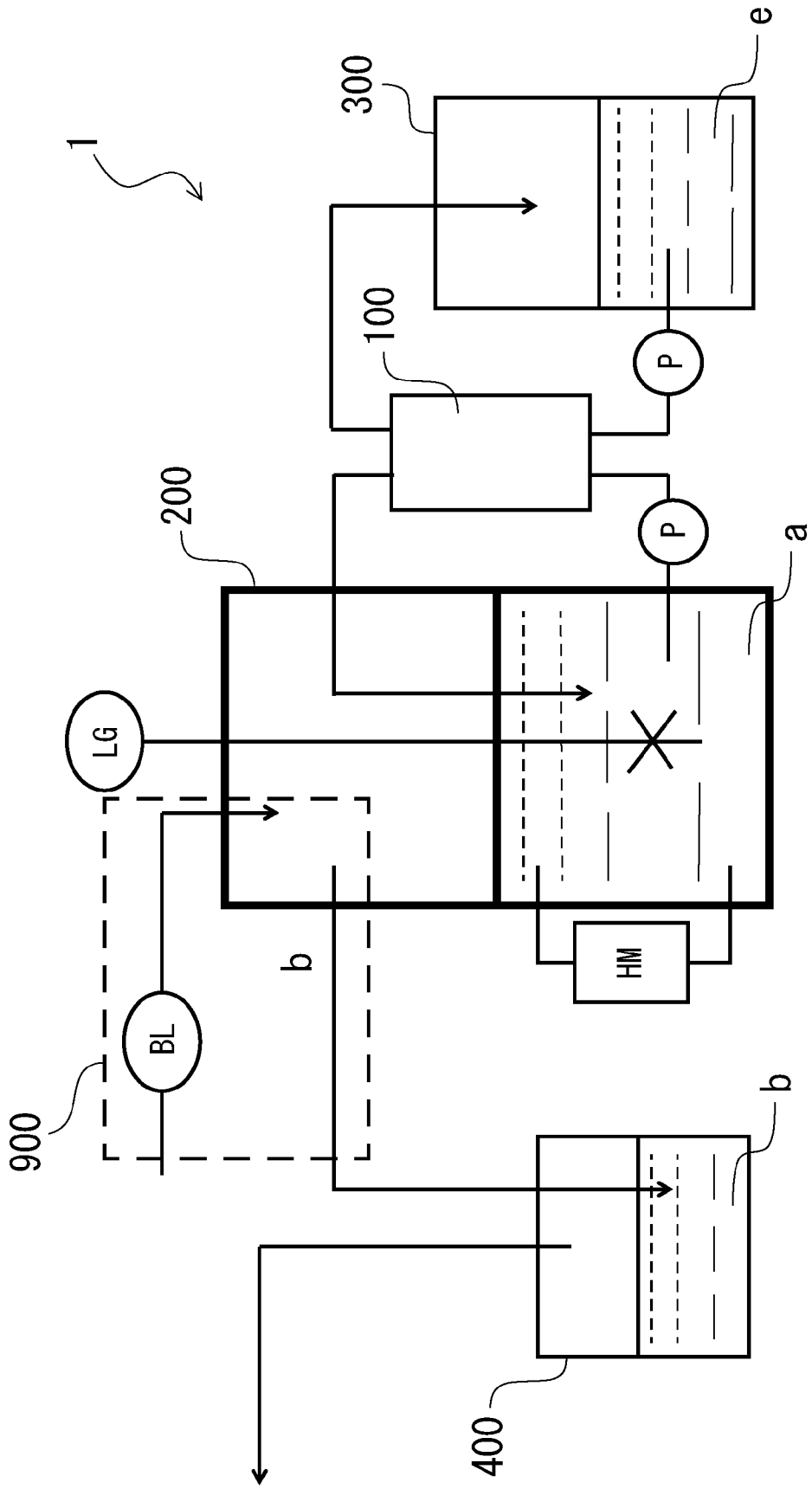


図5

[図6]

