

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-269027
(P2009-269027A)

(43) 公開日 平成21年11月19日(2009.11.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
BO1D 61/58 (2006.01)	BO1D 61/58	4D006
BO1D 69/12 (2006.01)	BO1D 69/12	

審査請求 有 請求項の数 30 O L 外国語出願 (全 15 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2009-113594 (P2009-113594)</p> <p>(22) 出願日 平成21年5月8日 (2009.5.8)</p> <p>(31) 優先権主張番号 61/127, 156</p> <p>(32) 優先日 平成20年5月9日 (2008.5.9)</p> <p>(33) 優先権主張国 米国 (US)</p>	<p>(71) 出願人 390019585 ミリポア・コーポレイション MILLIPORE CORPORATION アメリカ合衆国01821マサチューセツ州ビレリカ、コンコード・ロード290</p> <p>(74) 代理人 110000523 アクシス国際特許業務法人</p> <p>(72) 発明者 サル・ギグリア アメリカ合衆国マサチューセツ州ビレリカ、コンコード・ロード290、シー／オー・ミリポア・コーポレイション</p>
--	---

最終頁に続く

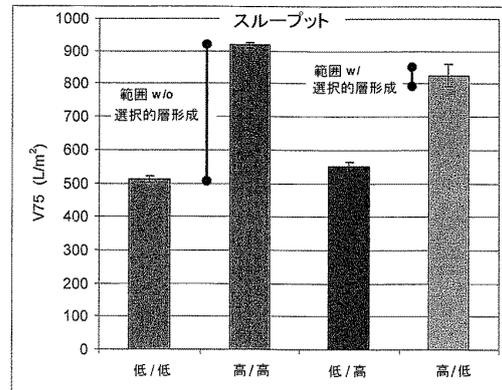
(54) 【発明の名称】 多層フィルタの性能変動を低減させる方法

(57) 【要約】

【課題】低減された性能変動を有する多層膜装置及びこのような装置の性能変動を低減する方法。変動は、類似の孔サイズを有する2以上の膜を組み合わせ、その性能等級に基づき上流膜を慎重に選択し、装置全体の性能を制御するように低減される。選択的層形成はランダム層形成と比較して装置の容量範囲を低減し、平均容量は装置群全体の平均値よりも大きい。流動性の範囲も低減されることができ、平均値は装置群全体の平均値に近い。LRV範囲も低減されることができ、平均LRVは装置群全体の平均値に近いか又はその平均値よりも高い。

【解決手段】入口及び前記入口から間隔をあけて設けられている出口を有するハウジングと、少なくとも1つの上流膜及び少なくとも1つの下流膜を含む複数の膜とを備える濾過装置を、各前記膜はほぼ同じ等級を有し、前記上流膜は第一の所定性能特徴を有し、この特徴は前記濾過装置が前記下流膜の性能特徴にかかわらず第二の所定性能特徴を有するように選択する。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

入口及び前記入口から間隔をあけて設けられている出口を有するハウジングと、少なくとも1つの上流膜及び少なくとも1つの下流膜を含む複数の膜とを備える濾過装置において、各前記膜はほぼ同じ等級を有し、前記上流膜は第一の所定性能特徴を有し、この特徴は前記濾過装置が前記下流膜の性能特徴にかかわらず第二の所定性能特徴を有するように選択された濾過装置。

【請求項 2】

前記性能特徴は容量である、請求項 1 に記載の濾過装置。

【請求項 3】

前記性能特徴は透過性である、請求項 1 に記載の濾過装置。

10

【請求項 4】

前記性能特徴は保持率である、請求項 1 に記載の濾過装置。

【請求項 5】

上流膜及び下流膜を含む多層濾過装置における性能変動を低減する方法であって、

a．前記装置に対して目標性能特徴値を選択し；

b．複数の異なる膜バッチの前記目標性能特徴として同じ性能特徴の値を決め；

c．前記上流膜として第一性能特徴値又は値の範囲を有する前記複数の異なる膜バッチから膜を選択し；

d．前記下流膜として第二性能特徴値又は値の範囲を有する前記複数の異なる膜バッチから膜を選択することを備える方法において、前記第一性能特徴値又は値の範囲は前記第二性能特徴値又は値の範囲よりも高く、前記目標性能特徴値が得られるように選択される方法。

20

【請求項 6】

前記性能特徴は容量である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記性能特徴は保持率である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

前記性能特徴は透過性である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 9】

前記第一性能特徴は前記複数の膜バッチにおけるすべての膜の最高性能特徴である、請求項 5 に記載の方法。

30

【請求項 10】

前記第二性能特徴は前記複数の膜バッチにおけるすべての膜の最低性能特徴である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記第一性能特徴は前記複数の膜バッチにおけるすべての膜の二番目に高い性能特徴である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 12】

前記第二性能特徴は前記複数の膜バッチにおけるすべての膜の二番目に低い性能特徴である、請求項 11 に記載の方法。

40

【請求項 13】

少なくとも2つの膜層から形成された多層膜濾過装置であって、前記層は少なくとも1つの高い容量等級及び1つの低い容量等級を有し、前記装置は装置を形成するために使用された膜の容量等級の平均よりも大きい容量を有し、より高い容量の膜よりも小さな又は等しい容量を有する装置。

