(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2021-506377
(P2021-506377A)
(43)公表日　令和3年2月22日(2021.2.22)

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード（参考）
A61L	2/02	(2006.01)	A61L	2/02		4C058
A61L	2/08	(2006.01)	A61L	2/08	100	4G035
A61L	2/20	(2006.01)	A61L	2/20	104	
A61L	2/16	(2006.01)	A61L	2/16		
B01F	3/08	(2006.01)	B01F	3/08	Z	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 18 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-532571 (P2020-532571)
(86)(22)出願日　平成30年9月18日 (2018.9.18)
(85)翻訳文提出日　令和2年8月12日 (2020.8.12)
(86)国際出願番号　PCT/EP2018/075164
(87)国際公開番号　WO2019/063357
(87)国際公開日　平成31年4月4日 (2019.4.4)
(31)優先権主張番号　17206952.8
(32)優先日　平成29年12月13日 (2017.12.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁 (EP)
(31)優先権主張番号　17208952.6
(32)優先日　平成29年12月20日 (2017.12.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁 (EP)

(71)出願人　516245885
バイエル、アクチエンゲゼルシャフト
ＢＡＹＥＲ　ＡＫＴＩＥＮＧＥＳＥＬＬＳＣＨＡＦＴ
ドイツ連邦共和国レーバークーゼン、カイザー－ビルヘルム－アレー、１
(74)代理人　100091487
弁理士　中村　行孝
(74)代理人　100105153
弁理士　朝倉　悟
(74)代理人　100126099
弁理士　反町　洋
(74)代理人　100141830
弁理士　村田　卓久

最終頁に続く

(54)【発明の名称】作業ユニット及びその使用

(57)【要約】
本発明は、装置によって形成される作業ユニット及び進行流体の連続した流れの連続したウイルス不活性化のためのその使用を提供する。装置によって形成される作業ユニットは、一端部での単一の入り口と、反対の端部での出口と、少なくとも１つのＨＦＩとを備え、ＨＦＩがさらに少なくとも１つの設備を備えることを特徴とする。

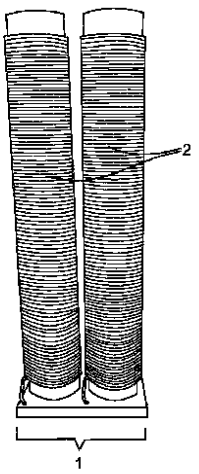


Fig. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
一端部での単一の入り口と、反対の端部での出口と、少なくとも１つの設備（「螺旋流インバータ」、「ＨＦＩ」）を備える螺旋管と、を備え、少なくとも１つの設備は、駆動される要素を必要としないが球体の機構を使用することによって攪拌を達成する流体を攪拌するための装置である、装置によって形成される作業ユニット。
【請求項２】
少なくとも１つの連結要素によって連続して相互接続される少なくとも２つのＨＦＩを備える、請求項１に記載の装置によって形成される作業ユニット。
【請求項３】
前記作業ユニットが、調節要素をさらに備え、前記接続要素は、
（ｉ）ウイルス不活性化の目的のための酸性の溶液または溶剤又は洗浄剤を含む溶液、あるいはＨＦＩ内へウイルス不活性化のための腐食性溶液を放つことができる容器、及び／又は、
（ｉｉ）均質化ループ
から選択される、請求項１または２に記載の装置によって形成される作業ユニット。
【請求項４】
前記ＨＦＩは、前記ＨＦＩを通って連続的に流れる進行流体を許容することが可能であるように設計されている、請求項１乃至３のいずれか一項に記載の装置によって形成される作業ユニット。
【請求項５】
前記作業ユニットは、使い捨ての材料からなる、請求項１乃至４のいずれか一項に記載の装置によって形成される作業ユニット。
【請求項６】
前記ＨＦＩは、３以上１００以下のディーン数及び／又は５００以上１００００以下の修正ねじれ数を有する、請求項１乃至４のいずれか一項に記載の装置によって形成される作業ユニット。
【請求項７】
前記設備は、少なくとも１つの螺旋要素、複数の隔壁、収縮チョーク、複数の流体流チャネル、及び／又は、複数の圧入を有する周壁を有する管を備える、請求項１乃至６のいずれか一項に記載の装置によって形成される作業ユニット。
【請求項８】
少なくとも１つの前記ＨＦＩは、重力の方向に対して０°以上９０°以下の角度で配置された軸ｈを有し、少なくとも１つのＨＦＩは、保持棚によって支持される少なくとも１つの枠に配置される、請求項１乃至７のいずれか一項に記載の装置によって形成される作業ユニット。
【請求項９】
前記進行流体に接触する前記作業ユニットの全ての要素の少なくとも１つは、使い捨て及び／又は滅菌可能及び／又は消毒可能な材料からなり、前記滅菌可能及び／又は消毒可能な材料は、選択的に高圧滅菌、ガンマ線照射、エチレンオキシド及び／又はＮａＯＨに晒されることに耐えることが可能である、請求項１乃至８のいずれか一項に記載の装置によって形成される作業ユニット。
【請求項１０】
装置によって形成される作業ユニットの使用であって、進行流体の連続した流れの連続したウイルス不活性化のための請求項１乃至９のいずれか一項に記載の少なくとも１つの螺旋流インバータ（ＨＦＩ）を備え、前記使用は、
ａ）不活性化されるべき進行流体の連続した流れを供給すること、
ｂ）前記作業ユニットの少なくとも１つのＨＦＩの入り口に前記進行流体の流れを供給すること、
ｃ）少なくとも１つの前記ＨＦＩを通って前記進行流体の流れの通過を許容し、それによ

