

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4652705号  
(P4652705)

(45) 発行日 平成23年3月16日(2011.3.16)

(24) 登録日 平成22年12月24日(2010.12.24)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 L 2/10 (2006.01)

A 6 1 L 2/10

A 2 3 L 3/22 (2006.01)

A 2 3 L 3/22

A 2 3 L 3/28 (2006.01)

A 2 3 L 3/28

A 6 1 L 2/04 (2006.01)

A 6 1 L 2/04

A

A 6 1 L 2/06 (2006.01)

A 6 1 L 2/06

K

請求項の数 1 外国語出願 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2004-80552 (P2004-80552)  
 (22) 出願日 平成16年3月19日(2004.3.19)  
 (65) 公開番号 特開2004-321784 (P2004-321784A)  
 (43) 公開日 平成16年11月18日(2004.11.18)  
 審査請求日 平成19年3月15日(2007.3.15)  
 (31) 優先権主張番号 10312765-8  
 (32) 優先日 平成15年3月21日(2003.3.21)  
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(73) 特許権者 504109610  
 バイエル・テクノロジー・サービシーズ・  
 ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテ  
 ル・ハフツング  
 Bayer Technology Se  
 rvices GmbH  
 ドイツ連邦共和国51368レーフェルク  
 ーゼン  
 (74) 代理人 100100158  
 弁理士 鮫島 睦  
 (74) 代理人 100107180  
 弁理士 玄番 佐奈恵  
 (72) 発明者 クラウス・カイザー  
 ドイツ連邦共和国51105ケルン、アム  
 ・キールスホーフ25アー番  
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 UV照射と短時間の熱処理を用いる流体媒体の滅菌装置及び滅菌方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

場合により温度保持セクション(55)を有する少なくとも一の熱処理反応器(2)、  
 UV照射反応器(4)及び冷却反応器(3)を含んで成る、微生物及び/又はウイルスを  
 含む流体である流体媒体(1)を滅菌し、場合によりウイルスを不活性化するための装置  
 であって、

熱処理反応器(2)は、冷却反応器(3)の上流に配置され、

UV照射反応器(4)は、熱処理反応器(2)の上流に、熱処理反応器(2)と冷却反  
 応器(3)の間に、又は冷却反応器(3)の下流に配置され、

熱処理反応器(2)とUV照射反応器(4)の各々は、流体媒体(1)が通過する、滅  
 菌及び/又は不活性化チャンバー(8)を含んで成り、

滅菌及び/又は不活性化チャンバー(8)は、硬質で、まっすぐな円筒形の支持体(6  
 )の壁に対して、緊密に引き入れられる、変形可能な、らせん状の輪郭を有する中空円筒  
 (5)から作られ、

熱処理反応器(2)の円筒形の支持体(6)は、熱伝導性材料から作られ、

UV照射反応器(4)の円筒形の支持体(6)は、UV照射に対し透明である装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、流体媒体、特に微生物及び/又はウイルスを含む流体(例えば、食品(又は

10

20

食糧、食料品)、乳製品、果汁製品、化学製品又は薬剤製品、ウイルスのワクチン、遺伝子工学によって生産される活性物質又はタンパク質、トランスジェニック動物又は植物からの活性物質又はタンパク質、血漿、血漿から得られる製品)の信頼でき、製品(生産物又はプロダクト: product)を大切にするUV照射及び熱滅菌(又は殺菌)技術に関する。紫外(UV)光を用いる照射と熱による処理の共通する特徴は、不活性化反応には、望ましくない製品(又は生産物)へのダメージを伴い、そのダメージの程度を、適当な反応技術と構造的措置を用いることによって、最小にしなければならないことである。

#### 【0002】

流体媒体の滅菌(又は殺菌)方法は、組み合わせて用いる場合、製品自体に関して特に穏やかな手法で、微生物とウイルスを殺すことができる相乗効果を有する熱処理とUV C (紫外線照射カテゴリーC: Ultraviolet radiation category C)処理の二つの方法の工程を同時に適用することに基づく。使用される反応器は、製品のための制限された滞留時間分布(又はスペクトル)を有するらせん状の流れのチャンネルである。製品のチャンネルは、伝熱性を有し及び/又はUV光を透過する円筒状のパイプ体にらせん状に波形のホース体に引き入れることによって作られる。確認することが困難な洗浄を避けるために、らせん状の反応器は、製品が処理された後、新しくコンディショニングされ滅菌された反応器によって置き換えることができるように構成される。

#### 【背景技術】

#### 【0003】

流体媒体の滅菌は、食品産業及び製薬業において生物工学的な生産方法を適用するための重要な前提条件である。その目的は、微生物及び/又はウイルスを確実に広範に減少させることを確保すると同時に、有用で敏感な物質を十分に保護することである。滅菌方法を適用する主な分野は、滅菌発酵操作、食料品の滅菌又は低微生物包装による貯蔵寿命の延長、並びに例えば器官もしくは血漿等の人もしくは動物に由来する生物学的に活性な物質の製薬への適合等である。生物学的に活性な物質を使用するために、FDAは、確認に付され、異なる作用原理に基づくいくつかのウイルス不活性化工程を含んで成る滅菌方法を要求する。滅菌方法の確認は、使用される設備と反応器が正確に詳細に記載された状態であることを要求する。方法のバッチ間にまたがる汚染を防止しなければならない。

#### 【0004】

製品を保護する場合の重要な基準は、反応ゾーンにて製品がさらされる時間を最小にすることを含む。必要な処理の平均的継続時間は、反応ゾーンを最も迅速に通る粒子によって規定されるので、処理の継続時間を減らすために、製品流れの滞留時間分布を可能な限り均一にすることが必要となる。文献(US 2002 096648 A1, US 2003 049809 A1, VDI heat atlas)は、らせん状のフローチャンネルにおける特に好ましい滞留時間挙動を開示する。それは、フロー(図3b、(23))の方向に垂直に作用する二次流れ(いわゆるディーンの渦: Dean vortices)(24)によって引き起こされる。モデルウイルスを不活性化する際の試験が示すように、初めに均一で正確に制御できる製品溶液の処理を行うことが可能である。流れる各流体要素は、処理源の極めて近傍にガイドされ、従って、不活性化UV照射又は熱にさらされる。