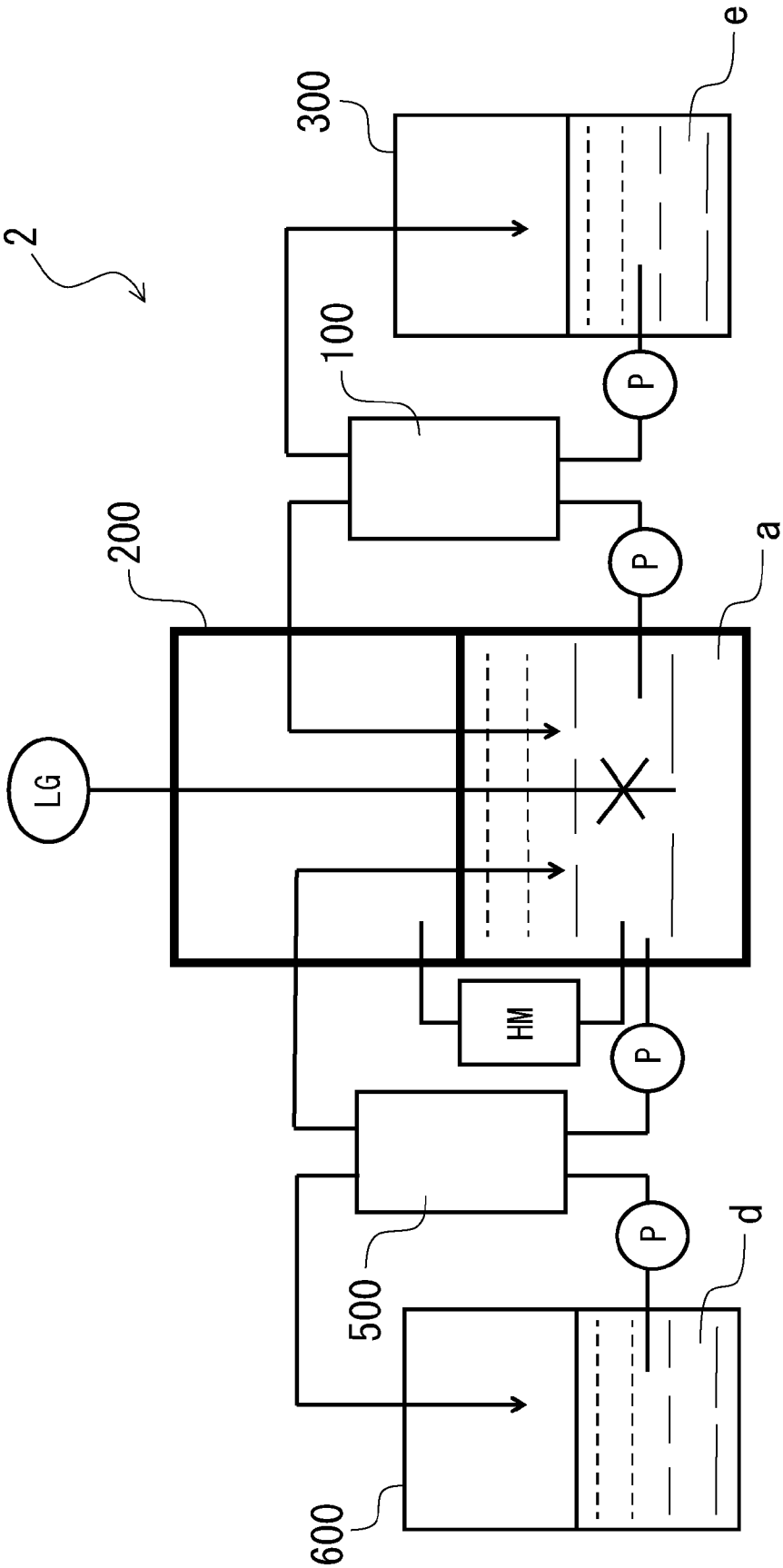


図6

[図7]

