

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7233530号
(P7233530)

(45)発行日 令和5年3月6日(2023.3.6)

(24)登録日 令和5年2月24日(2023.2.24)

(51)国際特許分類	F I
B 0 1 D 61/00 (2006.01)	B 0 1 D 61/00 5 0 0
B 0 1 D 61/36 (2006.01)	B 0 1 D 61/36
B 0 1 D 69/08 (2006.01)	B 0 1 D 69/08
B 0 1 D 69/12 (2006.01)	B 0 1 D 69/12
B 0 1 D 71/34 (2006.01)	B 0 1 D 71/34

請求項の数 34 (全35頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-521897(P2021-521897)	(73)特許権者 000000033 旭化成株式会社 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号
(86)(22)出願日 令和2年5月29日(2020.5.29)	
(86)国際出願番号 PCT/JP2020/021444	
(87)国際公開番号 WO2020/241865	(74)代理人 100099759 弁理士 青木 篤
(87)国際公開日 令和2年12月3日(2020.12.3)	
審査請求日 令和3年7月9日(2021.7.9)	(74)代理人 100123582 弁理士 三橋 真二
(31)優先権主張番号 特願2019-102656(P2019-102656)	(74)代理人 100108903 弁理士 中村 和広
(32)優先日 令和1年5月31日(2019.5.31)	(74)代理人 100142387 弁理士 齋藤 都子
(33)優先権主張国・地域又は機関 日本国(JP)	(74)代理人 100135895 弁理士 三間 俊介
(31)優先権主張番号 特願2020-40211(P2020-40211)	(72)発明者 藤田 充 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号
(32)優先日 令和2年3月9日(2020.3.9)	
(33)優先権主張国・地域又は機関 日本国(JP)	

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 原料液濃縮システム

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

正浸透膜、並びに前記正浸透膜で互いに隔てられた原料液側空間及び誘導溶液側空間を有する正浸透膜ユニット、

溶媒及び溶質を含有する原料液を前記原料液側空間に供給する原料液流路、
誘導物質を含有する誘導溶液を前記誘導溶液側空間に供給する誘導溶液流路、
前記正浸透膜ユニットから、濃縮原料液を取り出す濃縮液流路、

前記正浸透膜ユニットから、希釈誘導溶液を取り出す希釈誘導溶液流路、
前記原料液流路を介して前記原料液側空間に供給される原料液、及び、
前記誘導溶液流路を介して前記誘導溶液側空間に供給される誘導溶液、

を備える、医薬製造プロセス用の原料液濃縮システムであって、

前記正浸透膜は、前記原料液中の前記溶媒を前記誘導溶液中に移動させ、かつ、前記誘導溶液中の前記誘導物質を前記原料液中に移動させることにより、濃縮原料液及び希釈誘導溶液を生成し、

前記誘導溶液中の前記誘導物質を前記原料液中へ移動させる誘導物質の透過流束と、前記原料液中の前記溶媒を前記誘導溶液中に移動させる溶媒の透過流束との割合(誘導物質の透過流束/溶媒の透過流束)が、0.001以上3以下であり、

前記濃縮原料液が循環線速0.03cm/s以上15cm/s以下で循環する、原料液濃縮システム。

【請求項2】

前記正浸透膜が中空系膜である、請求項 1 に記載の原料液濃縮システム。

【請求項 3】

複数の前記中空系膜が中空系系束を形成しており、

前記中空系膜が、微細孔性支持膜と、前記微細孔性支持膜の内表面に設けられた高分子重合体薄膜である分離活性層とを備え、

前記中空系系束の膜面積が 0.01 m^2 以上であり、

前記分離活性層の厚み方向の断面を撮影した走査型電子顕微鏡画像において、前記中空系系束の半径方向及び長さ方向における前記分離活性層の厚みの変動係数が $0 \sim 60\%$ である、請求項 2 に記載の原料液濃縮システム。

【請求項 4】

前記中空系膜の内部から外部へ、 10 kPa 以上 200 kPa 以下の圧力がかかるように構成されている、請求項 2 又は 3 に記載の原料液濃縮システム。

【請求項 5】

クロスフローろ過方式である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の原料液濃縮システム。

【請求項 6】

原料液温度調整機構を更に備える、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の原料液濃縮システム。

【請求項 7】

前記希釈誘導溶液から前記溶媒を除去して再生誘導溶液を得るとともに、得られた前記再生誘導溶液を再び前記誘導溶液として供給する、第一の誘導溶液再生ユニットを更に有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の原料液濃縮システム。

【請求項 8】

前記第一の誘導溶液再生ユニットが、蒸発器である、請求項 7 に記載の原料液濃縮システム。

【請求項 9】

前記誘導溶液から前記溶媒を除去して濃縮誘導溶液を得るとともに、得られた前記濃縮誘導溶液と前記希釈誘導溶液との混合物を前記誘導溶液として供給する、第二の誘導溶液再生ユニットを更に有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の原料液濃縮システム。

【請求項 10】

前記第二の誘導溶液再生ユニットが、蒸発器である、請求項 9 に記載の原料液濃縮システム。

【請求項 11】

前記正浸透膜が、ポリエーテルスルホン、ポリスルホン、ポリケトン、ポリエーテルエーテルケトン、ポリフェニレンエーテル、ポリフッ化ビニリデン、ポリアクリロニトリル、ポリイミン、ポリイミド、ポリベンゾオキサゾール、ポリベンゾイミダゾール、スルホン化テトラフルオロエチレン、及びポリアミドから成る群から選ばれる少なくとも 1 種を主成分とする薄膜層を有する膜である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の原料液濃縮システム。

【請求項 12】

前記誘導溶液中の前記誘導物質を前記原料液中へ移動させる誘導物質の透過流束と、前記原料液中の前記溶媒を前記誘導溶液中に移動させる溶媒の透過流束との割合（誘導物質の透過流束 / 溶媒の透過流束）が 0.001 以上 1 以下である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の原料液濃縮システム。

【請求項 13】

前記溶媒が、水、酢酸、アセトニトリル、メタノール、2 - プロパノール又はそれらの混合物を主成分とする、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の原料液濃縮システム。

【請求項 14】

前記正浸透膜の初期透過流束が $0.1 \text{ L} / (\text{m}^2 \times \text{hr})$ 以上 $50 \text{ L} / (\text{m}^2 \times \text{hr})$ 以下である、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の原料液濃縮システム。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

前記濃縮原料液が、核酸、オリゴペプチド、アミノ酸、抗生物質、低分子医薬及びビタミン類から成る群から選ばれる少なくとも1種を含む、請求項1～14のいずれか一項に記載の原料液濃縮システム。

【請求項 16】

前記溶質は、数平均分子量100～6000の化合物を含む、請求項1～15のいずれか一項に記載の原料液濃縮システム。

【請求項 17】

前記誘導溶液が、無機塩を含む、請求項1～16のいずれか一項に記載の原料液濃縮システム。

【請求項 18】

溶媒及び溶質を含有する原料液と、誘導物質を含有する誘導溶液とを、正浸透膜を介して接触させ、前記原料液中の前記溶媒を前記誘導溶液中に移動させ、かつ、前記誘導溶液中の前記誘導物質を前記原料液中に移動させることにより、濃縮原料液及び希釈誘導溶液を得る第一の工程を有する、医薬製造プロセス用の原料液濃縮方法であって、

前記第一の工程における前記誘導溶液中の前記誘導物質を前記原料液中へ移動させる誘導物質の透過流束と、前記原料液中の前記溶媒を前記誘導溶液中に移動させる溶媒の透過流束との割合（誘導物質の透過流束 / 溶媒の透過流束）が0.001以上3以下であり、前記第一の工程において、前記濃縮原料液を循環させる循環線速が0.03 cm / s以上15 cm / s以下である、原料液濃縮方法。

【請求項 19】

前記正浸透膜が中空糸膜である、請求項18に記載の原料液濃縮方法。

【請求項 20】

複数の前記中空糸膜が中空糸系束を形成しており、
前記中空糸膜が、微細孔性支持膜と、前記微細孔性支持膜の内表面に設けられた高分子重合体薄膜である分離活性層とを備え、
前記中空糸系束の膜面積が0.01 m²以上であり、
前記分離活性層の厚み方向の断面を撮影した走査型電子顕微鏡画像において、前記中空糸系束の半径方向及び長さ方向における前記分離活性層の厚みの変動係数が0～60%である、請求項19に記載の原料液濃縮方法。

【請求項 21】

前記第一の工程において、前記中空糸膜の内部から外部へ、10 kPa以上200 kPa以下の圧力をかける、請求項19又は20に記載の原料液濃縮方法。

【請求項 22】

前記第一の工程がクロスフロー過によって行われる、請求項18～21のいずれか一項に記載の原料液濃縮方法。

【請求項 23】

前記第一の工程において、前記原料液の温度が5 以上50 以下の範囲に調整されている、請求項18～22のいずれか一項に記載の原料液濃縮方法。

【請求項 24】

前記希釈誘導溶液から前記溶媒を除去して再生誘導溶液を得るとともに、得られた前記再生誘導溶液を再び前記誘導溶液として使用する、第一の誘導溶液再生工程を更に有する、請求項18～23のいずれか一項に記載の原料液濃縮方法。

【請求項 25】

前記第一の誘導溶液再生工程における前記希釈誘導溶液からの前記溶媒の除去が蒸発手段によって行われる、請求項24に記載の原料液濃縮方法。

【請求項 26】

前記誘導溶液から前記溶媒を除去して濃縮誘導溶液を得るとともに、得られた前記濃縮誘導溶液と前記希釈誘導溶液との混合物を前記誘導溶液として使用する、第二の誘導溶液再生工程を更に有する、請求項18～25のいずれか一項に記載の原料液濃縮方法。

10

20

30

40

50

【請求項 27】

前記第二の誘導溶液再生工程における前記誘導溶液からの前記溶媒の除去が蒸発手段によって行われる、請求項 26 に記載の原料液濃縮方法。

【請求項 28】

前記正浸透膜が、ポリエーテルスルホン、ポリスルホン、ポリケトン、ポリエーテルエーテルケトン、ポリフェニレンエーテル、ポリフッ化ビニリデン、ポリアクリロニトリル、ポリイミン、ポリイミド、ポリベンゾオキサゾール、ポリベンゾイミダゾール、スルホン化テトラフルオロエチレン、及びポリアミドから成る群から選ばれる少なくとも 1 種を主成分とする薄膜層を有する膜である、請求項 18 ~ 27 のいずれか一項に記載の原料液濃縮方法。

10

【請求項 29】

前記第一の工程における前記誘導溶液中の前記誘導物質を前記原料液中へ移動させる誘導物質の透過流束と、前記原料液中の前記溶媒を前記誘導溶液中に移動させる溶媒の透過流束との割合（誘導物質の透過流束 / 溶媒の透過流束）が 0.001 以上 1 以下である、請求項 18 ~ 28 のいずれか一項に記載の原料液濃縮方法。

【請求項 30】

前記溶媒が水、酢酸、アセトニトリル、メタノール、2-プロパノール又はそれらの混合物を主成分とする、請求項 18 ~ 29 のいずれか一項に記載の原料液濃縮方法。

【請求項 31】

前記第一の工程において、前記正浸透膜の初期透過流束が $0.1 \text{ L} / (\text{m}^2 \times \text{hr})$ 以上 $50 \text{ L} / (\text{m}^2 \times \text{hr})$ 以下である、請求項 18 ~ 30 のいずれか一項に記載の原料液濃縮方法。

