(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2009-510435
(P2009-510435A)
(43)公表日　平成21年3月12日(2009.3.12)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
G01N 30/46	***(2006.01)***	G01N	30/46	A	4D017
B01D 15/00	***(2006.01)***	B01D	15/00	101A	
G01N 30/88	***(2006.01)***	G01N	30/88	201Y	
		G01N	30/88	J	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 23 頁）

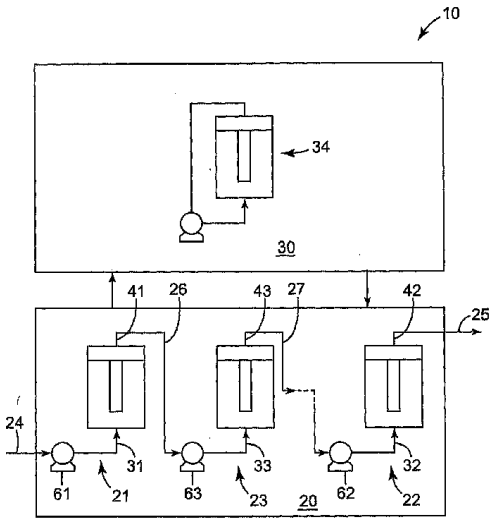
(21)出願番号　特願2008-533424 (P2008-533424)
(86)(22)出願日　平成18年9月18日 (2006.9.18)
(85)翻訳文提出日　平成20年3月28日 (2008.3.28)
(86)国際出願番号　PCT/US2006/036270
(87)国際公開番号　WO2007/040967
(87)国際公開日　平成19年4月12日 (2007.4.12)
(31)優先権主張番号　11/241,524
(32)優先日　平成17年9月30日 (2005.9.30)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　599056437
スリーエム　イノベイティブ　プロパティズ　カンパニー
アメリカ合衆国　５５１３３－３４２７
ミネソタ州，セント　ポール，スリーエム　センター　ポスト　オフィス　ボックス　３３４２７
(74)代理人　100099759
弁理士　青木　篤
(74)代理人　100077517
弁理士　石田　敬
(74)代理人　100087413
弁理士　古賀　哲次
(74)代理人　100102990
弁理士　小林　良博

最終頁に続く

(54)【発明の名称】標的分子を液状混合物から連続的に分離する単一パス方法および装置

(57)【要約】
単一パス疑似移動床装置および方法は、疑似移動床システム（１０）を使用して、標的分子を液体混合物から連続的に分離するために記載されている。疑似移動床システムは、連続的に流体接続する複数のフィルターカートリッジモジュール（２１、２２、２３）を含む。各フィルターカートリッジモジュールは、多孔性基板層に隣接する固定相微粒子の体積を含む。固定相微粒子の体積は、１センチメートル未満の床高さを有する。



【特許請求の範囲】
【請求項１】
標的分子を混合物溶液から連続的に分離する単一パス法であって、
複数のフィルターカートリッジモジュールを含む疑似移動床装置を用意するステップと、
ここで、前記各フィルターカートリッジモジュールは多孔性基板層に隣接した固定相微粒子の体積を含み、前記固定相微粒子の体積は１センチメートル未満の床高さを有し、前記各フィルターカートリッジモジュールは、フィルターカートリッジモジュール入口とフィルターカートリッジモジュール出口とを有し、前記複数のフィルターカートリッジモジュールは直列に流体接続される；
標的分子を含む混合物溶液を、前記複数のフィルターカートリッジモジュールを通して連続的に流すステップと；
標的分子：固定相微粒子の生成物を生成させるために前記標的分子を前記固定相微粒子の体積に結合させるステップと；
前記混合物溶液の流れから前記標的分子：前記固定相微粒子の生成物を含む充填されたフィルターカートリッジモジュールを除去するステップと；
単離された標的分子の生成物および再生されたフィルターカートリッジを生成させるために、前記充填されたフィルターカートリッジからの前記標的分子：固定相微粒子の生成物から前記標的分子を分離するステップと；
前記再生されたフィルターカートリッジモジュールを前記混合物溶液の流れに追加するステップと
を含む方法。
【請求項２】
前記用意するステップが、複数のフィルターカートリッジモジュールを含む疑似移動床装置を用意することを含み、前記各フィルターカートリッジモジュールは、多孔性基板層に隣接した固定相微粒子の体積を含み、前記固定相微粒子の体積は、０．０４センチメートル～０．１０センチメートルの範囲の床高さを有する請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記用意するステップが、複数のフィルターカートリッジモジュールを含む疑似移動床装置を用意することを含み、前記各フィルターカートリッジモジュールが多孔性基板層に隣接した固定相微粒子の体積を含み、前記固定相微粒子の体積が５～３０マイクロメートルの範囲の平均粒径を有する請求項１に記載の方法。
【請求項４】
前記流すステップが標的分子を含む混合物溶液を流すことを含み、前記標的分子が生体高分子を含む請求項１に記載の方法。
【請求項５】
前記流すステップが標的分子を含む混合物溶液を流すことを含み、前記標的分子がタンパク質を含む請求項１に記載の方法。
【請求項６】
前記除去するステップおよび前記追加するステップが同時に発生する請求項１に記載の方法。
【請求項７】
前記除去するステップ、前記流すステップおよび前記追加するステップが同時に発生する請求項１に記載の方法。
【請求項８】
前記分離するステップおよび前記結合させるステップが同時に発生する請求項１に記載の方法。
【請求項９】
前記除去するステップ、前記分離するステップ、前記流すステップ、前記結合させるステップおよび前記追加するステップが同時に発生する請求項１に記載の方法。

【請求項１０】
前記除去するステップが、１ミリリットルの固定相微粒子当たり第１の濃度の標的分子を含む充填されたフィルターカートリッジモジュールを除去することを含み、前記追加するステップが、１ミリリットルの固定相微粒子当たり第２の濃度の標的分子を含む前記再生されたフィルターカートリッジモジュールを追加することを含み、１ミリリットルの固定相微粒子当たりの標的分子の前記第１の濃度が、１ミリリットルの固定相微粒子当たりの標的分子の前記第２の濃度よりも高い請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
前記流すステップが、標的分子を含む混合物溶液を前記複数のフィルターカートリッジモジュールを通して連続的に流すことを含み、前記混合物溶液が、各フィルターカートリッジモジュールにおいて、１リットルの固定相微粒子当たり少なくとも５リットル／分の速度で、各フィルターカートリッジを通って流れ、各フィルターカートリッジが、前記フィルターカートリッジモジュール入口から前記フィルターカートリッジモジュール出口まで、６９ｋＰａ（１０ｐｓｉ）以下の圧力損失を有する請求項３に記載の方法。
【請求項１２】
前記流すステップが、標的分子を含む混合物溶液を前記複数のフィルターカートリッジモジュールを通して連続的に流すことを含み、前記混合物溶液が、各フィルターカートリッジモジュールにおいて、１リットルの固定相微粒子当たり少なくとも３リットル／分の速度で、各フィルターカートリッジを通って流れ、各フィルターカートリッジが、前記フィルターカートリッジモジュール入口から前記フィルターカートリッジモジュール出口まで、３４ｋＰａ（５ｐｓｉ）以下の圧力損失を有する請求項３に記載の方法。
【請求項１３】
前記流すステップが、標的分子を含む混合物溶液を前記複数のフィルターカートリッジモジュールを通して連続的に流すことを含み、そして供給流量とフィルターカートリッジモジュール流量とが、実質的に同一である請求項１に記載の方法。
【請求項１４】
混合物溶液から標的分子を連続的に分離するための単一パス疑似移動床装置であって、
最初の充填されたフィルターカートリッジモジュールおよび最後の再生されたフィルターカートリッジモジュールを含み直列に接続された複数のフィルターカートリッジモジュールを含む捕捉ゾーンと、
ここで、前記最初の充填されたフィルターカートリッジモジュールは、混合物溶液の供給源に接続され、前記最後の再生されたフィルターカートリッジモジュールは、標的分子が枯渇した混合物溶液の容器に接続され、前記各フィルターカートリッジモジュールは、１センチメートル未満の床高さを有する固定相微粒子の体積を含み、そして多孔性基板層に隣接した標的分子と結合可能であり、各フィルターカートリッジが、フィルターカートリッジモジュール入口とフィルターカートリッジモジュール出口とを有し、そして前記フィルターカートリッジモジュール出口が、続く下流のフィルターカートリッジモジュールのフィルターカートリッジモジュール入口に接続されている；
充填されたフィルターカートリッジモジュール内の前記標的分子が、再生されたフィルターカートリッジモジュールを生成させるために固定相微粒子の前記体積から分離される回収ゾーンと、
ここで前記回収ゾーンは少なくとも１つのフィルターカートリッジモジュールを含む、
を含む装置。
【請求項１５】
前記固定相微粒子の体積が、０．０２センチメートル～０．２０センチメートルの範囲の床高さを有する請求項１４記載の単一パス疑似移動床。
【請求項１６】
前記捕捉ゾーンが、前記フィルターカートリッジモジュール入口と流体接続する混合物