#### 【発明の開示】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0005】

改良されたスルーフロー(又は貫流: through-flow)に加え、適当な条件(温度及びUV照射線量)のもとで行われる短時間の熱処理とUV処理の組み合わせは、特に有利であることが見出された。両方のプロセス工程が迅速に連続して行われることによって(加熱及び冷却後の製品ストリームのUV処理、又は加熱及び冷却前の製品ストリームのUV処理)、又は重複して行われることによって(製品ストリームの加熱、UV処理及び冷却)、追加の相乗的不活性化ポテンシャルが誘起される。同じ不活性化の成果を与える場合、これは驚くべきことに、必要なエネルギーの減少をもたらす、従って、方法全体の製品のダメージの減少をもたらす。熱滅菌技術の適用は、少なくとも二つの反応器を必要とし、

10

20

30

40

50

一つは加熱ようであり、一つはその次の冷却用である。製品温度を一定に保つため、熱的に絶縁された導管を、場合により加熱反応器と冷却反応器との間に温度保持セクションとして結合してよい。UV処理が熱処理の間に行われる場合、UV反応器も保持モジュールとして作用してよい。

#### 【0006】

##### 本発明の要約

本発明の主題は、熱処理とUV照射処理を組み合わせることで適用することによって、滅菌（又は殺菌）するための、及び適当である場合流体媒体の、特に水性反応媒体のウイルスの不活性化をするための連続方法（又はプロセス）であって、

流体媒体（即ち、「製品又は生産品：product」）の熱処理を40～135の滅菌温度で行い、照射を5～300W/m<sup>2</sup>の照射密度で行うことを特徴とする連続方法である。

10

#### 【0007】

処理される流体媒体（製品）を、最長50秒までの時間、滅菌温度に保持することが好ましい。

#### 【0008】

滅菌温度への流体媒体の加熱と流体媒体の冷却を、0.1～10秒間の時間で互いに独立して行うことが好ましい。

#### 【0009】

熱処理は、加熱、温度保持、及び冷却（3）の逐次工程で行い、UV処理は特に熱処理の間に行う方法が特に好ましい。

20

#### 【0010】

熱処理は、製品ストリームの加熱と冷却を0.1～10秒間で行うことができる、 $k > 1000 \text{ W/m}^2 \cdot \text{K}$ のk値を有する高性能熱交換器を用いて行うことが特に好ましい。

#### 【0011】

GMP（Good Manufacturing Practice）に基づいてクリーニングされた（又は清浄にされた）、予め滅菌された使い捨て反応器を用いて、全ての又はいくつかの処理工程は行われる方法が、更に好ましい。

#### 【0012】

本発明の更なる主題は、少なくとも一の熱処理反応器、適当である場合温度保持セクション、UV照射反応器及び冷却反応器からなる、本発明に基づく方法を実施するための装置であって、流体媒体（製品）が通過する滅菌及び/又は不活性化チャンバー、少なくとも照射反応器と熱処理反応器は、変形可能で、らせん状の輪郭を有する中空円筒によって形成されており、中空円筒が、使用される不活性化又は滅菌エネルギーに対して透明で、硬質で、真っ直ぐな円筒形支持体の壁に対して、緊密に引き入れられて（又は引き上げられて）いる装置である。

30

#### 【0013】

##### 発明の詳細な説明

使用される変形可能らせん状の中空円筒は、製品の供給と排出のため、分配ヘッドに両端にて接続された、波形のプラスチックホースであることが好ましい。

40

#### 【0014】

分配ヘッドとサポートパイプとの間の環状ギャップの領域に、分配ヘッドが、デッドスペースを含むことなく、接線方向の、又は好ましくは半径方向（又は放射状）の製品供給及び排出ラインを有する装置が特に好ましい。

#### 【0015】

分配ヘッド（9, 10）が各々、波形ホースの後で実施する熱変形によってホース端部から加工され、又は射出成形及び/又は延伸によって製造されて加工されるプラスチック材料から作られることが好ましく、外側から押圧されるO-リング接続（32, 33）によって、円筒状に広げられるホース端部にプレス嵌め（又は圧力嵌め）を用いて接続されている、装置も好ましい。

50

## 【 0 0 1 6 】

好ましい態様において、波形のホースは、接続用補強材又は外側ジャケットを有する。

## 【 0 0 1 7 】

外側ジャケットは、らせん状のホース又は好ましくは 2 - パート円筒形のシェル（又は殻：shell）の上に押し込まれている収縮可能プラスチックチューブ、パイプによって形成され、補強材は鋼又はプラスチックコイルによって形成されることが好ましい。

## 【 0 0 1 8 】

UV 照射反応器は、円筒形の支持体内にエネルギー源として、一又はそれ以上の UV エミッターを有し、支持体は、UV 光に透明な材料、例えば石英ガラスから作ることが好ましく、もし適当な場合、波形のプラスチックホースを有する。

10

## 【 0 0 1 9 】

製品中に照射される UV エネルギーを観察するための窓（64）が、分配ヘッド（9，10）に形成され、その窓（64）は、分配ヘッド（9，10）に、特に O - リング接続（31，64）を介して密封されている、装置が好ましい。

## 【 0 0 2 0 】

特に好ましい設計（又はデザイン）において、製品チャンバー内に照射される UV 照射強度を検知するために、分配ヘッド中に、UV センサーが組み込まれている。

## 【 0 0 2 1 】

熱処理反応器は、サポートパイプ用の、例えばステンレス鋼、316L 又は V4A 等、クロム - ニッケル鋼及びオーステナイト系鋼等の熱伝達材料から作られたパイプ、及びプラスチックから作られた波形ホースを有することが特に好ましい。この目的のために有用なプラスチックは、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、パーフルオロアルコキシポリマー（PFA）、FEP（ヘキサフルオロプロピレンとテトラフルオロエチレンとのコポリマー）、PVDF（ポリフッ化ビニリデン）、ECTFE、ポリプロピレン及びポリエチレンである。

20

## 【 0 0 2 2 】

反応器を通して流れる温度制御媒体の熱伝達を増加させるために、挿入要素を、熱処理反応器のサポートパイプの中央に組み込んで、断面を狭くして、サポートパイプを通る温度制御媒体の流れを規定することが好ましい。

## 【 0 0 2 3 】

断面を狭くする挿入要素は、ネジ又は好ましくはバヨネットクロージャー（bayonet closure）を用いて解放可能に結合される端部フランジ結合を好ましく有することができ、サポートパイプの内側の空間を密封することができる。

30

## 【 0 0 2 4 】

挿入要素は、熱伝達媒体用の半径方向の分配器を有する設計が特に好ましい。

## 【 0 0 2 5 】

挿入要素は、らせん状の内側の輪郭を有することが特に好ましい。

## 【 0 0 2 6 】

装置の更に好ましい設計は、サポートパイプ（62）は、一端にて閉じており、他端にてサポートパイプの解放端を有し、熱伝達媒体用の出口ライン及び入口ラインを有する挿入要素を有する。