【請求項 14】

少なくとも2つの膜層から形成された多層膜濾過装置群であって、前記層は少なくとも1つの高い容量等級及び1つの低い容量等級を有し、前記装置は装置を形成するために使用された膜の容量等級の平均よりも大きい装置群の平均容量を有し、最高容量の膜よりも

50

小さな又は等しい容量を有する装置群。

【請求項 15】

入口及び前記入口から間隔をあけて設けられている出口を有するハウジングと、少なくとも1つの上流膜及び少なくとも1つの下流膜を含む複数の膜とを備える濾過装置において、各前記膜は膜群から選択され、前記膜群はその容量が分布を規定するような容量を有し、前記上流膜は前記分布のほぼ中央値で容量を有し、前記少なくとも1つの下流膜は前記分布のハイエンド及びローエンドのいずれかで容量を有する濾過装置。

【請求項 16】

前記膜群の前記容量分布はガウス分布である、請求項 15 に記載の濾過装置。

【請求項 17】

少なくとも3つの膜がある、請求項 15 に記載の装置。

【請求項 18】

前記上流膜と下流膜との間の膜は前記分布のハイエンド及びローエンドのいずれかで容量を有する、請求項 17 に記載の装置。

【請求項 19】

少なくとも4つの膜がある、請求項 15 に記載の装置。

【請求項 20】

入口及び前記入口から間隔をあけて設けられている出口を有するハウジングと、少なくとも1つの上流膜及び少なくとも1つの下流膜を含む複数の膜とを備える濾過装置において、各前記膜は膜群から選択され、前記膜群はその容量が分布を規定するような容量を有し、前記上流膜は前記分布のハイエンドで容量を有し、前記少なくとも1つの下流膜は前記分布のローエンドで容量を有する濾過装置。

【請求項 21】

前記膜群の前記容量分布はガウス分布である、請求項 20 に記載の濾過装置。

【請求項 22】

少なくとも3つの膜がある、請求項 20 に記載の装置。

【請求項 23】

少なくとも4つの膜がある、請求項 20 に記載の装置。

【請求項 24】

前記分布の前記ハイエンドは少なくとも前記分布の中央値と同じくらい高い、請求項 20 に記載の濾過装置。

【請求項 25】

前記分布の前記ローエンドは少なくとも前記分布の中央値と同じくらい低い、請求項 20 に記載の濾過装置。

【請求項 26】

入口及び前記入口から間隔をあけて設けられている出口を有するハウジングと、少なくとも1つの上流膜及び少なくとも1つの下流膜を含む複数の膜とを備える濾過装置において、各前記膜は膜群から選択され、前記膜群はその容量が分布を規定するような容量を有し、前記上流膜は前記分布の中央容量値よりも或る量高い容量を有し、前記少なくとも1つの下流膜は前記分布の中央容量値よりもほぼ前記或る量低い容量を有する濾過装置。

【請求項 27】

上流膜及び下流膜を含む多層濾過装置における性能変動を低減する方法であって、

a. 前記装置に対して目標性能特徴値を選択し；

b. 複数の異なる膜バッチの前記目標性能特徴として同じ性能特徴の値を決め；

c. 前記上流膜として第一性能特徴値又は値の範囲を有する前記複数の異なる膜バッチから膜を選択し；

d. 前記下流膜として第二性能特徴値又は値の範囲を有する前記複数の異なる膜バッチから膜を選択することを備える方法において、前記第一性能特徴値又は値の範囲は前記第二性能特徴値又は値の範囲よりも低く、前記目標性能特徴値が得られるように選択される方法。

10

20

30

40

50

【請求項 28】

前記性能特徴は容量である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記性能特徴は保持率である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 30】

前記性能特徴は透過性である、請求項 27 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2008年5月9日に提出された米国仮出願番号 61 / 127, 156 の優先権を主張し、この開示はここに言及により組み込まれる。 10

【背景技術】

【0002】

ウイルス汚染は組み換え体又はヒト血漿源から由来する生物薬剤の安全性に対して脅威をもたらしている。製造工程は内在性及び偶発性ウイルスを除去して製品の安全性を確実なものにしなければならない。この目的に対して、ウイルスを除去するフィルタが開発されてしている。商業上有効であり且つコスト効率を高めるために、このようなフィルタは効果的にウイルスを除去しなければならず、一方製品を最大限に回収し、信頼性があり、一貫性があり、検証可能でなければならない。

【0003】

液体の流れ、特に生物学及び製薬産業における工程の流れからウイルスを除去することがしばしば行なわれてきた。高いウイルス除去率、高い製品流動性、非常に高い蛋白質の通過率及び操作の簡素化はエンド・ユーザの目標であるが、従来技術はこれら目標のすべてを満足させる解決策をもたらしていない。高いウイルス除去率は常に必要とされているので、達成されないのは他の工程目標である。これらの他の目標を達成させることは生産効率を本質的に上昇させるので加工コストを下げるであろう。 20