溶液ポンプをさらに含む請求項１４記載の単一パス疑似移動床。
【請求項１７】
前記複数のフィルターカートリッジモジュールが、前記最初の充填されたフィルターカートリッジモジュールと前記最後の再生されたフィルターカートリッジモジュールとの間で直列に接続された１つ以上の中間フィルターカートリッジモジュールをさらに含む請求項１４記載の単一パス疑似移動床。
【請求項１８】
前記捕捉ゾーンが、前記複数のフィルターカートリッジモジュールの各々と流体接続する少なくとも１つの混合物溶液ポンプをさらに含む請求項１４記載の単一パス疑似移動床。
【請求項１９】
前記固定相微粒子が、５マイクロメートル～３０マイクロメートルの範囲の平均粒径を有する請求項１４記載の単一パスの疑似移動床。
【請求項２０】
前記複数のフィルターカートリッジモジュールの各々が、標的分子と結合可能な５リットル～２５リットルの体積の固定相微粒子を含む請求項１４記載の単一パス疑似移動床。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、複数のカートリッジフィルターモジュールを含む疑似移動床を使用して、標的分子を液体混合物から分離する方法および装置に関する。
【背景技術】
【０００２】
標的分子、例えば生体高分子は、生細胞の成分または生成物であり、例えば、タンパク質、炭水化物、脂質および核酸を含む。これらの材料の単離および精製のみならず検出および数量化は、長く研究者の研究対象であった。検出および数量化は、診断にとって、例えば、様々な生理学的条件（例えば疾患）の指示薬として重要である。生体高分子の単離および精製は、治療的な目的、例えば、特定の生体高分子が欠失した患者に投与される際、または、いくつかの薬剤のおよび生体臨床医学研究の生物学的適合性の担体として利用される際に重要である。化学反応に触媒作用を及ぼすことが可能なタンパク質の特殊なクラスである酵素のような生体高分子も、産業的に有用であり、酵素は単離され、精製されて、甘味料、抗生物質および様々な有機化合物、例えばエタノール、酢酸、リジン、アスパラギン酸および生物学上有用な生成物（例えば抗体およびステロイド）の製造のために利用された。
【０００３】
生体内の固有の状態において、これらの生体高分子の構造および対応する生物学的活性度は、ｐＨおよびイオン強度のかなりせまい範囲内で広く維持される。従って、あらゆる分離および精製操作は、被処理生体高分子が効能を有するという結果のために、このような要因を考慮しなければならない。
【０００４】
クロマトグラフィーは、生物学的製剤生成物の混合物に実行できる分離および精製操作である。それは、ガスまたは液体であり得る移動相と固定相との間の溶質の相互交換に基づく技術である。固定相を有する各溶質の様々な結合相互作用のため、混合物溶液の様々な溶質の分離は達成され、より強く相互に作用しない溶質と比較して、移動相の解離または置換効果を受ける、結果として、より強い結合相互作用は一般により長い滞留時間となり、このような方法で、分離および精製は達成されることができる。
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
大部分の現在の捕捉または精製クロマトグラフィーは、従来のカラム技術によって行わ

れる。これらの技術は、この技術を使用した処理能力が低いので、下流精製における深刻な進行を妨げる問題がある。これらの問題を軽減する試みは、クロマトグラフィーカラムの直径を増やすことを含むが、これも、効果的かつ再現的にカラムを充填することが困難であるため、課題が残る。より大きいカラム直径も、問題を含むチャネリングの発生を増やす。また、従来のクロマトグラフカラムでは、特定のレベルより上の所望の生成物のブレークスルーが検出されるときに、吸収操作は中断される。これによって、吸着培地の、全体的または静的な容量より大幅に低い、動的または有効能力が生じる。有効性が低下すると経済的に困難な結果となり、クロマトグラフィー樹脂のコストは高くなる。

【課題を解決するための手段】

【０００６】

一般に、本発明は、疑似移動床システムを使用して標的分子を混合物溶液から連続的に分離するための疑似移動床装置および方法に関する。疑似移動床装置は、連続的に流体連通する複数のフィルターカートリッジモジュールを含む。各フィルターカートリッジモジュールは、多孔性基板層に隣接する固定相微粒子の体積を含む。固定相微粒子の体積は、１センチメートル未満の床高さを有する。

【０００７】

１つの実施形態は、標的分子を混合物溶液から連続的に分離する単一パス方法であって、複数のフィルターカートリッジモジュールを含む疑似移動床装置を用意すること、標的分子を含む混合物溶液を、前記複数のフィルターカートリッジモジュールを通して連続的に流すこと、標的分子：固定相微粒子の生成物を生成させるために前記標的分子を前記固定相微粒子の体積に結合させること、前記混合物溶液の流れから前記標的分子：前記固定相微粒子の生成物を含む充填されたフィルターカートリッジモジュールを除去すること、単離された標的分子の生成物および再生されたフィルターカートリッジを生成させるために、前記充填されたフィルターカートリッジからの前記標的分子：固定相微粒子の生成物からの前記標的分子を分離すること、および前記再生されたフィルターカートリッジモジュールを前記混合物溶液の流れに追加することを含む方法である。各フィルターカートリッジモジュールは、多孔性基板層に隣接する固定相微粒子の体積と、フィルターカートリッジモジュール入口と、フィルターカートリッジモジュール出口とを含む。固定相微粒子の体積は、１センチメートル未満の床高さを有する。複数のフィルターカートリッジモジュールは連続的に流体連通する。

【０００８】

別の実施形態は、捕捉ゾーンと回収ゾーンとを含む、混合物溶液から標的分子を連続的に分離するための単一パス疑似移動床装置である。この捕捉ゾーンは、最初の充填されたフィルターカートリッジモジュールと最後に再生されたフィルターカートリッジモジュールとを有する、連続に接続された複数のフィルターカートリッジモジュールを含む。前記最初の充填されたフィルターカートリッジモジュールは、混合物溶液供給源に接続され、前記最後に再生されたフィルターカートリッジモジュールが、標的分子が枯渇した混合物溶液容器に接続される。各フィルターカートリッジモジュールは、多孔性基板層に隣接した標的分子と結合可能な固定相微粒子の前記体積と、フィルターカートリッジモジュール入口およびフィルターカートリッジモジュール出口とを含む。固定相微粒子の体積は、１センチメートル未満の床高さを有する。前記フィルターカートリッジモジュール出口も、続く下流フィルターカートリッジモジュールのフィルターカートリッジモジュール入口に接続される。回収ゾーンでは、充填されたフィルターカートリッジモジュール内の前記標的分子が、再生されたフィルターカートリッジモジュールを生成させるために固定相微粒子の前記体積から分離される。この回収ゾーンは、少なくとも１つのカートリッジ・モジュールを含む。