40

## 【 0 0 2 7 】

挿入要素は、フランジが付けられたパイプの形態であって、フランジが付けられたパイプにおいて、熱伝達媒体入口ラインはパイプの内側に接続され、出口は挿入要素とサポートとの間のギャップを経由することが特に好ましい。

## 【 0 0 2 8 】

好ましい変形例において、サポートパイプ（63）に挿入されている電気抵抗加熱源が、熱処理反応器に配置されている。

## 【 0 0 2 9 】

好ましい態様において、加熱源とサポートパイプとの間の環状ギャップの熱伝導性を向

50

上するために、環状ギャップを熱伝導媒体で満たす。

【 0 0 3 0 】

本発明の装置の更に好ましい変形は、加熱源を挿入し又は操作する際に、サポートパイプの中に配置される熱伝達媒体を収集するために、サポートパイプに接続される受け容器（又はレシーピングベッセル）によって特徴づけられる。

【 0 0 3 1 】

入口と出口の領域において、熱処理反応器は、熱伝達媒体の温度及び／又は製品温度を測定するために、例えば P T 1 0 0 白金抵抗センサー等の温度センサーを有することが特に好ましい、

【 0 0 3 2 】

装置の設計は、センサーが、熱伝達媒体ストリーム及び／又は製品ストリームの流量調節器に接続されていることが特に好ましい。

以下、本発明の主な態様を記載する。

1 .

熱処理（ 2 , 3 , 5 5 ）と U V 照射処理（ 4 ）を組み合わせることで、流体媒体（ 1 ）を滅菌し、場合によりウイルスを不活性化する連続方法であって、

流体媒体の熱処理は、 4 0 ~ 1 3 5 の滅菌温度で行い、照射処理は、 5 ~ 3 0 0 W / m <sup>2</sup> の照射密度で行う連続方法。

2 .

流体媒体は、滅菌温度にて最長 5 0 秒までの時間保持される上記 1 に記載の連続方法。

3 .

流体媒体は、滅菌温度に加熱され、滅菌温度にて処理された後、冷却され、該加熱と冷却は、各々 0 . 1 ~ 1 0 秒以内にて、相互に独立して行われる上記 1 に記載の連続方法。

4 .

熱処理は、加熱（ 2 ）、温度保持（ 5 5 ）及び冷却（ 3 ）の逐次工程にて行われ、U V 照射処理（ 4 ）は、熱処理の間に行われる上記 1 に記載の連続方法。

5 .

熱処理は、 $k > 1 0 0 0 \text{ W / m}^2 \cdot \text{K}$  の熱伝導率を有する高性能熱交換器を用いて行われる上記 3 に記載の連続方法。

6 .

一又はそれ以上の該処理工程は、G M P に基づいて清浄にされた予め滅菌された使い捨て反応器を用いて行われる上記 5 に記載の連続方法。

7 .

場合により温度保持セクション（ 5 5 ）を有する少なくとも一の熱処理反応器（ 2 ）、U V 照射反応器（ 4 ）及び冷却反応器（ 3 ）を含んで成る上記 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法を行うための装置であって、

少なくとも熱処理反応器と U V 照射反応器の各々は、硬質で、まっすぐな円筒形の支持体（ 6 ）の壁に対して、緊密に引き入れられる、変形可能な、らせん状の輪郭を有する中空円筒（ 5 ）から作られ、流体媒体（ 1 ）が通過する、滅菌及び／又は不活性化チャンバー（ 8 ）を含んで成り、

熱処理反応器の円筒形の支持体は、熱伝導性材料から作られ、U V 照射反応器の円筒形の支持体は、U V 照射に対し透明である装置。

8 .

該変形可能、らせん状中空円筒（ 5 ）は、該流体媒体を供給及び排出するために、分配ヘッド（ 9 , 1 0 ）に、その両方の端部にて接続されている波形プラスチックホースである上記 7 に記載の装置。

9 .

該分配ヘッド（ 9 , 1 0 ）は、分配ヘッド（ 9 , 1 0 ）とサポートパイプ（ 6 ）との間の環状ギャップ（ 1 3 ）にデッドスペースを有することなく、接線方向又は半径方向の製

10

20

30

40

50

品の供給ライン及び排出ラインを有する上記 8 に記載の装置。

10 .

分配ヘッド ( 9 , 10 ) は、波形ホースの熱変形によってホースの端部から加工され、あるいは射出成形もしくは延伸又は射出成形と延伸の組み合わせによって生産され加工されるプラスチック材料から作られ、外側から押圧される O - リング接続 ( 32 , 5 , 33 ) を用いて、円筒状に広げられるホース端部にプレス嵌めを用いて接続される上記 8 に記載の装置。

11 .

該波形ホースは、外側ジャケット ( 21 ) 又は補強材 ( 50 ) を有する上記 8 に記載の装置。

12 .

該外側ジャケット ( 21 ) は、収縮性プラスチックチューブ、プラスチックホース上に押し込まれているパイプ、又は 2 - パート円筒形シェルによって形成され、該補強材は、鋼又はプラスチックコイルから形成される上記 8 に記載の装置。

13 .

該 UV 反応器は、円筒形支持体 ( 6 ) 内にエネルギー源として一又はそれ以上の UV エミッター ( 25 ) を含んで成り、円筒形支持体 ( 6 ) は、UV 光に透明な材料から作られ、場合により UV 反応器は該変形可能らせん状の中空円筒 ( 5 ) として波形プラスチックホースを有する上記 7 に記載の装置。

14 .

製品に照射する UV エネルギーを観察するために、分配ヘッド ( 9 , 10 ) に形成され、O - リング接続 ( 31 , 64 ) を介して分配ヘッド ( 9 , 10 ) にシールされる窓 ( 64 ) を更に含んで成る上記 7 に記載の装置。

15 .

製品チャンバー内に照射する UV 照射強度を検知するために、分配ヘッド ( 9 , 10 ) に組み込まれた UV センサー ( 26 , 27 ) を更に含んで成る上記 14 に記載の装置。

16 .

該熱処理反応器 ( 2 ) は、支持体 ( 34 ) として熱伝達材料から形成されたパイプと、該変形可能らせん状中空円筒としてプラスチックから作られた波形ホース ( 5 ) を含んで成る上記 7 に記載の装置。

17 .

サポートパイプ ( 34 ) を通る熱伝達流体の流れのために、断面を狭くするため、熱処理反応器 ( 2 ) のサポートパイプ ( 34 ) の中央に組み込まれる挿入要素 ( 35 , 43 ) を更に含んで成る上記 7 に記載の装置。

18 .

