

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6367977号
(P6367977)

(45) 発行日 平成30年8月1日(2018.8.1)

(24) 登録日 平成30年7月13日(2018.7.13)

(51) Int.Cl.

F 1

BO1D 71/68	(2006.01)	BO1D 71/68	
BO1D 61/14	(2006.01)	BO1D 61/14	500
BO1D 69/00	(2006.01)	BO1D 69/00	
BO1D 69/02	(2006.01)	BO1D 69/02	
BO1D 69/08	(2006.01)	BO1D 69/08	

請求項の数 10 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-569227 (P2016-569227)
 (86) (22) 出願日 平成27年10月9日(2015.10.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2015/078848
 (87) 国際公開番号 W02016/113964
 (87) 国際公開日 平成28年7月21日(2016.7.21)
 審査請求日 平成29年6月16日(2017.6.16)
 (31) 優先権主張番号 特願2015-7073 (P2015-7073)
 (32) 優先日 平成27年1月16日(2015.1.16)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 507365204
 旭化成メディカル株式会社
 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地
 (74) 代理人 100079108
 弁理士 稲葉 良幸
 (74) 代理人 100109346
 弁理士 大貫 敏史
 (74) 代理人 100117189
 弁理士 江口 昭彦
 (74) 代理人 100134120
 弁理士 内藤 和彦
 (72) 発明者 佳山 祐造
 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多孔質中空糸膜

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ポリスルホン系高分子と親水性高分子を含み、
 外表面から膜厚の10%までの範囲である外表面部位から、前記外表面から膜厚の10%~90%までの範囲である膜厚の中心領域に緻密層を有し、前記緻密層の厚みが10~30 μ mであり、前記緻密層における孔径が50nm超の孔の割合が25~40%であり、孔径が10nm以下の孔の割合が20%以下である、多孔質中空糸膜。

【請求項2】

前記ポリスルホン系高分子がポリエーテルスルホンである、請求項1に記載の多孔質中空糸膜。

【請求項3】

前記親水性高分子がビニルピロリドンと酢酸ビニルの共重合体である、請求項1または2に記載の多孔質中空糸膜。

【請求項4】

純水の透過速度が40~180L/(hr \cdot m² \cdot bar)である、請求項1~3のいずれか1項に記載の多孔質中空糸膜。

【請求項5】

1.5質量%の免疫グロブリンを2.0barで中空糸の内表面側から外表面側へ定圧濾過したときの、濾過開始から10分経過後までの免疫グロブリンフラックスF₁₀に対する、濾過開始50分後から60分経過後までの免疫グロブリンフラックスF₆₀の比(F₆₀

10

20

$/F_{10}$) が 0.60 以上である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の多孔質中空系膜。

【請求項 6】

タンパク質溶液に含まれるウイルスを除去し、タンパク質を回収するために用いられる、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の多孔質中空系膜。

【請求項 7】

前記緻密層における孔径が 10 nm 以下の孔の割合が 15 % 以下である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の多孔質中空系膜。

【請求項 8】

前記緻密層における 50 nm 超の孔の割合が 30 ~ 40 % である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の多孔質中空系膜。

10

【請求項 9】

膜厚が 30 ~ 80 μ m である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の多孔質中空系膜。

【請求項 10】

ウイルスクリアランス (LRV) が 4 以上である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の多孔質中空系膜。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、多孔質中空系膜に関する。

【背景技術】

20

【0002】

中空系膜は、精密濾過および限外濾過等の工業用途や、血液透析濾過等の医療用途に広く利用されている。近年、血漿分画製剤やバイオ医薬品の精製工程に使用されるウイルス除去の用途における中空系膜の利用が広まってきている。ウイルス除去用途で使用される中空系膜には、ウイルス除去性能に加え、濾過中の経時的な Flux の低下を抑制することにより、タンパク質の透過性を向上させた生産性をも両立させることが求められている。

【0003】

ウイルス除去又は不活化法として、加熱処理、光学的処理および化学薬品処理等が挙げられる。タンパク質の変性、不活化効率および/又は薬品の混入等の問題から、ウイルスの熱的および化学的な性質に拘わらず、すべてのウイルスに有効な膜濾過方法が注目されている。

30

【0004】

除去又は不活化すべきウイルスとしては、最も小さいウイルスとして直径 18 ~ 24 nm のパルボウイルスが挙げられ、また、直径 25 ~ 30 nm のポリオウイルスや、比較的大きいウイルスとして直径 80 ~ 100 nm の HIV ウイルスが挙げられる。近年、パルボウイルス等の小さいウイルス除去に対するニーズが高まっている。

【0005】

血漿分画製剤やバイオ医薬品の精製工程に用いられる中空系膜には、生産性の観点から、5 nm サイズのアルブミンや 10 nm サイズのグロブリン等のタンパク質の効率的な回収が求められる。孔径が数 nm 程度の限外ろ過膜および血液透析膜、並びにさらに小孔径の逆浸透膜は、濾過時にタンパク質が孔を閉塞させるため、タンパク質処理膜として適していない。特にパルボウイルス等の小さいウイルス除去を目的とした時、ウイルス除去性能とタンパク質の効率的な回収を両立させることは困難であった。

40

【0006】

特許文献 1 には、ポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドン (PVP) のブレンド状態から製膜された中空系膜が、0.5 % の免疫グロブリン溶液をデッドエンドで 60 分にわたり 1.0 bar の定圧濾過した時、濾過時間と濾液回収積算量が実質的に直線関係にあるウイルス除去膜が開示されている。

特許文献 2 には、ポリスルホン系高分子とビニルピロリドンと酢酸ビニルの共重合体を

50

ブレンド状態から製膜した中空系膜に多糖類誘導体をコートすることにより、中空系膜からビニルピロリドンと酢酸ビニルの共重合体の溶出が抑制されたウイルス除去膜が開示されている。また、免疫グロブリン溶液を $120\text{ L/m}^2 \cdot \text{hr}$ の定速濾過を行い、濾過圧力が 3 bar になるまでの濾過量が開示されている。