【０００９】

本発明の上述の発明の開示は、本発明の開示された各実施形態もあらゆる実施も記載しようと意図していない。下記の図面、発明を実施するための最良の形態、および実施例が、これらの実施形態をより具体的に例示する。

【発明を実施するための最良の形態】
【００１０】
次に定義する用語については、別の定義が特許請求の範囲中、あるいは本明細書中のいずれかの場所で与えられない限り、これらの定義が適用されるものとする。
【００１１】
用語「濾過層」または「多孔性基板層」は、単一のシートを提供するために結合できる１つ以上の個々の層を含むシート状の織られた多孔質材料または不織多孔質材料を指し、平均細孔径は、１マイクロメータより大きく５０マイクロメータまででであり得る。
【００１２】
用語「合成濾過媒体」は、その上流側表面に配置される固定相微粒子の層を含む濾過層に関するものであり、媒体は、最大でも０．２５メガパスカル（ＭＰａ）のフィルターカートリッジ圧力で、少なくとも０．０１ｃｍ／分の流動速度を維持することができる。
【００１３】
用語「濾材」または「濾過要素（filtering element）」または「濾過要素（filtration element）」は流体通路のために構成される合成濾過媒体を指す。
【００１４】
用語「フィルターカートリッジ」は、好ましくは円筒状であるデッドエンド濾過装置を指す。
【００１５】
用語「フィルターカートリッジハウジング」は、フィルターカートリッジ用の支持構造体を指す。
【００１６】
用語「分離フィルターアセンブリ」は、固定相微粒子が配置される上流側表面上に合成濾過剤を含むデッドエンドフィルターカートリッジ含むハウジングを指す。
【００１７】
用語「デッドエンドフィルター」または「デッドエンド濾過装置」は、１００％の流体がフィルターを通過する濾過要素を指す。
【００１８】
用語「流動速度」は、濾過要素を通過する液体流の速度を指し、濾過層の表面積によって分割される流量と等しい。液体流の流れは、特徴づけられることができ、濾過層の寸法から独立しているような方法で記載されている。流動速度もフィルター全体の圧力損失の原因となる、すなわち一般に、流動速度が上がると、システム圧力も増加することを意味する。市販のフィルターカートリッジの用途では、液体流の最大量を処理する最小サイズのフィルターを用意することが望ましい。したがって、流量を増やすことによって流動速度が増加することは望ましい。
【００１９】
用語「固定相微粒子」は、混合物溶液の利子の標的分子を有する結合体（binding association）を形成できる不溶性の微粒子を指す。特定の結合体は、吸着、イオン交換、疎水性、および親水性の相互作用も含むことができる。
【００２０】
用語「標的分子」は、本願明細書に記載の疑似移動床装置が液体の供給流れまたは混合物溶液の供給流れから分離するように設計された１つ以上の化学種を指す。標的分子は、例えば医薬種、例えば、タンパク質および（モノクローナルまたはポリクローナル）抗体、ＤＮＡおよびＲＮＡ、細菌、酵母、哺乳類、植物または昆虫細胞により発現した生体高分子、ミネラル、および、人工化学種、例えば合成小有機分子、ペプチドおよびポリペプチド、オリゴ糖および糖改質タンパク質を含むことができる。いくつかの実施形態では、標的分子は、タンパク質；無機化学種、例えば、金属、金属イオン、または、イオン類、例えば炭酸、硫酸、酸化物、リン酸塩、炭酸水素、および、一般に工業用、住居用および生物学の供給フローで見つかる他のイオン；それに限定されるものではないが染料、殺虫剤、肥料、添加剤および安定剤を含む小有機分子；処理の副産物および汚染物質；ＤＮＡ

、ＲＮＡ、リン脂質、ウイルスまたはバイオプロセスからの他の細胞片を含む１つ以上の不純物または廃棄物でありえる。さらなる実施形態では、浸出するリガンド、例えば、上流親和性分離工程からのプロテインＡも標的分子でありえた。他の実施形態では、本願明細書に記載の疑似移動床装置は、例えば吸着または酵素反応により、廃棄物または飲料水の流れから様々な化学物質または生物学的種を除去するために使用できた。

【００２１】

用語「不溶性」は、２３℃で溶解剤の１００部に溶解される最高で１部までの固形物に関連する。

【００２２】

用語「フィルターカートリッジ差圧」は、入口または上流と出口または下流との間の差、分離システム内のフィルターカートリッジ・ユニット全体の圧力を指す。

【００２３】

用語「床高さ」は、多孔性基板表面積によって分割された固定相微粒子の体積として定義される。

【００２４】

端点による数の範囲の列挙には、その範囲内に包括される全ての数が含まれる（例えば、１～５は、１、１．５、２、２．７５、３、３．８０、４、および５を含む）。

【００２５】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用されるとき、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、その内容について別段の明確な指示がない限り、複数の指示対象を包含する。従って、例えば「化合物」（“a compound”）を含有する組成物の言及は、２つ以上の化合物の混合物を包含する。本明細書および添付の特許請求の範囲において使用されるとき、用語「または」は、その内容について別段のはっきりした指示がない限り、一般的に「および／または」を包含する意味で用いられる。

【００２６】

特に指示が無い限り、明細書および添付特許請求の範囲に使用されている成分の量、性質の測定等を表す全ての数は、全ての例において、用語「約」により変更されることを理解されたい。したがって、特に指示が無い限り、明細書および添付特許請求の範囲に記載の数値的パラメータは、本発明の教示を利用して当業者により得ることが求められる所望の性質に応じて変化する近似値である。最低限でも、特許請求の範囲への同等物の原則の適用を限定する試みとしてではなく、少なくとも各数値的パラメータは、報告された有効数字の数を考慮して、通常の四捨五入の適用によって解釈されなければならない。本発明の広範囲で示す数値的範囲およびパラメータは、近似値であるが、具体例に記載の数値は可能な限り正確に報告する。しかしながら、いずれの数値もそれらの各試験測定値において見られる標準偏差から必然的に生じる特定の誤差を本来含有する。

【００２７】

疑似移動床クロマトグラフィーは比較的最近の技術であり、一連の充填カラムは、所望の生成物または標的分子を有する溶液を供給するシステムにより（物理的にまたは弁で調節することにより）割り出される、または、回転される。充填カラムが飽和するにつれて、このシステムは、回収ゾーンに飽和したカラムを動かして割り出され、洗浄され、溶出され、任意に掃除され、再平衡化される。平衡化されたカラムは、その後、カラム・シリーズの終わりにオンラインで配置される。従来のカラムクロマトグラフィーにより、ユーザーは、２つの制約、すなわち、動的なブレークスルーに起因する低い処理能力およびクロマトグラフィー樹脂の使いにくさに直面する。

【００２８】

幾つかの実施形態では、本願明細書に記載の疑似移動床（ＳＭＢ）のシステムは、例えば、抗体、免疫反応性化合物または他のタンパク質を浄化された培養液の流れから分離するために適切である。それは、単離（例えば体積の減少）および精製ステップとしての使用を目的とする。培養液は浄化後にＳＭＢシステムに通されてもよい。これは、細胞、支持体、細胞片は、少なくとも大部分は分離工程、例えば遠心分離、デッドエンド微量濾過