該挿入要素 ( 35 , 43 ) は、ネジ又はバヨネットクロージャー ( 44 , 45 ) によって、取り外し可能に接続され、サポートパイプ ( 34 ) の内側空間をシールする端部フランジ接続部を有する上記 17 に記載の装置。

19 .

該挿入要素 ( 35 , 43 ) は、熱伝達流体用の半径方向ディストリビューター ( 40 ) を有する上記 18 に記載の装置。

20 .

挿入要素 ( 35 , 43 ) は、らせん状の内側の輪郭を有する上記 17 に記載の装置。

21 .

サポートパイプ ( 62 ) は、一の端部で閉じられ、他の端部で開いており、該他の開いている端部にて、熱伝達流体用の入口及び出口を有する挿入要素 ( 35 , 43 , 52 ) を有するサポートパイプ ( 62 ) を、該熱処理反応器は含んで成る上記 7 に記載の装置。

22 .

挿入要素 ( 35 , 43 , 52 ) は、入口ラインがパイプの内側に接続され、出口ラインが挿入要素とサポートパイプ ( 62 ) との間のギャップ ( 47 ) に接続されているフラン

10

20

30

40

50

ジを付けられたパイプを含んで成る上記 2 1 に記載の装置。

2 3 .

該熱伝達反応器は、サポートパイプ ( 6 3 ) の中に挿入されている電気加熱源 ( 5 7 ) を含んで成る上記 7 に記載の装置。

2 4 .

該加熱源 ( 5 7 ) と該サポートパイプ ( 6 3 ) との間に、熱伝達媒体 ( 5 9 ) で満たされている環状ギャップ ( 4 7 ) を更に含んで成る上記 2 3 に記載の装置。

2 5 .

加熱源 ( 5 7 ) を該サポートパイプに挿入する際に、または該加熱源を動作する際に、排出される熱伝達流体 ( 5 9 ) を受け取るように適合されているサポートパイプ ( 6 3 ) に接続されている受け容器 ( 5 8 ) を更に含んで成る上記 2 4 に記載の装置。

10

2 6 .

該熱処理反応器 ( 2 ) は、熱伝達媒体温度、製品温度又は両方を測定するために、P T 1 0 0 抵抗センサー ( 6 0 , 6 1 ) を有する入口及び出口を含んで成る上記 7 に記載の装置。

2 7 .

該センサー ( 6 0 , 6 1 ) は、熱伝達媒体ストリーム、製品ストリーム、又は両方の流量調節器に接続されている上記 2 6 に記載の装置。

2 8 .

該流体媒体は、食品、乳製品、果汁製品、化学製品又は薬剤製品、ウイルスワクチン、遺伝子工学によって生産される活性物質又はタンパク質、トランスジェニック動物又は植物からの活性物質又はタンパク質、及び血漿プラズマ、又は血漿プラズマから得られる生産物から選択される上記 1 に記載の方法。

20

## 【実施例】

### 【 0 0 3 3 】

図 3、3 a 及び 3 b に示すような、らせん状のチャンネル ( 8 ) を有する反応器を、滅菌及びウイルスの不活性化を行うための装置として、本発明では用いる。チャンネルは、円筒形の支持体 ( 6 ) 上に、らせん状のホース ( 5 ) を引き入れることによって作られる。支持体 ( 6 ) と比較してわずかに小さな内径を有する波形のホース ( 5 ) の適当なジオメトリーを用いることで、二つの反応器要素間のしっかりしたプレス嵌め ( force-fit ) 接続が確立される。このようにして、軸方向の短絡フローをふせぐことができ、さもなければ、それはフローチャンネル間のギャップによって引き起こされ、試験で確認されるように、滞留時間の分布を相当幅広くするであろう。製品ストリームは、向流で流れる気泡による製品ストリームの逆混合を防止するために、上方に向けることが好ましい。製品フローがより多くなる場合に増加する圧力損失の結果として、波形ホース ( 5 ) の膨張は、短絡フローが生ずるので好ましくなく、本発明に基づいて、波形ホース ( 5 ) の壁厚を適切な寸法にすることによって、及び / 又は波形ホースに金属補強材を挿入することによって、及び / 又はさや ( 2 1 ) で覆うことによって、防止される。この場合、目に見えるほどの ( 又は相当の ) ホースの変形なく追加の接触圧を生ずるために、ジャケットチューブの構成は、ジャケットの内径を、ホースの外径よりわずかに小さいようにすることが好ましい。小さな圧力損失を生ずる場合、波形ホース上に容易にフィットする収縮性チューブは、圧力安定性を向上することができる。モジュール製造後に同様に使用できる他のジャケットの構成を、例えばガラス繊維補強プラスチックのハーフシェル及び複数の波打つ層 ( 又は巻き付け層 ) から製造できる。

30

40

### 【 0 0 3 4 】

エネルギーの入力は、保護パイプ ( 6 ) を介して行われ、それは、UV 処理 ( 図 4 及び 4 a 参照 ) については、UV 光に対して透明な石英パイプ ( 6 5 ) として設計され、熱処理 ( 図 5、5 a、5 b 及び 5 c 参照 ) については、良好な熱伝導性を有する薄肉の金属パイプ ( 3 4 ) として設計される。両方の滅菌方法において、エネルギー入力に使用するサ

50

ポートパイプの表面にコーティングが生成する。汚れを洗浄剤と接触させることができる箇所について、付着物（又は汚れ）と考えられるこれらのコーティングを、掃除する（又は落とす）ことができる。本明細書において、特に洗浄が困難であることがわかった部分は、ホースとパイプの間の接触点（図3b参照）の周囲の特に汚れやすい領域（22）である。この場合、GMPに基づく洗浄を行うために必要な、反応器の完全な分解（又は解体）をオペレーターによって現場で行うことは、多くの時間と高度の正確さが必要であるからできない。このために、本発明に基づいて、反応器を、滅菌条件下で包装され、迅速に容易に交換でき、GMP滅菌法にて使用することが推奨される使い捨てモジュールとして供給する。

#### 【0035】

10

滅菌包装を開いた後、方法を開始する直前に、製品ラインのアタッチメントピース（15, 16）に、分配ヘッド（9, 10）に存する同じアタッチメントピース（11, 12）を接続することによって、反応器を設置する。アタッチメントピース（11, 12, 15, 16）の対応して成形されたフランジ端部、接続クリップ（又はコネクションクリップ：connection clip）（17）及び特別なシール（18）から成る、いわゆるトリクランプ（triclamp）接続は、迅速で清潔な接続のために特に適する。