りウイルス不活性化の条件に前記進行流体を晒して、前記進行流体がウイルス不活性化されることを許容すること、及び
ｄ）前記出口を介して前記ＨＦＩから前記ウイルス不活性化された進行流体の流出を許容すること、
を備える、使用。
【請求項１１】
ウイルス不活性化の条件に前記進行流体を晒すことは、前記進行流体が前記作業ユニットの少なくとも１つのＨＦＩに入る前に不活性化されるべき前記進行流体のｐＨ値が４より大きい場合、４以下の値に前記進行流体の流れのｐＨの調節を備える、請求項１０に記載の使用。
【請求項１２】
不活性化されるべき前記進行流体は、溶液または高分子やペプチドの懸濁液であり、前記高分子は、選択的にタンパク質、好ましくは抗体である、請求項１０または１１に記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、装置によって形成される作業ユニット、特にウイルス不活性化装置、及びその使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
生物学的製剤の生成工程は、典型的には少なくとも１つのウイルス不活性化工程を含む必要がある。生成が安全であるよう、生成工程は、十分な量の存在するウイルス粒子を不活性化（あるいは除去）しなければならない。（エンベロープされた）ウイルスを不活性化するための一般の技術は、生成物溶液を酸性化すること、あるいは酸性媒質に生成物を接触させることである。バッチ方式における低いｐＨでのウイルス不活性化は、抗体等の生理的な活性剤の生物学的製剤の生成にたびたび用いられる。この場合、不活性化されるべき生成物は、一般に、活性化したウイルス粒子を潜在的に含む液体である。生成物の溶液は、適した容器内に移され、酸性溶液によってｐＨを４以下に調節され、必要に応じて均質化され、必要な時間置いたままにされる。不活性化されるｐＨ値において、ウイルスは、ある生成物及び方法に依存した時間に亘ってそのｐＨに晒される場合、不活性化される。これらの条件下で、容器の全体の内容物は、おおよそ同じ滞留時間にわたって不活性化に晒され、達成されるウイルスの積載量の減少は、容器内での流体のどの部分においても本質的に同じである。
【０００３】
脂質膜、特に血漿製造でエンベロープされたウイルスを不活性化するためのさらなる一般の技術は、溶剤／洗浄剤（Ｓ／Ｄ）不活性化である。溶剤及び洗浄剤は、ウイルスの脂質膜を分断するために、生成物に加えられる。その後、溶剤及び洗浄剤は、生成物から除去される必要がある。生成物の溶液は、適した容器内に移されて、溶剤及び洗浄剤が加えられ、溶液は必要とされる時間置いたままにされる。再び、容器の全体の内容物は、おおよそ同じ滞留時間にわたって不活性化に晒される。
【０００４】
生物学的製剤及び／又は生物学的な生成物、例えば製薬抗体の生成のための方法が連続的な操作モードで運転されるべきである場合、同じ状況を提供することは困難である。連続的な流れは、別個の容器における培養の代わりを必要とするが、パイプ内の層状の流れが放物線状の速度グラフを有するので、共通のパイプは、パイプ内での流体のどの部分についても固有の保持時間を許容することはなく、幅広い滞留時間分布をもたらす。低いｐＨでの最小の培養時間下ではウイルスの効果的な不活性化は達成されない一方、低いｐＨでの長期にわたる培養時間は、タンパク質等の生物学的な高分子生成物を損傷し得る。したがって、低いｐＨという条件のためには、狭い滞留時間分布を達成することが不可欠で

ある。乱流は高い流れの速度を含むため、このことは、乱流の攪拌によっては達成され得ない。剪断力の結果、タンパク質等の生物学的な高分子生成物に損傷の高い危険性が生じる。追加的に、６０分から９０分といった共通するウイルスの不活性化の長い滞留時間が低いｐＨで実施されるなら、不利に大きな生成プラントが必要とされる。

【０００５】

連続的なウイルス不活性化を実施する１つの方法は、ＵＶ－Ｃ光の照射である。ＷＯ２００２０３８１９１，ＥＰ１３３９６４３Ｂ１，ＥＰ１４６４３４２Ｂ１，ＥＰ１９１４２０２Ａ１及びＥＰ１９１６２２４Ａ１は、不活性化されるべき材料がＵＶ－Ｃ光を照射され、その結果ウイルスの存在が不活性化される螺旋状の滞留ループの使用を記載している。らせん渦巻き状の管を通って流体が流れると、遠心力が流体に作用する。遠心力は、改善された放射攪拌及び不活性化されるべき材料のより均質的な照射をもたらすディーン渦として知られる二次的な流れを引き起こす。述べられた情報源で用いられる螺旋構造は、螺旋軸の方向に変化のないまっすぐな螺旋渦巻きである。

【０００６】

別個の保持時間を必要としている製薬的及び／又は生物学的生成物の生成のための工程における他の文献は、小さい高分子の沈殿または結晶化である。

【０００７】

螺旋渦巻きは、熱交換器及び物質変換器において広く用いられている。また、それらは、層状の流れの条件下で攪拌の効果を改善するための生成方法に用いられ得る。それにもかかわらず、低いディーン数での螺旋渦巻きの使用は、狭い滞留時間分布を得るための十分な攪拌を達成するのに十分ではない。

【０００８】

国際特許文献ＷＯ２０１５／１３５８４４は、ウイルス不活性化のための保持時間の規定された範囲での連続的な流れの下で実施される方法を提供するための必要性を扱う適切な方法を開示している。ＷＯ２０１５／１３５８４４の方法は、例えばある角度、典型的には４５°から１８０°の範囲にある角度の曲部によって繋げられた複数の渦巻き形状における渦巻き流インバータ（ＣＦＩ）の使用を含む。規定された生成に依存した及び方法に依存した最小の滞留時間での十分なウイルス不活性化を許容する狭い滞留時間分布が達成される。曲部は、二次的な流れパターンを再配置し、改善された放射攪拌をもたらす。十分な攪拌は、ディーン数の増加量及び曲部の数を増大させる。十分なウイルス不活性化のために必要とされる所与の最小の攪拌時間で、方法は、生成物に損傷をもたらし得る最大滞留時間を最小化する。

【０００９】

しかしながら、本件発明者らは、より大きな導管は小さな直径を有する管類より浄化するのがより困難であるので、管類の直径を増大させることを含む渦巻き流インバータを有する装置のアップスケーリングが困難性を呈することを見出した。特に、気泡が蓄積し得る上部位置を傾斜した螺旋の各回転が有するので、重力の方向に関連する角度に向けられた螺旋の脱気は遅くて長たらしくなり得る。

【００１０】

本件発明者らは、曲部を通る流れの逆転の原理が螺旋状の管の攪拌効果を増大させる唯一の方法でなく、効果的な攪拌が設備によっても達成され得ることを見出した。ここで用いられる「設備」という用語は、駆動要素を必要するものでなく、流体機構を使用することによって攪拌を達成する流体を攪拌するための装置を指す。したがって、設備は、円筒状の導管または矩形の筐体に収容された複数の幾何学的な要素の少なくとも１つによって、複数のチャネルを含む円筒状の導管の分岐および合流によって、及び／又は、注水器やノズル等の収縮によって、特徴付けられる。また、複数の幾何学的な要素は、渦巻き、螺旋要素または衝撃隔壁のような管状要素等の単一の攪拌要素に含まれ得る。複数の幾何学的な要素のさらなる例は、複数の螺旋状要素である。よく知られた螺旋攪拌要素、この場合スタティックミキサは、Kenics（登録商標）ミキサである。それは、左右の手を互い違いにする一連の螺旋要素からなる。進行流体の二次的な流れのパターンを破壊する全ての