【0004】

従来技術はウイルス除去用のいくつかの膜型及び濾過モードを提供している。1つのこのような製品は *Retro pore* (商標登録) 膜を備えている *Viresolve NF* フィルタであり、これは組み換え蛋白溶液又はヒト血漿源からレトロウイルスを除去するために使用される。米国特許番号 7108791B2 は *Viresolve NF* フィルタを使用するウイルス除去方法を開示し、この方法は生物薬剤の製造時に蛋白質からのウイルスの高流動性流体分離を行なうために適切であり、この方法はステップ (a) 流体入口及び濾過液出口を有するハウジングを備え且つ少なくとも2つの界面で接触している非対称膜を含む濾過装置を設けることを含み、この方法において (i) 非対称膜はそれぞれ本質的に親水性であり、(ii) 親水性膜の少なくとも2つはそれぞれ前記ウイルスの膜の通過を実質上選択的に防ぐことができ且つ前記蛋白質の膜の通過を実質上許可することができ、(iii) 非対称膜の少なくとも2つはそれぞれ漏れない側及び開放側を有し、(iv) 最も前方の非対称膜は、流体入口から前記ハウジングに導入された流体がその開放側から前記最前方非対称膜を通過し始めるように配向されている。また、前記非対称膜のそれぞれは、その組成及び気孔率がほぼ同じであることも開示され、ここにおいて前記非対称膜のそれぞれの気孔率はウイルス除去方法の実施を可能にするように決められて、6よりも大きいログ低減値 (LRV) 及び 98% よりも大きい蛋白質通過率を得る。 30 40

【0005】

装置間の性能の一貫性は、操作毎の濾過性能を推定し且つスケールを拡大する等して工程を工学的に設計するために、膜濾過装置のユーザにとって非常に重要である。ユーザは性能の一貫性がフィルタ選択において最も重要な要因の1つであるとしばしば言及する。バクテリア又はウイルス濾過の場合、ユーザにとって重要な性能基準は処理容量、流動性 (又は透過性) 及びバクテリア又はウイルスの保持率を含む。

【0006】

容量は生物薬剤製造におけるウイルス除去等の高値濾過工程において重要である。容量は時間の長さ、又は濾過率が保持された菌種又は汚れ等による目詰まりによって不経済なレベルまで減少する前に濾過されることが出来る流体の量のことである。高容量の濾過は、必要とされる処理時間及び濾過面積量を低減することによって工程の経済性を改善する。高い流動性は中程度及び大規模な製造作業において重要となり、これらの作業において工程設備は迅速に回転されて製品の次のバッチを生産するために必要とされる。これらの作業のすべてにおいて、バッチからバッチまでのフィルタ性能の繰り返し性が非常に重要である。

【0007】

性能変動は膜変動、ロット間の蛋白質の変動、作動パラメータにおける変動等の要因の数に依存していることがある。治療用蛋白質の製造業者はロット間の蛋白質変動を最小にする手段を講じている。膜の変動は製造ロット間の特性の違いによって決められることができる。製造ロット及びバッチという用語は、互いに置き換え可能であるが、製造業者によって決められる。ロットは浸水キャストリングにおける単一の高分子溶液の量からの生産高又は作業シフトからの生産高であることができる。平らなシート膜においてそれぞれの製造されたロールをロット又はサブ・ロットとすることは通常のことである。単一のロール又はロットはそのロール内の変動に基づいて再分割されてもよい。膜の性能に影響を与える多くの要因には、孔サイズ分布、膜の化学的性質、膜の厚さ、膜の気孔率その他が含まれる。膜製造工程は均一性及び一貫性を最大にするためにこれらの要因のすべてを制御するように設計される一方で、これらの変数のすべてに対する通常の製造条件内に或る分布が存在することは避けられない。この膜の変動は装置間の性能の一貫性に貢献する。選択的な層形成による装置における変動を低減させるために使用される方法はここに説明される。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

装置の変動を低減させることに加えて、膜装置の製造業者は装置群の装置特性を最適化及び/又は最大化させることを望んでいる。後述するように本実施例は、標準的な非選択的層形成によって製造された装置群と比較して、選択的層形成によって製造された装置群の平均容量（以下に述べる）を増加させる方法を提供する。

【0009】

装置の一貫性を制御可能であることは多層濾過装置にとって特に重要である。これらの装置に対して、膜の変動が重要であるばかりでなく、膜の変動は以下に述べるように層間の相互作用に影響を与える可能性がある。

【0010】

従って、低減された性能変動を有する多層膜装置、及び膜製造工程に本来備わっている変動にもかかわらず、このような装置の性能変動を低減させる方法を提供することは望ましいであろう。

【課題を解決するための手段】

【0011】

発明者等の発見の態様は、低減された性能変動を有する多層膜濾過装置を提供することである。この変動は、類似の孔サイズを有する2以上の膜を組み合わせ且つその性能等級に基づいて上流膜を注意深く選択して装置全体の性能を制御するように低減される。

