

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第2部門第1区分

【発行日】令和7年4月7日(2025.4.7)

【国際公開番号】WO2024/024337

【出願番号】特願2024-536851(P2024-536851)

【国際特許分類】

B 0 1 D 63/02(2006.01)

B 0 1 D 61/58(2006.01)

B 0 1 D 69/00(2006.01)

B 0 1 D 69/08(2006.01)

B 0 1 D 61/14(2006.01)

B 0 1 D 61/16(2006.01)

B 0 1 D 61/20(2006.01)

B 0 1 D 61/22(2006.01)

B 0 1 D 65/00(2006.01)

B 0 1 D 61/18(2006.01)

C 1 2 M 3/00(2006.01)

C 1 2 P 21/08(2006.01)

C 1 2 N 15/11(2006.01)

C 0 7 K 16/00(2006.01)

C 1 2 N 7/00(2006.01)

C 1 2 N 5/10(2006.01)

C 1 2 M 3/06(2006.01)

C 1 2 M 1/34(2006.01)

C 0 7 K 1/34(2006.01)

【F I】

B 0 1 D 63/02

B 0 1 D 61/58

B 0 1 D 69/00

B 0 1 D 69/08

B 0 1 D 61/14 5 0 0

B 0 1 D 61/16

B 0 1 D 61/20

B 0 1 D 61/22

B 0 1 D 65/00

B 0 1 D 61/18

C 1 2 M 3/00 Z

C 1 2 P 21/08

C 1 2 N 15/11 Z

C 0 7 K 16/00

C 1 2 N 7/00

C 1 2 N 5/10

C 1 2 M 3/06

C 1 2 M 1/34 D

C 0 7 K 1/34

【手続補正書】

【提出日】令和7年1月10日(2025.1.10)

【手続補正1】

10

20

30

40

50

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

容器内に複数本の中空糸膜が収容され、前記容器が微小有用物質を含む液を前記中空糸膜に供給するための、第一の液の出入口及び第二の液の出入口と、前記中空糸膜を透過した前記液を排出するための第三の液の出入口と、を有する中空糸膜モジュールと、

前記第一の液の出入口及び前記第二の液の出入口に接続され、前記中空糸膜モジュールを含む循環路を形成する第一流路と、

前記第一流路に、前記液を供給する第二流路と、

前記第一流路内に介装され、前記液を正逆可能に循環させる 1 以上のポンプと、を備える、微小有用物質を含む液の精製濃縮装置。

【請求項 2】

前記ポンプがチューブポンプである、請求項 1 に記載の精製濃縮装置。

【請求項 3】

前記第一流路の容量が 5 ～ 1 0 0 m L である、請求項 1 または 2 に記載の精製濃縮装置。

【請求項 4】

前記ポンプは、前記第一流路内の、前記第一の液の出入口側に配置された第一ポンプ及び前記第二の液の出入口側に配置された第二ポンプを少なくとも備える、請求項 1 または 2 に記載の精製濃縮装置。

【請求項 5】

前記中空糸膜の、平均内径が 0 . 2 ～ 1 . 4 m m であり、分画分子量が 1 万 ～ 1 0 0 万である、請求項 1 または 2 に記載の精製濃縮装置。

【請求項 6】

前記第一流路は、着脱可能な構成とされている、請求項 1 または 2 に記載の精製濃縮装置。

【請求項 7】

前記第二流路が前記微小有用物質を含む前記液の原料液を貯留する原料貯留部と接続されている、請求項 1 または 2 に記載の精製濃縮装置。

【請求項 8】

前記第二流路内に、前記原料貯留部から供給された前記液内の不純物を除去する担体ラムが介装されている、請求項 7 に記載の精製濃縮装置。

【請求項 9】

前記第二流路内に、前記原料貯留部から供給された前記液内の不純物を除去するろ過部材が介装されている、請求項 7 に記載の精製濃縮装置。

【請求項 1 0】

前記液内の不純物を除去した後の前記液、及び前記第一流路内の前記液を貯留する、第一タンクを備え、

前記第一タンクは前記第二流路と接続されており、前記第一タンクは、前記第一流路に向けてタンク内の前記液を供給する第三流路が接続されている、請求項 8 に記載の精製濃縮装置。