特許文献3には、ポリスルホン系高分子とポリビニルピロリドンを溶解し、紡糸した中空系膜が開示されており、当該中空系膜は内周近傍から外周近傍にかけて密-疎-密な構造を有することが開示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】国際公開第2011/111679号

【特許文献2】特許第5403444号

【特許文献3】特開2013-71100号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

しかしながら、特許文献1には、横軸に濾過時間、縦軸に濾液回収積算量としたグラフにおいて直線関係にあることは、目詰まりの指標とすることが記載されているものの、特許文献1に開示される中空系膜について当該グラフを作成すると、原点を通る直線にはならない。逆に言うと、原点を通して直線回帰させると、その関係が直線関係にあるとはいえず、 0.5% の免疫グロブリン溶液をデッドエンドで60分にわたり 1.0 bar の定速濾過した場合でさえ、実質的に目詰まりする膜しか開示されていない。また、特許文献1に開示された中空系膜は中心領域が均質であると定義されているが、実質的に特許文献3と同じ密-疎-密の膜構造であり、ウイルス捕捉領域である緻密層を外表面近傍と内表面近傍に有するものである。

特許文献2に開示される中空系膜においては、定速濾過を行い濾過圧力が 3 bar に昇圧しているので、実質的に目詰まりが起きていることを意味する。また、経時的なFluxの低下を抑制するための方法も開示されていない。

【0009】

本発明が解決しようとする課題は、溶液に含まれるウイルス等の除去に十分な性能を発揮し、タンパク質溶液濾過中の経時的なFlux低下を抑制し、タンパク質の透過性に優れた中空系膜を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、特定の緻密層を有する多孔質中空系膜とすることにより、上記課題を解決することができることを見出し、本発明を完成した。

【0011】

すなわち、本発明は、以下のとおりである。

(1)

ポリスルホン系高分子と親水性高分子を含み、

外表面部位から膜厚の中心領域に緻密層を有し、前記緻密層の厚みが $10 \sim 30\ \mu\text{m}$ であり、前記緻密層における孔径が 50 nm 超の孔の割合が $25 \sim 40\%$ であり、孔径が 10 nm 以下の孔の割合が 20% 以下である、多孔質中空系膜。

(2)

前記ポリスルホン系高分子がポリエーテルスルホンである、(1)に記載の多孔質中空系膜。

(3)

前記親水性高分子がビニルピロリドンと酢酸ビニルの共重合体である、(1)または(2)に記載の多孔質中空系膜。

10

20

30

40

50

(4)

純水の透過速度が $40 \sim 180 \text{ L} / (\text{hr} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{bar})$ である、(1) ~ (3) のいずれかに記載の多孔質中空系膜。

(5)

1.5質量%の免疫グロブリンを2.0barで中空系の内表面側から外表面側へ定圧濾過したときの、濾過開始から10分経過後までの免疫グロブリンフラックス F_{10} に対する、濾過開始50分後から60分経過後までの免疫グロブリンフラックス F_{60} の比 (F_{60} / F_{10}) が0.60以上である、(1) ~ (4) のいずれかに記載の多孔質中空系膜。

(6)

タンパク質溶液に含まれるウイルスを除去し、タンパク質を回収するために用いられる、(1) ~ (5) のいずれかに記載の多孔質中空系膜。

10

【発明の効果】

【0012】

本発明によれば、溶液に含まれるウイルス等の除去に十分な性能を発揮し、タンパク質溶液濾過中の経時的な $Flux$ 低下を抑制し、タンパク質の透過性に優れる中空系膜が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】走査型電子顕微鏡にて観察した画像を空孔部、実部で二値化した結果の例である。黒部が空孔部であり、白部が実部である。

20

【発明を実施するための形態】

【0014】

以下、本発明を実施するための形態(以下、「本実施形態」という。)について詳細に説明する。なお、本発明は、以下の実施形態に限定されるものではなく、その要旨の範囲内で種々変形して実施することができる。

【0015】

本実施形態の多孔質中空系膜は、ポリスルホン系高分子と親水性高分子を含み、外表面部位から膜厚の中心領域に緻密層を有し、前記緻密層の厚みが $10 \sim 30 \mu\text{m}$ であり、前記緻密層における孔径が 50 nm 超の孔の割合が $25 \sim 40\%$ であり、孔径が 10 nm 以下の孔の割合が 20% 以下である。

30

【0016】

本実施形態の多孔質中空系膜は、ポリスルホン系高分子と親水性高分子を含む。ポリスルホン系高分子とは下記式1で示される繰り返し単位を有するポリスルホン(PSSf)であるか、下記式2で示される繰り返し単位を有するポリエーテルスルホン(PES)であり、PESが好ましい。ポリスルホン系高分子は、下記式1や式2で示される構造において、官能基やアルキル基等の置換基を含んでもよく、炭化水素骨格の水素原子はハロゲン等の他の原子や置換基で置換されてもよい。

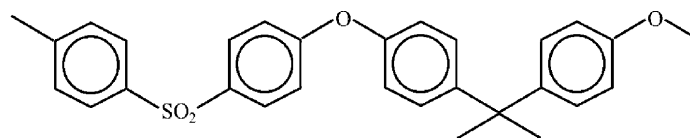
ポリスルホン系高分子は、単独で使用しても、2種以上を混合して使用してもよい。

40

【0017】

式1:

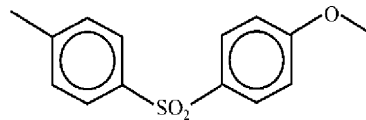
【化1】



【0018】

式2:

【化2】



【0019】

親水性高分子は良溶媒にポリスルホン系高分子と相溶するものであれば、特に限定されないが、ビニルピロリドンと酢酸ビニルの共重合体が好ましい。

親水性高分子としては、具体的には、BASF社より市販されているLUVISKOL(商品名)VA64、VA73等が挙げられる。

親水性高分子は、単独で使用しても、2種以上を混合して使用してもよい。

10

【0020】

タンパク質溶液の処理用途においては、十分なウイルス除去性能を発揮し、かつタンパク質の透過性に優れた膜が望まれる。

(1)高い濾過圧で操作することができ、(2)有用成分であるタンパク質の単量体が透過し、タンパク質の会合体等の夾雑物やウイルスを捕捉できる孔の数が多い膜とすることにより、タンパク質溶液の処理用途において有用な膜とすることができる。