【0012】

上流又は最上膜層は、供給された流れの流体が最初に接触且つ通過する膜層である。逆に、底層は流体が接触且つ通過する最後の層である。

【0013】

膜は必ずしも積層される必要がない。これらの膜は装置内で分離され又は別々の装置内に設けられてもよい。膜/装置の形式は平らなシートに限定されず、ひだ状、螺旋状又は中空状繊維を含むいかなる形式であってもよく、通常の（又は行き止まり状の）流動及び

10

20

30

40

50

接線流動方法のいずれかにおいて作動される装置に適用されてもよい。

【0014】

実施例において、本発明による選択的層形成はランダム又は非選択的層形成と比較して装置の容量範囲を低減する。範囲は装置群の特性の高い値と低い値との差として定義される。

【0015】

実施例において、装置群の平均容量は装置群を製造するために使用された個々の膜ロットの装置群全体の平均値よりも大きい。

【0016】

実施例において、異なる容量の層から生産された多層装置の容量は個々の層の算術平均よりも高い。

10

【0017】

実施例において、流動性（又は透過性）の範囲が低減され、平均値は装置群全体の平均値に近い。

【0018】

実施例において、LRVの範囲は低減され、平均LRVは装置群全体の平均値に近い又はそれよりも高い。

【0019】

実施例において、容量特性変動を有する複数の膜ロット又は単一のロットから製造された多層フィルタ装置群の濾過容量は最大化される。

20

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】図1は、最上（上流）及び底（下流）位置に対する異なる位置で組み合わされた高い容量及び低い容量の膜を含む2層膜装置の処理能力を示す棒グラフである。

【図1a】図1aは、最上（上流）、中間及び底（下流）位置に対する異なる位置で組み合わされた高い容量、中間容量及び低い容量の膜を含む3層装置の処理能力を示すグラフである。

【図2】図2は、膜の容量の仮定的な分布のグラフである。

【図3】図3は、或る実施例による最上層膜及び底層膜の選択を示す膜容量分布のグラフである。

30

【図4】図4は、或る実施例による最上層膜及び底層膜の別の選択を示す膜容量分布のグラフである。

【図5】図5は、緩衝透過性に対する層形成の効果を示すグラフである。

【図6】図6は、LRVに対する層形成の効果を示すグラフである。

【図7】図7は、或る実施例による最上層膜及び底層膜の選択を示す膜容量分布のグラフである。

【図8】図8は、仮定的な容量、透過性及びLRV分布及び相関性のグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0021】

膜製造工程は、材料及び工程条件が可能な限り一定とされているにもかかわらず、本来、結果として膜特性において或る変動が生じる。製造業者は膜ロットに関する一連のテストを通常行なって製造工程が確立された制限内で膜を生産したことを確実にする。その上、手順は、性能に基づいて、製造後の各バッチ又はロールの膜を分類又は「等級付け」するように実施されることができ、膜の製造業者は膜を等級付けするために様々な方法を使用する。例えば、微小孔性の膜の場合、複数種類の周知の泡立ち点テストは孔サイズ等級を求めるために使用されてもよい。ASTM F-838-05はb.ディミニユータを使用するLRV等級付けの方法を記載している。限外濾過膜は、例えばG. Tkacik及びS. Michaels著、「限外濾過膜及び装置のための拒絶プロファイル・テスト」、Bio/Technology 9、941（1991）に記載されているように水溶性多糖類でテストすることによって等級付けされる。

40

50

【 0 0 2 2 】

生物治療薬製造におけるウイルス除去用多層装置に組み込まれる膜ロットは、通常の流量ログ低減値 (LRV) / 容量テストによってテストされてもよく、このテストはウシ血清アルブミン (BSA) 又はヒト IgG 等の蛋白質溶液における $\times - 174$ 等のバクテリオファージで膜を調べる。70 ~ 75 % の流量低減等の所定の終点でのウイルス保持 (LRV) 及び容量 (濾過された量) は測定され、相対的性能値が得られる。通常、水又はその他の適切な流体は膜の透過性を測定するために使用される。

【 0 0 2 3 】

そして、与えられたバッチからの膜は得られた結果に基づいて性能が等級付けされる。すべての膜は透過性、保持率及び容量の単一基準で認定される。即ち、すべての認定された膜は形式、機能及び性能 (孔サイズ等級を含む) に関するすべての仕様に合う単一の製品と考えられる。いかなる製品も、仕様において許容値がある。許容値の厳密さにもかかわらず、仕様許容範囲内に或る有限の性能変動が不可避免的に存在する。

10

【 0 0 2 4 】

積層されたフィルタの場合、流れに対する抵抗は付加的であることが知られていて、積層の流動性は積層を形成するために使用されたフィルタのほぼ平均値である。また、保持率はLRVによって測定されるが、実質上、付加的であるので、積層のLRVは個々の層のLRVのほぼ合計である。しかしながら、本発明者等は意外なことを見出した。即ち、層のそれぞれにおいて同様に等級付けられた膜を含む多層装置で、特に性能が容量で表される場合、装置の性能に対する各層の寄与はこのような予測可能な応答に必ずしも従わないということである。