20

【請求項 32】

前記医薬製造プロセスが、核酸、オリゴペプチド、アミノ酸、抗生物質、低分子医薬及びビタミン類から成る群から選ばれる少なくとも 1 種を製造するためのプロセスである、請求項 18 ~ 31 のいずれか一項に記載の原料液濃縮方法。

【請求項 33】

前記溶質は、その数平均分子量が $100 \sim 6000$ の化合物を含む、請求項 18 ~ 32 のいずれか一項に記載の原料液濃縮方法。

【請求項 34】

前記誘導溶液が、無機塩を含む溶液である、請求項 18 ~ 33 のいずれか一項に記載の原料液濃縮方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬製造プロセス用の原料液濃縮システムに関する。詳しくは、正浸透法により医薬用途で使われる原料液から溶媒の一部を分離して原料液を濃縮することにより、原料液中の成分の変質、減少等を抑え、効率よく原料液を濃縮することが可能な原料液濃縮システムに関する。

【背景技術】

【0002】

酵素又はペプチドなどのタンパク質は、診断・検査薬、医薬品として広く利用されている。これらの原料は非常に高価であるため、製造工程において、変性をさせず、収率高く回収することが重要である。

40

【0003】

安定かつ効率よくタンパク質を取り出し精製するための一つの方法として、限外濾過膜が一般的に行われている。限外濾過膜は篩分けにより分離する技術であり、温度変化を伴わないためエネルギー負荷を下げることが可能である。例えば分子量数千から数百万の分子量をもつタンパク質は限外濾過膜で分画精製されることが多い。膜の分画分子量以上の大きさの成分は保持されるが、水は膜を通り抜けるため、タンパク質の濃縮などには有効

50

である。(例えば特許文献 1)

また、溶媒を分子レベルで透過させる膜を用いた逆浸透 (RO: Reverse Osmosis) 法が知られている。RO 法は、原料液を、当該原料液の浸透圧より高い所定の圧力に昇圧したうえで、RO 膜モジュールに供給し、RO 膜を透過させて、原料液中の溶媒 (典型的には水) を除去することにより、原料液を濃縮する方法である。(例えば、特許文献 2)

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【文献】国際公開第 2013/170977 号

特開平 11-75759 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

しかし、特許文献 1 では、限外濾過膜は原料液の加圧を要するため、原料液に含まれる溶質の膜表面への固着が起り、回収率が低下する課題があった。また、昨今開発が進められている中分子医薬の場合、分子量が限外濾過膜の分画分子量よりも小さいものがあり、限外濾過膜を一部透過するため回収率が低下する。

【0006】

また、特許文献 2 では、加圧が必要なため、原料液に含まれる溶質の RO 膜表面への固着が起り、回収率が低下する課題があった。

【0007】

本発明は、膜表面への原料成分の付着を抑制し、濃縮後の原料成分 (より具体的には原料液中の溶質) の回収率を上げることができる原料液濃縮システム及び原料液濃縮方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明を実施する形態の一例は以下のとおりである。

[1] 医薬製造プロセス用の原料液濃縮システムであって、

正浸透膜、並びに前記正浸透膜で互いに隔てられた原料液側空間及び誘導溶液側空間を有する正浸透膜ユニット、

溶媒及び溶質を含有する原料液を前記原料液側空間に供給する原料液流路、

誘導物質を含有する誘導溶液を前記誘導溶液側空間に供給する誘導溶液流路、

前記正浸透膜ユニットから、濃縮原料液を取り出す濃縮液流路、及び

前記正浸透膜ユニットから、希釈誘導溶液を取り出す希釈誘導溶液流路、

を備え、

前記正浸透膜は、前記原料液中の前記溶媒を前記誘導溶液中に移動させ、かつ、前記誘導溶液中の前記誘導物質を前記原料液中に移動させることにより、濃縮原料液及び希釈誘導溶液を生成する、原料液濃縮システム。

[2] 前記正浸透膜が中空系膜である、上記態様 1 に記載の原料液濃縮システム。

[3] 複数の前記中空系膜が中空系系束を形成しており、

前記中空系膜が、微細孔性支持膜と、前記微細孔性支持膜の内表面に設けられた高分子重合体薄膜である分離活性層とを備え、

前記中空系系束の膜面積が 0.01 m^2 以上であり、

前記分離活性層の厚み方向の断面を撮影した走査型電子顕微鏡画像において、前記中空系系束の半径方向及び長さ方向における前記分離活性層の厚みの変動係数が $0 \sim 60\%$ である、上記態様 2 に記載の原料液濃縮システム。

[4] 前記中空系膜の内部から外部へ、 10 kPa 以上 200 kPa 以下の圧力がかかるように構成されている、上記態様 2 又は 3 に記載の原料液濃縮システム。

[5] クロスフローろ過方式である、上記態様 1 ~ 4 のいずれかに記載の原料液濃縮シ

10

20

30

40

50

ステム。

[6] 原料液温度調整機構を更に備える、上記態様 1 ~ 5 のいずれかに記載の原料液濃縮システム。

[7] 前記希釈誘導溶液から前記溶媒を除去して再生誘導溶液を得るとともに、得られた前記再生誘導溶液を再び前記誘導溶液として供給する、第一の誘導溶液再生ユニットを更に有する、上記態様 1 ~ 6 のいずれかに記載の原料液濃縮システム。

[8] 前記第一の誘導溶液再生ユニットが、蒸発器である、上記態様 7 に記載の原料液濃縮システム。

[9] 前記誘導溶液から前記溶媒を除去して濃縮誘導溶液を得るとともに、得られた前記濃縮誘導溶液と前記希釈誘導溶液との混合物を前記誘導溶液として供給する、第二の誘導溶液再生ユニットを更に有する、上記態様 1 ~ 8 のいずれかに記載の原料液濃縮システム。

10

[10] 前記第二の誘導溶液再生ユニットが、蒸発器である、上記態様 9 に記載の原料液濃縮システム。

[11] 前記正浸透膜が、ポリエーテルスルホン、ポリスルホン、ポリケトン、ポリエーテルエーテルケトン、ポリフェニレンエーテル、ポリフッ化ビニリデン、ポリアクリロニトリル、ポリイミン、ポリイミド、ポリベンゾオキサゾール、ポリベンゾイミダゾール、スルホン化テトラフルオロエチレン、及びポリアミドから成る群から選ばれる少なくとも 1 種を主成分とする薄膜層を有する膜である、上記態様 1 ~ 10 のいずれかに記載の原料液濃縮システム。

20

[12] 前記原料液流路を介して前記原料液側空間に供給される原料液、及び、前記誘導溶液流路を介して前記誘導溶液側空間に供給される誘導溶液、を更に備える、上記態様 1 ~ 11 のいずれかに記載の原料液濃縮システム。

[13] 前記誘導溶液中の前記誘導物質を前記原料液中へ移動させる誘導物質の透過流束と、前記原料液中の前記溶媒を前記誘導溶液中に移動させる溶媒の透過流束との割合（誘導物質の透過流束 / 溶媒の透過流束）が 3 以下である、上記態様 12 に記載の原料液濃縮システム。

[14] 前記誘導溶液中の前記誘導物質を前記原料液中へ移動させる誘導物質の透過流束と、前記原料液中の前記溶媒を前記誘導溶液中に移動させる溶媒の透過流束との割合（誘導物質の透過流束 / 溶媒の透過流束）が 0.001 以上 1 以下である、上記態様 12 又は 13 に記載の原料液濃縮システム。

30

[15] 前記溶媒が、水、酢酸、アセトニトリル、メタノール、2 - プロパノール又はそれらの混合物を主成分とする、上記態様 12 ~ 14 のいずれかに記載の原料液濃縮システム。

[16] 前記濃縮原料液が循環線速 0.03 cm / s 以上 15 cm / s 以下で循環する、上記態様 12 ~ 15 のいずれかに記載の原料液濃縮システム。

[17] 前記正浸透膜の初期透過流束が 0.1 L / (m² × h r) 以上 50 L / (m² × h r) 以下である、上記態様 12 ~ 16 のいずれかに記載の原料液濃縮システム。

[18] 前記濃縮原料液が、核酸、オリゴペプチド、アミノ酸、抗生物質、低分子医薬及びビタミン類から成る群から選ばれる少なくとも 1 種を含む、上記態様 12 ~ 17 のいずれかに記載の原料液濃縮システム。

40

[19] 前記溶質は、数平均分子量 100 ~ 6000 の化合物を含む、上記態様 12 ~ 18 のいずれかに記載の原料液濃縮システム。

[20] 前記誘導溶液が、無機塩を含む、上記態様 12 ~ 19 のいずれかに記載の原料液濃縮システム。

[21] 溶媒及び溶質を含有する原料液と、誘導物質を含有する誘導溶液とを、正浸透膜を介して接触させ、前記原料液中の前記溶媒を前記誘導溶液中に移動させ、かつ、前記誘導溶液中の前記誘導物質を前記原料液中に移動させることにより、濃縮原料液及び希釈誘導溶液を得る第一の工程を有する、医薬製造プロセス用の原料液濃縮方法。

[22] 前記正浸透膜が中空糸膜である、上記態様 21 に記載の原料液濃縮方法。

50

[2 3] 複数の前記中空系膜が中空系系束を形成しており、

前記中空系膜が、微細孔性支持膜と、前記微細孔性支持膜の内表面に設けられた高分子重合体薄膜である分離活性層とを備え、

前記中空系系束の膜面積が 0.01 m^2 以上であり、

前記分離活性層の厚み方向の断面を撮影した走査型電子顕微鏡画像において、前記中空系系束の半径方向及び長さ方向における前記分離活性層の厚みの変動係数が $0 \sim 60\%$ である、上記態様 2 2 に記載の原料液濃縮方法。

[2 4] 前記第一の工程において、前記中空系膜の内部から外部へ、 10 kPa 以上 200 kPa 以下の圧力をかける、上記態様 2 2 又は 2 3 に記載の原料液濃縮方法。

[2 5] 前記第一の工程がクロスフロー過によって行われる、上記態様 2 1 ~ 2 4 のいずれかに記載の原料液濃縮方法。 10

[2 6] 前記第一の工程において、前記原料液の温度が 5 以上 50 以下の範囲に調整されている、上記態様 2 1 ~ 2 5 のいずれかに記載の原料液濃縮方法。

[2 7] 前記希釈誘導溶液から前記溶媒を除去して再生誘導溶液を得るとともに、得られた前記再生誘導溶液を再び前記誘導溶液として使用する、第一の誘導溶液再生工程を更に有する、上記態様 2 1 ~ 2 6 のいずれかに記載の原料液濃縮方法。

[2 8] 前記第一の誘導溶液再生工程における前記希釈誘導溶液からの前記溶媒の除去が蒸発手段によって行われる、上記態様 2 7 に記載の原料液濃縮方法。

[2 9] 前記誘導溶液から前記溶媒を除去して濃縮誘導溶液を得るとともに、得られた前記濃縮誘導溶液と前記希釈誘導溶液との混合物を前記誘導溶液として使用する、第二の誘導溶液再生工程を更に有する、上記態様 2 1 ~ 2 8 のいずれかに記載の原料液濃縮方法。 20