または接線流微量濾過によって除去されたことを意味する。

【００２９】

図１は、単一パス疑似移動床１０の概略図である。疑似移動床１０は、捕捉ゾーン２０および回収ゾーン３０を含む。捕捉ゾーン２０は、例えば、第一のフィルターカートリッジモジュール２１、最終的なフィルターカートリッジモジュール２２および任意の中間フィルターカートリッジモジュール２３を含む複数のフィルターカートリッジモジュールを含む。いくつかの実施形態では、複数のフィルターカートリッジモジュールは、各デッドエンド濾過装置である。疑似移動床１０は「単一パス」システムであり、ここでは、混合物溶液は、各フィルターカートリッジモジュールを一度通過し、該混合物溶液は再循環されない。したがって、各フィルターカートリッジモジュールを流れる物質量は、システム入口流れおよびシステム出口流れと略同様である。

【００３０】

これらのフィルターカートリッジは、連続的に接続され、例えば、前方フィードライン（feed forward lines）２６および２７を経て流体接続している。各フィルターカートリッジモジュールは、標的分子と結合可能な固定相微粒子の体積を含む。フィルターカートリッジモジュールについては、以下に詳細に説明する。操作において、最初のフィルターカートリッジモジュール２１は充填されたフィルターカートリッジモジュールと呼ばれることができ、最高水準の固相上に捕捉される標的分子を含むフィルターカートリッジモジュールを指す。第一のフィルターカートリッジモジュール２１は、供給源２４に接続される。

【００３１】

回収ゾーン３０は、物理的または弁で調節することによって捕捉ゾーン２０から移動された、飽和したまたは充填されたフィルターカートリッジモジュールと冒頭で称される、少なくとも１つのフィルターカートリッジモジュール３４を含む。回収ゾーン３０は、再生されたフィルターカートリッジモジュールを形成するためにフィルターカートリッジモジュール３４を再生させる。用語「再生されたフィルターカートリッジモジュール」は、洗浄され、溶出され、任意に掃除され、再平衡化されたフィルターカートリッジモジュールを指す。この洗浄ステップでは、充填されたフィルターカートリッジモジュールから混合物溶液が除去される。必要に応じて、この溶出ステップは、さらなる処理のために、固定相から標的分子を除去する。この掃除ステップは、フィルターカートリッジモジュールから不純物または微量汚染物質を除去する。再平衡化は、再生されたフィルターカートリッジモジュールが捕捉ゾーンに再導入されることができるよう緩衝液交換を含むことができる。いくつかの実施形態では、所望により、回収ゾーン３０からの少なくとも一部の液体は、供給源流れ２４に導入されることができる。

【００３２】

再生されたフィルターカートリッジモジュールは、物理的に、または、マニホルドにより、および弁で調節することにより、捕捉ゾーン２０内へ戻される。再生されたフィルターカートリッジモジュールは、最終のフィルターカートリッジモジュール２２として配置可能である。したがって、フィルターカートリッジモジュール（固相）は、混合物溶液のフローに対する割り出された対向流でありえる。

【００３３】

捕捉ゾーン２０は、０、１、２、３、４、５、６、７、８以上中間フィルターカートリッジモジュール２３を連続の流体接続で含むことができる。回収ゾーン３０は、０、１、２、３、４以上のフィルターカートリッジモジュールを含むことができる。例えば、カートリッジが汚染除去のために使用され、カートリッジは使い捨てである場合、回収ゾーンは、０個のモジュールを含む。

【００３４】

最初のまたは「充填された」フィルターカートリッジモジュール２１は、流体入口３１および流体出口４１を含む。任意のポンプ６１は、流体入口３１および供給源２４と流体接続する。ポンプ６１は、フィルターカートリッジモジュール２１で十分な流体流れを用

意することができる。流体出口４１によって、流体流れが次の連続のフィルターカートリッジモジュール（図１の符号２３）へ前方に流れることが可能となる。多くの実施形態では、混合物溶液の供給流量は、第一のフィルターカートリッジモジュール２１を通じた混合物溶液の流量と同様または略同様である。

【００３５】

最後または再生されたフィルターカートリッジモジュール２２は、流体入口３２および流体出口４２を含む。任意のポンプ６２は、前の連続のフィルターカートリッジモジュールから流体入口３２および流体出口４３に流体接続している。ポンプ６２は、フィルターカートリッジモジュール２２を通して十分な流体流れを提供することができる。流体出口４２は、標的分子枯渇混合物溶液のフロー線２５と流体接続している。この標的分子枯渇混合物溶液のフロー線２５は、標的分子枯渇混合物溶液容器（図示せず）と流体接続できる。多くの実施形態において、枯渇した混合物溶液の流量は、最終のフィルターカートリッジモジュール２２を通過した混合物溶液の流量と同様または略同様である。

【００３６】

任意の中間フィルターカートリッジモジュール２３は、流体入口３３および流体出口４３を含む。任意のポンプ６３は、前の連続のフィルターカートリッジモジュールから流体入口３３および流体出口４１と流体接続している。ポンプ６３は、フィルターカートリッジモジュール２３を通して十分な流体流れを提供することができる。多くの実施形態では、混合物溶液の供給流量は、中間フィルターカートリッジモジュール２３を通じた混合物溶液の流量と同様または略同様である。

【００３７】

１つの実施形態は、標的分子を混合物溶液から連続的に分離する単一パス方法であって、複数のフィルターカートリッジモジュールを含む疑似移動床装置を用意すること、標的分子を含む混合物溶液を、前記複数のフィルターカートリッジモジュールを通して連続的に流すこと、標的分子：固定相微粒子の生成物を生成させるために前記標的分子を前記固定相微粒子の体積に結合させること、前記混合物溶液の流れから前記標的分子：前記固定相微粒子の生成物含む充填されたフィルターカートリッジモジュールを除去すること、単離された標的分子の生成物および再生されたフィルターカートリッジを生成させるために、前記充填されたフィルターカートリッジからの前記標的分子：固定相微粒子の生成物から前記標的分子を分離すること、および前記再生されたフィルターカートリッジモジュールを前記混合物溶液の流れに追加することを含む方法である。各フィルターカートリッジモジュールは、多孔性基板（すなわち濾過）層、フィルターカートリッジモジュール入口およびフィルターカートリッジモジュール出口と隣接する固定相微粒子の体積を含む。いくつかの実施形態では、固定相微粒子の体積は、１センチメートル未満の床高さを有する。他の実施形態では、床高さは、０．０２センチメートル～０．２０センチメートルまたは０．０２センチメートル～０．１４センチメートルの範囲である。複数のフィルターカートリッジモジュールは、直列の流体接続である。

【００３８】

１つの図示する実施形態では、除去するステップおよび追加するステップは、同時に起こる。他の図示する実施形態では、除去するステップ、流すステップおよび追加させるステップは、同時に起こる。図示する他の実施形態では、分離するステップおよび結合させるステップは同時に起こる。図示するさらに別の実施形態では、除去するステップ、分離するステップ、流すステップ、結合するステップおよび追加するステップは、同時に起こる。

【００３９】

１つのポンプが１つのフィルターカートリッジモジュールに付随して示されると共に、１つ以上のポンプは、各フィルターカートリッジモジュールを伴うことが可能であることが理解される。さらに、また、１つ以上のフィルターカートリッジモジュールが各ポンプに付随することが可能であることが理解される。いくつかの実施形態では、ポンプは使用されない。