20

【 0 0 2 5 】

本発明者等は、層のそれぞれにおいて同様に等級付けられた膜を含む多層装置を提供することによって、装置内の各層が性能に寄与することを見出した。しかしながら、特に性能が容量によって決められる場合、装置の性能に対する各層の貢献度は等しくない。ここで使用されているように、用語「容量」は実際の終点に到達する前に膜によって加工されることができる流体の量である。一定の圧力濾過の場合、例えば、終点は、膜の汚染のため流動性が所定の最低値まで減衰した状態として定義される。

【 0 0 2 6 】

本発明者等は、同様に等級付けられた膜を含む多層装置において、上流層は処理容量を制御することを見出した。さらに、発明者等は選択的な層形成が採用された場合、装置又は装置群の平均容量は個々の層の平均値よりも高いことを発見して驚いた。従って、装置群を形成するために使用されるロットの各膜の容量が一旦知られると、多層膜装置の上流膜は、単一の装置の最大容量又は製造される装置群の最大平均値を得るように、ここに述べる方法によって選択されることができる。また、装置群の容量値の範囲は装置を形成した膜の集合体の容量値範囲よりも小さい。また、保持率及び / 又は透過性等の付加的性能基準は性能を測定し且つ膜選択の基準となるために使用されることができる。

30

【 0 0 2 7 】

更なる利点は、選択的に層形成された装置の得られた流動性は層のほぼ平均値である一方で、値の範囲は使用された膜の値の範囲よりも小さいことである。選択的に層形成された装置の得られたLRVは、より小さな範囲で、使用された膜の平均値に類似している。

40

【 0 0 2 8 】

例として、容量に基づく層の順序付けの効果は通常の流量ウイルス濾過膜で実証されることができるが、本発明はこれに限定されない。図1は、Millipore CorporationによってVIRE SOLVE PRO (商標) の名称で製造されている非対称のポリエーテルスルホン膜の二層膜容量 (初期の汚染されていない膜の値から75 % の流量減衰として定義されている) は、底層膜の容量にかかわらず、主に上流層膜の容量によって制御されていることを示す。このように、「低」容量として指定されている膜ロールの場合、この膜の2つの層は約 $500 \text{ L} / \text{m}^2$ の処理能力を有していた。「高」容量として指定されている膜ロールの場合、この膜の2つの層は約 $900 \text{ L} / \text{m}^2$ の処理能

50

力を有していた。処理能力及び容量は同じ意味の用語である。「高」膜が、下流位置に設けられている「低」膜よりも上流に位置づけられた場合、これらの装置の容量は、「高」膜の2つの層を含む装置の容量にほぼ等しい。類似の結果は、「低」容量膜が、下流位置に設けられている「高」容量膜よりも上流に位置づけられているような膜の場合に明らかである。多層装置の容量は底層膜の比較的低い処理能力によって否定的に影響されなかった。「低/高」の組み合わせは、下流層の比較的高い容量にもかかわらず、再び多層装置の全体容量が主に上流層の機能である。従って、公知の異なる容量の2以上の膜が多層膜装置におけるアセンブリに使用可能である場合、最大容量で使用可能な膜が上流層として選択されることができる。選択的層形成法を説明すると、装置に形成されるために使用可能な膜ロットの容量特性は図2に示されている分布に実質上あらわされる。そして、膜容量分布の一部は、膜のランダムな層形成と比べて装置容量の範囲を低減し且つ容量を最大にし及び/又は装置間の容量変動を最小にするために最上層膜として選択される。

10

【0029】

この現象はViresolve NFP膜(マサチューセッツ州ビルリカのMillipore Corporation)を備える3層オブチスケール-25装置で実証された。Viresolve NFP(通常流量パルポウイルス)膜は組み換え型又はヒト血漿源からパルポウイルスを除去する。米国特許番号5017292はViresolve膜を生産するために使用された技術を開示している。これは多孔性膜基材と限外濾過分離特性を有する漏れのない側(より小さな直径の孔を有する表面)を備える複合PVDF膜を提供している。

20

【0030】

容量に対する効果を実証するために、平均容量範囲のNFP膜は選択され且つ高(H)、中(M)及び低(L)容量ロールとしてラベル付けされた。

【0031】

装置は様々な組み合わせ、例えば：HHH、LLL、MHH、MLL、LHH、LLL等で形成された。一番目、二番目及び三番目の文字は上流、中流及び下流層をそれぞれ以下のように示す。

_____	H	_____	M	_____	L
_____	H	_____	H	_____	H
_____	H	_____	H	_____	H

30

【0032】

これらのオブチスケールはx-174でスパイクされたBSAストリームを使用して容量に対してテストされた。図1Aは異なる層形成の組み合わせに対する相対的な容量値を示す。

【0033】

これらの結果によると、「中」容量膜(MMM)が「高」容量(HHH)又は「低」容量(LLL)膜の上の最上層として使用された場合、層状の組み合わせ(MHH又はMLL)を有する装置は中容量膜に近い容量を示した。言い換えると、相対的容量における変動は、最上層として「中」容量膜を選択的に設けた結果として低減された。この特定の例において、相対的容量における範囲は約1.0~約0.2に低減された。