【0021】

(1)高い濾過圧での操作は、基材に耐圧性を有するポリスルホン系高分子を用いることにより、実現することができる。

【0022】

20

(2)有用成分であるタンパク質の単量体が透過し、タンパク質の会合体等の夾雑物やウイルスを捕捉できる孔の数を多くすることにより、膜全体において、閉塞される孔の割合を減少させることができる。その結果、タンパク質溶液濾過中の経時的なFluxの低下が抑制され、効率的なタンパク質の回収が可能となる。

有用成分であるタンパク質の単量体が透過し、タンパク質の会合体等の夾雑物やウイルスを捕捉できる孔の数を多くするためには、そのような孔が多数存在する領域を多くすることにより達成できる。

緻密層の厚みを厚くすることで、有用成分であるタンパク質の単量体が透過し、タンパク質の会合体等の夾雑物やウイルスを捕捉できる孔の数を多くすることができるが、緻密層の厚みを厚くしすぎるとFluxそのものが低くなる。

30

【0023】

本発明者らの検討により、多孔質中空糸膜において、外表面部位から膜厚の中心領域に緻密層を有し、緻密層の厚みを10~30 μ mとすることで、Fluxを適切な範囲に制御し、目詰まりによる濾過中のFlux低下を抑制することができることが分かった。

本実施形態においては、外表面部位とは、外表面、すなわち中空系の中空部側とは膜厚方向に反対側の膜表面から、膜厚の10%までの範囲を指し、膜厚の中心領域とは、外表面から膜厚の10~90%の範囲を指す。本実施形態において、多孔質中空糸膜は、厚さ方向に断裂することなく連続したひとつの緻密層を有している。

緻密層の厚みが10~30 μ mとすることができれば、膜厚は特に限定されるものではなく、30~80 μ mが好ましく、40~80 μ mがより好ましい。

40

【0024】

本発明者らは、Flux低下を抑制し、かつウイルス除去性能を維持するための膜構造を鋭意検討した結果、特定の厚みを有する緻密層を設けることに加え、緻密層における構造を精密に設計することが好ましいことが分かった。

すなわち、緻密層において、夾雑物やウイルスにより閉塞されない大きな孔を存在させることである。小さな孔が夾雑物やウイルスにより閉塞されても、大きな孔の存在により、緻密層中で濾過溶液の流路を確保することにより、Flux低下を抑制することができることが分かった。

単純に緻密層中の平均孔径を大きくすることは、経時的なFlux低下は抑制できるが、ウイルス除去性能は低下することとなる。緻密層における50nm超の孔の割合が25

50

～40%であることにより、ウイルス除去性能を確保しつつ、タンパク質の高い透過性を実現することができる。

また、緻密層においてタンパク質の単量体が捕捉されると、目詰まりによりFluxが低下し、タンパク質の回収効率が低下することが考えられる。主な濾過対象物質である免疫グロブリンのサイズは約10nmであるため、緻密層内に10nm以下の孔は存在しないことが好ましい。製膜原理より完全に10nm以下の孔を完全に無くすることは難しい。本実施形態においては、緻密層内における10nm以下の孔の割合が20%以下であることにより、小さな孔の目詰まりによるFlux低下を抑制することができる。

本実施形態においては、緻密層における孔径が50nm超の孔の割合が25～40%であり、孔径が10nm以下の孔の割合が20%以下であり、緻密層における孔径が50nm超の孔の割合が30～40%であり、孔径が10nm以下の孔の割合が20%以下であってもよく、緻密層における孔径が50nm超の孔の割合が25～40%であり、孔径が10nm以下の孔の割合が15%以下であってもよく、緻密層における孔径が50nm超の孔の割合が30～40%であり、孔径が10nm以下の孔の割合が15%以下であることが好ましい。

【0025】

本実施形態において、緻密層中に大きな孔を存在させるために、湿式相分離法により中空系膜を製膜する。

湿式相分離法による製膜において、緻密層中の孔径分布は、溶媒/非溶媒の拡散速度に支配される。溶媒/非溶媒の拡散にはある程度の時間を要し、膜中でミクロ、マクロな濃度分布が生じるため、必然的に孔径分布が広くなり、緻密層中に大きな孔を存在させることが可能となる。

緻密層中の小さな孔および大きな孔の割合を本実施形態における所定の範囲に制御することは、後述の方法により行われる。

【0026】

純水の透過速度が高いほど、タンパク質溶液の濾過速度は高くなるため、純水の透過速度は、タンパク質溶液の透過速度の指標となる。

本実施形態における多孔質中空系膜の純水の透過速度は、 $40 \sim 180 \text{ L} / (\text{hr} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{bar})$ が好ましく、 $70 \sim 180 \text{ L} / (\text{hr} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{bar})$ がより好ましい。

純水の透過速度が $40 \text{ L} / (\text{hr} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{bar})$ 以上であると、濾過時間が長過ぎず、高効率にタンパク質を回収可能である。純水の透過速度が $180 \text{ L} / (\text{hr} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{bar})$ 以下であると、ウイルス除去性能の観点で孔径が適切である。

本実施形態において、純水の透過速度は、実施例に記載の方法により測定することができる。

【0027】

本実施形態において、多孔質中空系膜の緻密層は、中空系断面を走査型電子顕微鏡(SEM)により撮影することで決定される。

例えば、加速電圧を1kV、撮影倍率を50,000倍に設定し、中空系断面の任意の部位において膜厚方向に対して水平に視野を設定する。設定した一視野での撮影後、膜厚方向に対して水平に撮影視野を移動し、次の視野を撮影する。この撮影操作を繰り返し、隙間なく膜断面の写真を撮影し、得られた写真を結合することで一枚の膜断面写真を得る。この断面写真において、(膜の円周方向に $2 \mu\text{m}$) \times (外表面から内表面に向かって $1 \mu\text{m}$)の範囲における平均孔径を算出する。