設備の他の例は、格子であり、刃及び／又は他の鋭い要素を交差させている。明確性のために、ここで用いられる「設備」という用語は、例えば渦巻き流インバータの曲部といった曲部を除外するよう理解される。

【発明の概要】

【００１１】

設備は、流れの分離及び流れの再度の方向付けによって攪拌を達成し、可能性のある流れの逆転を含み、したがって動かない攪拌を達成する。設備は、典型的には一連の幾何学的要素を含む。それは、例えば、ねじ形状、層状構造（市松模様のフィンを含む）または格子形状であり得る。幾何学的な要素は、隔壁を規定するようになり得る。各幾何学的な要素は、層状の生成物の流れを分割し、流れの位置をゆがめ、それらを再結合させようとし得る。加えて、放射状の攪拌の効果は、通常は全体の攪拌に関係する。また、設備は、単一の管に再結合した複数のチャネルを含み、チャネル内での管の枝分かれによって規定され得る。

【００１２】

第１の様相によれば、装置によって形成された作業ユニットが開示されている。作業ユニットは、装置であり、螺旋流インバータを備える。装置によって形成された作業ユニットは、例えば連続して病原菌を減らされた生成物及び／又は生成物溶液の方法のためのモジュールシステムといったモジュール生成プラントの一部であり得る。

【００１３】

螺旋流インバータは、一端部に単一の入り口を有し、反対の端部に出口を有する。さらに、螺旋流インバータは、少なくとも１つの設備を備える。既に述べたように、設備は、４５°から１８０°の角度の曲部とは異なるが、同じ機能性を実現する。各螺旋流インバータに、少なくとも１つの、好ましくはいくつかの、設備が与えられており、螺旋を螺旋流インバータ（ＨＦＩ）に転換する。したがって、ここで用いられているように、「螺旋流インバータ（ＨＦＩ）」という用語は、少なくとも１つの設備を備える螺旋管を指し、全体のＨＦＩ管の長さは、ウイルス不活性化のために十分な生成ぶるの流れの各部分の滞留時間を保証するのに十分でなければならない。滞留時間が設備なしの螺旋管に比べてＨＦＩ内で減少することに留意されるべきである。ここで用いられているものに対して渦巻き流インバータに頭字語として用いられる「ＣＦＩ」という用語は、ある角度、典型的には４５°から１８０°の範囲の曲部によって繋げられた複数の渦巻きを有する装置を指す。

【００１４】

当業者は、ウイルス不活性化のために十分である生成物の流れの各部分の滞留時間をどのように測定するかを知っている。例えば、ウイルス粒子が螺旋管に沿って規定された位置に存在するかどうかが測定され得る。

【００１５】

この決定は、例えば次世代配列及び／又は配列方法との組み合わせて他のＰＣＲに基づいた方法等の知られた技術での標準的な方法を用いることで、理解され得る。さらに、ウイルス粒子の定量化が可能である。一般に、ウイルスの定量化は、プラック法、フォーカス形成法、終点滴定（終点希釈法ともいう）、タンパク質に基づいたウイルス定量化法、透過電子顕微鏡法、可変抵抗パルス検出、定量ＰＣＲ及び／又は大容積メッキ等の方法によってウイルスの濃度を測定することで、特定の体積でのウイルスの数を数えることを含む。

【００１６】

設備は、例えば螺旋要素及び／又は複数の隔壁を含み得る。設備は、ある実施の形態において、ノズルまたは収縮チョークを含む。設備は、ある実施の形態において、複数の流体流チャネル及び／又は複数の圧入を有する周壁を有する管を含む。

【００１７】

装置によって形成される作業ユニットのある実施の形態において、装置によって形成される作業ユニットは、前記設備を備える１つ以上のＨＦＩ、すなわち１つ以上のＨＦＩを

備える。このことは、特に、単一のＨＦＩの寸法が所与の機能のためには大きすぎる場合であり、したがって２つ以上のＨＦＩが連なって配置される場合である。注意すべきは、このような実施の形態において、装置によって形成される所与の作業ユニットの全てのＨＦＩの管の全長が、十分なウイルス不活性化を保証するように十分でなければならないことである。このことは、このような実施の形態において、１つ以上のＨＦＩが単一の導管を規定してしたがって連なって配置されるような場合である。連結要素は、ＨＦＩ間に挿入される。

【００１８】

ＣＦＩに対して、ＨＦＩの軸は、重力方向に平行であり得る。気泡が上向きに上がるので、このことは容易な脱気を可能にする。装置によって形成される作業ユニットが１つ以上のＨＦＩを備えて入り口が底にある場合、第１のＨＦＩの出口は、好ましくは、泡を下向きに動かすような高い流れの速度を保証する導管を有する第２のＨＦＩの底の入り口に接続される。この見地の１つの実施の形態において、少なくとも１つの設備は、連結要素内に備えられている。

【００１９】

ＨＦＩは、所望の使用に適するいかなる所望の材料からもなり得る。一般に、使用された流れ及び溶液の意図された条件下で、ＨＦＩは、拡張可能な性質より固定された直径からなる。この前提条件で、管壁の柔軟性／剛性の度合いは、所望のように選択され得る。ある実施の形態において、ＨＦＩは、例えば可撓性管によって規定され得る。ある実施の形態において、ＨＦＩは、パイプによって規定され得る。ある実施の形態において、ＨＦＩは、ホースによって規定され得る。典型的には、しかしながら非制限的には、装置によって形成される所与の作業ユニットにおける各ＨＦＩは、装置によって形成される同じ作業ユニットに含まれるＨＦＩと互いに同じ材料からなる。ある実施の形態において、装置によって形成される作業ユニットの異なるＨＦＩは、異なる柔軟性／剛性の材料からなる。

【００２０】

ある実施の形態において、ＨＦＩの入り口及び出口、あるいは装置によって形成される作業ユニットが１つ以上のＨＦＩを備える場合の最初のＨＦＩへの入り口と最後のＨＦＩの出口は、液体生成物あるいは生成溶液の経路決定のための導管に流体的につながることができる。ある実施の形態において、少なくとも１つのＨＦＩの入り口及び出口は、生成形式器具の液体生成物あるいは生成物溶液の経路決定のための導管に流体的につがなる。少なくとも１つのＨＦＩの入り口及び出口は、それぞれの導管の部分に接続され得る。ある実施の形態において、少なくとも１つのＨＦＩは、例えば接続部分のように、液体生成物あるいは生成物溶液の経路決定のためのそれぞれの導管に統合され得る。