#### 【0036】

分配ヘッド（9）及び（10）は、波形ホースの円筒形に広がる端部に、鏡面对称に配置されて接続される。完全に清潔な接続は、O-リングシール（33、図4a参照）を用いて保証することが好ましい。図4aに示したシールにおいて、ホース（5）とO-リング（33）との間の接続は、リング（32）を用いて外側から押すことによって得られる。他の接続の変形例には、分配ヘッドと波形ホースとの溶接、例えば熱的な変形等の適当な方法で修飾された波形ホース端部内への分配ヘッドの統合等が含まれる。分配ヘッド（9, 10）は、O-リング（14）を用いて保護パイプ（6, 65, 34）に関してシールされる。

20

#### 【0037】

分配ヘッド（9, 10）は、反応器を支持することに加え、特に、製品ストリームの初期の分配を確保する役割を有する。この分配ヘッドの特別な設計は、滞留時間特性に関する初期の分配の負の影響の発生を防止できることを確保する。本発明に基づいて、これは、製品が接触するヘッドの体積を厳密に制限することによって達成され、また、ギャップの幅（28）と全体の高さ（29）を最適化することによってもまた達成される。滞留時間の検討によって示されるように、体積が最小限化された分配ヘッドを用いることによって、より容易でよりコストのかからない生産（又は製産）のために好ましい半径方向の供給を選んで、製品ストリームの接線方向の供給と排出をすることなくすまることが一般的に可能である。

30

#### 【0038】

図4及び4aは、UV照射用に提供される反応器を示す。波形ホースのサポートパイプ（65）は、UV-透過石英ガラスから作られている。一又はそれ以上のUVエミッター（25）が、UV処理のためにサポートパイプ（65）の中央に配置される。汚れをモニターするために、分配ヘッド（9）及び（10）に、石英窓（64）が設けられており、その窓からUVセンサー（26, 27）は、ヘッドの空間に照射するUV光を測定することができる。本発明に基づいて、センサーによってもたらされる情報は、放射手順のGMP準拠文書作成のために用いられ、また製品処理量にわたって製品滞留時間を適切に調整することで、放射線量を一定に保つために用いられる。このようにして、石英ガラス上の膜形成（即ち、汚れ）と、UV照射源の照射能力のロスを、放射手順に影響を与えることなく補償することができる。

40

#### 【0039】

図5、5a、5b、5c、6及び7は、熱処理によって滅菌するための反応器を示し、その反応器は、製品ストリームを加熱するため及び冷却するために等しく使用することができる。サポートパイプ（34）は、耐圧性で、極めて薄く、良好な熱伝導性を有する、

50



FDA - 承認済みの材料から作られる。例えば、ステンレス鋼パイプは、良好な熱伝達コンディションを提供する。製品の方に向かうパイプ面を電解研磨することによって、加熱面に汚れの層が形成する傾向を減ずることができる。

#### 【0040】

加熱により滅菌するために、モジュールをフランジ接続部（もしくはフランジコネクション、36, 37, 42）及び（46, 41, 42）を介して、例えば、スチーム又は熱水等の加熱媒体と、また、冷却するために、例えば、冷水又はブライン（もしくは塩水）等の冷却媒体と接続する。温度制御流体は、ガスポケットの形成を防止するために、上方へ向かって反応器を通すことが好ましいが、温度制御媒体としてスチームを用いる場合、凝縮液を除去するために、通過流は下方に向かう方が好ましい。加熱と冷却の両方の熱伝達を向上するために、特に熱伝達媒体として流体を用いる場合、断面を狭くするインサート（又は挿入物）（35）を供給することによって、熱交換面（34）にわたって媒体が流れる速度を増加することが一般に必要である。

10

#### 【0041】

図5、5a及び5bが示すように、そのようなインサートは、接続フランジ（37, 41）に溶接されている二つの部分の円筒（35, 43）から組み立てることができる。二つの円筒要素（35, 43）は、組み立ての間のO-リングの負荷を減らすために、ねじを使用して、プレス嵌め（又は圧力嵌め）を用いて、より好ましくはバヨネットクロージャ（bayonet closure）（44, 45）を用いて、相互に接続することができる。中央に運ばれた熱伝達媒体（56, 51）は、半径方向（又は放射状）の穴（40）を介してインサート（35, 43）とサポートパイプ（34）との間の環状ギャップ（47）内に分配され、鏡面対象に配置されている穴（40）を介して、反対の端部で再び除去される。図5cが示すように、円筒状の環状ギャップの代わりに、（発生する二次的な流れのために）熱交換を向上することに更に貢献するらせん状流路（49）に温度媒体を通すように、挿入要素（48）を成形することができ、この場合、サポートパイプの壁により近接してセットされる。

20

#### 【0042】

図6に示した反応器において、流体熱伝達媒体は、ランス（又は槍：lance）（52）を経由してサポートパイプ（62）の閉じた反対側の端部に運ばれ、これらの媒体は、反対方向に流れる環状のギャップ（47）の中に導入される。フランジ（53）をモジュールに一体化することができる結果として、図5に示すように、サポートパイプ（34）のフランジ端部（37, 41）を予め組み立てておくことが不要になるので、温度制御モジュールの取り扱いは、このように相当単純化される。更に、同じ端部に温度制御媒体の供給及び除去地点を移動することによって、製造プラントに設置するためにともなう組み立て作業を減らし、単純なフランジ接続部（53, 54, 42）を確保する。スチームの形態の熱伝達媒体の場合、凝縮物を除去するために、流れの方向を逆にし、その結果、スチームは、まず、環状ギャップ（47）内に導入され、ランス（52）を通して、凝縮物と一緒に上方に流れる前に、環状ギャップを通して下に流れる。ボトムに存する凝縮物を有することによる問題を避けるために、ボトム領域を凝縮物のドレインと接続するか、又はボトム領域にミスト（又は曇り）を除くシステムを備えることが好ましい。

30

40

#### 【0043】

図7に示した配置では、流れる熱伝達媒体を介する間接加熱が、円筒形の加熱源（57）を介する直接電気加熱によって置き換えられている。このために、加熱源（57）は、反対の端部で閉じられているサポートパイプ（63）の中に入れられている。加熱源（57）とサポートパイプ（63）との間の空気で満たされた薄い環状ギャップ（47）の場合でさえ見られる不十分な熱伝達性は、特別な熱伝達媒体（59）を用いて満たすことで避けることができる。垂直に配置されたサポートパイプ内に流体熱伝達媒体を用いる場合、加熱源（57）を導入する際に排出（又は排除）される流体を、サポートパイプに接続された受け容器（又はレシーピングベッセル）（58）に収集することができる。