[3 0] 前記第二の誘導溶液再生工程における前記誘導溶液からの前記溶媒の除去が蒸発手段によって行われる、上記態様 2 9 に記載の原料液濃縮方法。

[3 1] 前記正浸透膜が、ポリエーテルスルホン、ポリスルホン、ポリケトン、ポリエーテルエーテルケトン、ポリフェニレンエーテル、ポリフッ化ビニリデン、ポリアクリロニトリル、ポリイミン、ポリイミド、ポリベンゾオキサゾール、ポリベンゾイミダゾール、スルホン化テトラフルオロエチレン、及びポリアミドから成る群から選ばれる少なくとも 1 種を主成分とする薄膜層を有する膜である、上記態様 2 1 ~ 3 0 のいずれかに記載の原料液濃縮方法。

[3 2] 前記第一の工程における前記誘導溶液中の前記誘導物質を前記原料液中へ移動させる誘導物質の透過流束と、前記原料液中の前記溶媒を前記誘導溶液中に移動させる溶媒の透過流束との割合（誘導物質の透過流束 / 溶媒の透過流束）が 3 以下である、上記態様 2 1 ~ 3 1 のいずれかに記載の原料液濃縮方法。 30

[3 3] 前記第一の工程における前記誘導溶液中の前記誘導物質を前記原料液中へ移動させる誘導物質の透過流束と、前記原料液中の前記溶媒を前記誘導溶液中に移動させる溶媒の透過流束との割合（誘導物質の透過流束 / 溶媒の透過流束）が 0.001 以上 1 以下である、上記態様 2 1 ~ 3 2 のいずれかに記載の原料液濃縮方法。

[3 4] 前記溶媒が水、酢酸、アセトニトリル、メタノール、2 - プロパノール又はそれらの混合物を主成分とする、上記態様 2 1 ~ 3 3 のいずれかに記載の原料液濃縮方法。

[3 5] 前記第一の工程において、濃縮原料液を循環させる循環線速が 0.03 cm/s 以上 15 cm/s 以下である、上記態様 2 1 ~ 3 4 のいずれかに記載の原料液濃縮方法。 40

[3 6] 前記第一の工程において、前記正浸透膜の初期透過流束が $0.1 \text{ L}/(\text{m}^2 \times \text{hr})$ 以上 $50 \text{ L}/(\text{m}^2 \times \text{hr})$ 以下である、上記態様 2 1 ~ 3 5 のいずれかに記載の原料液濃縮方法。

[3 7] 前記医薬製造プロセスが、核酸、オリゴペプチド、アミノ酸、抗生物質、低分子医薬及びビタミン類から成る群から選ばれる少なくとも 1 種を製造するためのプロセスである、上記態様 2 1 ~ 3 6 のいずれかに記載の原料液濃縮方法。

[3 8] 前記溶質は、その数平均分子量が $100 \sim 6000$ の化合物を含む、上記態様 2 1 ~ 3 7 のいずれかに記載の原料液濃縮方法。

[3 9] 前記誘導溶液が、無機塩を含む溶液である、上記態様 2 1 ~ 3 8 のいずれかに 50

記載の原料液濃縮方法。

【発明の効果】

【0009】

本発明の一態様によれば、膜表面への原料成分の付着を抑制し、濃縮後の原料成分（より具体的には原料液中の溶質）の回収率を上げることができる原料液濃縮システム及び原料液濃縮方法が提供され得る。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】本発明の原料液濃縮システムの実施態様の一例を説明するための概念図である。

【図2】本発明の原料液濃縮システムの実施態様の別の一例を説明するための概念図である。

10

【図3】本発明の原料液濃縮システムの実施態様の更に別の一例を説明するための概念図である。

【図4】本発明の原料液濃縮システムの実施態様の更に別の一例を説明するための概念図である。

【図5】本発明の原料液濃縮システムの実施態様の更に別の一例を説明するための概念図である。

【発明を実施するための形態】

【0011】

以下、本発明の実施形態（以下、本実施形態ともいう）を、非限定的な例として具体的に詳細に説明する。

20

【0012】

本発明の一態様は、医薬製造プロセス用の原料液濃縮システム及び原料液濃縮方法を提供する。これらシステム及び方法によれば、熱又は圧力に弱い有用成分を、加熱又は加圧により変性させることなく濃縮できる。また、原料液を正浸透膜で濃縮する際、誘導溶液の溶質を適度な流速で原料液側に透過させ、また、原料液を適度な線速で正浸透膜に供給することにより、正浸透膜表面への原料成分の付着を抑制し、濃縮後の原料成分（より具体的には原料液中の溶質）の回収率を上げることが可能である。

【0013】

原料液濃縮システム

30

本発明の一態様は、医薬製造プロセス用の原料液濃縮システムを提供する。一態様において、原料液濃縮システムは、

正浸透膜、並びに該正浸透膜で互いに隔てられた原料液側空間及び誘導溶液側空間を有する正浸透膜ユニット、

溶媒及び溶質を含有する原料液を該原料液側空間に供給する原料液流路、

誘導物質を含有する誘導溶液を該誘導溶液側空間に供給する誘導溶液流路、

正浸透膜ユニットから、濃縮原料液を取り出す濃縮液流路、及び

正浸透膜ユニットから、希釈誘導溶液を取り出す希釈誘導溶液流路、

を備える。一態様において、正浸透膜は、原料液中の溶媒を誘導溶液中に移動させ、かつ、誘導溶液中の誘導物質を原料液中に移動させることにより、濃縮原料液及び希釈誘導溶液を生成する。

40

【0014】

一態様において、原料液濃縮システムは、原料液流路を介して原料液側空間に供給される原料液、及び、誘導溶液流路を介して誘導溶液側空間に供給される誘導溶液を更に備える。

【0015】

誘導溶液中の誘導物質を原料液中へ移動させる誘導物質の透過流束と、原料液中の溶媒を誘導溶液中に移動させる溶媒の透過流束との割合（誘導物質の透過流束 / 溶媒の透過流束）は、好ましくは3以下、より好ましくは1以下であり、好ましくは0.001以上である。

50

【 0 0 1 6 】

本実施形態の原料液濃縮システムの概要について、必要に応じて図面を参照しつつ、説明する。

【 0 0 1 7 】

図 1 は、本発明の原料液濃縮システムの実施態様の一例を説明するための概念図である。図 1 を参照し、原料液濃縮ユニット 1 0 0 は、正浸透膜 o 、並びに該正浸透膜 o で互いに隔てられた原料液側空間 R 及び誘導溶液側空間 D を有する正浸透膜ユニット 1 1 を有する。正浸透膜ユニット 1 1 では、原料液と、誘導溶液とを、正浸透膜を介して接触させ、原料液中の溶媒を誘導溶液に移動させることによって、原料液の濃縮を行うとともに、誘導溶液が希釈され、濃縮原料液及び希釈誘導溶液を得る。

10

【 0 0 1 8 】

図 1 を参照し、正浸透膜ユニット 1 1 の内部空間は、正浸透膜 o によって、原料液側空間 R 及び誘導溶液側空間 D の 2 つに分割されている。正浸透膜ユニットの原料液側空間 R に、濃縮対象物である原料液 a を導入する。一方、正浸透膜ユニットの誘導溶液側空間 D には、誘導溶液 d を導入する。

【 0 0 1 9 】

原料液 a は、溶質及び溶媒 b を含有する。誘導溶液 d は、誘導物質を含有し、更に溶媒 b を含有することが好ましい。誘導溶液 d の浸透圧は原料液 a よりも高くなるように設定されている。

【 0 0 2 0 】

そして、原料液 a と、誘導溶液 d とを、正浸透膜 o を介して接触させると、両溶液の浸透圧差を駆動力として、原料液 a 中の溶媒 b が、正浸透膜 o を通過して誘導溶液 d 側に移動する。これにより、濃縮原料液（濃縮された原料液）c と、希釈誘導溶液（希釈された誘導溶液）e とが得られる。

20

【 0 0 2 1 】

本実施形態の原料液濃縮システムは、全量ろ過方式、又はクロスフローろ過方式であってよい。ろ過流速及び膜汚染抑制の観点からは、クロスフローろ過方式が好ましい。図 1 の正浸透膜ユニット 1 1 は、原料液 a と誘導溶液 d とを向流させる例を示しているが、並流でもよい。

【 0 0 2 2 】

図 2 は、本発明の原料液濃縮システムの実施態様の別の一例を説明するための概念図である。図 2 を参照し、原料液濃縮システム 2 0 0 は、濃縮原料液を原料液として再使用する循環機構 2 1 を更に備える他は図 1 に示す原料液濃縮システム 1 0 0 と同様である。原料液 a を循環機構 2 1 に通す回数（すなわち、正浸透膜ユニットで得られた濃縮原料液を、正浸透膜ユニットにおける原料液として再使用する回数）は任意である。

30

【 0 0 2 3 】

濃縮原料液を循環機構において循環させる場合、その線速度（循環線速）は 0.03 cm/s 以上 15 cm/s 以下であることが好ましい。

【 0 0 2 4 】

図 3 は、本発明の原料液濃縮システムの実施態様の更に別の一例を説明するための概念図である。図 3 を参照し、原料液濃縮システム 3 0 0 は、第一の誘導溶液再生ユニット 3 1 を更に備える他は図 1 に示す原料液濃縮システム 1 0 0 と同様である。第一の誘導溶液再生ユニットは、希釈誘導溶液 e から溶媒 b を除去して濃縮し、再生誘導溶液 f を得るとともに、得られた再生誘導溶液 f を、再び誘導溶液 d として循環させるように構成されてよい。第一の誘導溶液再生ユニット 4 1 による、希釈誘導溶液 e からの溶媒 b の除去は、公知の濃縮器、例えば蒸発器等によって行われてよい。

40

【 0 0 2 5 】

なお、再生誘導溶液 f に溶媒 b の一部が含まれてもよい。例えば、溶媒 b が水を含む多成分系であり、共沸成分を含む場合は、溶媒 b の除去は困難となるため、再生誘導溶液 f に溶媒 b の一部が含まれるが、システム上問題にはならない。

50

【 0 0 2 6 】

図 4 は、本発明の原料液濃縮システムの実施態様の更に別の一例を説明するための概念図である。図 4 を参照し、原料液濃縮システム 4 0 0 は、第二の誘導溶液再生ユニット 4 1 及び混合ユニット 4 2 を更に備える他は図 3 に示す原料液濃縮システム 3 0 0 と同様である。原料液濃縮システム 4 0 0 においては、第二の誘導溶液再生ユニット 4 1 で誘導溶液 d から溶媒 b を除去して濃縮誘導溶液 g を得るとともに、得られた濃縮誘導溶液 g と希釈誘導溶液 e とを混合ユニット 4 2 で混合して混合物（再生誘導溶液 f ）を生成し、当該再生誘導溶液 f を誘導溶液 d として使用するよう構成されてよい。第二の誘導溶液再生ユニット 4 1 による、誘導溶液 d からの溶媒 b の除去は、公知の濃縮器、例えば蒸発器等によって行われてよい。混合ユニット 4 2 は、例えばバッファタンク等であってよい。

10

【 0 0 2 7 】

なお、濃縮誘導溶液 g に溶媒 b の一部が含まれてもよい。例えば、溶媒 b が水を含む多成分系であり、共沸成分を含む場合は、溶媒 b の除去は困難となるため、濃縮誘導溶液 g に溶媒 b の一部が含まれるが、システム上問題にはならない。