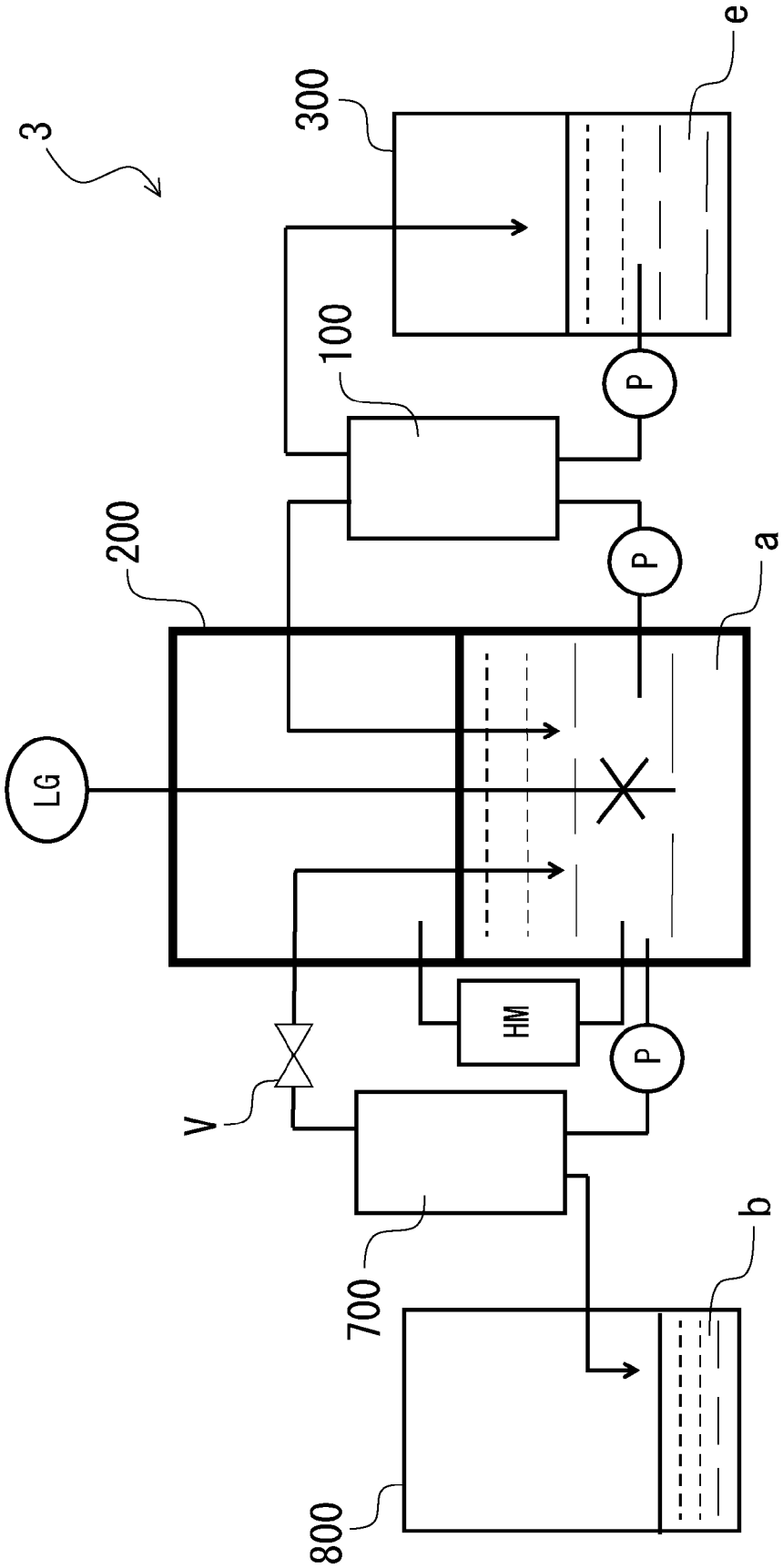