【請求項 1 1】

希釈液を貯留し、前記希釈液を前記中空糸膜モジュールに供給するための第四流路が接続された第二タンクを備える、請求項 1 0 に記載の精製濃縮装置。

【請求項 1 2】

前記第二タンクと前記第一タンクとが第五流路で接続されている、請求項 1 1 に記載の精製濃縮装置。

10

20

30

40

50

【請求項 1 3】

前記第一流路から前記第五流路のすべてが着脱可能な構成とされている、請求項 1 2 に記載の精製濃縮装置。

【請求項 1 4】

前記第三流路に向けて光を照射して光の透過率を検出する光センサーを含む液面位置監視装置と、

前記液面位置監視装置の出力に基づいて前記第二タンク内の前記希釈液を前記中空糸膜モジュールに供給するタイミングを制御する第一制御部とを備える、請求項 1 1 に記載の精製濃縮装置。

【請求項 1 5】

前記第一制御部は、前記第二タンク内の前記希釈液を前記中空糸膜モジュールの前記第三の液の出入口から供給するタイミングを制御する、請求項 1 4 に記載の精製濃縮装置。

【請求項 1 6】

前記第一流路と接続され、前記第一流路内の前記液を回収する第三タンクを備える、請求項 1 または 2 に記載の精製濃縮装置。

【請求項 1 7】

前記第一流路、前記第二流路及び前記中空糸膜モジュールの 1 以上の要素がハウジング内に配置された構成である、請求項 1 または 2 に記載の精製濃縮装置。

【請求項 1 8】

前記ハウジング内のクリーン度を管理する管理部を備え、

前記管理部は、ろ過空気を供給するファンフィルター装置を備える、請求項 1 7 に記載の精製濃縮装置。

【請求項 1 9】

前記管理部が、UV ランプを備える、請求項 1 8 に記載の精製濃縮装置。

【請求項 2 0】

前記微小有用物質が、細胞外小胞、抗体、ウィルス、タンパク質、酵素、及び核酸から選択される、請求項 1 または 2 に記載の精製濃縮装置。

【請求項 2 1】

少なくとも前記中空糸膜モジュール、及び前記第一流路が、着脱自在なカートリッジのケース内に収納されている、請求項 1 または 2 に記載の精製濃縮装置。

【請求項 2 2】

少なくとも前記第二流路、及び前記担体カラムが、着脱自在なカートリッジのケース内に收容されている、請求項 8 に記載の精製濃縮装置。

【請求項 2 3】

前記ケース内に、前記中空糸膜モジュール、及び前記第一流路が收容されている、請求項 2 2 に記載の精製濃縮装置。

【請求項 2 4】

前記中空糸膜モジュールが前記第三の液の出入口を少なくとも 2 つ有し、

前記第一制御部は、前記中空糸膜モジュールの前記第一の液の出入口及び前記第二の液の出入口の前記液の流通を止めた状態で、前記少なくとも 2 つの第三の液の出入口のうちの 1 つから前記希釈液を供給し、その後、前記中空糸膜モジュールの前記第一の液の出入口及び前記第二の液の出入口の前記液の流通を開いた状態で、前記少なくとも 2 つの第三の液の出入口のうちの 1 つから前記希釈液を供給する、請求項 1 5 に記載の精製濃縮装置。

【請求項 2 5】

請求項 1 または 2 に記載の精製濃縮装置を用いて、微小有用物質を含む精製濃縮液を製造する方法であって、

微小有用物質を含む液の原料液を前記精製濃縮装置に供給すること、

前記液を前記中空糸膜モジュールで精製し、濃縮することを含み、

前記液を精製し、濃縮することが、前記中空糸膜モジュールを含む前記循環路内を、前

10

20

30

40

50

記液を正逆可能に循環させながら行われる、微小有用物質を含む精製濃縮液の製造方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

(中空糸膜)

本開示の中空糸膜の材質は、本開示の使用目的や微小有用物質を含む液の性質等に応じて、適宜、設計することができる。

具体的には、ポリビニリデンフロライド (P V D F)、ポリエーテルスルホン (P E S)、ポリスルホン (P S F)、ポリオレフィン (P E、P P、P T F E等)、ポリアミド、ポリアクリロニトリル、セルロースアセテート (C A) 等の有機ポリマー系材料及びそれらの変性体を適用できる。