【 0 0 2 8 】

図 5 は、本発明の原料液濃縮システムの実施態様の更に別の一例を説明するための概念図である。図 5 を参照し、原料液濃縮システム 5 0 0 は、図 2 に示した循環機構 2 1 を更に備える他は図 4 に示す原料液濃縮システム 4 0 0 と同様である。なお図 5 では、第二の誘導溶液再生ユニット 4 1 を採用する例を示しているが、これに代えて又はこれに加えて、図 3 に示した第一の誘導溶液再生ユニット 3 1 を採用してもよい。

20

【 0 0 2 9 】

以下、原料液濃縮システムを構成する各要素の好適例について、以下に説明する。

【 0 0 3 0 】

< 原料液 a >

原料液 a とは、溶質及び溶媒 b を含有する流体であり、本実施形態の原料液濃縮システムによって濃縮されることが予定されている。この原料液 a は、流体である限りにおいて、乳化物であってもよい。典型的な態様において、原料液は原料液タンクに収容され、原料液流路を介して正浸透膜ユニットに供給される。

【 0 0 3 1 】

本実施形態の原料液濃縮システムでは、原料液 a の組成がほぼそのまま維持されつつ、溶媒が除去された濃縮物が得られる。そのため、本実施形態の原料液濃縮システムを医薬品又はその原料の濃縮に適用すると、医薬効能を維持した状態で濃縮することが可能となる。本実施形態に適用される原料液 a は、医薬品又はその原料である。つまり、本発明の一態様は、医薬製造プロセス用の原料液濃縮システムに関する。

30

【 0 0 3 2 】

医薬品原料として使用できる、本実施形態の原料液濃縮システムに適用する原料液、及びこれから得られる濃縮原料液は、それぞれ、溶質として、核酸、オリゴペプチド、アミノ酸、抗生物質、低分子医薬及びビタミン類から成る群から選ばれる少なくとも 1 種を含むことが好ましい。

【 0 0 3 3 】

原料液に含まれる溶質は、数平均分子量が 1 0 0 ~ 6 0 0 0 の化合物を含むことが好ましい。当該化合物の数平均分子量は、より好ましくは、2 0 0 ~ 5 0 0 0 である。数平均分子量 1 0 0 以上であれば正浸透膜を透過しにくく、数平均分子量が 6 0 0 0 以下であれば、正浸透膜表面への原料成分の付着が起こりにくい。なかでも、本実施形態における原料液は、正浸透膜との親和性が低い点より、オリゴペプチドを含むことが好ましい。

40

なお上記数平均分子量は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィを用い、標準ポリエチレンオキシド換算で測定される値である。

【 0 0 3 4 】

本実施形態の原料液濃縮システムにおいて濃縮可能な核酸としては、例えば、オリゴヌクレオチド、RNA、アプタマー、デコイ等をあげることができる。

50

【 0 0 3 5 】

本実施形態の原料液濃縮システムにおいて濃縮可能なオリゴペプチドとしては、例えば、L-アラニル-L-グルタミン、L-アラニル-L-ヒスチジンシクロスポリン、グルタチオン等が挙げられる。ここに、「オリゴペプチド」とは2残基以上50残基未満の任意のアミノ酸が結合した化合物を指す。オリゴペプチドは鎖状であっても、環状であってもよい。

【 0 0 3 6 】

本実施形態の原料液濃縮システムにおいて濃縮可能なアミノ酸としては、例えば、必須アミノ酸（例えば、トリプトファン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、バリン、ロイシン、イソロイシン等）、非必須アミノ酸（例えば、アルギニン、グリシン、アラニン、セリン、チロシン、システイン、アスパラギン、グルタミン、プロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸等）、非天然アミノ酸等を挙げることができる。「非天然アミノ酸」とは、同一分子内にアミノ酸骨格を有する、天然に存在しない人工のあらゆる化合物を指し、種々の標識化合物をアミノ酸骨格に結合させることにより作製することができる。「アミノ酸骨格」はアミノ酸中のカルボキシル基、アミノ基、及びこれらを連結している部分を含有する。「標識化合物」は、当業者には公知の色素化合物、蛍光物質、化学/生物発光物質、酵素基質、補酵素、抗原性物質、及びタンパク質結合性物質を包含する。

10

【 0 0 3 7 】

非天然アミノ酸の一例として、例えば、標識化合物と結合したアミノ酸である「標識化アミノ酸」が挙げられる。標識化アミノ酸としては、例えば、側鎖にベンゼン環等の芳香環を含むアミノ酸骨格を有するアミノ酸に標識化合物を結合させたアミノ酸等が挙げられる。また、特定の機能が付与された非天然アミノ酸の例として、例えば、光応答性アミノ酸、光スイッチアミノ酸、蛍光プローブアミノ酸、蛍光標識アミノ酸等が挙げられる。

20

【 0 0 3 8 】

本実施形態の原料液濃縮システムにおいて濃縮可能な抗生物質としては、例えばストレプトマイシン及びバンコマイシンなどが挙げられる。

【 0 0 3 9 】

低分子医薬に含まれる溶質の数平均分子量は1000以下、特に100~1000が好ましい。本実施形態の原料液濃縮システムにおいて濃縮可能な低分子医薬としては、例えば各種抗がん剤、P-gp又はBCRPなどの消化管排出トランスポーターの基質となる低分子医薬化合物、リセドロン酸ナトリウム等の骨粗鬆症、骨ページェット病の治療薬、オセルタミビル、ザナミビル等の抗ウイルス薬などが挙げられる。

30

【 0 0 4 0 】

抗がん剤としては、例えばアルキル化剤、代謝拮抗剤、微小管障害剤、抗生物質抗がん剤、トポイソメラーゼ障害剤、白金製剤、ホルモン剤などが挙げられる。アルキル化剤としては、例えばシクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソウレア、ダカルバジン、テモゾロミド、ニムスチン、プスルファン、メルファラン、プロカルバジン、ラニムスチンなどが挙げられる。代謝拮抗剤としては、例えばエノシタピン、カルモフル、カペシタピン、テガフル、ゲムシタピン、シタラピン、シタラピンオクホスファート、ネララピン、フルオロウラシル、フルダラピン、ベメトレキサド、ペントスタチン、メトトレキサート、グラドリピン、ドキシフルリジン、ヒドロキシカルバミド、メルカプトプリンなどが挙げられる。微小管障害剤としては、例えばピンクリスチンなどのアルカロイド系抗がん剤、ドセタキセル、パクリタキセルなどのタキサン系抗がん剤が挙げられる。抗生物質抗がん剤としては、例えばマイトマイシンC、ドキシソルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、プレオマイシン、アクチノマイシンD、アクラルピシン、イダルピシン、ピラルピシン、ペプロマイシン、ミトキサントロン、アムルピシン、ジノスタチンスチマラマーなどが挙げられる。トポイソメラーゼ障害剤としては、トポイソメラーゼI障害作用を有するCPT-11、イリノテカン、ノギテカン、トポイソメラーゼII障害作用をもつエトポシド、ソブゾキサゲが挙げられる。白金製剤としては、例えばシスプラチン、ネダプラチン

40

50

、オキサリプラチン、カルボプラチンなどが挙げられる。ホルモン剤としては、例えば、デキサメタゾン、フィナステリド、タモキシフェンなどが挙げられる。

【0041】

本実施形態の原料液濃縮システムにおいて濃縮可能なビタミン類としては、例えばビタミンA類及びそれらの誘導体並びにその塩、ビタミンB6、ビタミンB12等のビタミンB類及びそれらの誘導体並びにその塩、ビタミンC類及びそれらの誘導体並びにその塩が挙げられる。

【0042】

<誘導溶液d>

誘導溶液dは、誘導物質を含有し、更に溶媒bを含有することが好ましい。そして、誘導溶液dは、原料液aよりも高い浸透圧を持ち、かつ、正浸透膜oを著しく変性させない流体である。典型的な態様において、誘導溶液は誘導溶液タンクに収容され、誘導溶液流路を介して正浸透膜ユニットに供給される。

10

【0043】

(誘導物質)

本実施形態で使用可能な誘導物質としては、例えば塩、糖、アルコール、重合体等を挙げることができる。したがって本実施形態における誘導溶液は、塩、糖、アルコール、重合体等から選択される1種以上を含む溶液であってよい。なかでも、本実施形態における誘導溶液は、高い浸透圧を持つ点で、塩として無機塩を含むことが好ましい。

【0044】

無機塩としては、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、塩化アンモニウム、硫酸アンモニウム、炭酸アンモニウム等を；

20

糖としては、例えば、ショ糖，果糖，ブドウ糖等の一般的な糖類、及びオリゴ糖，希少糖等の特殊な糖類を；

アルコールとしては、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等のモノアルコール；エチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール等を挙げることができる。安全性の点より、エタノール及び2-プロパノールが好ましい。

【0045】

重合体としては、例えば、エチレンオキシド，プロピレンオキシド等の単量体の単体重合体及び共重合体を挙げることができる。

30

【0046】

誘導溶液dにおける誘導物質の濃度は、誘導溶液dの浸透圧が原料液aの浸透圧よりも高くなるように設定される。誘導溶液dの浸透圧は、原料液aの浸透圧より高ければ、その範囲内で変動しても構わない。

【0047】

二つの液体間の浸透圧差を判断する方法は、例えば、以下のいずれかの方法であることができる。

(1)二つの液体を混合後、二相分離する場合：二相分離後に、体積が増えた方の液体の浸透圧が高いと判断する、又は、

40

(2)二つの液体を混合後、二相分離しない場合：正浸透膜oを介して二つの液体を接触させ、一定時間の経過後に体積が大きくなった液体の浸透圧が高いと判断する。このときの一定時間とは、その浸透圧差に依存するが、一般的には数分から数時間の範囲である。

【0048】

<原料液aの溶媒b>

原料液aにおける溶媒bは、液体である。原料液aにおける溶媒bは、原料液a中の成分を溶解又は分散できるものが好ましく、また、あらゆる無機溶媒又は有機溶媒から選択できる。溶媒bは、水である場合が多い。本実施形態における溶媒bは、主には、水、酢酸、アセトニトリル、メタノール、2-プロパノール等を含有している。原料液aにおけ

50

る溶媒 b は、水、酢酸、アセトニトリル、メタノール、及びノ若しくは 2 - プロパノールであるか、又は水、アセトニトリル、メタノール、2 - プロパノール又はそれらの混合物を主成分とすることが好ましい。ここでいう主成分とは、溶媒 b 中に、50 質量% 超え、60 質量% 以上、80 質量% 以上、95 質量% 以上又は 100 質量% の割合で含まれていることを意味する。

【0049】

< 誘導溶液 d の溶媒 >

誘導溶液 d に含まれてよい溶媒は、原料液 a から分離すべき溶媒 b と同種の溶媒であることが好ましい。例えば原料液 a の溶媒が水である場合は、誘導溶液 d における溶媒も水であることが好ましい。

【0050】

< 濃縮原料液 c >

原料液 a が正浸透膜ユニットで濃縮されて得られる濃縮原料液 c は、原料液 a 中の成分が維持され、かつ、溶媒 b の少なくとも一部が選択的に分離されることにより得られたものであってよい。本実施形態の原料液濃縮システムでは、原料液 a から分離される溶媒 b の量又は割合を任意に制御することができる。