【0028】

平均孔径の算出方法は、画像解析を用いた方法で算出する。具体的には、Media Cybernetics社製Image-pro plusを用いて空孔部と実部の二値化処理を行う。明度を基準に空孔部と実部を識別し、識別できなかった部分やノイズをフリーハンドツールで補正する。空孔部の輪郭となるエッジ部分や、空孔部の奥に観察される多孔構造は空孔部として識別する。二値化処理の後、空孔/1個の面積値を真円と仮定し、空孔の直径を算出する。全ての孔毎に実施し、 $2 \mu\text{m} \times 1 \mu\text{m}$ の範囲毎に平均孔径を算

10

20

30

40

50

出していく。なお、視野の端部で途切れた空孔部についてもカウントすることとする。平均孔径が50nm以下の視野を緻密層と定義し、平均孔径が50nm超の視野を粗大層と定義する。具体的なSEM画像を二値化した結果を図1に示す。

【0029】

緻密層における孔の割合は、緻密層において、全視野の孔径50nm超の孔の数と全孔数の比により算出してもよく、緻密層の一視野における孔の数と全孔数の比を求め、各視野の平均値として算出してもよい。

緻密層における孔径が50nm超の孔の割合は、緻密層の一視野における、孔径50nm超の孔の数と全孔数の比により、下記式(1)に基づいた各視野の平均値として算出される。

$$\text{緻密層の一視野における50nm超の孔の総数} / \text{同視野における孔の総数} \times 100 \dots (1)$$

緻密層における孔径が10nm以下の孔の割合は、緻密層の一視野における、孔径10nm以下の孔の数と全孔数の比により、下記式(2)に基づいた各視野の平均値として算出される。

$$\text{緻密層の一視野における10nm以下の孔の総数} / \text{同視野における孔の総数} \times 100 \dots (2)$$

【0030】

本実施形態の多孔質中空系膜は、1.5質量%の免疫グロブリンを2.0barで中空系の内表面側から外表面側へ定圧濾過したときの、濾過開始から10分後までの免疫グロブリンフラックス F_{10} に対する、濾過開始50分後から60分経過後までの免疫グロブリンフラックス F_{60} の比(F_{60}/F_{10})が、好ましくは0.60以上であり、より好ましくは0.70以上であり、さらに好ましくは0.80以上である。

【0031】

本実施形態において、経時的なFlux低下を評価するための濾過条件は以下のとおりである。

タンパク質の濾過条件は、濾過用途や、タンパク質の種類や濃度等により一概に決定することは困難であるが、濾過される対象のタンパク質として、濾過膜が使用されるときに主な濾過対象物質である免疫グロブリンを選択することが妥当である。

免疫グロブリンの濃度は、近年、生産効率を向上させる目的で、免疫グロブリン溶液の濃度は高くなる傾向にあるので、1.5質量%とすることが妥当である。

また、高圧で濾過すればFluxが高くなり、高効率な免疫グロブリンの回収が可能となるが、圧力が高すぎるとフィルターと配管の接続部の密閉性の保持が困難となるため、濾過圧力は2.0barとすることが妥当である。

【0032】

タンパク質溶液の処理用途において、濾過膜としてのパルポウイルスクリアランスは、LRVとして4以上であることが好ましく、5以上であることがより好ましい。パルポウイルスとして、実液に近いもの、操作の簡便性からブタパルポウイルス(PPV)であることが好ましい。

【0033】

本実施形態において、濾過開始から10分経過後までの免疫グロブリンフラックス F_{10} に対する、濾過開始50分後から60分経過後までの免疫グロブリンフラックス F_{60} の比(F_{60}/F_{10})とブタパルポウイルスクリアランスは実施例に記載の方法により測定することができる。

【0034】

本実施形態において、多孔質中空系膜の製造方法は、湿式相分離法であり、以下のとおり例示される。

ポリスルホン系高分子、親水性高分子、溶媒、非溶媒を混合溶解し、脱泡したものを製膜原液とし、芯液とともに二重管ノズル(紡口)の環状部、中心部から同時に吐出し、空走部を経て凝固浴中に導いて中空系を形成する。得られた中空系を、水洗後巻取り、中空

10

20

30

40

50

部内の液抜き、熱処理、乾燥させる。

【0035】

製膜原液に使用される溶媒は、ポリスルホン系高分子と親水性高分子の良溶媒であり、かつ、ポリスルホン系高分子と親水性高分子が相溶する溶媒であれば、広く使用することができるが、例えば、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMAc)、ジメチルスルホキシド、
カプロラクタム等が挙げられ、NMP、DMF、DMAc等のアミド系溶媒が好ましく、NMPがより好ましい。

【0036】

製膜原液には非溶媒を添加するのが好ましい。製膜原液に使用される非溶媒としては、
例えば、グリセリン、水、ジオール化合物等が挙げられ、ジオール化合物が好ましい。

10

ジオール化合物とは、分子の両末端に水酸基を有する化合物であり、ジオール化合物としては、下記式3で表され、繰り返し単位nが1以上のエチレングリコール構造を有する化合物が好ましい。

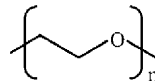
ジオール化合物としては、例えば、ジエチレングリコール(DEG)、トリエチレングリコール(TriEG)、テトラエチレングリコール(TetraEG)、ポリエチレングリコール等が挙げられ、DEG、TriEG、TetraEGが好ましく、TriEGがより好ましい。

【0037】

式3：

20

【化3】



【0038】

詳細な機構は不明であるが、製膜原液に非溶媒を添加することで凝固液中での非溶媒の拡散速度を抑制させることにより、凝固を制御し、多孔質中空糸膜として好ましい構造制御をしやすい、所望の構造形成に好適である。

【0039】

製膜原液中、溶媒と非溶媒を同量程度混和することが好ましいが、製膜原液中の溶媒/非溶媒の質量比は、35/65~65/35が好ましい。非溶媒の量が質量比として65/35以下であると、凝固が適度な速さで進行するため、過度に大きな孔径が生じにくく、タンパク質溶液の処理用途として好ましい膜構造を有する多孔質中空糸膜を得やすい。非溶媒の量が質量比として35/65以上であることで、凝固の進行が速すぎないため、過度に小さな孔径が生じにくく、また、構造欠陥となるマクロポイドも生じにくいいため、好ましい。