【００２１】

装置によって形成される作業ユニットのある実施の形態において、少なくとも１つのＨＦＩは、進行流体が当該ＨＦＩを通って連続して流れることを許容することができるよう設計されている。各進行流体は、液体生成物であり得るか、液体生成物を含み得る。進行流体は、ある実施の形態において、例えば高分子の水溶液であり得る。各高分子は、例えばポリペプチド／タンパク質、核酸及び／又は多糖類であり得る。ある実施の形態において、進行流体は、抗体の溶液、一般には水溶液である。層状の流れの状態と管状の流れの状態との両方において、好ましくは層状の流れの状態において、ＨＦＩを用いることが可能である。

【００２２】

上記にて説明したように、層状の流れは、管、すなわちパイプの速い動きの中心によって特徴付けられる。レイノルズ数は、管、特に管の直径の寸法に依存することが知られている。

【００２３】

ディーン数は、曲がったチャネルやパイプにおける流体の流れを描写する無次元の特徴である。それは、

【数１】

$$Dn = \frac{Re}{\sqrt{\lambda}}$$

と規定される。

【００２４】

この定義において、ｕは管内での平均の流れの速度であり、ｖは流体の力学的な粘度であり、ｓは曲がった表面間の距離、特にパイプやチャネルの直径であり、ｒは曲率半径である。

【００２５】

レイノルズ数Ｒｅを用いて、以下の表現が定式化され得る。

【数２】

$$Re = \frac{\rho \cdot u \cdot d_i}{\eta}$$

【００２６】

それゆえ、ディーン数は、直径と曲率の平方根のパイプを通って軸の流れに基づいたレイノルズ数の生成物である。ディーン数は、摂動が流体の流れの迂回によって曲がったチャネルに形成されるかどうかを測定することの特徴である。それゆえ、ディーン数は、装置によって形成される作業ユニットのある設計が所望の条件下で要求される滞留時間分布を達成するのに適するかどうかを決定する重要な特徴である。上述の表現から理解されるように、所与の設計に都合よく適合され得るパラメータは、流れの速度である。

【００２７】

ある実施の形態において、装置によって形成される作業ユニットは、１以上、好ましくは２以上、より好ましくは３以上、最も好ましくは３以上１００以下のディーン数を有する。

【００２８】

一方、修正されたねじれパラメータＴ＊は、Ｒｅ数及びＲＴＤの気密度上の幾何学の影響を記述し、以下にしたがって計算される。

【数３】

$$T = \frac{\pi \cdot r_c \cdot Re}{p}$$

【００２９】

また、ある実施の形態において、０以上のねじれパラメータとして装置によって形成される作業ユニットは、１００以上、２００以上、３００以上または４００以上、特に好ましくは５００以上１００００以下のねじれパラメータを有する。

【００３０】

液体生成物あるいは生成物溶液の経路決定のため導管は、管であり得る。それぞれの導管は、例えばパイプまたは可撓性ホースであり得る。しかしながら、装置によって形成される作業ユニットを生成することも可能である。そのような作業ユニットにおいて、液体生成物あるいは生成物溶液の経路決定のための導管は、液体生成物あるいは生成物溶液の経路決定を許容する中空の中心を有する固定外装構造、例えば３Ｄプリント技術によって印刷された構造によって形成される。

【００３１】

ある実施の形態において、装置によって形成される作業ユニットは、調節要素をさらに備える。ここで用いられているように、「調節要素」という用語は、ウイルス不活性化のための条件を発生させる装置を指す。このことは、例えば攪拌やｐＨを４以下に調節する

ことによって、あるいは溶剤や洗浄剤等を加えることによって、達成される。調節要素は、ある実施の形態において、ウイルス不活性化の目的のための核酸溶液または溶剤及び／又は洗浄剤を含む溶液、あるいは少なくとも１つのＨＦＩ内にウイルス不活性化のための腐食性の溶液を放つことができる容器である、または容器を含む。ある実施の形態において、調節要素は、均質化ループである。これは、進行流体が装置によって形成される作業ユニットに連続して入る場合や、ここで記載されている装置によって形成される作業ユニットより先の装置によって形成される作業ユニットが結合溶離クロマトグラフィーである場合、特に好ましい。ここでは、均質化ループは、予め規定された一定のｐＨ、例えばｐＨ４で進行流体がＨＦＩに入ることを保証する。

【００３２】

作業が少なくとも２つのＨＦＩを含む実施の形態において、第１のＨＦＩは軸ｈを有し得て、第２のＨＦＩは軸ｈ’を有し得て、ＨＦＩは連結要素によって連結される。ＨＦＩは、第１のＨＦＩの出口を第２のＨＦＩに連結する。好ましい実施の形態において、軸ｈを有する第１のＨＦＩと軸ｈ’を有するＨＦＩとは、各軸ｈ、ｈ’の方向において、同じ長さ／高さであり、軸ｈ、ｈ’は同じ長さである。

【００３３】

ある実施の形態において、連結要素は、少なくとも１つの設備と非螺旋管との両方を備え得る。ある実施の形態において、装置によって形成される作業ユニットは、少なくとも１つのセンサを含む。少なくとも１つのセンサは、例えば、ｐＨセンサ、ＵＶ検出器、導電センサ及び温度センサからなる群から選択され得る。センサは、少なくとも１つのＨＦＩ内に配置され得る。センサは、また、例えば少なくとも１つのＨＦＩに結合した進行流体の経路決定のため導管内で、少なくとも１つのＨＦＩの外側の位置に配置され得る。ある実施の形態において、センサは、また、少なくとも１つのＨＦＩの入り口の上流である進行流体の経路決定のため導管内での位置に配置され得る。ある実施の形態において、センサは、また、少なくとも１つのＨＦＩの入り口の下流である進行流体の経路決定のため導管内での位置に配置され得る。装置によって形成される作業ユニットが１つ以上のセンサを備えるある実施の形態において、センサは、また、少なくとも１つのＨＦＩの入り口の上流及び／又は下流である進行流体の経路決定のための導管内での位置に配置され得る。

【００３４】

「上流」及び「下流」という用語は、この点において、ＨＦＩ自体を備える装置によって形成される作業ユニットが進行流体の経路決定のための導管の装置によって形成される２つの異なる作業ユニットの間にある場合、ここで記載されるように、装置によって形成されるある作業ユニットの少なくとも１つのＨＦＩを通る進行流体の流れを指す。進行流体がＨＦＩを備える装置によって形成される作業ユニットを入れるより先に流れる導管の部分が、上流と呼ばれる。ＨＦＩを備える装置によって形成される作業ユニットを通過した後に進行流体が流れる導管の部分が、ＨＦＩの下流と呼ばれる。