本実施形態の正浸透膜ユニットによると、原料液 a の浸透圧が誘導溶液 d の浸透圧を超えない限り、原料液 a の飽和濃度付近まで濃縮することが可能である。これにより、原料液 a の量が多い場合であっても、その後の処理（例えば、カラム精製及び凍結乾燥）の時間を短縮することができる。凍結乾燥及びカラム精製に要する時間は、原料液の量が増すと著しく増加する。そのため、凍結乾燥及びカラム精製の前段階として原料液を濃縮することは、工程時間の短縮、及びポンプ、熱源、冷却ユニット等でのエネルギーコストの低減の観点から好ましい。

【0051】

このように、原料液 a の浸透圧が十分に高くなるまで正浸透膜ユニットでの濃縮を行うことにより、カラム精製及び凍結乾燥を効率化でき、カラム精製及び凍結乾燥における時間的及びエネルギー的な負荷を低減することができる。

【0052】

正浸透膜ユニットによる濃縮と、凍結乾燥及びカラム精製とは、時間間隔を置かずに連続して行ってもよいし、所定の時間間隔を空けて行ってもよい。例えば、濃縮で得られた濃縮原料液を一時的に貯蔵し、所定の時間が経過した後に、凍結乾燥及びカラム精製を行ってもよい。しかしながら、濃縮と、凍結乾燥及びカラム精製とを連結させ、時間間隔を置かずに連続して濃縮を行うことが、時間的な効率の点でより好ましい。

【0053】

正浸透膜ユニットによれば、原料液成分を高度に維持しつつ、高い濃縮倍率を得ることが可能である。また、誘導物質を変更することにより、任意の濃縮倍率を得られることから、本実施形態の原料液濃縮システムが適用可能な原料液の種類は多様であり、実質的にあらゆる液体の濃縮が可能である。したがって本実施形態によると、従来技術を適用することが不可能な又は困難な場合でも、高品質の濃縮物を高効率に得ることができる。

【0054】

特に、本実施形態は、医薬製造プロセス用の原料液濃縮システムに関する。上記のとおり、本実施形態の原料液濃縮システムを医薬品又はその原料の濃縮に適用すると、医薬効能を維持した状態で濃縮することが可能である。

【0055】

< 正浸透膜ユニット >

正浸透膜ユニット 11 は、正浸透膜 o と、当該正浸透膜 o によって原料液側空間 R 及び誘導溶液側空間 D の 2 つに分割されている内部空間とを有する。

【0056】

(正浸透膜 o)

正浸透膜 o とは、溶媒 b は透過させるが、溶質は透過させない、又は透過させ難い機能

10

20

30

40

50

を有する膜である。正浸透膜 \circ は、誘導溶液 d 中の誘導物質 s が濃縮原料液 c 中へ逆拡散 r する機能を有してよい。

【0057】

正浸透膜 \circ は、逆浸透膜としての機能も有する膜であってもよい。しかしながら、圧力によって溶媒を除去する逆浸透プロセスと、原料液と誘導溶液との浸透圧の差を利用する正浸透プロセスとは、溶媒除去に活用される駆動力の違いに起因して、適切な膜構造が異なる。本実施形態の原料液濃縮システムのように、正浸透プロセスに用いるシステムにおいては、正浸透膜としての機能がより高い膜を使用することが好ましい。

【0058】

正浸透膜 \circ の形状としては、例えば、中空系膜状、平膜状、スパイラル膜状等が挙げられる。好ましい態様において、正浸透膜は、中空系膜である。

10

【0059】

正浸透膜 \circ は、支持層（支持膜）上に分離活性層を有する複合型の膜であることが好ましい。上記支持膜は、平膜であっても中空系膜であってもよい。

【0060】

平膜を支持膜とする場合、支持膜の片面又は両面に分離活性層が存在してよい。

【0061】

中空系膜を支持膜とする場合、中空系膜の外表面若しくは内表面、又はこれらの双方の面上に分離活性層が存在してよい。

【0062】

本実施形態における支持膜とは、分離活性層を支持するための膜であり、これ自体は分離対象物に対して実質的に分離性能を示さないことが好ましい。この支持膜としては、公知の微細孔性支持膜、不織布等を包含する任意の膜を使用できる。

20

【0063】

本実施形態において好ましい支持膜は、微細孔性支持膜、特に微細孔性中空系支持膜である。この微細孔中空系支持膜は、その内表面に、孔径が好ましくは $0.001 \mu\text{m}$ 以上 $0.1 \mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $0.005 \mu\text{m}$ 以上 $0.05 \mu\text{m}$ 以下の微細孔を有する。一方、微細孔性中空系支持膜の内表面から膜の深さ方向に外表面までの構造については、透過する流体の透過抵抗を小さくするために、強度を保ち得る限りでできるだけ疎な構造であることが好ましい。この部分の疎な構造は、例えば網状、指状ポイド等、又はそれらの混合構造であることが好ましい。

30

【0064】

平膜状又は中空系状の正浸透膜 \circ としては、誘導物質の阻止率の点から、ポリエーテルスルホン、ポリスルホン、ポリケトン、ポリエーテルエーテルケトン、ポリフェニレンエーテル、ポリフッ化ビニリデン、ポリアクリロニトリル、ポリイミン、ポリイミド、ポリベンゾオキサゾール、ポリベンゾイミダゾール、スルホン化テトラフルオロエチレン、及びポリアミドから成る群から選ばれる少なくとも1種を主成分とする薄膜層を有する膜が好ましい。

【0065】

ポリアミドは、多官能性酸ハライド及び多官能性芳香族アミンの界面重合により形成されることができる。

40

【0066】

多官能性酸ハライドの好適例は多官能性芳香族酸ハライドである。多官能性芳香族酸ハライドとは、一分子中に2個以上の酸ハライド基を有する芳香族酸ハライド化合物である。具体的には、例えば、トリメシン酸ハライド、トリメリット酸ハライド、イソフタル酸ハライド、テレフタル酸ハライド、ピロメリット酸ハライド、ベンゾフェノンテトラカルボン酸ハライド、ビフェニルジカルボン酸ハライド、ナフタレンジカルボン酸ハライド、ピリジンジカルボン酸ハライド、ベンゼンジスルホン酸ハライド等を挙げることができ、これらを単独で、又はこれらの混合物を用いることができる。これらの芳香族酸ハライド化合物におけるハロゲン化物イオンとしては、例えば、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨ

50

ウ化物イオン等を挙げることができる。本実施形態においては、特にトリメシン酸クロリド単独、又はトリメシン酸クロリドとイソフタル酸クロリドとの混合物、若しくはトリメシン酸クロリドとテレフタル酸クロリドとの混合物が好ましく用いられる。

【0067】

多官能性芳香族アミンとは、一分子中に2個以上のアミノ基を有する芳香族アミノ化合物である。具体的には、例えば、m-フェニレンジアミン、p-フェニレンジアミン、3,3'-ジアミノジフェニルメタン、4,4'-ジアミノジフェニルアミン、4,4'-ジアミノジフェニルエーテル、3,4'-ジアミノジフェニルエーテル、3,3'-ジアミノジフェニルアミン、3,5-ジアミノ安息香酸、4,4'-ジアミノジフェニルスルホン、3,3'-ジアミノジフェニルスルホン、3,4'-ジアミノジフェニルスルホン、1,3,5-トリアミノベンゼン、1,5-ジアミノナフタレン等を挙げることができ、これらを単独で、又はこれらの混合物を用いることができる。本実施形態においては、特に、m-フェニレンジアミン及びp-フェニレンジアミンから選ばれる1種以上が好適に用いられる。

【0068】

多官能性酸ハライド及び多官能性芳香族アミンの界面重合は、定法に従って実施することができる。

【0069】

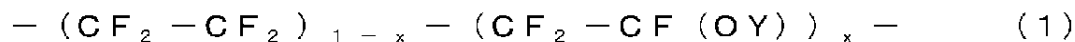
パーフルオロスルホン酸重合体は、一般に、水素の一部又は全部がフッ素で置換された主鎖骨格に、スルホン酸を有する側鎖を持つ重合体をいう。パーフルオロスルホン酸重合体は、例えば、化学的に安定なカチオン交換樹脂又はイオン選択透過膜として、例えば、食塩電解、固体高分子型燃料電池、水電解又は各種センサーに用いられており、例えば、ナフィオン(登録商標)(DuPont社製)、アシプレックス(登録商標)(旭化成ケミカルズ社製)、フレミオン(登録商標)(旭硝子社製)などの商標のもと、膜又は溶液の形態で市販されているものが挙げられる。

【0070】

パーフルオロスルホン酸重合体の化学構造としては、特に制限されないが、代表的には下式(1)；

【0071】

【化1】



【0072】

{式中、Yは-(CF₂-CF(CF₃)-O-)m-(CF₂)n-SO₃Hであり、xは0.06~0.5であり、mは0~2の整数であり、そしてnは1~6の整数である}の構造が挙げられる。なお、「(CF₂-CF₂)」単位及び「(CF₂-CF(OY))」単位の配列は、便宜上連続して記載しているが、ブロックであってもよく、ランダムであってもよく、又はこれらの組合せであってもよい。

【0073】

本実施形態においては、中空系状の正浸透膜を用いることが好ましく、特に中空系状の多孔性支持膜の内表面に重合体薄膜から成る分離活性層を有する複合型中空系を用いることが好ましい。

【0074】

中空系状の正浸透膜を用いる場合、中空系膜の外径は、例えば、300µm以上5,000µm以下、好ましくは350µm以上4,000µm以下であり、中空系膜の内径は、例えば、200µm以上4,000µm以下、好ましくは500µm以上1,500µm以下である。理由は定かではないが、この中空系膜の内径が200µm以上であれば、循環運転時の中空系における圧力が比較的小さくなり、かつ原料成分の接触面積が小さくなる。そのため、原料液に含まれる溶質の膜表面への固着を防止し易くなる。このような

10

20

30

40

50

効果は、中空糸膜の内径が500 μm以上であると、更に得られ易い。他方、中空糸膜の内径が4000 μm以下、特に1500 μm以下であれば、原料成分の接触面積が適度に大きいので、溶媒bの分離効率が損なわれ難い。

【0075】

本実施形態では、複数の中空糸膜が中空糸系束を形成してよい。一態様において、原料液濃縮システムにおいては、複数の中空糸膜の系束が好ましくは適当なハウジング内に収納されて膜モジュールを構成してよい。好ましい一態様においては、当該中空糸系束を構成する中空糸膜が、微細孔性支持膜と、微細孔性支持膜の内表面に設けられた高分子重合体薄膜である分離活性層とを有する。

【0076】

中空糸系束の膜面積は、好ましくは0.01 m²以上、より好ましくは1 m²以上である。中空糸系束の膜面積は、膜モジュールの製造容易性の観点から、例えば、20 m²以下、又は10 m²以下であってもよい。

【0077】

正浸透膜oの、溶媒bについての透過流束は、正浸透膜の初期（すなわち運転開始時）透過流束として、0.1 L / (m² × hr) 以上50 L / (m² × hr) 以下であることが好ましい。理由は定かではないが、この初期透過流束が0.1 L / (m² × hr) 以上であれば、溶媒bの分離効率が損なわれにくく、50 L / (m² × hr) 以下であれば、原料液に含まれる溶質の膜表面への固着を防止し易い。