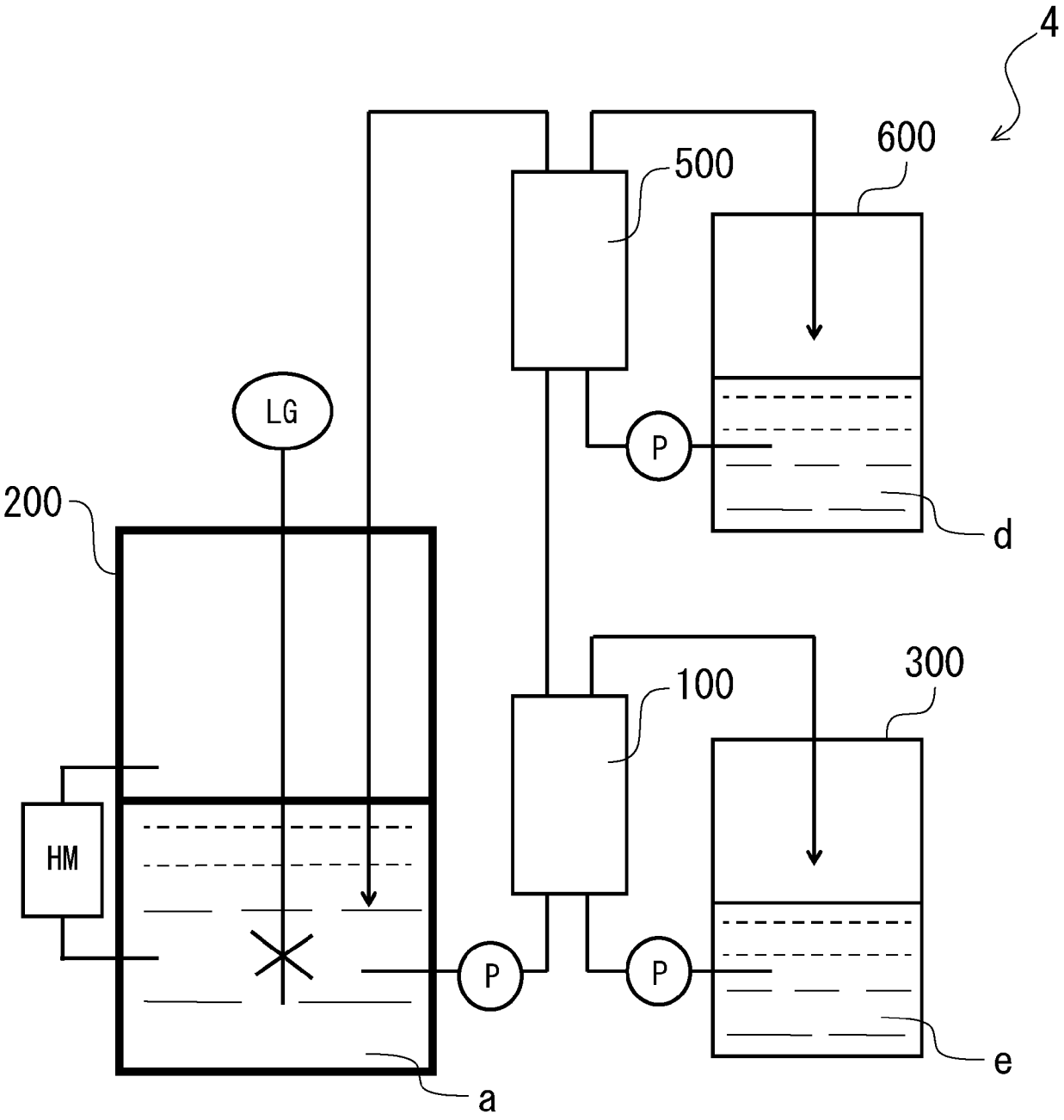