#### 【図面の簡単な説明】

50

## 【 0 0 4 4 】

【図 1 a】図 1 a は、製品（又は生産物）を、始めに熱処理工程に付した後、次に保持セクションを通し、冷却し、その後、紫外線処理工程に付す、本発明の方法のブロックダイアグラムを示す。

【図 1 b】図 1 b は、紫外線照射工程を熱処理工程の前に行う本発明の方法のブロックダイアグラムを示す。

【図 2】図 2 は、製品を、保持セクションに通すことなく、紫外線照射処理の後、直ちに冷却する本発明の方法のブロックダイアグラムを示す。

【図 3】図 3 は、本発明に基づくらせん状のチャンネルを有する反応器を示す。

【図 3 a】図 3 a は、らせん状のチャンネルを形成する波形のホース上に、さや 2 1 を有する本発明に基づく反応器を示す。

【図 3 b】図 3 b は、拡大した接触点 2 2 を有する、反応器のチャンネルの断面図を示す。

【図 3 c】図 3 c は、金属補強材 5 0 を有する波形のホースを用いて形成されている、反応器のチャンネルの断面図を示す。

【図 4】図 4 は、石英ガラスで作られ、石英窓 6 4 及び UV センサー 2 6 と 2 7 を有する UV 透明サポートパイプ 6 5 の上の波形ホース 5 と、サポートパイプ 6 5 の中に配置されている UV エミッター 2 5 を有する UV 照射反応器を示す。

【図 4 a】図 4 a は、O - リングシール 3 3 を有する分配ヘッド 9 を示す、図 4 の UV 照射反応器のボトム部分の拡大図を示す。

【図 5】図 5 は、熱伝達媒体用フランジ結合 3 6、4 6 を有する、熱伝達材料から形成されたサポートパイプ 3 4 を有する、本発明に基づく熱処理反応器を示す。

【図 5 a】図 5 a は、2 - パート円筒部分 3 5、4 3 から形成される挿入（又はインサート）であって、それらの部分は、パヨネットクロージャ 4 4、4 5 によるプレス嵌めを用いて相互に接続できることを示す。

【図 5 b】図 5 b は、相互に接続されている 2 - パートを有する図 5 a のインサートを有する反応器のカットウェイ図（内部の見える図）を示す。

【図 5 c】図 5 c は、挿入要素 4 8 を本発明の熱処理反応器のサポートパイプの中に入れると、熱伝達媒体はらせん状通路 4 9 に従って進められる挿入要素 4 8 を示す。

【図 6】図 6 は、サポートパイプ 6 2 の閉じた端部に熱伝達媒体を運ぶことができるランス 5 2 を有する本発明の熱処理反応器を示し、それによって熱伝達媒体は、環状のギャップ 4 7 に導入されて、背面を上昇して出口 5 1 に流れることを示す。

【図 7】図 7 は、電気加熱源 5 7 を有する本発明の熱処理反応器を示す。

## 【符号の説明】

## 【 0 0 4 5 】

- 1 流体媒体
- 2 加熱
- 3 冷却
- 4 UV 照射処理
- 5 波形のらせん状のホース
- 6 円筒形の支持体
- 7 照射源又は加熱源
- 8 らせん状のチャンネル
- 9 / 1 0 分配ヘッド
- 1 1 / 1 2 アタッチメント部品
- 1 3 環状のギャップ
- 1 4 O - リング
- 1 5 / 1 6 アタッチメント部品
- 1 7 接続クリップ
- 1 8 シール

10

20

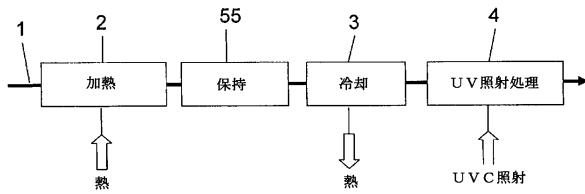
30

40

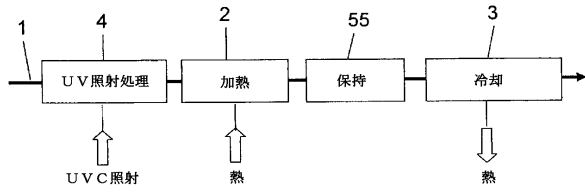
50

|           |                    |    |
|-----------|--------------------|----|
| 1 9       | 流体媒体入口             |    |
| 2 0       | 流体媒体出口             |    |
| 2 1       | さや                 |    |
| 2 2       | 接触点                |    |
| 2 3       | 第一流れ方向             |    |
| 2 4       | 第二流れ               |    |
| 2 5       | UVエミッター            |    |
| 2 6 / 2 7 | UVセンサー             |    |
| 2 8       | ギャップ幅              |    |
| 2 9       | 全体の高さ              | 10 |
| 3 0       | 窓                  |    |
| 3 1       | O - リングシール         |    |
| 3 2       | 接続リング              |    |
| 3 3       | O - リングシール         |    |
| 3 4       | 壁の薄い金属パイプ (熱伝達)    |    |
| 3 5       | 2 - パート円筒インサート (上) |    |
| 3 6 / 3 7 | フランジ結合             |    |
| 3 8       | O - リング            |    |
| 3 9       | O - リングシール         |    |
| 4 0       | 半径方向の穴             | 20 |
| 4 1       | フランジ結合             |    |
| 4 2       | 結合クランプ             |    |
| 4 3       | 2 - パート円筒インサート (下) |    |
| 4 4       | バヨネットクロージャ (下)     |    |
| 4 5       | バヨネットクロージャ (上)     |    |
| 4 6       | フランジ結合             |    |
| 4 7       | 環状のギャップ            |    |
| 4 8       | 挿入要素               |    |
| 4 9       | らせん状の流路            |    |
| 5 0       | 金属補強材              | 30 |
| 5 1       | 熱伝達媒体出口            |    |
| 5 2       | ランス                |    |
| 5 3 / 5 4 | 結合フランジ             |    |
| 5 5       | 保持                 |    |
| 5 6       | 熱伝達媒体入口            |    |
| 5 7       | 電気加熱源              |    |
| 5 8       | 受け容器               |    |
| 5 9       | 特別な熱伝達媒体           |    |
| 6 0 / 6 1 | 温度センサー             |    |
| 6 2 / 6 3 | サポートパイプ            | 40 |
| 6 4       | (石英)窓              |    |
| 6 5       | UV透過石英パイプ          |    |