30

【0040】

製膜原液中のポリスルホン系高分子の濃度は15~35質量%が好ましく、20~30質量%がより好ましい。

製膜原液中のポリスルホン系高分子の濃度を15質量%以上とすることにより、適当な膜強度とすることができると共に、空孔率が高くなり過ぎず、十分なウイルス除去性能を發揮することができる。製膜原液中のポリスルホン系高分子の濃度を35質量%以下とすることにより、空孔率が低くなり過ぎず、透過性能を維持できるだけでなく、膜のウイルス捕捉容量が高く保てるため、好ましい。

40

【0041】

製膜原液中の親水性高分子の濃度は5~12質量%が好ましい。

製膜原液中の親水性高分子の濃度を5質量%以上とすることにより、得られる膜が十分に親水性化される。タンパク質溶液の濾過に使用する場合でも、タンパク質が膜に吸着しにくく、Flux低下が起こり難い観点で、好ましい。製膜原液中の親水性高分子の濃度を12質量%以下とすることにより、得られる膜において孔表面上の親水性高分子の厚みが厚過ぎず、過度に孔径が小さくならないので好ましい。また、乾燥後に中空糸同士が固

50

着する糸付きを防止する観点でも好ましい。

【0042】

製膜原液は、ポリスルホン系高分子、親水性高分子、溶媒、非溶媒を一定温度で、攪拌しながら溶解することで得られる。この時の温度は、常温より高い、30～80 が好ましい。3級以下の窒素を含有する化合物（NMP、ピニルピロリドン等）は空気中で酸化され、加温するとさらに酸化が進行しやすくなるため、製膜原液の調製は不活性気体雰囲気下で行うことが好ましい。不活性気体としては、窒素、アルゴン等が挙げられ、生産コストの観点から窒素が好ましい。

【0043】

製膜原液中に気泡が存在すると、大きな気泡は紡糸中の糸切れの原因となり、小さな気泡は製膜後にマクロポイドを形成し、膜の構造欠陥の原因となるため、脱泡することが好ましい。

10

脱泡工程は以下のように行うことができる。

完全に溶解された製膜原液が入ったタンク内を50 に加温し、2kPaまで減圧し、1時間以上静置する。この操作を7回以上繰り返すことが好ましい。脱泡するときの圧力は溶媒の沸点より高くすることが好ましい。脱泡効率をあげるため、脱泡中に製膜原液を攪拌してもよい。

【0044】

製膜原液は、紡口から吐出される前までに、異物を除去することが好ましい。大きな異物は紡糸中の糸切れの原因となり、小さな異物は膜の構造欠陥の原因となる。異物の少ない原料を用いることにより、異物の混入リスクは低減できる。

20

製膜原液タンクのパッキン等からの異物の混入を除去するために、製膜原液が紡口から吐出される前に、フィルターを設置してもよく、孔径違いのフィルターを設置してもよく、孔径違いのフィルターを多段で設置してもよい。具体的には、製膜原液タンクに近い方から、順に孔径30μmのメッシュフィルター、孔径10μmのメッシュフィルターを設置してもよい。

【0045】

製膜時に使用される芯液として、製膜原液、凝固液に使用される成分と同じ成分を使用することが好ましい。製膜原液の溶媒/非溶媒として、例えば、NMP/Trig、凝固液の溶媒/非溶媒としてNMP/Trig・水を使用したならば、芯液はNMP・Trig・水から構成されることが好ましい。

30

芯液中の溶媒量が多くなると、凝固の進行を遅らせ、膜構造形成をゆっくりと進行させる効果があり、非溶媒量が多くなると、増粘効果により、溶液の拡散を遅らし、凝固の進行を遅らせ、膜構造形成をゆっくりと進行させる効果があり、水が多くなると、凝固の進行を早める効果がある。

凝固の進行を早すぎず、遅すぎず、適切に進行させ、膜構造を制御し、濾過膜として好ましい膜構造の多孔質中空系膜を得るためには、芯液中の有機成分である溶媒および非溶媒をほぼ同量で用いることが好ましく、芯液中の有機成分である溶媒/非溶媒の比率を重量比で35/65～65/35とし、有機成分/水の比率を質量比で70/30～100/0とすることが好ましい。

40

【0046】

紡口温度は、凝固の進行を適度に進め、過度に孔径が大きくなるのを防止する観点で40以上が好ましく、凝固の進行が早くなりすぎて、過度に孔径が小さくなりすぎるのを防止する観点で60以下が好ましい。

【0047】

製膜原液は紡口から吐出された後、空走部を経て、凝固浴に導入される。空走部の滞留時間は凝固浴導入までに十分に凝固させ、孔径が過度に小さくなるのを防ぐ観点で0.01秒以上が好ましく、凝固浴導入までに凝固を過度に進行させず、凝固浴での精密な膜構造制御を可能にする観点で0.75秒以下が好ましく、0.05～0.4秒がより好ましい。

50

【 0 0 4 8 】

ドラフト比は、紡糸工程での中空系膜への延伸を制御するために、1.1 ~ 6 が好ましく、1.1 ~ 4 がより好ましい。ドラフト比は引取り速度と紡口からの製膜原液吐出線速度との比を意味する。

ドラフト比が高いとは、紡口から吐出されてからの延伸比が高いことを意味する。

湿式相分離法で中空系膜が製膜される時、製膜原液が空走部を経て、凝固浴を出たときに、大方の膜構造が決定される。膜内部は、高分子鎖が絡み合うことにより形成される実部と高分子が存在しない空孔部となっている虚部から構成される。詳細な機構は不明であるが、凝固が完了する前に中空系膜が過度に延伸されると、言い換えると、高分子鎖が絡み合う前に過度に延伸されると、高分子鎖の絡み合いが引き裂かれ、空孔部が連結されることにより、過度に大きな孔が形成されたり、空孔部が分割されることにより、過度に小さな孔が形成される。過度に大きな孔はウイルス漏れの原因となり、過度に小さな孔は目詰まりの原因となる。わずかな構造欠陥でも、濾過膜においては、致命的となるため、ドラフト比は極力小さくすることが好ましい。