図7

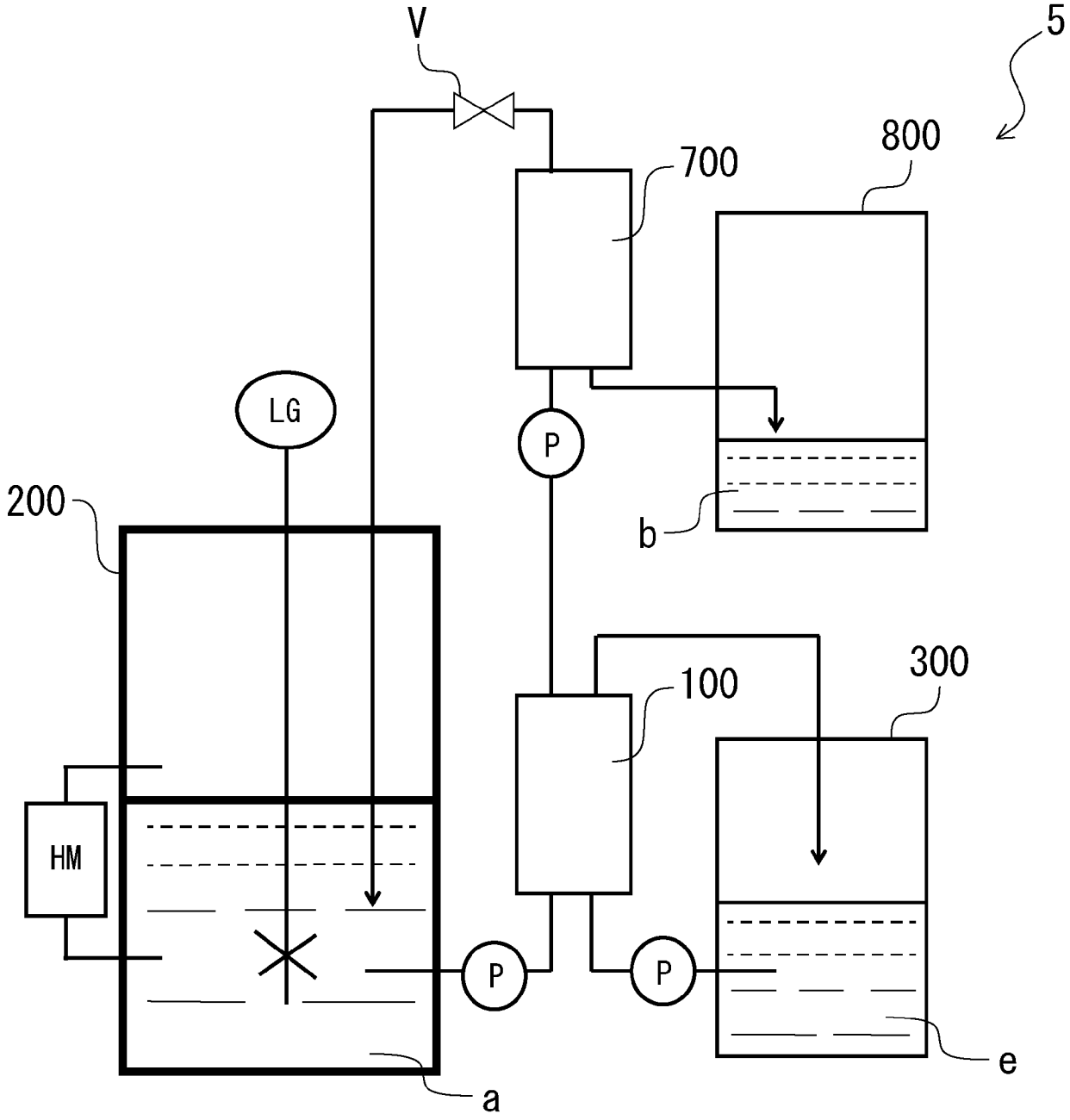
[図8]