【００４０】
捕捉ゾーンの各フィルターカートリッジモジュールは、フィルターカートリッジモジュールにおける１リットルの固定相微粒子つき混合物溶液のリットル／分として定義される特定の速度で流れる混合物溶液を有する。この流量は、あらゆる有用な値であり得る。いくつかの実施形態では、この流量は、１リットルの固定相微粒子当たり３リットル／分未満であり、他の実施形態では、この流量は、１リットルの固定相微粒子当たり少なくとも３リットル／分であり、または、１リットルの固定相微粒子当たり少なくとも５リットル／分であり、または、１リットルの固定相微粒子当たり少なくとも７リットル／分であり、または、１リットル当たり３～２０リットル／分であり、または、１リットル当たり５～２０リットル／分、または、１リットル当たり７～２０リットル／分である。

【００４１】
捕捉ゾーンの各フィルターカートリッジモジュールは、フィルターカートリッジ入口およびフィルターカートリッジ出口全体の混合物溶液の圧力降下または差圧を有する。いくつかの実施形態では、この圧力降下は１７２ｋＰａ（２５ｐｓｉ）以下、１３８ｋＰａ（２０ｐｓｉ）以下、１０３ｋＰａ（１５ｐｓｉ）以下、６９ｋＰａ（１０ｐｓｉ）以下、または３４ｋＰａ（５ｐｓｉ）以下である。図示する実施形態では、フィルターカートリッジモジュールは、１０３ｋＰａ（１５ｐｓｉ）以下の圧力降下を有する１リットルの固定相微粒子（平均径５マイクロメートル～３０マイクロメートル）当たり少なくとも７リットル／分の流量を有する。図示する他の実施形態では、フィルターカートリッジモジュールは、６９ｋＰａ（１０ｐｓｉ）以下の圧力降下を有する１リットルの固定相微粒子（平均径５マイクロメートル～３０マイクロメートル）当たり少なくとも５リットル／分の流量を有する。図示するさらなる実施形態では、フィルターカートリッジモジュールは、３４ｋＰａ（５ｐｓｉ）以下の圧力降下を有する１リットルの固定相微粒子（平均径５～３０マイクロメートル）当たり少なくとも３リットル／分の流量を有する。

【００４２】
本願明細書に記載のフィルターカートリッジモジュールは、従来のクロマトグラフィー充填カラムと少なくとも幾つかの点で異なる。低流量で操作された媒体を充填される管よりはむしろ、フィルターカートリッジモジュールは、高流量で動作される多孔膜上に支持される媒体の比較的薄い層に依存する。これは、従来のクロマトグラフィー充填カラムに使用されるものよりも小さい媒体粒子の使用を可能にするだけでなく、より低い圧力降下、より良い外部物質移動を可能にする。

【００４３】
多くの実施形態では、フィルターカートリッジモジュールは、所望により、１センチメートル未満、または０．０２センチメートル～０．２０センチメートル、または０．０２センチメートル～０．１４センチメートルまたは０．０４センチメートル～０．１０センチメートル、または０．０５～０．０８センチメートルの範囲の固定相微粒子の床高さ（多孔性基板表面積によって分割された固定相微粒子の体積）を有する。図示する実施形態では、多孔性基板表面積は１００，０００平方センチメートル～２００，０００平方センチメートルである。

【００４４】
１つの図示する実施形態では、フィルターカートリッジは１メートルの高さを有し、マイクロメートルの平均径と、多孔性基板に支持された０．０４センチメートル～０．１０センチメートルの床高さを有する１５リットルのプロテインＡビーズをその中に含む。

【００４５】
図２は、不溶性の固定相微粒子１１２が配置される上流表面上の１つ以上の個別層であり得る表面濾過層１１１として図示する不織ウェブを含む合成濾過媒体１１０の横断面の概略図である。濾過層１１０は、上流予備濾過層１１３、さらにより細かい下流空隙率を有する複数の濾過層を含むことができる濾過層１１４、および、下流被覆層１１５を含むことができる。

【００４６】

図３は、フィルターカートリッジモジュールの図示する実施形態を作製するために利用される合成濾過媒体１２０上のエンボス加工された形状１２２のパターンのひだの無い部分の斜視図である。エンボス加工は、表面積を増やし、より完全に表面濾過要素を定義するために行われることができる。不溶性の固定相微粒子は、明確にするため挿入図から省略される。

【００４７】

図４は、１つの長手方向に延長した円筒状にひだの入った濾材１３０の、図示する実施形態の斜視図である。複合材料濾過（多孔性基板）要素１３０の放射状のひだ１３２が図示され、明確にするために固定相微粒子１１２が省略された。いくつかの実施形態では、複合材料濾過要素１３０は、１０以上、２０以上、３０以上、４０以上または５０以上のひだ１３２を含む。

【００４８】

図５は、円筒状のフィルターカートリッジ１４０内の複合材料濾過要素１３０（図示せず）の内部および外部追加支持部材の１つの実施形態を図示する斜視図である。外部支持構造１４１、例えば複数の孔を有するスクリムまたはスクリーンは、濾材が破裂する可能性を減らすために、内方および外方の流体流れモードのさらなる支持を提供することができる。同様に、スクリムまたはスクリーンまたは多孔性ケーシングまたは同様の構造からなる内部支持構造１４２は、濾材１３０（図示せず）が、外方および内方の流体流れの状態で高い圧力の適用の下で圧壊することを防止するために、支持を提供することができるいずれの場合においても、補足的な支持構造物は、一体化されたユニットを提供するためにフィルターカートリッジの末端部１４３に取り付けられることができる。有用なフィルターカートリッジモジュールの一例は、米国特許第５，４６８，８４７号に記載されている。

【００４９】

図２を参照すると、固定相微粒子１１２は、相互作用、すなわち、吸着、イオン交換、疎水性結合、寸法除外および／または親和性結合の１つ以上により、混合物溶液内の当該標的分子と結合または強力に結び付く。

【００５０】

吸着性固定相微粒子の部分的なリストは：（米国、カリフォルニア州、リッチモンドのバイオラッド・ラボラトリーズ（Bio Rad Laboratories）から入手可能な）ヒドロキシアパタイト、（米国、ニュージャージー州、ギブスタウン、ＥＭセパレーションズ（EM separations）から入手可能な）アルミナ、（ＥＭセパレーションズから入手可能な）シリカゲル、（セライト（Celite）から入手可能な）シリカ、（米国特許第５，０１５，３７３号に開示されている）ジルコニア、ゼオライト、モンモリロナイト・クレイ、チタニア、水酸化亜鉛およびポリマーコーティングされたジルコニアを含む。

【００５１】

イオン交換固定相微粒子の部分的なリストは、例えば、アマシャム（Amersham）、トソハース（Toso Haas）、ＥＭセパレーションズ、ＪＴベーカーおよびシファーゲン（Cipher gen）から市販されている。望ましいイオン交換樹脂には、アガロース、デキストラン、ポリアクリル酸、ポリイミン、ビニルポリマー類、アクリルアミド・ポリマー類、多糖類、セルロース・ポリマー類および他のポリマー類、例えば、陰イオン交換およびカルボキシメチル、陰イオン交換のためのスルホおよびスルホプロピル基の場合、ジアミノエチル、第四アンモニウム基を含むためにそれぞれ修飾されるジビニルベンゼンによって修飾されるポリスチレン、アクリレート／エチレングリコール・コポリマーが含まれる。イオン交換樹脂のための他の支持体はシリカを含み、両方とも適切でおよび無機化学種（例えばジルコニア面）によって安定させられる。混合機能吸着剤は、例えば両性イオン交換吸着剤（エポキシ活性アガロースと結合するスルファニル酸）を含む。ポリエチレンイミンは、核酸を精製するために使用されることができ、ヌクレオプロテインを誘発する。より長い脂肪族鎖を含む逆相吸着剤（C_8～C_{18}）が、より小さいタンパク質のために使用されることができる一方、疎水性相互作用微粒子は、短い脂肪族鎖（C_4～C_{10}）および