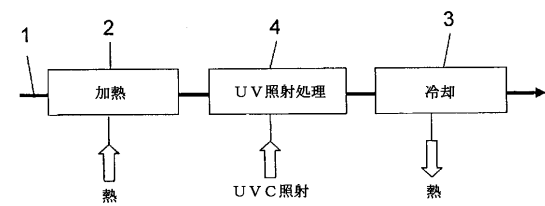
【図 1 a】



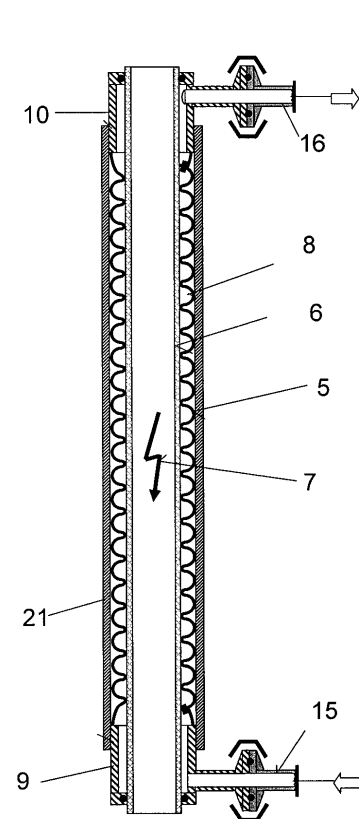
【図 1 b】



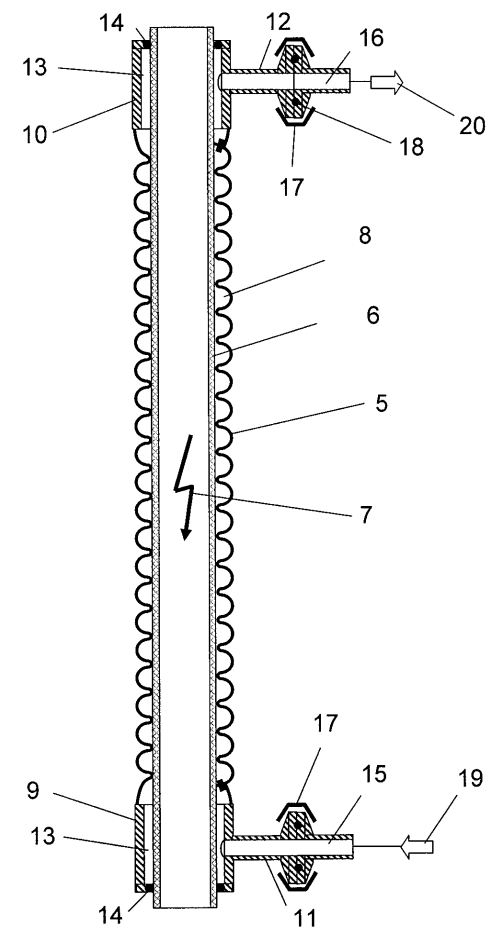
【図 2】



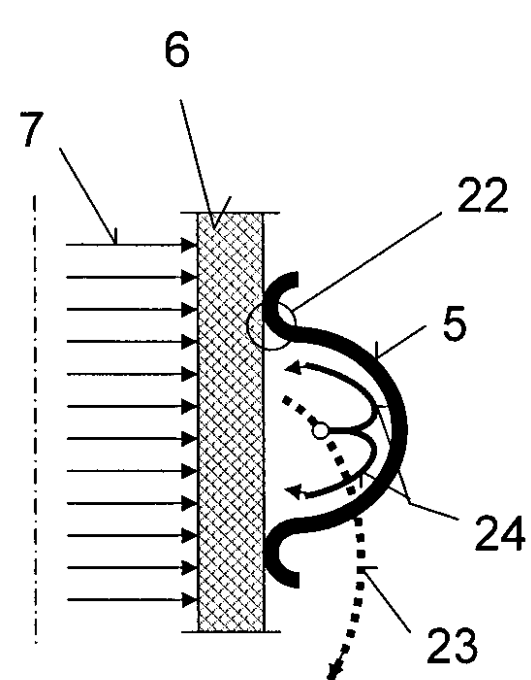
【図 3 a】



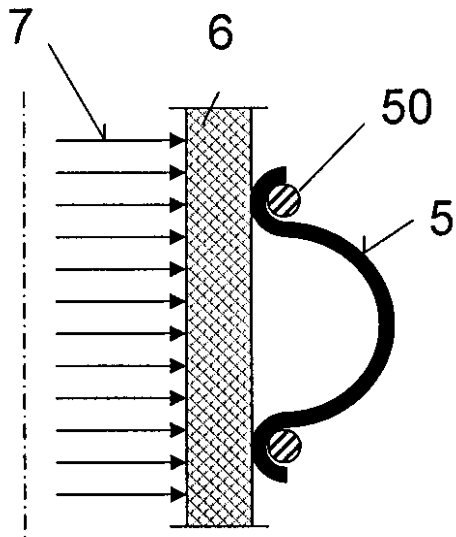
【図 3】



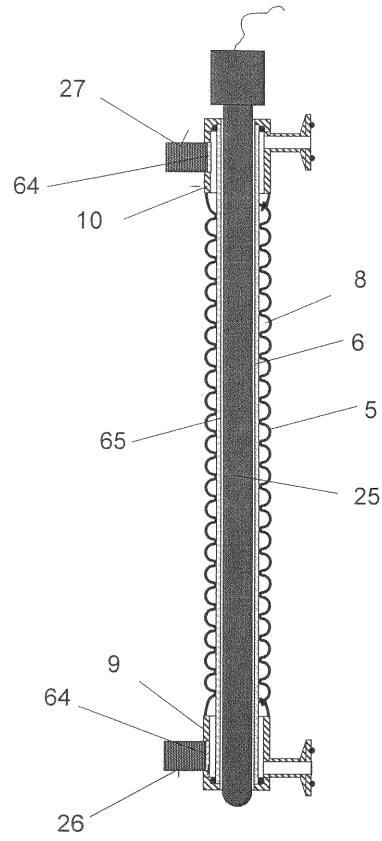
【図 3 b】



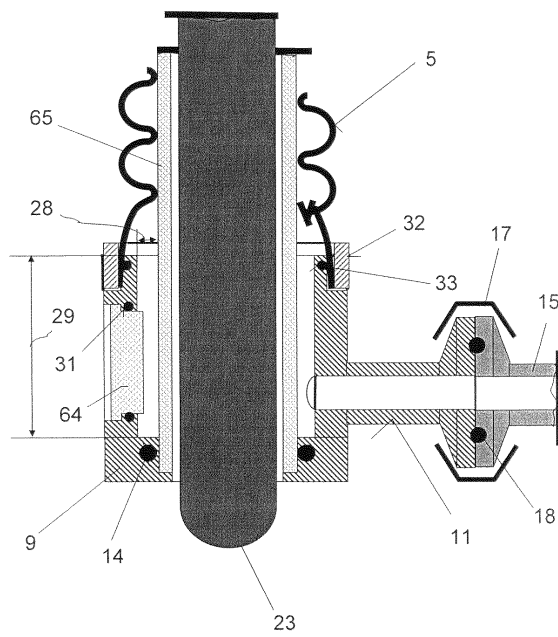
【図 3 c】



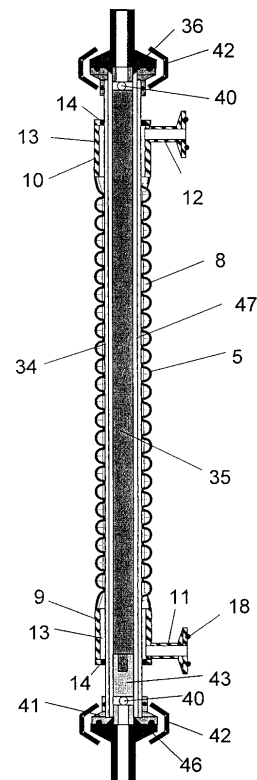
【図 4】



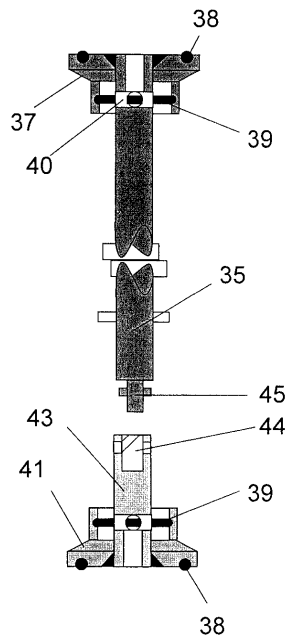
【図 4 a】



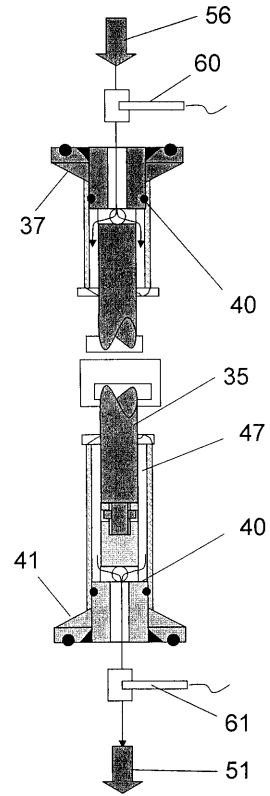
【図 5】



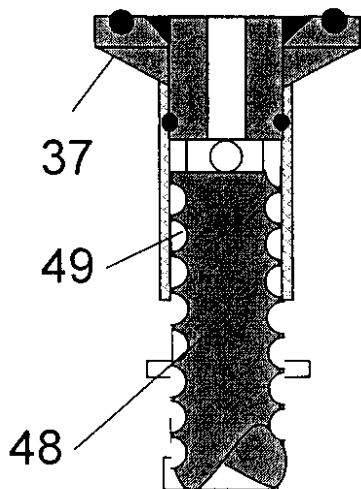
【図 5 a】



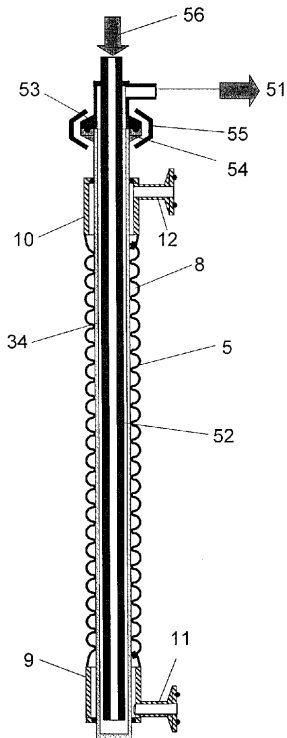
【図 5 b】



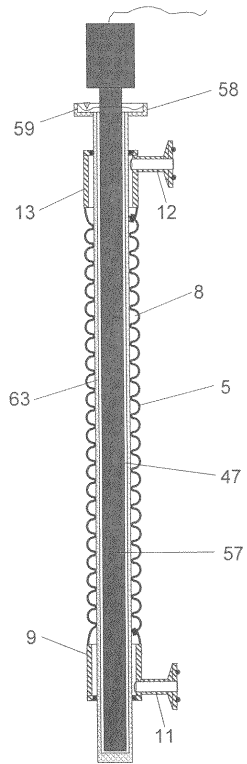
【図 5 c】



【図 6】



【図 7】



## フロントページの続き

- (72)発明者 イェルク・カウリング  
ドイツ連邦共和国 5 1 0 6 9 ケルン、ゼールスハイダーヴェーク 2 0 番