【００３５】

上述のように、装置によって形成される作業ユニットのある実施の形態において、少なくとも１つのＨＦＩは、軸ｈを有し、重力の方向に対して０°以上９０°以下の角度で配置されている。したがって、ある実施の形態において、軸ｈは、少なくとも本質的に重力の方向に配置されている。この配置は、脱気、すなわち気泡の除去を容易にするという優位性を有する。気泡が除去されない場合、流れのパターンの分布により、ＨＦＩの滞留時間分布に影響し得る。極端な場合、気泡は、濾過等の装置によって形成される作業ユニットを通すことから、所望の生成物を有する流体流を部分的に妨げ得る、及び／又は重要な拡張へのクロマトグラフィー等の装置によって形成される所与の作業ユニットの通常の誘導を妨げ得る。したがって、気泡は、除去されるべきである。ある実施の形態において、軸ｈは、重力方向に対して傾斜され得る。これらの実施の形態のいくつかにおいて、それぞれのＨＦＩは、保持棚によって輸送され得るフレームに配置され得る。全体として、少なくとも１つのＨＦＩを備えるウイルス不活性化装置、すなわち装置によって形成される

作業ユニットは、ＣＦＩの優れた滞留時間の特徴に組合わせて単純な直線螺旋の優れた大きさを変更できる能力（より大きな管直径で空気の除去が改善されたもの）を提供する。

【００３６】

ある実施の形態において、進行液体あるいは進行流体に接触する装置によって形成される作業ユニットの全ての要素／構成は、消毒可能な材料からなる。各材料は、熱及び／又は蒸気に晒され得て、殺菌可能及び／又は消毒可能であり得る。例として、材料は、例えば１０分から２時間の間１６０－１９０℃の温度に晒し続けることが可能であり得る。材料は、例えば１００ｋＰａ等の大きくされた圧力下において１２１－１３４℃の温度で蒸気に晒され続けることが可能であり得る。材料が晒され続ける時間は、３０分、１時間あるいはそれ以上であり得る。ある実施の形態において、進行液体あるいは進行流体に接触する装置によって形成される作業ユニットの全ての要素／構成は、高圧減菌可能な材料からなる。各材料は、照射、例えばＵＶ照射に晒され得て、殺菌可能及び／又は消毒可能であり得る。また、各材料は、電子線処理やガンマ線照射に晒されることによって殺菌可能であり得る。ある実施の形態において、装置によって形成される作業ユニットの全ての要素／構成は、ガンマ線殺菌可能な材料からなる。また、各材料は、Ｘ線照射に晒されることによって、殺菌可能及び／又は消毒可能であり得る。ある実施の形態において、進行液体あるいは進行流体に接触する装置によって形成される作業ユニットの全ての要素／構成は、典型的には大きくされた期間の間、エチレンオキシドに晒され続けることが可能である材料からなる。各材料は、例えば、６０時間の間エチレンオキシドに晒され続けることが可能であり得る。ある実施の形態において、進行液体あるいは進行流体に接触する装置によって形成される作業ユニットの全ての要素／構成は、一般的には１Ｍ以上のＮａＯＨ等の０．５Ｍ以上のＮａＯＨの溶液の形式で、ＮａＯＨに晒され続けることが可能な材料からなる。

【００３７】

ある実施の形態において、装置によって形成される作業ユニットの少なくとも１つのＨＦＩは、１－５０ｍｍ、好ましくは２－３０ｍｍ、最も好ましくは３－１５ｍｍの範囲の内径を有する。

【００３８】

典型的には、装置によって形成される作業ユニットは、ウイルス不活性化条件下で所定の滞留時間を提供するために、ウイルス粒子の不活性化を可能とするというような収容能力がある。通常は、装置によって形成される作業ユニットの収容能力は、進行流体に含まれ得る十分なウイルス粒子の十分な不活性化を可能とするのに適する。進行流体の経路決定のため軌道内に酸性溶液を放つことができる容器は、例えば所望の期間に生成物または生成物溶液の連続した流れにおいて４以下のｐＨ値を達成する十分な酸性溶液を放つことを許容する大きさである。

【００３９】

ここに記載される装置によって形成される作業ユニットは、少なくとも１つの枠を保持する支持棚を含み得る。ある実施の形態において、支持棚は、ＨＦＩの螺旋軸に配置されている。支持棚及び／又は少なくとも１つの枠は、中空であるか、充填されているか、または中まで一様である。また、ＨＦＩが十分な強度及び硬度である場合、ＨＦＩは、自己支持構造の形式で設けられ得る。

【００４０】

装置によって形成される作業ユニットは、ＷＯ２０１５／１３５８４４で説明された設計及び寸法であり得る。それにもかかわらず、同様にＷＯ２０１５／１３５８４４で説明されたある角度の曲部は、ＨＦＩが上述したような設備を備える代わりに、及び装置によって形成される作業ユニットが上述したように連結要素によってこれらが接続しているいくつかのＨＦＩを備える場合に、ここで開示される装置によって形成される作業ユニットに必要とされない。

【００４１】

少なくとも１つのＨＦＩの全長及び内径は、利用可能な個々の場所に従って及びプラン

ト全体の寸法に従って選択される。管長及び管径を含む少なくとも１つのＨＦＩの設計は、さらに、個々の適用性に要求される滞留時間が維持されるような態様で、プラントの流速に従って選択されるであろう。

【００４２】

図示された例のように、少なくとも１つの、全部も含む、ＨＦＩの長さは、１ｍ以上２００ｍ以下の範囲、あるいは５０ｍ以上５００ｍ以下の範囲で選択され得る。ある実施の形態において、少なくとも１つの、全部も含む、ＨＦＩの長さは、１０ｍ以上１００ｍ以下の範囲にあり得る。

【００４３】

装置によって形成される作業ユニットの少なくとも１つのＨＦＩの２つの設備の間での回転の数は、ある実施の形態において、０．５以上２０以下、好ましくは３以上１５以下、最も好ましくは９以上１１以下の範囲で選択され得る。留意すべきは、滞留時間が設備無しの螺旋管に比べてＨＦＩで減少することである。