10

【 0 0 4 9 】

製膜原液はフィルター、紡口を通り、空走部で適度に凝固された後、凝固液に導入される。凝固液を入れただけの一般的な凝固浴中に、凝固が完了されていない膜が導入されると、浴抵抗や凝固浴中のロールに接触することによる摩擦抵抗により、膜に延伸力が働く。本実施形態においては、詳細な機構は不明であるが、凝固液を紡糸方向と平行に流すことにより、凝固が完了されていない膜に極力延伸をかけないようにすることにより、緻密層における過度に小さな孔と過度に大きな孔の形成を抑制することができる。また、凝固液を紡糸方向と平行に流すことにより、中空系外表面側界面での液交換が緩やかに行われることにより、一般的な凝固浴を用いた時に比べ、凝固が緩やかに進行するため、緻密層が厚くなると考えられる。また、一般的に凝固が緩やかに進行すれば、孔径分布が広がるため、凝固を緩やかに進行させることは緻密層中に大きな孔を存在させることにつながる。

20

製膜時に使用される凝固液として、製膜原液、芯液に使用される成分と同じ成分を使用することが好ましい。

有機成分は凝固を遅らせる効果があり、水は凝固を早める効果があるため、凝固液組成は、有機成分の溶媒 / 非溶媒比は質量比で 35 / 65 ~ 65 / 35 で、有機成分 / 水の質量比は 90 / 10 ~ 50 / 50 が好ましく、60 / 40 ~ 40 / 60 がより好ましい。

30

凝固液の流速は、中空系に対して過度に延伸させない速度に設定すればよいが、紡糸の線速度に対して凝固液の線速度の比は膜が延伸されて構造欠陥が生じるのを防止する観点で 0.7 ~ 1.3 であることが好ましい。

凝固浴温度は、孔径制御の観点で、30 ~ 60 が好ましい。

【 0 0 5 0 】

紡糸速度は低く設定することが好ましい。紡糸速度を遅くすることにより、中空系外表面と凝固液の界面に形成される境膜が厚くなり、この界面での液交換を緩やかに行わせることができる。紡糸速度を遅く設定することは、緻密層を厚くすることにつながる。紡糸速度の好ましい下限は、生産効率を確保する観点で設定される。具体的には 4 ~ 10 m / min が好ましい。

40

【 0 0 5 1 】

凝固浴から引き上げられた中空系膜は、温水で洗浄される。

水洗工程では、溶媒と膜に固定化されていない親水性高分子を確実に除去することが好ましい。中空系膜が溶媒を含んだまま乾燥されると、乾燥中に膜内で溶媒が濃縮され、ポリスルホン系高分子が溶解または膨潤することにより、膜構造を変化させる可能性がある。膜に固定化されていない親水性高分子が残存すると、孔を閉塞させ、膜の透過性を低下させる可能性がある。

除去すべき溶媒・非溶媒、膜に固定化されていない親水性高分子の拡散速度を高め、水洗効率を上げるため、温水の温度は 50 以上が好ましい。水洗工程は、ネルソンローラ

50

を使用することが好ましい。

十分に水洗を行うため、中空系膜の水洗浴中の滞留時間は80～300秒が好ましい。不要成分の除去を目的とした水洗工程は長いほど好ましいが、生産効率の点から、300秒以下とすることが適当である。

【0052】

水洗浴から引き上げられた中空系膜は、巻取り機でカセに巻き取られる。この時、中空系膜を空気中で巻き取ると、膜は徐々に乾燥していき、わずかであるが、膜は収縮する。そして、巻取り初期と後期の膜の収縮度が異なり、膜構造が異なることとなり、生産工程において得られる中空系膜の不均一性の原因となる。均一な膜とするために、中空系膜は水中で巻き取られることが好ましい。

10

【0053】

カセに巻き取られた中空系膜は、両端部を切断し、束にし、弛まないように支持体に把持される。そして、把持された中空系膜は、熱水中に浸漬、洗浄される。

カセに巻き取られた状態の中空系膜の中空部には、ナノメートルからマイクロメートルサイズのポリスルホン系高分子の微粒子が浮遊している白濁液が残存している。白濁液を除去せず、中空系膜を乾燥させると、ポリスルホン系高分子の微粒子が中空系膜の孔を塞ぎ、膜性能が低下することがあるため、中空部内の白濁液を除去することが好ましい。

熱水処理工程では、中空系膜の内表面側からも洗浄されるため、水洗工程で除去しきれなかった、膜に固定されなかった親水性高分子等が効率的に除去される。熱水の温度は50～100が好ましい。熱水の温度を50以上にするのは、洗浄効率を高くできる

20

点で、好ましい。洗浄時間は30～120分が好ましい。熱水は洗浄中に数回、交換することが好ましい。

【0054】

本実施形態において、巻き取られた中空系膜は高圧熱水処理をすることが好ましい。具体的には、中空系膜を完全に水に浸漬させた状態で、高圧蒸気滅菌機に入れ、120以上で2～6時間保持するのが好ましい。詳細な機構は不明であるが、この高圧熱水処理により、中空系膜中に微残存する溶媒・非溶媒、膜に固着していない親水性高分子が完全に除去されるだけでなく、ポリスルホン系高分子と親水高分子の存在状態が最適され、濾過膜として好ましい構造が最適化されると考えられる。処理時間は、生産効率の点より、6

30

【0055】

本実施形態の多孔質中空系膜は、風乾、減圧乾燥、熱風乾燥等により乾燥することにより得られる。特に限定されないが、乾燥中に膜が収縮しないように、中空系膜の両端が固定された状態で、乾燥されることが好ましい。