40

【0034】

従って、公知の異なる容量の2以上の膜が多層膜装置におけるアセンブリに使用可能である場合、装置全体の目標容量に最も近い容量を有する膜は上流層として選択されることができる。このアプローチを使用して、膜容量分布の一部は最上層膜として選択されることができ、それにより膜のランダムな層形成と比較して装置容量の範囲を低減する。

【0035】

上流膜層の相対的な影響からみると、様々な層形成ストラテジーが可能である。本発明の選択された実施例は図2及び8に基づいて説明される。図2は、図5及び6に示されている膜に類似の膜をあらわすために計算された容量値のガウス分布である。図8は容量に対する透過性及び容量に対するLRVの相関データを示す。シミュレーションをより現実

50

的にするために、図8の点は設定されたランダム度と実際の線状相関から作成され図示された散乱プロットを得た。そして、これらの点は様々な層形成ストラテジーの効果計算するために使用された。

【0036】

これらのストラテジーを例証するために、2層膜装置は例示されるが、類似の結果は3以上の層を有する装置で得られることができることが理解されるべきである。この実施例において、容量分布の中間部（例えば、分布の中間点の±10～20%）は最上又は上流膜層のために指定され、分布の残りの部分は底層膜として使用される。これは図3においてグラフとして示されている。容量分布曲線の中間からの最上層膜及び容量分布曲線の左又は右側からの底層膜を利用することによって、装置容量の範囲はランダム層形成と比べて低減され、平均容量に対しては影響がない（表1）。

10

【0037】

図4は多層膜装置の別の実施例を示す。図4の実施例において、最上層膜は容量分布曲線の上半分からランダムに選択され、底層膜は容量分布曲線の底半分からランダムに選択される。図3の実施例のように容量範囲を半分に減らすことに加えて、図4の実施例もランダム層形成と比較して平均容量を増加させる。この実施例は上部容量分布（従って上部透過性分布及び下部保持率分布）と下部容量分布（従って下部透過性分布及び上部保持率分布のそれぞれ）とを組み合わせ且つより高い容量の膜はより高い透過性及びより低いウイルス保持率（しかしすべて製品仕様内）を有する傾向があるので、透過性及び保持率における変動はランダム層形成と比較して低減される（表1）。

20

【0038】

当業者は図3及び4の実施例を効果的に採用するために、容量分布はよく規定され且つ予測可能でなければならないことを認識している。実際の分布が最上層及び底層仕様を確立すると考えられた分布に合っていないと、最上層膜の数と底層膜の数とが等しくない。最上層容量範囲は許容可能な最上層膜において安全率を与えるように拡大されることができ、これは、これらのストラテジーの変動低減の利点を減少させる。

【0039】

保持率及び透過性における変動もフィルタ・ユーザにとって重要な性能要因である。容量は主に最上膜層によって制御される一方で、2層装置における両方の層は流動性及び保持率に貢献する。各層の抵抗（透過性の逆）は付加的である。

30

【0040】

装置の保持率はログ低減値（LRV）によってしばしば表される：

【数1】

$$LRV = -\log_{10} \left[\frac{C_p}{C_f} \right]$$

数式においてCは膜によって保持されるべき目標菌種の濃度である。LRVは2層に対して通常付加的である。図5及び6に示されるように、図1において使用される膜層の順序は2層の透過性又は2層のLRVに著しい影響を及ぼさない。

40

【0041】

好適な別の実施例において、保持率及び透過性の変動は容量の変動とともに最小化されることができる。この目的で、図2の容量分布が図8に示されているような容量に対する透過性及び保持率の相関とともに仮定されると（通常、膜容量は透過性と肯定的な相関関係があり且つ保持率と否定的な相関関係がある）、図7の膜層形成は採用されることができる。このように、最上層及び底層は容量分布曲線の反対端から順次、対にされて容量変動、透過性変動及び保持率変動を最小化する。詳しくは、7501/m²の容量を有する膜（「最上層1」）は4501/m²の該当する低容量を有する膜（「底層1」）と組み合わせられて7501/m²の容量等を達成する。

【0042】

50

様々な実施例から得られる性能変動は2層装置に対して計算され且つ表1において比較された。図7の実施例は実施例のすべての中で透過性及び保持率における最低標準偏差を可能にし、図3の実施例又はランダム層形成と比較して容量においてわずかではあるが標準偏差が高いことがわかる。また、図7の実施例は図3の実施例よりも高い平均容量を可能にする。注意すべきことは図3の実施例が結果として、ランダム層形成と比較してわずかに増加された透過性及び保持率変動を有することである。これが生じるのは、透過性及び保持率の極端な値を有する膜は互いに組み合わせられないからである。図3の実施例は最低容量標準偏差という利点を有する。

【0043】

【表1】

表1

層形成 ストラテジー	容量 平均値	容量 標準偏差	LRV 平均値	LRV 標準偏差	透過性 平均値	透過性 標準偏差
ランダム	600	70	7	0.85	20	1.4
図3	600	29	7	0.86	20	1.5
図4	656	41	7	0.65	20	1.0
図7	656	41	7	0.40	20	0.8