【0078】

本開示における溶媒bについての透過流束とは、正浸透膜oを通過する溶媒bの量を、正浸透膜oの単位面積当たり、及び単位時間当たりに割り付けた量を意味しており、下記数式(1)により定義される。

$$F = L / (M \times H) \quad (1)$$

ここで、Fは溶媒bについての透過流束(L / (m² × hr))であり、Lは透過した溶媒bの量(L)であり、Mは正浸透膜oの表面積(m²)であり、Hは時間(hr)である。

【0079】

溶媒bが水である場合の透過流束は、一般に「透水量」と呼ばれる。

本開示における誘導溶液中に含まれる溶質の透過流束とは、正浸透膜oを通過する誘導溶液中の溶質量を、正浸透膜oの単位面積当たり、及び単位時間当たりに割り付けた量を意味しており、下記数式(2)により定義される。

【0080】

$$F' = L' / (M \times H) \quad (2)$$

ここで、F'は誘導溶液中の溶質についての透過流束[g / (m² × hr)]、L'は透過した溶質の量(g)、Mは正浸透膜の表面積(m²)、Hは時間(hr)である。

【0081】

本開示における、誘導溶液中の溶質を原料液中へ移動させる透過流束と、原料液中から誘導溶液中に移動する溶媒の透過流束との割合(誘導物質の透過流束 / 溶媒の透過流束)は、下記数式(3)により定義される。

【0082】

$$R = F' / F \quad (3)$$

ここで、Rは誘導溶液中の溶質を原料液中へ移動させる透過流束と原料液から誘導溶液中に移動する溶媒の透過流束の割合[g / L]である。

【0083】

一態様においては、誘導溶液中の溶質を原料液中へ移動させる透過流束と、原料液から誘導溶液中に移動する溶媒bの透過流束との割合(誘導物質の透過流束 / 溶媒の透過流束)が、3 g / L以下である。上記割合が3 g / L以下であれば、原料液中へ移動する誘導溶液中の溶質量が比較的小さいため、原料液の純度を確保できる。また、上記割合が0.001 g / L以上であれば、原料液の収率が高くなるため、好ましい。理由は定かではな

10

20

30

40

50

いが、原料液に含まれる溶質と正浸透膜との親和性が阻害されるため、正浸透膜表面への溶質の固着が防止されると推定される。

【 0 0 8 4 】

一態様においては、分離活性層の厚み方向の断面を撮影した走査型電子顕微鏡画像において、中空系系束の半径方向及び長さ方向における分離活性層の厚みの変動係数が 0 ~ 60 % である。好ましい態様においては、中空系系束の膜面積が前述で例示した範囲内にあり、かつ当該中空系系束の分離活性層の厚みの変動係数が上記範囲である。上記変動係数とは、各測定箇所の分離活性層の厚みの値の標準偏差を平均値で除した値であり、百分率 (%) で示される。測定箇所はモジュールの半径方向の外周部、中間部及び中心部の 3 か所についてそれぞれモジュールの各両端と中央部を取った計 9 か所である。9 か所それぞれにつき、n 数 1 以上 (各箇所の n 数は同一にする) で厚みを測定する。

10

【 0 0 8 5 】

各測定箇所における厚みは、長さ 5 ~ 100 μm 程度の測定範囲における平均厚みとして表される。この測定範囲の長さは、好ましくは 5 ~ 50 μm であり、より好ましくは 5 ~ 20 μm であり、最も好ましくは 13 μm である。本実施形態の分離活性層は、後述するように、好ましくはその表面に微細な凹凸形状を有する。従って、該分離活性層の厚みを評価する際には、各測定箇所において上記測定範囲の平均厚みによって評価することが適切である。本実施形態の分離活性層は、複数の測定箇所において測定された平均厚みを比較した時に、そのばらつきが小さいものである。平均厚みの評価における上記測定範囲の長さの方向は、中空系の長さ方向であってもよいし、中空系の円周方向であってもよいし、中空系の長さ方向に対して斜めの方向であってもよい。平均値の算出に用いる複数の走査型電子顕微鏡画像における測定範囲の長さの方向は、それぞれ同一方向であってもよいし、互いに異なる方向であってもよい。

20

【 0 0 8 6 】

本実施形態における中空系系束の最外周部から中心部にわたる分離活性層の平均厚みの変動係数と、中空系系束の片末端からもう一方の片末端にわたる分離活性層の平均厚みの変動係数との各々が、好ましくは 0 ~ 60 %、より好ましくは 0 ~ 50 %、さらに好ましくは 0 ~ 40 %、最も好ましくは 0 ~ 30 % である。

【 0 0 8 7 】

本実施形態の分離活性層の表面が、このような微細凹形状となる機構につき、本発明者らは以下のように推察している。ただし本発明は、以下の理論に拘束されるものではない。

30

【 0 0 8 8 】

本実施形態の分離活性層は、好ましくは界面重合によって形成される。界面重合においては、中空系表面に形成された第 1 モノマー溶液の液膜が、第 2 モノマー溶液と接触した際、両者が相溶せず界面において重合が進行して重合層を形成すると考えられる。その結果、形成された分離活性層は、表面に微細凹凸の多い形状となるものと考えられる。分離活性層の形成が界面重合以外の手法によると、表面微細凹凸の多い形状の分離活性層は形成されない。

【 0 0 8 9 】

一態様に係る原料液濃縮システムは、正浸透膜としての中空系膜の内部から外部へ、好ましくは、10 kPa 以上 200 kPa 以下の圧力がかかるように構成されている。このような構成によれば、原料液を高効率で濃縮できる。

40

上記圧力は、例えば、背圧弁をポンプの吐出配管上に設置することによって、設定した圧力で所定の流量を注入することによって実現できる。上記背圧弁としては、例えば T E S C O M 製 (4 4 - 2 3 6 2 - 2 4 - 5 9 5) を使用することができる。上記圧力は、圧力測定器、たとえば、K E Y E N C E 製 (G P - M 0 1 0) によって測定することができる。

【 0 0 9 0 】

< 流路 >

一態様に係る原料液濃縮システム 100 は、原料液流路、誘導溶液流路、濃縮液流路及

50

び希釈誘導溶液流路を有する。正浸透膜ユニット11の原料液側空間Rには濃縮対象物である原料液aが原料液流路から導入され、誘導溶液側空間Dには誘導溶液dが誘導溶液流路から導入される。これらの流れの方向は、互いに向流でも並流でもよい。正浸透膜ユニットからは、濃縮液流路を介して濃縮原料液が取り出されてよく、希釈誘導溶液流路を介して希釈誘導溶液が取り出されてよい。希釈誘導溶液は、下記の誘導溶液再生ユニットで再生されてよい。

【0091】

正浸透膜ユニットの原料液側空間Rに導入される原料液aの線速は、 0.03 cm/s 以上 15 cm/s 以下とすることが好ましい。理由は定かではないが、 0.03 cm/s 以上であれば、原料液が膜に接触する時間が長くなりすぎず、原料液に含まれる溶質の膜表面への固着が起こりにくい。 15 cm/s 以下であれば、膜に押し付ける圧力が大きくなりすぎず、原料液に含まれる溶質の膜表面への固着が起こりにくい。

10

【0092】

正浸透膜ユニットの原料液側空間Rに導入される原料液aの温度は、好ましくは 3 以上 60 以下であり、より好ましくは 5 以上 50 以下である。理由は定かではないが、原料液aの温度が 3 以上では透過流束が遅くなりやすく、 60 以下では原料液a中の成分が変性しにくい。

【0093】

正浸透膜ユニットの誘導溶液側空間Dに導入される誘導溶液dの温度は、好ましくは 5 以上 60 以下であり、より好ましくは 10 以上 50 以下である。理由は定かではないが、誘導溶液dの温度が 5 以上又は 60 以下のときは、正浸透膜oを介して誘導溶液dから原料液aへ誘導物質が移動する量が多くなりやすく好ましい。

20

【0094】

<温度調整機構>

原料液濃縮システムは、原料液温度調整機構、及び/又は誘導溶液温度調整機構を備えてよい。これらの温度調整機構によれば、原料液及び/又は誘導溶液の温度を例えば上記範囲に容易に制御できる。温度調整機構としては、熱交換器、又は産業プロセス等の排熱を用いることができる。熱源として排熱を利用すると、溶媒bの分離のために新たに消費されるエネルギー量を削減できるため、好ましい。

【0095】

<誘導溶液再生ユニット>

本実施形態の原料液濃縮システムは、誘導溶液再生ユニットを更に備えてよい。誘導溶液再生ユニットは、例えば以下であってよい。

(1)希釈誘導溶液eから溶媒bを除去して、希釈誘導溶液eの濃縮物である再生誘導溶液fを得て、得られた再生誘導溶液fを誘導溶液dとして供給するユニット(例えば図3に示す第一の誘導溶液再生ユニット31)、及び/又は

(2)誘導溶液dから溶媒bを除去して、誘導溶液dの濃縮物である濃縮誘導溶液gを得て、得られた濃縮誘導溶液gと希釈誘導溶液eとを混合して混合物(再生誘導溶液f)を得て、得られた再生誘導溶液fを誘導溶液dとして供給するユニット(例えば図4に示す第二の誘導溶液再生ユニット41)。

40

【0096】

第一及び第二の誘導溶液再生ユニットは、それぞれ、例えば蒸発器であってよい。蒸発器は、例えば、蒸留器、正浸透膜、膜蒸留ユニット等を有してよい。

【0097】

蒸留器は、希釈誘導溶液e又は誘導溶液dを所定の温度に調整した後、蒸留塔に送入し、塔頂部から溶媒bを得るとともに、塔底部からは、溶媒bが除去されて濃縮された希釈誘導溶液である再生誘導溶液f、又は溶媒bが除去されて濃縮された誘導溶液である濃縮誘導溶液gを得るように構成されてよい。

【0098】

正浸透膜は、希釈誘導溶液e又は誘導溶液dを正浸透膜と接触するように流通させて、

50

希釈誘導溶液 e 又は誘導溶液 d に含有される溶媒 b が正浸透膜を通過して除去されるように構成されてよく、このような分離により、溶媒 b と、再生誘導溶液 f 又は濃縮誘導溶液 g とを生成できる。

【0099】

膜蒸留ユニットは、半透膜によって液相部と気相部とに分割された分離室を有する膜ユニットであってよい。このような膜ユニットの液相部に希釈誘導溶液 e 又は誘導溶液 d を導入し、気相部を減圧とすることにより、希釈誘導溶液 e 又は誘導溶液 d に含有される溶媒 b が、液相部から半透膜を通過して減圧の気相部に移動する。これによって希釈誘導溶液 e 又は誘導溶液 d から溶媒 b を除去して、再生誘導溶液 f 又は濃縮誘導溶液 g を得ることができる。

10

【0100】

希釈誘導溶液の再生ユニットとしては、設備サイズが小さい点で、正浸透膜、又は半透膜を用いる膜蒸留ユニットが好ましく、希釈誘導溶液 e 又は誘導溶液 d から溶媒 b への誘導物質の移動を抑制できる点で、半透膜を用いる膜蒸留ユニットがより好ましい。

以下、膜蒸留ユニットに使用される要素について説明する。

【0101】

(膜蒸留ユニットの半透膜)

膜蒸留ユニットに用いる半透膜の形状としては、例えば、中空系膜状、平膜状、スパイラル膜状等が挙げられる。

【0102】

平膜状の半透膜は、例えば、単一の層から構成されるものであってもよいし、支持層と、該支持層上の分離活性層とを有するものであってもよい。中空系状の半透膜は、例えば、単一の層から構成される中空系であってもよいし、中空系状の支持層と、該支持層の外表面若しくは内表面、又はこれらの双方の面上の分離活性層とを有するものであってもよい。