図8



[図9]

図9



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2022/011704

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

B01D 61/00(2006.01)i; ***B01D 61/02***(2006.01)i; ***B01D 61/32***(2006.01)i; ***G01N 9/00***(2006.01)i
FI: B01D61/32; B01D61/00 500; B01D61/02 500; G01N9/00 A

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

B01D61/00-71/82; B01D53/22; C02F1/44; G01N9/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022
Registered utility model specifications of Japan 1996-2022
Published registered utility model applications of Japan 1994-2022

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Japio-GPG/FX

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020/241795 A1 (ASAHI KASEI KK) 03 December 2020 (2020-12-03) paragraphs [0001]-[0137], fig. 1-5	1-34
Y	WO 2020/241865 A1 (ASAHI KASEI KK) 03 December 2020 (2020-12-03) paragraphs [0001]-[0212], fig. 1-5	1-34
Y	WO 2020/050282 A1 (ASAHI KASEI KK) 12 March 2020 (2020-03-12) paragraphs [0001]-[0113], fig. 1, 2	1-34
Y	JP 63-221805 A (SUMITOMO BAKELITE CO., LTD.) 14 September 1988 (1988-09-14) pages 1-6, fig. 1-4	1-34
A	CN 205874272 U (SEPATEC ENV. PROT. TECH. (XIAMEN) CO., LTD.) 11 January 2017 (2017-01-11) claims 1-7, fig. 1	1-34

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 April 2022	**17 May 2022**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2022/011704

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2020/241795 A1	03 December 2020	(Family: none)	
WO 2020/241865 A1	03 December 2020	(Family: none)	
WO 2020/050282 A1	12 March 2020	US 2021/0339194 A1 paragraphs [0001]-[0310], fig. 1, 2 CN 112638508 A CA 3110024 A1	
JP 63-221805 A	14 September 1988	(Family: none)	
CN 205874272 U	11 January 2017	(Family: none)	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2022/011704

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

B01D 61/00(2006.01)i; B01D 61/02(2006.01)i; B01D 61/32(2006.01)i; G01N 9/00(2006.01)i
FI: B01D61/32; B01D61/00 500; B01D61/02 500; G01N9/00 A

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

B01D61/00-71/82; B01D53/22; C02F1/44; G01N9/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２２年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２２年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２２年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Japio-GPG/FX

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	WO 2020/241795 A1 (旭化成株式会社) 03.12.2020 (2020-12-03) [0001]-[0137],図1-5	1-34
Y	WO 2020/241865 A1 (旭化成株式会社) 03.12.2020 (2020-12-03) [0001]-[0212],図1-5	1-34
Y	WO 2020/050282 A1 (旭化成株式会社) 12.03.2020 (2020-03-12) [0001]-[0113],図1-2	1-34
Y	JP 63-221805 A (住友ベークライト株式会社) 14.09.1988 (1988-09-14) 1-6頁,図1-4	1-34
A	CN 205874272 U (SEPATEC ENV PORT TECH (XIAMEN) CO LTD) 11.01.2017 (2017-01-11) 請求項1-7,図1	1-34

☐ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
"&" 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
25.04.2022	17.05.2022

名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）

富永　正史 4D 8616

電話番号 03-3581-1101 内線 3421

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2022/011704

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2020/241795 A1	03.12.2020	（ファミリーなし）	
WO 2020/241865 A1	03.12.2020	（ファミリーなし）	
WO 2020/050282 A1	12.03.2020	US 2021/0339194 A1 [0001]-[0310],図1-2 CN 112638508 A CA 3110024 A1	
JP 63-221805 A	14.09.1988	（ファミリーなし）	
CN 205874272 U	11.01.2017	（ファミリーなし）	