【００４４】

ここで開示されているような装置によって形成される作業ユニットを使用することで達成される狭い滞留時間分布は、ある生成物に依存した及び方法に依存した最小の滞留時間で要求されるウイルス不活性化を達成することを可能にする。そうすると、生成物及び方法に依存した最大接触時間に達することなく、最大滞留時間を最小化する。最大接触時間に達することは、生成物に受け入れられない損傷をもたらすであろう。最大滞留時間と同様に要求される最小滞留時間も、生成物に依存しており、典型的には実験的に測定される。最大滞留時間は、その後の精製工程での必要性を最小化するために、進行流体に含まれる生成物が可能な限り小さい損傷しか受けないように最適化される。ＨＦＩは、理想的なプラグ流路管反応器の滞留時間分布に近い。このことは、生成物の損傷を最小化することに平行して、効果的かつ連続した低いｐＨ値でウイルス粒子の不活性化を保証する。ある実施の形態において、装置によって形成される作業ユニットは、モジュール生成物プラント、すなわち、連続した滅菌された生成物及び／又は生成物溶液や液体生成物の連続した進行のためのモジュールシステムに含まれる。ここで用いられるように、「モジュール」という用語は、連続した滅菌生成物及び／又は生成物溶液や液体生成物の連続した進行のためのモジュールシステムによって実施される進行の個々の工程が互いに接続された分離したモジュールで実施され得ることを意味し、当該モジュールは、予め設定され滅菌され、閉じた態様で及び異なる組み合わせで互いに接続されることが可能である。本発明の文脈において、「モジュールシステム」という用語は、流体（「生成物流／進行流体」）が運ばれ得て少なくとも２つの下流及び／又は上流工程で実施されるために互いに接続される一連のモジュール（「装置によって形成される作業ユニット／ユニット群」）を意味し、流体（「生成物流／進行流体」）が運ばれ得る。この接続において、「モジュールシステム」の個々のモジュールは、どのような組み合わせでも互いに接続され得る。本発明の文脈におけるモジュールの例は、特に、濾過モジュール、クロマトグラフィーモジュール、限外濾過モジュール、透析濾過モジュール及び透析モジュールと同様に、少なくとも１つのＨＦＩを備えるここで記載されたウイルス不活性化のための装置によって形成される作業ユニットである。

【００４５】

装置によって形成される所与の作業ユニットの少なくとも１つのＨＦＩ、すなわち１つ以上のＨＦＩの場合での全ＨＦＩは、合わせて２－１００の設備、好ましくは２０－８０、最も好ましくは４０－６０の設備を備える。

【００４６】

当業者は、ウイルス不活性化の目的のための酸性溶液または溶剤及び／又は洗浄剤を含む溶液、あるいは連続したウイルス不活性化を実施する上述した他の方法としてウイルス不活性化のための腐食剤を用いることとは別に、ＵＶ－Ｃ光を照射することを知っている。したがって、上述した他のウイルス不活性化方法に加えてまたはこれの方法代えて、照射源は、少なくとも１つのＨＦＩの部分に対する位置に配置され得る。前記照射源は、こ

こで記載されているＨＦＩ内に存在するウイルス粒子が不活性化されるのに十分なＵＶ－Ｃ光に進行流体を晒すことができるような強さである。再度、ここで開示される少なくとも１つのＨＦＩ管（ＨＦＩ）で達成される狭い滞留時間分布は、ある生成物に依存した及び進行に依存した最小滞留時間での連続した条件下でウイルス不活性化のために要求される時間を達成することができる。

【００４７】

ある実施の形態において、装置によって形成される作業ユニットは、ウイルス不活性化装置である。各ウイルス不活性化装置は、第２の様相に従ってここで記載されている少なくとも１つのＨＦＩとの組合わせた調節装置であり得る。したがって、いかなる後の説明も、言及されていることがそれぞれの他の様相での説明と明らかに矛盾しない限り、第１の様相に従った装置によって形成される作業ユニットにも適用し得るし、逆もまた同様である。

【００４８】

第２の様相によれば、進行流体の流れのウイルス不活性化のための第１の様相による装置によって形成される作業ユニットの使用が開示される。典型的には、ウイルス不活性化のための装置によって形成される作業ユニットの使用は、進行流体の連続した流れの連続属したウイルス不活性化のためである。使用は、不活性化されるべき進行流体の連続した流れを供給することを含む。さらに、使用は、装置によって形成される作業ユニットの少なくとも１つのＨＦＩの入り口内に進行流体の連続した流れを送り込むことを含む。また、使用は、装置によって形成される作業ユニットの少なくとも１つのＨＦＩを通って進行流体の流れの通路を許容することを含む。進行流体が装置によって形成される作業ユニットの少なくとも１つのＨＦＩを通って流れると、使用は、ウイルス不活性化の条件に進行流体を晒すことを含む。結果として、進行流体は、ウイルス不活性化されることができる。また、使用は、装置によって形成される作業ユニットの少なくとも１つのＨＦＩから出口を介してウイルス不活性化された進行流体の流れの流出を許諾する。

【００４９】

ある実施の形態において、ウイルス不活性化の条件に進行流体を晒すことは、４以下のｐＨ値等の酸性のｐＨ値に進行流体を晒すことを含む。ある実施の形態において、ウイルス不活性化の条件に進行流体を晒すことは、不活性化されるべき進行流体のｐＨ値が４より大きい場合、４以下の値に進行流体の流れのｐＨを調節することを含む。ある実施の形態において、ｐＨ値を調節することは、酢酸あるいはカプリル酸等の酸の溶液に進行流体を接触させることを含む。ある実施の形態において、使用は、不活性化されるべき進行流体のｐＨ値を測定することを含み得る。ｐＨ値が４より大きいと測定される場合、酸性溶液は、進行流体に接触することが許容され得る。ある実施の形態において、使用は、酸性溶液が進行流体に接触することが許容された後に不活性化されるべき進行流体のｐＨ値を測定することを含み得る。

【００５０】

ある実施の形態において、ウイルス不活性化の条件に進行流体を晒すことは、溶剤及び／又は洗浄剤に進行流体を晒すことを含む。

【００５１】

ある実施の形態において、ウイルス不活性化の条件に進行流体を晒すことは、均質化ループで進行流体を攪拌することを含む。このことは、、進行流体が装置によって形成される作業ユニットに連続的に入る場合や、装置によって形成される作業ユニット先の装置によって形成される作業ユニットやここで記載されたウイルス不活性化装置が結合溶離クロマトグラフィーである場合、特に好ましい。ここでは、均質化ループは、ウイルス不活性化の条件として予め規定された一定のｐＨ、例えばｐＨ４で進行流体がＨＦＩに入ることを保証する。