20

【0103】

半透膜における支持層及び分離活性層の素材は、それぞれ、正浸透膜 o について上記に例示した素材から選択される任意のものであってよい。

【0104】

半透膜の、溶媒 b についての透過流束は、 $1 \text{ L} / (\text{m}^2 \times \text{h r})$ 以上 $200 \text{ L} / (\text{m}^2 \times \text{h r})$ 以下であることが好ましい。この透過流束が $1 \text{ L} / (\text{m}^2 \times \text{h r})$ 以上であれば、溶媒 b の効率的な分離が損なわれにくく、 $200 \text{ L} / (\text{m}^2 \times \text{h r})$ 以下であれば、誘導溶液 d から半透膜を通過して溶媒 b へ移動する誘導物質の量が多くなりにくい。

30

【0105】

この透過流束は、正浸透膜 o の、溶媒 b についての透過流束と同様に定義される。

【0106】

(膜蒸留ユニットに導入される希釈誘導溶液 e 又は誘導溶液 d の温度)

希釈誘導溶液 e 又は誘導溶液 d は、膜蒸留ユニットの液相部に導入される前に、 20 以上 90 以下の範囲に温度調整されていることが好ましい。この温度が 20 以上であれば、膜蒸留による溶媒 b の分離の効率が損なわれにくく、 90 以下であれば、希釈誘導溶液 e 又は誘導溶液 d に含まれる誘導物質が、半透膜を通過して溶媒 b へ移動する量が増大しにくい。

40

【0107】

希釈誘導溶液 e 又は誘導溶液 d を加熱するための熱源として、例えば熱交換器、又は産業プロセス等の排熱を用いることができる。熱源として排熱を利用すると、溶媒 b の分離のために新たに消費されるエネルギー量を削減できるため、好ましい。

【0108】

(膜蒸留ユニットにおける気相部)

膜蒸留ユニットの気相部は、所定の圧力まで減圧されていることが好ましい。気相部の圧力は、装置のスケール、誘導溶液 d の濃度、所望の溶媒 b の生成速度等に応じて適宜に

50

設定されてよいが、例えば、0.1 kPa以上80 kPa以下とすることが好ましく、1 kPa以上50 kPa以下とすることがより好ましい。

【0109】

膜蒸留ユニットの気相部を減圧するための減圧装置としては、例えば、ダイアフラム真空ポンプ、ドライポンプ、油回転真空ポンプ、エジェクタ、アスピレーター等が挙げられる。

【0110】

(誘導溶液再生ユニットで得られる生成物)

第一の誘導溶液再生ユニット31によれば、希釈誘導溶液eから溶媒bが分離されて、濃縮された希釈誘導溶液である再生誘導溶液fとなり、膜蒸留ユニットから排出される。得られた再生誘導溶液fは、必要に応じて希釈誘導溶液eと混合されて所定の濃度に調整されたうえで、誘導溶液dとして再利用することができる。再生誘導溶液fの再利用の際、冷却装置を用いて再生誘導溶液fの温度を調整してもよい。

10

【0111】

第二の誘導溶液再生ユニット41によれば、誘導溶液dから溶媒bが分離されて、濃縮された誘導溶液である濃縮誘導溶液gとなり、膜蒸留ユニットから排出される。得られた濃縮誘導溶液gは、希釈誘導溶液eと混合されて所定の濃度に調整されて再生誘導溶液fとなる。再生誘導溶液fをそのまま誘導溶液dとして、又は再生誘導溶液fを誘導溶液に混合した混合物を誘導溶液dとして再利用することができる。濃縮誘導溶液gの再利用の際、冷却装置を用いて濃縮誘導溶液gの温度を調整してもよい。

20

冷却装置としては、例えば、チラー、熱交換器等を用いることができる。

【0112】

これらの誘導溶液再生ユニットによって誘導溶液dから分離された溶媒bは、必要に応じて再利用してよい。

【0113】

<溶質の回収率>

上記のような本実施形態の原料液濃縮システムによると、原料液に含有される成分(具体的には溶質)の組成が維持されたまま高濃度の濃縮物を高効率で得ることができる。濃縮による成分組成の維持の程度が高いほど、濃縮後に得られる原料液の回収率は高くなる。

【0114】

得られた濃縮物中の成分組成の分析は、原料液及びその濃縮物に含まれる成分の種類に応じて適宜に選択されてよい。例えば、重量法、ICP-MS(誘導結合高周波プラズマ質量分析)、核磁気共鳴分光(NMR)法、ガスクロマトグラフィー質量分析(GC/MS)法、比色法、蛍光法、高速液体クロマトグラフ(HPLC)等の各種の公知の分析方法を用いることができる。

30

【0115】

正浸透膜ユニットによる溶質の回収率(すなわち、原料液中の溶質の質量に対する、当該原料液から得た濃縮物中の溶質の質量)としては、70%以上99.9%以下が好ましい。より好ましくは、90%以上99.9%以下であり、さらに好ましくは、95%以上99.9%以下である。原料が高価であるため、回収率が70%以上であると、コストの上昇を抑制できる。また、99.9%を超える回収率を得るのは実用上難しい。

40

【0116】

原料液濃縮方法

本発明の一態様は、

溶媒及び溶質を含有する原料液と、誘導物質を含有する誘導溶液とを、正浸透膜を介して接触させ、該原料液中の溶媒を誘導溶液中に移動させ、かつ、誘導溶液中の誘導物質を原料液中に移動させることにより、濃縮原料液及び希釈誘導溶液を得る第一の工程を有する、医薬製造プロセス用の原料液濃縮方法を提供する。

【0117】

一態様において、当該方法は、前述した原料液濃縮システムを用いて実施してよい。し

50

たがって、当該方法で用いる正浸透膜（中空糸膜等）、膜モジュール、原料液、誘導溶液等の構成要素については、原料液濃縮システム の項で例示したのと同様であってよい。

以下、原料液濃縮方法の各工程の好適例について説明する。

【0118】

第一の工程では、原料液濃縮システム の項で例示したように、

- 正浸透膜としての中空糸の内部から外部へ、10 kPa 以上 200 kPa 以下の圧力がかかるように原料液及び誘導溶液を供給すること、

- 原料液の温度を 5 以上 50 以下の範囲に調整すること、

- 濃縮原料液を循環させる循環線速を 0.03 cm/s 以上 15 cm/s 以下とすること、及び

- 正浸透膜の初期透過流束を 0.1 L / (m² × hr) 以上 50 L / (m² × hr) 以下とすること、

のうち1つ又は2つ以上を行ってよい。

【0119】

原料液濃縮方法は、希釈誘導溶液から溶媒を除去して再生誘導溶液を得るとともに、得られた再生誘導溶液を再び誘導溶液として使用する、第一の誘導溶液再生工程を更に有してよい。第一の誘導溶液再生工程は、原料液濃縮システム の項で例示した第一の誘導溶液再生ユニットを用いて実施してよい。

【0120】

一態様においては、第一の誘導溶液再生工程における希釈誘導溶液からの溶媒の除去が蒸発手段によって行われる。蒸発手段は、原料液濃縮システム の項で例示したような蒸発器であってよい。

【0121】

原料液濃縮方法は、誘導溶液から溶媒を除去して濃縮誘導溶液を得るとともに、得られた濃縮誘導溶液と希釈誘導溶液との混合物を誘導溶液として使用する、第二の誘導溶液再生工程を更に有してよい。第二の誘導溶液再生工程は、原料液濃縮システム の項で例示した第二の誘導溶液再生ユニットを用いて実施してよい。

【0122】

一態様においては、第二の誘導溶液再生工程における誘導溶液からの溶媒の除去が蒸発手段によって行われる。蒸発手段は、原料液濃縮システム の項で例示したような蒸発器であってよい。

【実施例】

【0123】

以下、実施例に基づいて本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例によって限定されるものではない。各物性は、以下の方法により測定した。

【0124】

(1) 誘導物質の透過流束 (g / m² / hr)

誘導溶液中の誘導物質を原料液中へ移動させる、誘導物質の透過流束は、以下の方法により測定した。運転終了後、濃縮原料液に含まれる、誘導溶液に含まれていた溶質の量を、Thermo Fisher Scientific社製のICP-MS、形式「iCAP Q」を用いて測定した。前述の数式(3)より、運転により移動した溶質の透過流束を計算した。

【0125】

(2) 循環線速度 (cm / s)

循環機構における、濃縮原料液の線速度は、下記の数式で計算した。

$$X = Y / Z$$

ここで、Xは濃縮原料液の線速度 [cm / s]、Yは濃縮原料液の流速 [cm³ / s]、Zは総中空糸内断面積 [cm²]である。濃縮原料液の流速は、株式会社キーエンス社製の形式「FD-X」を用いて測定した。

【0126】

10

20

30

40

50

[実施例 1]

以下の実施例は、図 5 に示した構成の原料液濃縮システム 500 を使用して実施した。

原料液濃縮システムの作製

< 正浸透膜 ϕ を有する正浸透膜ユニット 11 の作製 >

(1) 中空糸状支持膜モジュールの作製

ポリエーテルスルホン (P E S : B A S F 社製、商品名「Ultrason」) を N - メチル - 2 - ピロリドン (和光純薬 (株) 製) に溶解して 20 質量 % の中空糸紡糸原液を調製した。二重紡口を装備した湿式中空糸紡糸機に上記の原液を充填し、水を満たした凝固槽中に押し出し、相分離により中空糸を形成した。得られた中空糸は巻き取り機に巻き取った。得られた中空糸の外径は 1 . 0 mm、内径は 0 . 7 mm、内表面の微細孔の径は 0 . 05 μ m であった。この中空糸を支持膜として用いた。

10

【 0127 】

上記中空糸支持膜 130 本を、2 cm 径、10 cm 長の円筒状プラスチックハウジングに充填し、両端部を接着剤で固定することにより、有効膜内表面積 0 . 023 m² の膜モジュールを作製した。

【 0128 】

(2) 正浸透膜ユニットの作製

0 . 5 L 容器に、m - フェニレンジアミン 10 g 及びラウリル硫酸ナトリウム 0 . 8 g を入れ、さらに純水 489 . 2 g を加えて溶解し、界面重合に用いる第 1 溶液を 0 . 5 kg 調製した。

20

【 0129 】

別の 0 . 5 L 容器に、トリメチン酸クロリド 0 . 8 g を入れ、n - ヘキサン 399 . 2 g を加えて溶解し、界面重合に用いる第 2 溶液 0 . 4 kg を調製した。

【 0130 】

膜モジュールのコア側 (中空糸の内側) に第 1 溶液を充填し、30 分静置した後に液を抜いて、中空糸の内側に第 1 溶液の薄い液膜を形成した。

【 0131 】

次に、コア側圧力調整装置によりコア側圧力を常圧に設定し、シェル側圧力調整装置によりシェル側圧力を絶対圧として 10 kPa の減圧に設定した。この状態で 30 分静置した後、この圧力を維持したまま、第 2 溶液送液ポンプにより第 2 溶液をコア側に 1 . 5 L / 分の流量で 3 分送液し、界面重合を行った。重合温度は 25 とした。