フェニル基を含むことができる。逆相クロマトグラフィー支持体は、オルガノシラン、チタニア、ポリ（スチレン－ジビニルベンゼン）、酸化アルミニウム等に結合したシリカに基づいたものを含む。

【００５２】

サイズ排除微粒子の部分的なリストは以下のものを含む：多孔質ガラス、ジオールによって修飾されるシリカベースの支持体、金属酸化物、例えば、ジルコニア、架橋アガロースおよびデキストランを含むポリマー・ベースの粒子、あるいはその両方；メチレン・ビス－アクリルアミドによって橋架されるアリル・デキストラン、触手ポリマー（メルク（Merck）からのフラクトゲル（Fractogel））として合成されるポリマー、セルロース、ポリヒドロキシ・メタクリル酸、架橋された多糖類および共重合アクリレートによってその後修正されるジオール接着のシリカ。

【００５３】

親和性クロマトグラフィー微粒子は、特にアマシャム、ミリポア、トーソー、ＥＭセパレーションズ、シファーゲンおよびアプライドバイオシステムズ（Applied Bio Systems）から市販されている。ベース支持体は、アガロース、セルロースおよびビニルポリマー類を含むことができる。いくつかの微粒子も、コア、例えば、シリカ（ミリポア（Millipore）のプロセップ（ProSep））およびステンレス鋼（アマシャムのストリームライン（Streamline））または複合材料（例えばバイオセプラ（Bio Sepra）のセラミックおよびアクリル）における無機支持体を含んでもよい。ベース支持体は、修飾されるまたはリガンドを固定するために使用可能なグループを設けることができる。これらのグループは、アズラクトン、ＣＮＢｒ、エポキシ、ヒドラジド、ＮＨＳ、トレシル、チオフィリックのグループおよびヒドロキシアパタイトを含む。（特異的な生体高分子親和性を有する）リガンドは、以下のものを含む広範囲のリストから選択されることができる：アルギニンおよびベンズアミジン（セリンプロテアーゼ）；カルモジュリン（ＡＴＰアーゼ、プロテインキナーゼ、ホスホジエステラーゼおよびニューロトランスミッタ）；ゼラチン（フィブロネクチン）；グルタチオン（トランスフェラーゼ、グルタチオン依存性タンパク質および融合タンパク質）；ヘパリン（成長因子、凝析タンパク質、ステロイド・レセプタ、制限酵素、リポタンパク質およびリパーゼ）；プロテインＡおよびＧ（免疫グロブリンＧおよびサブクラス）；プロテインＡ擬態性合成リガンド（免疫グロブリンＧ、免疫グロブリンＭおよび他のイムノグロブリン）；Ｌ－リジン（プラスミノーゲン、プラスミノーゲン活性化因子およびリボソームＲＮＡ）；コンカナバリンＡおよびレクチン（糖タンパク質、膜タンパク質、糖脂質および多糖類）；ＤＮＡ（ＤＮＡポリメラーゼ、転写酵素、Ｔ－４ポリヌクレオチドキナーゼおよびエキソヌクレアーゼ）；および、ＡＭＰ、ＡＤＰ、ＮＡＤＨおよびＮＡＤＰＨベースのクロマトグラフィー（酵素、例えばＮＡＤＨおよびＮＡＤＰＨ依存性デヒドロゲナーゼ）、レダクターゼ、カイネース、フォスファターゼおよびトランスフェラーゼ）。

【００５４】

他の親和性の方法は、生物特異性相互作用の無いもの、精製が配位結合の生成によって成る固定された金属親和性クロマトグラフィー（ＩＭＡＣ；immobilized metal affinity chromatography）の基本を形成する、例えば固定された金属、例えばＦｅ、Ｃｏ、Ｎｉ、Ｃｕ、ＡｌおよびＺｎを含む。他の親和性マトリックスは、チオフィリック（thiophilic）なリガンド、例えば、λ－グロブリンおよびモノクローナル抗体と親和性を有するビニルスルホン結合メルカプトエタノール、ピリジル・ジスルフィド結合を使用する。

【００５５】

親和性マトリックスも、細胞の分離（細胞親和性クロマトグラフィーまたはＣＡＣ）のために利用できる。ＣＡＣのためのマトリックスは、アガロース、セルロース、デキストラン、ポリアクリルアミド、ガラス、ポリスチレン、トリアシル（反応基、特定の細胞種、例えばリンパ球、幹細胞、神経細胞、肥満細胞、好塩基球、赤血球を捕捉するために、特異的なタンパク質、例えばアビジン、免疫グロブリンＧ、抗免疫グロブリンＧ、抗免疫グロブリンＥ等を連結する、例えば-ＯＨ、－ＯＣＮ、－ＣＨ－ＣＨ$_2$０、－ＮＨ$_2$を有

するよう修飾される）を含む。他の変形例には、移植されたポリマー鎖にリガンド（ポリグリシジル・メタクリル酸移植ゲルであるメルクからのフラクトゲル（Fractogel）等）を連結するための触手アプローチの使用が含まれる；リガンドが、上記したそれらのいずれかからであり得て、かつ、直接的（チオフィリックな吸着／ＩＭＡＣのために）または間接的（アミノ中間体による染料－リガンド親和性クロマトグラフィーまたはアズラクトン中間体を経た固定されたタンパク質のために）に連結することができた。

【００５６】

限外濾過および濃縮のための微粒子、例えば、セファデックスＧ－２５（Sephadex G-25）（ファルマシア（Pharmacia）から市販されている）、ポリエチレングリコールまたはＣＭ‐セルロースも使用できる。これらの材料は、受容される微粒子から成る、または、いくつかの溶剤または緩衝液内で予め膨潤、或いは予備処理が必要なスラリーの形でカートリッジフィルターモジュールに充填されてもよい。

【００５７】

本発明の使用可能な固定相微粒子の粒径は１マイクロメートル～２００マイクロメートル、または３マイクロメートル～５０マイクロメートル、または５マイクロメートル～４０マイクロメートル、または５マイクロメートル～３０マイクロメートルまたは５マイクロメートル～１５マイクロメートルの範囲の平均径を有することが可能である。図示の固定相微粒子は、例えば、ミリポア・インコーポレイション（Millipore Inc.,）（米国、マサチューセッツ州、ビルリカ）から市販されているプロセップ－Ａ（登録商標）（ProSep-A）ウルトラ樹脂、および、ＧＥヘルスケア（GE Healthcare）（英国、ジャイルズ、チャルフォント・ストリート）から市販されているマブセレクト（Mab Select）（登録商標）樹脂を含む。幾つかの実施形態では、各フィルターカートリッジモジュールは、５リットル～２５リットルの固定相の微粒子、または、１０リットル～２０リットルの固定相微粒子を含む。

【００５８】

本発明は、本明細書に記載の特定の実施例に限定されると考えるべきではなく、さらに適切に言えば添付の特許請求の範囲に相当する本発明の全態様を包含すると理解されるべきである。本明細書を検討すると様々な修正形態、等価の方法、並びに本発明を適用できる非常に多くの構造が、本発明が対象とする当業界の技術者には容易に明らかであろう。