【0044】

前記利点に加えて、図7の実施例は図3及び4の実施例のように性能分布の先行知識を必要としない。膜は、膜が得られるこのランキング・システムに従って単に対にされることができる。

【0045】

この方法は所望の出力によって、様々な方法で適用されることができる。例えば、容量の非常に高い終点でのみ膜が得られる場合と、これらのうち低い容量の膜は最上層に対して指定されることができて、目標平均、即ち値のより小さな範囲に近い装置容量を得る。一方、最大容量が望まれる場合、最大容量膜は最上層に対して使用されるであろう。

【0046】

本発明を実施する或る好適な実施例において、生産された各バッチの膜は性能、例えば容量によって特徴づけられる。バッチはそれに応じて、例えば容量値の降順で仕分けされる。そして、バッチは容量に基づいて合わされ、例えばバッチは対にされ、これは最初に最高容量のバッチと最低容量のバッチとを合わせた後、残りの入手可能な膜の最高容量を有するバッチと残りの入手可能な膜の最低容量を有するバッチとを合わせる等しておこなわれる(即ち、図7の実施例)。そして、より高い容量の層は上流層として指定されてランダム層形成と比較して低減された容量変動を有する装置を形成する。

【0047】

2より多い層を有する装置の場合、代わりの方法が可能である。膜は最高、最低及び中間範囲の容量のグループに設けられることができるであろう。最上層は最高容量グループから選ばれ、底層は最低容量グループから選ばれ、中間層は中間範囲のグループから選ばれる。中間層はランダムに選ばれてもよく又は容量等級付けの降順に配置されてもよく、上述されたように対にされて装置に必要とされる層を充填してもよい。又は、中間範囲グループは各サブ・グループに対して降順の平均等級付けのサブ・グループに再分割されてもよい。そして、二番目の層から底層から二番目の層である中間層は容量等級グループから降順で選ばれる。

【0048】

選択的層形成の組み合わせに関する計算は、表1で使用された同じ群の膜を使用して3層装置に対して行なわれた。3層あるので、容量分布は3つの容量セクション(下、中心、及び上)に分割され、各セクションは群全体の等しい部分を含んでいる。

【0049】

10

20

30

40

50

実施例 A として指定されているものにおいて、最上（上流）層は分布の中間部から選択され、中間層及び底（下流）層は分布の残りからランダムに選択される。実施例 B として指定されているものにおいて、最上層は分布の中間部から選択され、中間層は分布の上セクションから選択され、底層は分布の下端から選択される。実施例 C として指定されているものにおいて、最上層は分布の上部から選択され、中間層は分布の上セクションから選択され、底層は分布の下端から選択される。実施例 D として指定されているものにおいて、最上層及び底層は図 7 のように選択され、中間層は分布の中心部から選択される。

【 0 0 5 0 】

表 2 は様々な実施例から得られる性能変動を示す。実施例のすべては平均容量、性能の一貫性又は両方に関してランダム層形成（従来技術）と比較して好都合である。実施例 B は最低容量変動を提供し、低い L R V 及び透過性変動も提供するが、平均容量はランダム層形成と同じである。実施例 D は最低 L R V 及び透過性変動を提供し、ランダム層形成よりも低い容量変動及び高い平均容量を有する。実施例 B 及び D はいずれかは容量の一貫性と比較して平均容量に関する値によって好適であることができる。

【 0 0 5 1 】

【表 2】

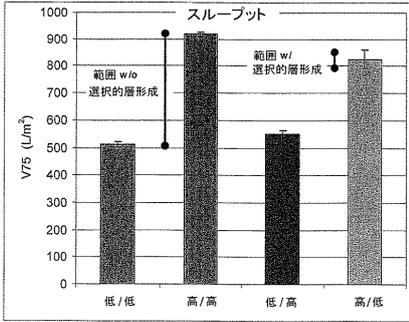
表 2

層形成 ストラテジー	容量 平均値	容量 標準偏差	L R V 平均値	L R V 標準偏差	透過性 平均値	透過性 標準偏差
ランダム	6 0 0	7 0	1 0 . 5	1 . 0 4	1 3 . 3	0 . 8 0
A	6 0 0	1 9	1 0 . 5	0 . 6 3	1 3 . 3	0 . 5 3
B	6 0 0	1 9	1 0 . 5	1 . 0 4	1 3 . 3	0 . 8 0
C	6 7 8	3 4	1 0 . 5	0 . 6 3	1 3 . 3	0 . 5 3
D	6 7 8	3 4	1 0 . 5	0 . 5 2	1 3 . 3	0 . 4 5