さらに、上記から選択される複数成分からなる複合中空糸膜も適用できる。

このうち、微小有用物質が、エクソソーム等の生体分子である場合は、セルロースアセテート (C A) 製の中空糸膜を使用することが好ましい。C A 製の中空糸膜 (以下、「C A 膜」と記載することもある) を使用することで、精製濃縮処理時のろ過速度の低下を抑え、かつ中空糸膜の膜表面に堆積した微小有用物質の回収効果をより向上させることができる。その理由として、生体分子の表面電荷が弱い負電荷であり、C A 膜も弱い負電荷であるため、生体分子と C A 膜とが強いクーロン力で引き合うことが無く、循環線速度を適正に制御することによってクロスフロー過のせん断力が機能しやすいこと等が挙げられる。また、C A 膜を用いることにより、後述の方法で中空糸膜の膜表面に堆積した微小有用物質をより効率的に回収できる。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0081

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0081】

図 13 の精製濃縮装置 1 において、第三流路 61A 及び 61B、及び第四流路 71A についても、同様に、少なくとも一部が樹脂製のチューブで構成されている。液面位置監視装置 11、流量計 41、及び積算流量計 63 は、フレーム 301 に取り付けられているとともに、チューブを設置可能なチューブ設置部を有しており、該チューブ設置部に、第三流路 61A 及び 61B、又は第四流路 71A の一部を構成する各チューブを設置して使用する。その他の各流路についても、少なくとも一部が樹脂製のチューブで構成されていることが好ましい。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0083

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0083】

上記の構成の変形例として、第一ポンプ 31、第二ポンプ 32、液面位置監視装置 11、及び積算流量計 63 から選ばれる 1 以上のその他要素を膜処理及び前処理カートリッジ内に收容し、前記フレーム 301 に対して、中空糸膜モジュール 33、各流路、及び上記その他要素からなるカートリッジを着脱自在としてもよい。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0094

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0094】

(精製濃縮処理)

流路61Bに供給された粗精製液は、流入方向62aを流れて第一タンク60に貯留することができる。第一貯留液は、第一流路10内での液の精製濃縮処理の進行状況に応じて、第三流路62bを介して、第一流路10に供給できる。第一流路10内に供給された液(第一貯留液)は、循環路30a及び30bを循環させながら精製濃縮処理される。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

10

【補正対象項目名】0095

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0095】

第一流路10内に介装されている1以上のポンプを稼働させることで、第一流路10内の液を、循環路30を通して循環させることができる。図9の装置1において、第一ポンプ31及び第二ポンプ32が共にチューブポンプである場合、循環路30aを通して液を循環させるためには、2つのポンプの送液方向を互いに時計回りに設定し、かつ第一ポンプ31及び第二ポンプ32の一方のポンプをメインポンプに設定して、前記メインポンプの出力を他方のポンプの出力よりも高く設定する。一実施形態において、メインポンプは、中空糸膜モジュール33を起点とした際に、液の上流側に位置するポンプとすることが好ましい。図9の装置1の場合、循環路30aを通して液を循環させる場合は、第二ポンプ32の出力を第一ポンプ31の出力よりも高く設定することが好ましい。また、循環路30bを通して液を循環させる場合は、第一ポンプ31の出力を第二ポンプ32の出力よりも高く設定することが好ましい。またこの時の、ポンプの出力差は、2～15%が好ましく、4～20%がより好ましい。なお、第一ポンプ31及び第二ポンプ32の出力は、これらポンプがチューブポンプである場合は、吐出流量(mL/min)、又は出力(回転数)を変更することで設定できる。

20

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

30

【補正対象項目名】0120

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0120】

図14、15において、「Before」は、精製濃縮処理前の試料を意味しており、「ECFあり」は実施例2の方法で得られた精製濃縮液を示し、「ECFなし」は比較例2の方法で得られた精製濃縮液を示している。図14から明らかなように、実施例2の方法によれば、不純物としてのタンパク質濃度がより低下しており、エクソソームの純度をより向上させることができる。図15において、波長557nm付近のピークは、培養液中にpH指示薬として含まれるフェノールレッドに由来するピークであり、精製濃縮液における不純物に該当する。図15に示すように、実施例2の方法によれば、不純物としてのフェノールレッドの濃度がより低下しており、エクソソームの純度をより向上させることができる。

40