【実施例】

【００５９】

この例は、直列の捕捉シーケンス内に４つのモジュール、および、回収ゾーン内に３つのモジュールを含む。このシステムは、ＰＢＳ緩衝液（１０ｍＭのナトリウム－リン酸塩、０．９％のＮａＣｌ、ｐＨ７．４）における、テキサス州ケルビルのエクイテック－バイオ・インコーポレイション（EQUITECH-BIO, Inc.）のポリクローナル・ヒト・免疫グロブリンＧを含む供給溶液から、プロテインＡ親和性分離により免疫グロブリンＧを除去するために使用された。モジュールは、パル（Pall）（部品番号１２１２１）によって製造されるフィルターカプセルおよび２８マイクロメートルの平均粒子径を有する（米国特許第５，９０７，０１６号の実施例４により調製された）プロテインＡバイオサポートメディア（Bio support Medium）の１３ｍＬの固定相から成る。床高さは、０．０４ｃｍであった。各モジュールに対応し、入口流れおよび出口流れがあった。出口流れは、次のモジュールのための送出であった。モジュールおよび管の液体の体積は１１２ｍＬであると推定された。４つのモジュールは、捕捉ゾーンのために連続的に接続された。供給流れは、第一のモジュールに対する入口であった。第４のモジュールからの出口は、廃棄物または廃液の流れであった。全体的な工程は、捕捉、洗浄、溶出、任意の洗浄および再平衡化を含む。洗浄ステップはバッチの最終の溶出の後で使用され、さもなければ、モジュールは再平衡されて捕捉列に置かれた。指標時間に、モジュールはステップの工程の流れのフローを導く弁を変えることによって割り出され、システム内で回転した。捕捉ステップの大部分の上流であったモジュールは、そのシリーズから取り出され、洗浄緩衝液（１０ｍＭのナトリウム－リン酸塩、０．９％のＮａＣｌ、ｐＨ７．４）により洗浄し、その後、溶

出緩衝液（０．５Ｍの酢酸（ｐＨ２．４５））によって溶出され、平衡化緩衝液（１００ｍＭのナトリウム－リン酸塩、１５０ｍＭのＮａＣｌ、ｐＨ７．２）によって再平衡化される。これらの３つのステップ、洗浄ステップ、溶出ステップおよび再平衡化ステップは回収ゾーンで起こる。同時に、再生されたモジュールは、シリーズにおいて最も下流位置に挿入され、捕捉シリーズの残留モジュールは、シフトされた上流の１つの位置であった。

【００６０】

システムが始まるときに、固定相はいかなる免疫グロブリンＧ抗体も含まなかった。各モジュールの液相の抗体濃度もゼロだった。このモジュールは、最初に充填されたバッファを洗浄する。供給溶液は、約４０ｍＬ／分の流量および０．９６ｍｇ／ｍＬの抗体濃度で導入された。このシステムは、３回割り出された。周期タイムはそれぞれ１５分、９分、９分、１１分の１～４周期であった。最後の周期終了後、連続のカートリッジの全ては、洗浄緩衝液で洗浄され、溶出緩衝液（０．５Ｍの酢酸、ｐＨ２．４５）によって溶出され、平衡化緩衝液（１００ｍＭのリン酸ナトリウム、１５０ｍＭのＮａＣｌ、ｐＨ７．２）によって再び洗浄され、グアニジン緩衝液（２ＭのグアニジンＨＣｌ、１０ｍＭのＴＲＩＳ（トリス（ヒドロキシメチル）アミノエタン）、ｐＨ７．５）によって掃除される。試料アリコートは、間隔を置いて流出液から取り出され、したがって流出液のフローの体積が減った。濃度は、紫外線可視分光光度計の２８０ナノメートルの吸光度から計算された。

【００６１】

１周期のカートリッジ位置：
入口－Ａ－Ｂ－Ｃ－Ｄ－出口
オフライン（Ｅ、Ｆ、Ｇ）

【００６２】

【表１】

１周期

	体積（ｍＬ）	免疫グロブリンＧの濃度（ｍｇ／ｍＬ）	免疫グロブリンＧ（ｍｇ）
溶出	５８１	０．０２	１２
モジュールＡの洗浄１	５９５	０．１７４	１０４
モジュールＡの溶出	１０２６	０．１６１	１６５

供給体積	６１１	ｍＬ
周期期間	１５	分
平均流量	４１	ｍＬ／ｍｉｎ
供給濃度	０．９６	Ｍｇ／ｍＬ
全変化	５８６	ｍｇ
全溶出	１６５	ｍｇ
サンプル	３０	ｍＬ

【００６３】

２周期のカートリッジの位置：
入口－Ｂ－Ｃ－Ｄ－Ｅ－出口
オフライン（Ｆ、Ｇ、Ａ）

【００６４】

【表２】

２周期

	体積（ｍＬ）	免疫グロブリンＧの濃度（ｍｇ／ｍＬ）	免疫グロブリンＧ（ｍｇ）
溶出	３４０	０．０３５	１２
モジュールＢの洗浄１	５４９	ＮＡ	ＮＡ
モジュールＢの溶出	４８１	０．３３６	１６２

供給体積	３５５	ｍＬ
周期期間	９	分
平均流量	３９	ｍＬ／分
供給濃度	０．９６	ｍｇ／ｍＬ
全変化	３４０	ｍｇ
全溶出	１６２	ｍｇ
サンプル	１５	ｍＬ

【００６５】
周期３のカートリッジ位置:
入口－Ｃ－Ｄ－Ｅ－Ｆ－出口
オフライン（Ｇ、Ａ、Ｂ）
【００６６】
【表３】

周期３

	体積（ｍＬ）	免疫グロブリンＧの濃度（ｍｇ／ｍＬ）	免疫グロブリンＧ（ｍｇ）
溶出	２３４	０．０４１	１０
モジュールＣの洗浄１	５２６	０．０８５	４５
モジュールＣの溶出	４８９	０．３８４	１８８

供給体積	２４９	ｍＬ
周期期間	９．３	分
平均流量	２７	ｍＬ／ｍｉｎ
供給濃度	０．９６	ｍｇ／ｍＬ
全変化	２３８	ｍｇ
全溶出	１８８	ｍｇ
サンプル	１５	ｍＬ

【００６７】
周期４のカートリッジ位置：
入口－Ｄ－Ｅ－Ｆ－Ｇ－出口
オフライン（Ａ、Ｂ、Ｃ）
【００６８】

【表４】

周期４

	体積（ｍＬ）	免疫グロブリンＧの濃度（ｍｇ／ｍＬ）	免疫グロブリンＧ（ｍｇ）
溶出	３８５	０．０４３	１６
集合的洗浄１	３８８５	０．０５１	１９６
モジュールＤの溶出	４９９	０．３３８	１６８
モジュールＥの溶出	４８５	０．３２２	１５６
モジュールＦの溶出	４９７	０．２１６	１０８
モジュールＧの溶出	４８３	０．１７３	８３
集合的洗浄２	２０１８	ＮＡ	
グアニジン洗浄	１７７３	０．０００	０

供給体積	４００	ｍＬ
周期期間	１１	分
平均流量	３６	ｍＬ／分
供給濃度	０．９６	ｍｇ／ｍＬ
全変化	３８３	ｍｇ
全溶出	５１６	ｍｇ
サンプル	１５	ｍＬ