【００５２】

ある実施の形態において、ウイルス不活性化の条件に進行流体を晒すことは、腐食性の溶液、例えばアルカリ性溶液に進行流体を晒すことを含む。ある実施の形態において、ウ

イルス不活性化の条件に進行流体を晒すことは、進行流体へ導入されるべきアルカリ性または他の腐食性溶液を許容することを含む。

【００５３】

既に説明したように、装置によって形成される作業ユニットは、ある実施の形態において、調節要素を含む。ウイルス不活性化の条件に進行流体を晒すことは、それぞれの調節要素を活性化することを含み得る。

【００５４】

進行流体は、通常は液体である。進行流体は、一般に、液体生成物または生成物溶液であるか、これらを含む。ある実施の形態において、不活性化されるべき生成物は、前述の通り、ペプチドや高分子の溶液や懸濁液である。ある実施の形態において、それぞれの高分子は、免疫グロブリンやホルモン等のタンパク質である。また、それぞれのタンパク質は、成長因子であり得る。

【００５５】

加えて、留意すべきは、ここで記載される装置によって形成される作業ユニットを備えるモジュール精製プラントの出力を増加させるために、流速が増大され得ることである。ここで記載される装置によって形成される作業ユニットの滞留時間がウイルス不活性化のために要求される最小の時間に適する必要があるので、ここで記載される２以上の装置によって形成される作業ユニットは、出力を増加させることに平行して使用され得る。

【００５６】

当業者は、いかに記載される図が例示を目的とするのみであることを理解するであろう。図は、いかなる方法においても、存在する教示や請求の範囲を制限することを意図していない。

【図面の簡単な説明】

【００５７】

【図１】図１は、以下の寸法を有するここで記載されるような２つのＨＦＩ（２）を備える作業ユニット（１）の写真を描写している。内側管径６．４ｍｍ、渦巻き管径０．２ｍ、各ＨＦＩのための設備の数４０、ＨＦＩの高さ１３０ｃｍ。

【図２】図２は、ＷＯ２０１５／１３５８４４に開示されたような渦巻き流インバータを有する装置によって形成される作業ユニットと比較して、ここで開示されるような３９の設備を特徴とするＨＦＩを有する装置によって形成される作業ユニットの滞留時間分布を示す。管の直径は３．２ｍｍ（１／８’’）であり、流速は６０ｍｌ／分に設定されていた。螺旋流インバータは、５０より大きなレイノルズ数、９より大きなディーン数及びねじれパラメータを有していた。ＣＦＩとＨＦＩの性質が互いにとても近く、とても締まった滞留時間分布を示すことが明らかであり得る。したがって、ＨＦＩは、滞留時間分布に妥協することなく進行の嵩上げのために用いられ得る。結論として、ＨＦＩは、ＣＦＩの特徴の優れたＲＴＤとの組み合わせで単純な直線螺旋の優れたの大きさを容易に変えられる能力（より大きな管径で改善された空気の除去）を提供する。

【発明を実施するための形態】

【００５８】

定義

上記において別段の記載がない限り、詳細な説明及び特許請求の範囲を含むこの文書で用いられる以下の用語は、以下で与えられる定義を有する。

【００５９】

ここで用いられる「約」という語は、一般的な当業者によって決定されるような特定の値の容認できる誤差の範囲にある値のことをいい、値が測定されるまたは決定される方法の一部、すなわち測定システムの制限に依存する。

【００６０】

「本質的に～からなる」という用語は、見本や構成物の性質に影響しない見本や構成物における追加の構成要素の存在を許容するように理解される。図示された例のように、製薬の構成要素は、本質的に有効成分からなる場合、医薬品添加物を含み得る。

【００６１】
「備える」、「含む」、「含む」、「有する」等の用語は、広くまたは拡張可能であり、制限なく読まれるべきである。不定冠詞や定冠詞等の単数形は、文脈が他の方法で明らかに示していない限り、複数への言及を含む。したがって、例えば、「管」への言及は複数の管と同様に単数の管を含む。他の方法で示されているにもかかわらず、一連の要素に先行する「少なくとも」という用語は、一連の各要素に言及するように理解されるべきである。「少なくとも１つ」及び「少なくとも１つの」という用語は、例えば１，２，３，４あるいは５以上の要素を含む。さらに、述べられた範囲の上方及び下方の少しの変化は、その範囲内で値として実質的に同じ結果を達成するように用いられ得ることが理解される。また、他の方法で示されていない限り、範囲の開示は、最小値と最大値との間の各値を含む連続した範囲として意図される。
【００６２】
用語のいかなる使用の範囲や意味も、用語が用いられる特定の文脈から明白であろう。さらに、この文章を通じて用いられる選択された用語のある定義は、適用できるように、詳細な説明の適切な文脈において与えられる。他の方法で定義されていない限り、詳細な説明、図及び特許請求の範囲で用いられる他の科学的及び技術的な用語の全ては、通常の当業者によって共通して理解されるような通常の意味を有する。
【００６３】
ここで用いられるように、「連続」という用語は、進行されるべき要素の入力及び／又はユニット、例えばここで記載される装置によって形成される作業ユニット及び進行された構成要素及び／又は前記ユニットからの生成物の流れの除去が中断されることなく行われるという事実を指す。言い換えると、連続した作業ユニットは、第１の作業ユニットが生成物流体を進行させ終える前に生成物流体を進行させ始め得る。
【００６４】
ここで用いられるように、「均質化ループ」という用語は、管の一部を指し、循環されるべき、例えば所望の特徴が到達されるまで前記管の一部に注入されるべき進行流体を許容する。例えば、管の一部が円形であり、ｐＨが４未満の値に達するまで進行流体が前記円形の回りで注入される。
【００６５】
この明細書における以前の公開された文書の一覧表や議論は、文書が技術の言及の一部であり共通した一般的な知識であるという自認として必要として受けられるべきではない。
【００６６】
材料及び方法の例
液体
Merck Millipore (Billerica, USA)によるMilli-Q（登録商標）の水処理システムによって超高純度な水が提供され、MAUSER (Bruhl, Germany)社からの３０Ｌプラスチック樽に満たされる。導電率の測定のため、１ＭのＮａＣｌ溶液が、３０Ｌプラスチック樽(MAUSER)に貯蔵されたMilli-Q（登録商標）の水においてSigma-Aldrich (St. Louis, USA)からのＮａＣｌ結晶を溶かすことによって、準備される。
【００６７】
ホース
全てのホースは、Saint Gobain Performance Plastics (Charny, France)社から得られる。用いられるホースは、C-Flex 374の生物学的製剤管（３．２ｍｍ及び６．４ｍｍ ＩＤ）及びPharMED BPTの生物学的製剤管（３．２ｍｍ ＩＤ）である。Nordson Medical (Loveland, USA)社から得られる直線コネクタが、接続部として役立つ。
【００６８】
ガス抜きモジュール
Liqui-Cel Membrana (Charlotte, USA) からのMicroModule（登録商標）ガス抜きモジュールが液体の直列のガス抜きに用いられる。