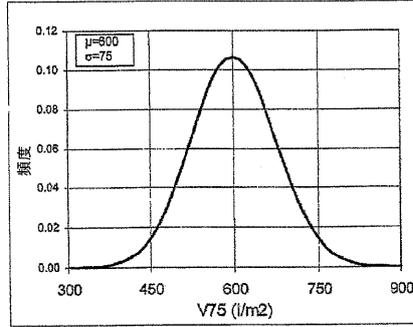
10

20

【 図 1 】

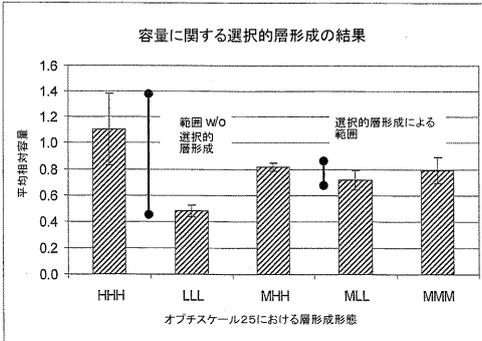


【 図 2 】

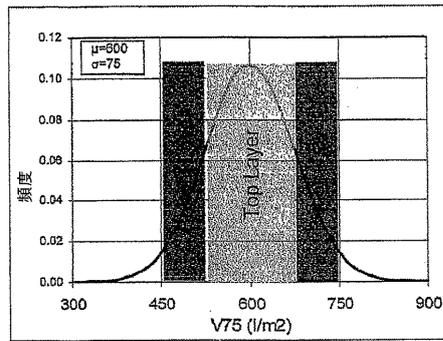


換容量の仮定分布 V75は、75%の透れ減衰において膜によって処理される量である。

【 図 1 a 】

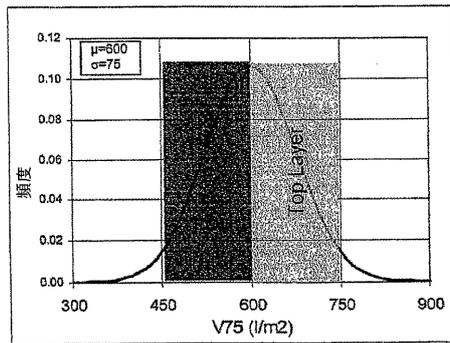


【 図 3 】



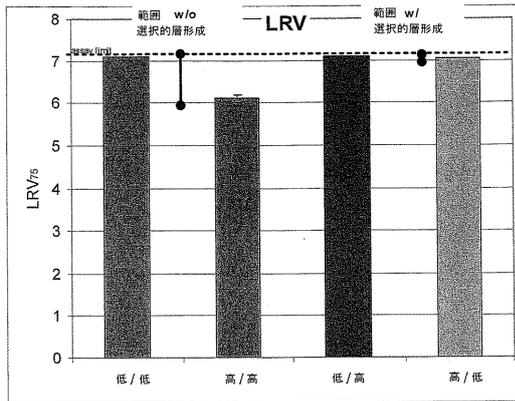
膜層形成のための戦略「A」

【 図 4 】

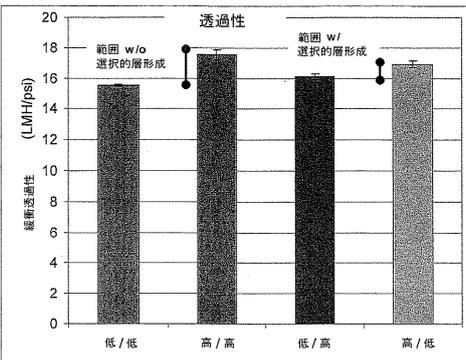


膜層形成のための戦略「B」

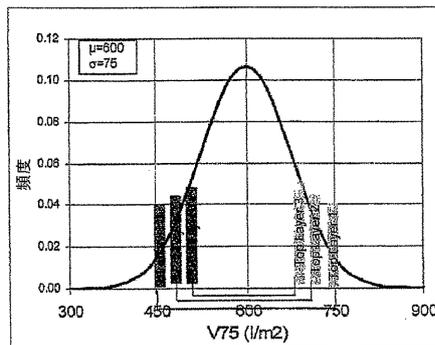
【 図 6 】



【 図 5 】

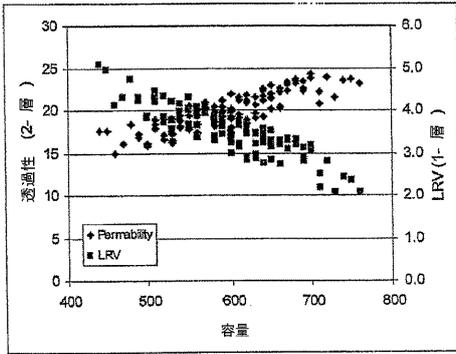


【 図 7 】



膜層形成のための戦略「C」

【 図 8 】



仮定の容量、透過性、及び、LRV分布及び相関性

フロントページの続き

(72)発明者 マニ・クリシュナン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州ビレリカ、コンコード・ロード290、シーノオー・ミリポア
・コーポレーション

(72)発明者 ニティン・サタヴ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州ビレリカ、コンコード・ロード290、シーノオー・ミリポア
・コーポレーション

Fターム(参考) 4D006 GA02 HA01 HA41 HA61 HA71 JA25Z KA51 KA52 KA53 LA06
MA01 MA03 MA04 MA08 MB01 MB06 MC63X PB09 PB55 PC11
PC41

【外国語明細書】

2009269027000001.pdf