【実施例】

【0056】

以下、実施例により本実施形態を詳細に説明するが、本発明は、以下の実施例に限定されるものではない。実施例において示される測定方法は以下のとおりである。

【0057】

40

(1) 内径および膜厚の測定

多孔質中空系膜の内径は、膜の垂直断面を实体顕微鏡で撮影することにより求めた。

内径と同様に外径を求め、(外径 - 内径) / 2により膜厚を求めた。

膜面積は、内径と中空系膜の有効長より算出した。

【0058】

(2) 純水の透過速度の測定

多孔質中空系膜の本数が4本、有効長が8cmになるように組み立てられたフィルターを1.0barの定圧デッドエンド濾過による25の純水の濾過量を測定し、濾過時間から透水量を測定して、有効膜面積から純水の透過速度を算出した。

【0059】

50

(3) 免疫グロブリンの濾過試験

多孔質中空系膜の本数が4本、有効長が8cmになるように組み立てられたフィルターを122で60分高圧滅菌処理をした。田辺三菱製薬社より市販されている献血ヴェノグロブリンIH5%静注(2.5g/50mL)を用いて、溶液の免疫グロブリン濃度が1.5質量%、塩化ナトリウム濃度が0.1M、pHが4.5になるように溶液を調製した。調製した溶液をデッドエンドで、2.0barの一定圧力で60分間濾過を行った。

この時、10分間隔で濾液を回収し、50分から60分の濾液回収量と0分から10分の濾液回収量の比を F_{60}/F_{10} とした。

【0060】

(4) ブタパルボウイルスクリアランスの測定

(3) 免疫グロブリンの濾過試験において調製した溶液に0.5体積%のPPV溶液をspikeした溶液を濾過溶液とした。(3) 免疫グロブリンの濾過試験と同様の濾過試験を行った。

濾液のTiter(TCID₅₀値)をウイルスアッセイにて測定した。PPVのウイルスクリアランスは $LRV = \log(TCID_{50}) / mL(\text{濾過溶液}) - \log(TCID_{50}) / mL(\text{濾液})$ により算出した。

【0061】

(5) 緻密層の厚み

中空系断面を走査型電子顕微鏡(SEM)により、加速電圧を1kV、撮影倍率を50,000倍に設定し、中空系断面の任意の部位において膜厚方向に対して水平に視野を設定して撮影した。設定した一視野での撮影後、膜厚方向に対して水平に撮影視野を移動し、次の視野を撮影した。この撮影操作を繰り返し、隙間なく膜断面の写真を撮影し、得られた写真を結合することで一枚の膜断面写真を得た。この断面写真において、(膜の円周方向に2μm)×(外表面から内表面側に向かって1μm)の範囲における平均孔径を算出した。

平均孔径は、画像解析を用いた方法で算出した。Media Cybernetics社製Image-plusを用いて、明度を基準に空孔部と実部を識別した。識別できなかった部分やノイズをフリーハンドツールで補正し、空孔部の輪郭となるエッジ部分や、空孔部の奥に観察される多孔構造は空孔部として識別した。二値化処理の後、空孔/1個の面積値を真円と仮定し、空孔の直径を有効数字2ケタで算出した。全ての孔毎に実施し、1μm×2μmの範囲毎に平均孔径を算出した。視野の端部で途切れた空孔部についてもカウントすることとした。

平均孔径が50nm以下の視野を緻密層とし、緻密層の厚みは、「平均孔径50nm以下を示した画像の数×1μm」とした。

【0062】

(6) 緻密層における孔径が50nm超の孔の割合および孔径が10nm以下の孔の割合

緻密層における孔径が50nm超の孔の割合は、緻密層の一視野における、孔径50nm超の孔の数と全孔数の比により、下記式(1)に基づいた各視野の平均値として算出した。

$$\text{緻密層の一視野における50nm超の孔の総数} / \text{同視野における孔の総数} \times 100 \quad (1)$$

緻密層における孔径が10nm以下の孔の割合は、緻密層の一視野における、孔径10nm以下の孔の数と全孔数の比により、下記式(2)に基づいた各視野の平均値として算出した。

$$\text{緻密層の一視野における10nm以下の孔の総数} / \text{同視野における孔の総数} \times 100 \quad (2)$$

【0063】

(実施例1)

ポリエーテルスルホン(PES)26質量部(BASF社製Ultrason(商品名)E6020P)、ビニルピロリドンと酢酸ビニルの共重合体(BASF社製Luviss

10

20

30

40

50

k o l (登録商標) V A 6 4、以下、「V A 6 4」と記載する) 1 0 質量部、N M P (キシダ化学社製) 3 2 質量部、T r i E G (関東化学社製) 3 2 質量部を 5 0 で混合した後、減圧脱泡を 7 回繰り返した溶液を製膜原液とした。

二重管ノズルの環状部から製膜原液を吐出し、中心部から N M P 4 2 . 8 質量部、T r i E G 5 2 . 2 質量部、水 5 質量部の混合液を芯液として吐出した。この時、二重管ノズルから吐出される製膜原液と芯液の温度が 5 0 になるように温調した。吐出された製膜原液と芯液は、空走部を経て、2 0 、N M P 3 8 . 3 質量部、T r i E G 4 6 . 7 質量部、水 1 5 質量部からなる凝固液が 3 9 0 m L / m i n の流速で流れる、直径 1 . 0 c m のチューブ内を 2 m 走行させた。凝固浴から引き出された中空糸膜は、5 5 に設定された水洗槽をネルソンロール走行させた後、水中で巻き取った。紡糸速度は 5 m / m i n とし、ドラフト比は 2 とした。

10

巻き取られた中空糸膜は両端を切断し、束にし、弛まないように支持体に把持させ、8 0 の熱水に浸漬させ、6 0 分間洗浄した。洗浄された中空糸膜は 1 2 8 、3 時間の条件で、高圧熱水処理された後、真空乾燥して多孔質中空糸膜を得た。

【 0 0 6 4 】

(実施例 2)

製膜原液組成を P E S 2 4 質量部、V A 6 4 1 2 質量部、N M P 3 0 . 4 質量部、T r i E G 3 3 . 6 質量部、芯液組成を N M P 5 2 . 8 質量部、T r i E G 4 2 . 2 質量部、水 5 質量部、凝固液温度を 3 0 、凝固液組成を N M P 3 8 . 9 質量部、T r i E G 3 1 . 1 質量部、水 3 0 質量部に変更した以外は実施例 1 と同様に多孔質中空糸膜を得た。