【００６９】
ポンプ
ポンプは、Cole-Parmer (Wertheim, Germany)によって易負荷の２つの揚程を有するMasterflex（登録商標）Ｌ／Ｓホースポンプである。
【００７０】
分析
滞留時間の性質の分析のため、導電性が測定されて記録される。
【００７１】
導電性測定
導電性は、PendoTECH (Princeton, USA)の単独使用導電センサ(CONDS-N-25)を用いることで測定される。データの記録のために、センサは商業利用可能なラップトップにＣＭＯＮＴ導電性モニタを介してPressureMAT ™ Plus (PendoTECH)プログラムに接続されている。

【図１】

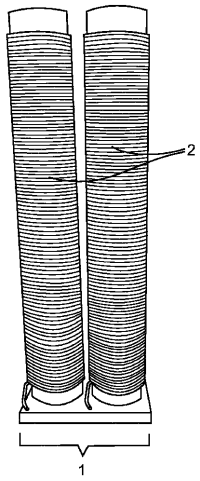
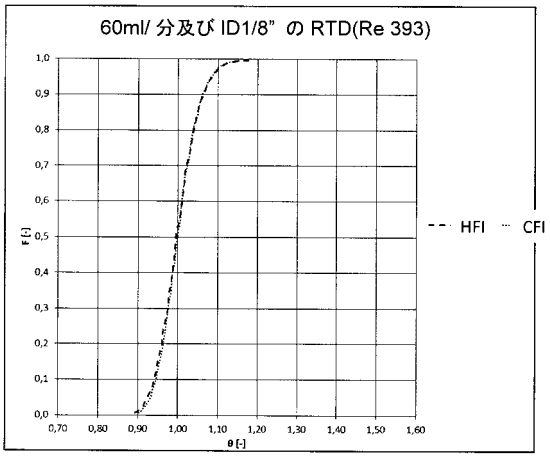


Fig. 1

【図２】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2018/075164

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A23L3/28 A61M1/00 B01J19/00 C02F1/00 A61L2/00
ADD.

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)
A23L A61M B01J C02F A61L

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 practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 2 261 178 A1 (PALO ALTO RES CT INC [US]) 15 December 2010 (2010-12-15) abstract; figures paragraphs [0016], [0026], [0028]	1-9
X	US 2016/375159 A1 (LOBEDANN MARTIN [DE] ET AL) 29 December 2016 (2016-12-29) abstract; figures paragraph [0001]; claims	1-12
A	WO 2017/096490 A1 (TROJAN TECH [CA]) 15 June 2017 (2017-06-15) abstract; figures paragraphs [0017], [0018], [0020], [0047]	1-12

-/--

[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 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
8 November 2018	26/11/2018

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, Fax: (+31-70) 340-3016	Varga, Viktoria

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2018/075164

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/74407 A1 (IATROS LTD [GB]; GUNN ANDREW [GB]; CAMERON IAN DAVID [GB]; PEPPER DUNC) 11 October 2001 (2001-10-11) figures page 4, line 21 - page 9, line 8	1-12
A	WO 2013/020775 A2 (NESTEC SA [CH]; SANDU CONSTANTINE [US]) 14 February 2013 (2013-02-14) figures paragraphs [0040] - [0048]	1-9

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2018/075164

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2261178 A1	15-12-2010	CN 101921014 A	22-12-2010
		EP 2261178 A1	15-12-2010
		IL 206137 A	30-07-2015
		JP 5634137 B2	03-12-2014
		JP 2010284647 A	24-12-2010
		TW 201109281 A	16-03-2011
		US 2010314325 A1	16-12-2010
US 2016375159 A1	29-12-2016	AR 100572 A1	19-10-2016
		AU 2015230168 A1	08-09-2016
		BR 112016020759 A2	31-07-2018
		CA 2941901 A1	17-09-2015
		CN 106163576 A	23-11-2016
		EP 2918294 A1	16-09-2015
		EP 3116552 A1	18-01-2017
		JP 2017509338 A	06-04-2017
		KR 20160131018 A	15-11-2016
		RU 2016139642 A	13-04-2018
		SG 11201607033W A	28-10-2016
		TW 201622753 A	01-07-2016
		US 2016375159 A1	29-12-2016
		WO 2015135844 A1	17-09-2015
WO 2017096490 A1	15-06-2017	EP 3386629 A1	17-10-2018
		WO 2017096490 A1	15-06-2017
WO 0174407 A1	11-10-2001	AT 285799 T	15-01-2005
		AU 777519 B2	21-10-2004
		DE 60108090 D1	03-02-2005
		DE 60108090 T2	08-12-2005
		EP 1267949 A1	02-01-2003
		US 2003138346 A1	24-07-2003
		WO 0174407 A1	11-10-2001
WO 2013020775 A2	14-02-2013	CA 2844781 A1	14-02-2013
		EP 2741622 A2	18-06-2014
		ES 2645770 T3	07-12-2017
		US 2014166238 A1	19-06-2014
		WO 2013020775 A2	14-02-2013

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
Ｂ０１Ｆ　5/00	***(2006.01)***	Ｂ０１Ｆ	5/00	Ｇ
Ａ６１Ｌ 101/44	*(2006.01)*	Ａ６１Ｌ	101:44	

(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(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),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(74)代理人　100217836
弁理士　合田　幸平
(72)発明者　マルティン、ロベダン
ドイツ連邦共和国ケルン、ドルフハイデシュトラーセ、３２アー
(72)発明者　ラウラ、ダービィト
ドイツ連邦共和国ビュージンゲン、シュテンマーシュトラーセ、８
(72)発明者　スベンーオリバー、ボルヒェルト
ドイツ連邦共和国ベルリン、ゲンター、シュトラーセ、５５
(72)発明者　リーザ、マリー、バルトシュミット
ドイツ連邦共和国ブッパータール、ウンターダール、４

Ｆターム(参考)　4C058 AA20 AA22 BB02 BB06 BB07 JJ15 JJ26 KK03 KK46
4G035 AB37 AC44 AE13