- (72)発明者 ハンス - ユルゲン・ヘンツラー  
ドイツ連邦共和国 4 2 6 5 5 ゴーリンゲン、エッゲンヴェーク 3 0 番
- (72)発明者 ゼバスティアン・シュミット  
ドイツ連邦共和国 4 2 7 8 1 ハーン、バーンホーフシュトラッセ 7 3 番
- (72)発明者 フランツ・シュミット  
ドイツ連邦共和国 5 1 4 6 5 ベルギッシュ・グラートバッハ、マックス - ブルッフ - シュトラッセ 3 1 番
- (72)発明者 エルハルト・ベッケルス  
ドイツ連邦共和国 5 1 3 9 9 ブルシャイト、ハウプトシュトラッセ 8 7 - 8 9 番

審査官 小久保 勝伊

- (56)参考文献 国際公開第 0 1 / 0 9 1 8 1 1 ( WO , A 1 )  
国際公開第 0 2 / 0 3 8 5 0 2 ( WO , A 1 )  
国際公開第 0 2 / 0 3 8 1 9 1 ( WO , A 1 )  
国際公開第 0 1 / 0 1 2 5 6 2 ( WO , A 1 )  
米国特許第 3 9 3 4 0 4 2 ( US , A )

## (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

|         |                   |
|---------|-------------------|
| A 2 3 L | 3 / 0 0 - 3 / 5 4 |
| A 6 1 L | 2 / 0 0 - 2 / 2 8 |
| C 0 2 F | 1 / 0 0 - 1 / 7 8 |