【００６９】

サンプルは、毎分、連続しての最後のカートリッジから取り出された。

溶出サンプル濃度

【００７０】

【表５】

経過時間（分）	周期	免疫グロブリンG（ｍｇ／ｍＬ）
１	１	０．０２２
２	１	０．０１０
４	１	０．０４７
５	１	０．０７３
７	１	０．００６
８	１	０．００６
９	１	０．００６
１０	１	０．００９
１１	１	０．０１４
１２	１	０．０２０
１３	１	０．０２８
１４	１	０．０３８
１５	１	０．０５３
１６	２	０．０２５
１７	２	０．０１２
１８	２	０．０１４
１９	２	０．０２２
２０	２	０．０２８
２１	２	０．０３５
２２	２	０．０４５
２３	２	０．０５２
２４	２	０．０６１
２５	３	０．０２３
２６	３	０．０１４
２７	３	０．０１５
２８	３	０．０２０
２９	３	０．０３０
３０	３	０．０３７
３１	３	０．０４３
３２	３	０．０４４
３３	３	０．０５１
３４	４	０．０１０
３５	４	０．０１１
３６	４	０．０１６
３７	４	０．０３０
３８	４	０．０３９
３９	４	０．０４０
４０	４	０．０５０
４１	４	０．０５９
４２	４	０．０６９

【００７１】

添付の図面と共に以下の本発明の様々な実施形態の詳細な説明を検討することで、本発明はより完全に理解され得る。

【００７２】

本発明は様々な変更例および代替形状が可能であるが、その具体例を一例として図面に

示すとともに詳細に説明する。しかし本発明を説明する特定の実施形態に限定しようとするものではないことは理解されよう。それどころか本発明は、本発明の精神および範囲内にあるすべての修正形態、等価形態、および代替形態を包含するはずである。

【図面の簡単な説明】

【００７３】

【図１】単一パス疑似移動床の概略図。

【図２】合成濾過媒体の横断面の概略図。

【図３】合成濾過媒体の斜視図。

【図４】円筒状にひだの入った濾材の斜視図。

【図５】円筒状のフィルターカートリッジの斜視図。

【図１】

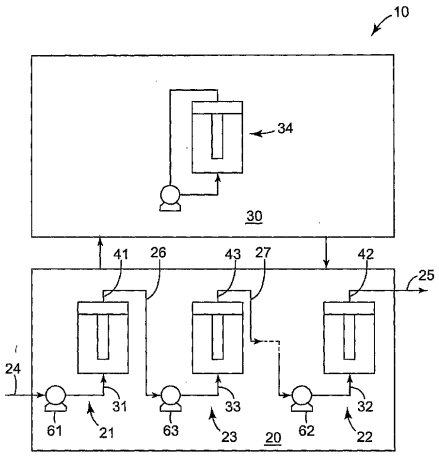


FIG. 1

【図２】

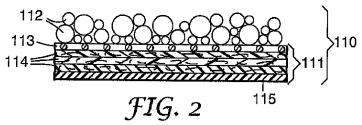


FIG. 2

【図３】

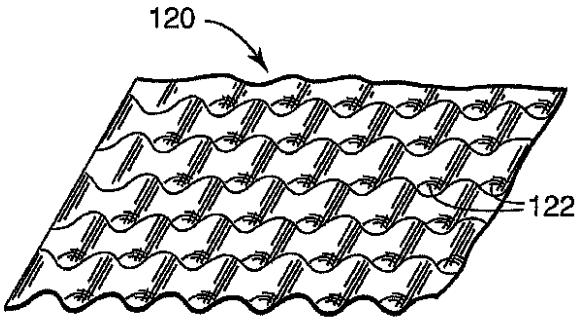


FIG. 3

【図４】

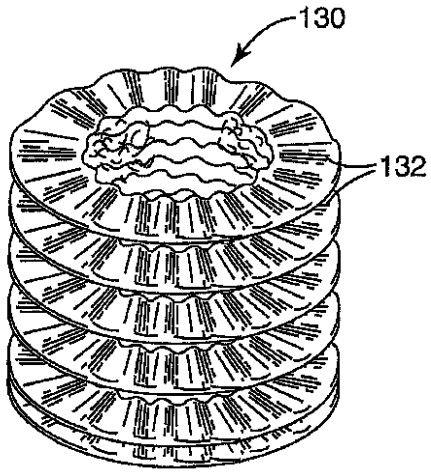


FIG. 4

【図５】

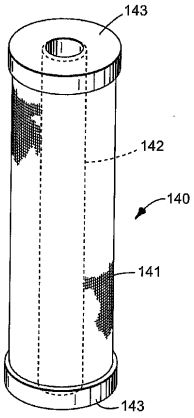


FIG. 5

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/036270

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. B01D15/18

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)
B01D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, COMPENDEX

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2001/032814 A1 (KEARNEY MICHAEL M [US] ET AL) 25 October 2001 (2001-10-25) paragraphs [0008], [0041], [0043] - [0061], [0076], [0084] - [0087]	1-20
A	US 2003/105364 A1 (BERGER LAURENT [FR] ET AL) 5 June 2003 (2003-06-05) paragraph [0020]; table 1	1-20
A	US 5 468 847 A (HEILMANN STEVEN M [US] ET AL) 21 November 1995 (1995-11-21) cited in the application the whole document	1-20
A	US 4 599 115 A (ANDO MASAO [JP] ET AL) 8 July 1986 (1986-07-08) the whole document	1-20

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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 document 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
13 February 2007	07/03/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Persichini, Carlo

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/036270

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	"Simulated Moving Bed-Verfahren"[Online] March 2002 (2002-03), XP002419747 Retrieved from the Internet: URL:http://www.roempp.com/prod/roempp.php> [retrieved on 2007-02-12] the whole document	1-20

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/036270

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2001032814 A1	25-10-2001	US 2005000879 A1	06-01-2005
US 2003105364 A1	05-06-2003	NONE	
US 5468847 A	21-11-1995	DE 69530682 D1	12-06-2003
		DE 69530682 T2	19-02-2004
		EP 0749440 A1	27-12-1996
		JP 9510200 T	14-10-1997
		WO 9524418 A1	14-09-1995
US 4599115 A	08-07-1986	BE 900330 A1	03-12-1984
		CA 1233127 A1	23-02-1988
		DE 3429556 A1	28-02-1985
		FI 843071 A	13-02-1985
		FR 2550462 A1	15-02-1985
		JP 1651911 C	30-03-1992
		JP 3018482 B	12-03-1991
		JP 60041507 A	05-03-1985

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100128495
弁理士 出野 知
(74)代理人 100147212
弁理士 小林 直樹
(72)発明者 ギベンス, ケリー ジェイ.
アメリカ合衆国, ミネソタ ５５１３３－３４２７, セント ポール, ポスト オフィス ボックス ３３４２７, スリーエム センター
(72)発明者 中村 雅之
アメリカ合衆国, ミネソタ ５５１３３－３４２７, セント ポール, ポスト オフィス ボックス ３３４２７, スリーエム センター
(72)発明者 セシャドリ, カナン
アメリカ合衆国, ミネソタ ５５１３３－３４２７, セント ポール, ポスト オフィス ボックス ３３４２７, スリーエム センター
(72)発明者 ラビンズ, アンドリュー ダブリュ.
アメリカ合衆国, ミネソタ ５５１３３－３４２７, セント ポール, ポスト オフィス ボックス ３３４２７, スリーエム センター
(72)発明者 カーソン, ラリー ジェイ.
アメリカ合衆国, ミネソタ ５５１３３－３４２７, セント ポール, ポスト オフィス ボックス ３３４２７, スリーエム センター
(72)発明者 フィッツサイモンズ, ロバート ティー. , ジュニア
アメリカ合衆国, ミネソタ ５５１３３－３４２７, セント ポール, ポスト オフィス ボックス ３３４２７, スリーエム センター

Ｆターム(参考) 4D017 AA11 BA07 CA01 CA14 CA17 CB01 DA02 DB01 EA05