20

【 0 0 6 5 】

(実施例 3)

凝固液組成を N M P 4 0 . 5 質量部、T r i E G 4 9 . 5 質量部、水 1 0 質量部に変更した以外は実施例 1 と同様に多孔質中空糸膜を得た。

【 0 0 6 6 】

(実施例 4)

凝固液組成を N M P 4 1 . 7 質量部、T r i E G 3 3 . 3 質量部、水 2 5 質量部、凝固液温度を 3 5 、ドラフト比を 1 . 5 に変更した以外は実施例 2 と同様に多孔質中空糸膜を得た。

【 0 0 6 7 】

(実施例 5)

凝固液温度を 2 0 に変更した以外は、実施例 2 と同様に多孔質中空糸膜を得た。

30

【 0 0 6 8 】

実施例 1 ~ 5 で得られた多孔質中空糸膜について、(1) ~ (6) について測定した結果を表 1 に示す。

実施例 1 ~ 5 で得られた多孔質中空糸膜はいずれも、溶液中に含まれるウイルス等の除去に十分な性能を発揮し、タンパク質溶液濾過中の経時的な F l u x 低下を抑制し、有用成分の透過性に優れた性能であった。

【 0 0 6 9 】

(比較例 1)

凝固液組成を N M P 4 0 . 5 質量部、T r i E G 4 9 . 5 質量部、水 1 0 質量部とし、凝固液が流れていない凝固浴を用いた以外は、実施例 1 と同様に中空糸膜を得た。

40

凝固液が流れていない凝固浴を用いることにより、緻密層が薄くなり、タンパク質溶液濾過中の経時的な F l u x 低下を抑制できなかった。また、ウイルス除去性能も低下した。

【 0 0 7 0 】

(比較例 2)

紡糸速度を 2 0 m / m i n、ドラフト比を 1 0 に変更した以外は実施例 1 と同様に中空糸膜を得た。

紡糸速度を上げ、ドラフト比を大きくしたことにより、緻密層が薄くなり、タンパク質

50

溶液濾過中の経時的な F l u x 低下を抑制できなかった。また、ウイルス除去性能も低下した。

【 0 0 7 1 】

(比較例 3)

凝固液組成を水 1 0 0 質量部、凝固液温度を 4 5 とし、凝固液が流れていない凝固浴を用いた以外は、実施例 1 と同様に中空糸膜を得た。

凝固液組成を水 1 0 0 質量部にすることにより、緻密層が薄くなり、目詰まりが激しくなり、6 0 分間タンパク質を濾過することができなかった。

【 0 0 7 2 】

(比較例 4)

凝固液組成を N M P 3 0 質量部、T r i E G 6 0 質量部、水 1 0 質量部とし、凝固液温度を 1 5 、ドラフト比を 1 . 5 に変更した以外は、実施例 1 と同様に中空糸膜を得た。

緻密層が厚くなりすぎたため、優れたタンパク質の透過性を実現しなかった。

【 0 0 7 3 】

【表 1】

	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4
緻密層の厚み(μm)	21	10	28	13	13	4	6	1	33
内径(μm)	198	200	201	200	199	199	198	196	205
膜厚(μm)	58	60	61	59	61	59	56	55	62
緻密層における孔径が 50nm超の孔の割合(%)	32	29	36	35	26	26	27	22	41
緻密層における孔径が 10nm以下の孔の割合(%)	12	14	10	10	19	18	26	33	9
LRV	5	4	5	4	5	3	3	-	3.5
F_{60}/F_{10}	0.81	0.75	0.83	0.65	0.69	0.55	0.58	-	0.84
純水の透過速度 ($L/(hr \cdot m^2 \cdot bar)$)	75	83	50	175	35	186	94	310	28

10

20

30

40


【0074】

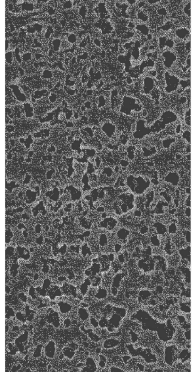
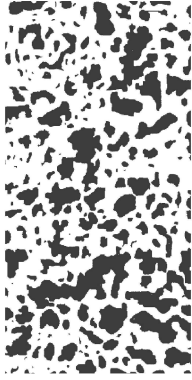
本出願は、2015年1月16日出願の日本特許出願(特願2015-7073号)に基づくものであり、その内容はここに参照として取り込まれる。

【産業上の利用可能性】

【0075】

本発明の多孔質中空糸膜は、タンパク質溶液の濾過において、ウイルス除去やタンパク質の透過性に優れる点で、産業上の利用可能性を有する。

【 1】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I			
<i>B 0 1 D</i>	<i>69/12</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>B 0 1 D</i>	<i>69/12</i>	
<i>B 0 1 D</i>	<i>71/44</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>B 0 1 D</i>	<i>71/44</i>	
<i>B 0 1 D</i>	<i>71/38</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>B 0 1 D</i>	<i>71/38</i>	
<i>A 6 1 M</i>	<i>1/18</i>	<i>(2006.01)</i>	<i>A 6 1 M</i>	<i>1/18</i>	<i>5 0 0</i>

(72)発明者 小室 雅廉
東京都千代田区神田神保町一丁目105番地

審査官 宮部 裕一

(56)参考文献 国際公開第2013/012024(WO,A1)
国際公開第2014/077095(WO,A1)
国際公開第2002/087735(WO,A1)
特開平01-094902(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

<i>B 0 1 D</i>	<i>7 1 / 6 8</i>
<i>A 6 1 M</i>	<i>1 / 1 8</i>
<i>B 0 1 D</i>	<i>6 1 / 1 4</i>
<i>B 0 1 D</i>	<i>6 9 / 0 0</i>
<i>B 0 1 D</i>	<i>6 9 / 0 2</i>
<i>B 0 1 D</i>	<i>6 9 / 0 8</i>
<i>B 0 1 D</i>	<i>6 9 / 1 2</i>
<i>B 0 1 D</i>	<i>7 1 / 3 8</i>
<i>B 0 1 D</i>	<i>7 1 / 4 4</i>