30

【 0132 】

次いで、膜モジュールを装置から外して、コア側に 50 の窒素を 30 分流して n - ヘキサンを飛ばした。

【 0133 】

次いで、中空糸の内側に 85 の熱水を 30 分間流し、その後、モジュールをオートクレーブ (トミー精工製 ES - 315) 中に入れ、121 の高温水蒸気を 20 分間供した。さらに 20 の水で 30 分以上水洗することにより、中空糸支持膜の内面にポリアミドから成る分離活性層を有する中空糸状の正浸透膜 ϕ のモジュールである正浸透膜ユニット 11 を作製した。

40

【 0134 】

< 希釈誘導溶液の濃縮 >

(膜蒸留ユニットの作製)

平均一次粒径 0 . 016 μ m、比表面積 110 m² / g の疎水性シリカ (日本アエロジル社製、品名「AEROSIL - R972」) 23 質量部、フタル酸ジオクチル (D O P) 31 質量部、及びフタル酸ジブチル (D B P) 6 質量部をヘンシェルミキサーで混合した後、さらに重量平均分子量が 310,000 のポリフッ化ビニリデン (S O L V A Y 社製、品名「Solef 6010」) 40 質量部を添加し、再度ヘンシェルミキサーで混合して混合物を得た。この混合物を 2 軸混練押し出し機によりペレット化した。

【 0135 】

50

得られたペレットを、2軸混練押出機により240にて熔融混練し、中空糸状に押し出して中空繊維を得た。このとき、押出機先端のヘッド内の押出口に、中空糸成形用紡口を装着し、熔融物押出用円環穴から混練熔融物を押し出し、同時に、熔融物押出用円環穴の内側にある中空部形成流体吐出用の円形穴から窒素ガスを吐出させることにより、中空糸状に押し出しを行った。

【0136】

中空糸状物は、空走距離20cmにて水浴(40)中に導入し、20m/分の速度で巻き取った。

【0137】

得られた中空糸状物を、連続的に一对の第一の無限軌道式ベルト引取機で20m/分の速度で引き取り、空間温度40に制御した第一の加熱槽(0.8m長)を經由させた後に、第二の無限軌道式ベルト引き取り機で40m/分の速度で引き取り、長さ方向に2.0倍に延伸した。次いで、空間温度80に制御した第二の加熱槽(0.8m長)を經由させた後に、20の冷却水槽の水面にて周期的に折り曲げつつ冷却し、その後、第三の無限軌道式ベルト引取機で30m/分の速度で引き取り、延伸糸を長さ方向に1.5倍まで収縮(緩和)させた後、周長約3mの罫(カセ)で巻き取った。冷却水槽の水面における周期的な折り曲げは、一对の周長が約0.20mであり、かつ4山の凹凸ロールを用い、170rpmの回転速度で中空糸状物を連続的に挟むことにより行った。

10

【0138】

上記処理後の中空糸状物を塩化メチレン中に浸漬して、DOP及びDBPを抽出除去した後、乾燥させた。次いで、中空糸状物を、50質量%エチルアルコール水溶液中に浸漬した後、5質量%水酸化ナトリウム水溶液中に40にて1時間浸漬して、シリカを抽出除去した。その後、水洗し、乾燥して中空糸膜を得た。得られた中空糸の外径は1.25mm、内径は0.70mm、内表面の微細孔の径は0.1μm、であった。この中空糸を多孔質膜として用いた。

20

【0139】

上記中空糸から成る多孔質膜70本を、2cm径、10cm長の円筒状プラスチックハウジングに充填し、両端部を接着剤で固定することにより、有効膜内表面積0.012m²の中空糸状多孔質膜のモジュールである膜蒸留ユニットを作製した。

【0140】

処理液として純水を用い、誘導溶液として3.5質量%食塩水を用いて測定したこの膜蒸留ユニットの水についての透過流束(透水量)は、20.02L/(m²×hr)であった。

30

【0141】

実施例1では、L-アラニル-L-グルタミン水溶液の濃縮を行った。循環機構21は、必要に応じて使用した。

【0142】

(1) 第一の工程

原料液aとしてのL-アラニル-L-グルタミン水溶液は、以下のように調製した。

市販のL-アラニル-L-グルタミン(白色粉末状態、ナカライテスク(株)製)10gを25のイオン交換水/アセトニトリル=85/15(体積比)の溶液に溶解させて、10g/LのL-アラニル-L-グルタミン水溶液を1L得た。

40

実施例1では、図5に示した構成の原料液濃縮システム500を使用して上記のL-アラニル-L-グルタミン水溶液の濃縮を行った。

【0143】

図5に示した原料液濃縮システム500における正浸透膜ユニット11に、原料液a(L-アラニル-L-グルタミン水溶液)を線速3.3cm/sで、誘導溶液dを線速1.9cm/sで、それぞれ流した。このとき、原料液aの温度が25に保たれ、クロスフロー方式でろ過が行われるように設定した。

【0144】

50

誘導溶液 d としては、誘導物質として塩化マグネシウム 20 質量%を含有する水溶液を使用した。必要に応じて循環機構 21 を用いて循環させながら、1 L の原料液 a を 100 cm^3 に濃縮した。正浸透膜ユニットを 1 回通過させただけで所定の濃度まで濃縮できた場合は、循環機構を使用しなかった。

【0145】

(2) 誘導溶液再生工程

誘導溶液の誘導物質濃度を一定に保つための、上記で作製した膜蒸留ユニットを用いて、誘導溶液再生工程を行った。前述の膜蒸留ユニットに、誘導溶液 d を流速 600 ml / 分 にて流し、膜蒸留ユニットの気相部の圧力が絶対圧で 10 kPa になるように真空ポンプで調節して、膜蒸留を行い、濃縮誘導溶液 g を得た。

10

【0146】

第一の工程で得られた希釈誘導溶液 e と、膜蒸留で得られた濃縮誘導溶液 g とを、バッファタンク中で混合して誘導溶液 d を調製(再生)し、第一の工程で循環使用した。

【0147】

(原料液 a から誘導溶液へ移動した溶媒の初期透過流束の測定)

運転開始 1 分後、運転中に移動した、原料液 a から誘導溶液へ透過した溶媒 b の量 (L) を、エー・アンド・デイ社製電子天秤 (GX - 12 K) にて測定した。前述の数式 (1) より、運転により移動した溶媒の初期透過流束を計算した。計算結果を表 1 に示す。

【0148】

(原料液 a から誘導溶液へ移動した溶媒の透過流束の測定)

20

運転終了直後、運転中に移動した、原料液 a から誘導溶液へ透過した溶媒 b の量 (L) を、エー・アンド・デイ社製電子天秤 (GX - 12 K) にて測定した。前述の数式 (1) より、運転により移動した溶媒の透過流束を計算した。

【0149】

(原料液 a へ移動した、誘導溶液に含まれる溶質の透過流束の測定)

運転終了後、濃縮原料液に含まれる、誘導溶液に含まれていた溶質の量を、Thermo Fisher Scientific 社製の ICP - MS、形式「iCAP Q」を用いて測定した。前述の数式 (2) より、運転により移動した溶質の透過流束を計算した。

【0150】

上記の計算結果を用いて、前述の数式 (3) より、誘導溶液から原料液へ透過した溶質の透過流束と原料液から誘導溶液中に透過した溶媒の透過流束の割合を計算した。計算結果を表 1 に示す。

30

【0151】

(原料液の溶質の回収率)

濃縮前の水溶液、及び得られた濃縮物を液量が 1 L となるように溶媒で溶解させて希釈して得られた希釈液について、各試料を重溶媒に溶かし ^1H - NMR による分析を行った。データ処理については位相補正及びベースライン補正を実施し、化学シフトは 3 - (トリメチルシリル) - 1 - プロパン - 1, 1, 2, 2, 3, 3 - d6 - スルホン酸ナトリウム (DSS - d6) のメチル基のシグナルを 0 ppm になるように補正をした。 ^1H - NMR の測定条件は以下のとおりである。

40

【0152】

測定装置：日本電子(株)社製、「ECS - 400」(400 MHz)

試料量： $10\text{ }\mu\text{L}$

重溶媒：DEUTERIUM OXIDE (東京化学工業(株)社製) $700\text{ }\mu\text{L}$

内部標準物質：DSS - d6 (富士フィルム和光純薬(株)社製)、 0.007 mol / L

得られた ^1H - NMR スペクトルにおいて、 0 ppm の DSS - d6 のメチル基のピーク面積を 100 とした時の、 $0.2 \sim 4\text{ ppm}$ の間及び $6 \sim 10\text{ ppm}$ の間のピーク面積値を求め、濃縮後のピーク面積値 / 濃縮前のピーク面積値 $\times 100$ から、濃縮後の原料液 a の回収率を算出し、以下の基準で評価した。なお、有機溶媒が含まれている場合は、該当

50

するNMRのピークを除き面積値の計算を行った。結果を表1に示す。

- A：回収率が95%以上であった場合。
- B：回収率が90%以上95%未満であった場合。
- C：回収率が70%以上90%未満であった場合。
- D：回収率が70%未満であった場合。

【0153】

(原料液の純度)

濃縮前の水溶液濃度、及び濃縮における減容率より、回収率を100%とした時の、濃縮後のみかけ原料水溶液濃度、及び原料液に含まれるみかけ原料量を算出した。次に、みかけ原料量×回収率から、濃縮後の原料液に含まれる真の原料量を算出した。

10

また、濃縮原料液に含まれる、誘導溶液に含まれていた溶質の量を、Thermo Fisher Scientific社製のICP-MS、形式「iCAP Q」を用いて測定した。

【0154】

(濃縮後の真の原料量 - 濃縮原料液に含まれる、誘導溶液に含まれていた溶質の量) / 濃縮後の真の原料量×100から、濃縮後の原料液の純度を算出し、以下の基準で評価した。結果を表1に示す。

- A：純度が90%以上であった場合。
- B：純度が70%以上90%未満であった場合。
- C：純度が50%以上70%未満であった場合。

20

【0155】

(3) 分離活性層の走査型電子顕微鏡観察、平均厚み、及び変動係数の測定

各実施例及び比較例で得られた中空糸膜モジュールを分解し、中空糸系束の半径方向の中心、半径の50%の位置、及び最外周部の3箇所から、中空糸をそれぞれ1本ずつサンプリングした。各中空糸を長さ方向に3等分し、9つのサンプルを得た。これらの中空糸サンプルのそれぞれを凍結切断して、中空糸断面サンプルを作製した。

【0156】

ここで、凍結切断によるサンプル作製は以下のようにして行った。

中空糸を、エタノール(和光純薬(株)製)に浸漬し、エタノールと一緒にゼラチンカプセルNo.00(和光純薬(株)製)に封入した後、液化窒素に5分間浸漬して凍結した。凍結したカプセルごと、中空糸を鑿及び金槌を用いて切断した。そして、得られた切断物を凍結乾燥することにより、走査型電子顕微鏡観察用の中空糸断面サンプルを得た。

30

【0157】

上記断面サンプルのそれぞれについて、走査型電子顕微鏡観察を行った。走査型電子顕微鏡観察は、日立製作所製、形式S-4800を使用し、加速電圧1.0kV、WD5mm基準±0.7mm、及びエミッション電流設定10±1μAの条件で行った。顕微鏡像をプリンターで用紙に印刷して分離活性層部分を切り取り、その質量を精密天秤で測定した。この質量を、予め作成したおいた検量線により、分離活性層の厚み(μm)に換算した。そして、9つのサンプルの平均値を分離活性層の平均厚みとし、変動係数を算出した。結果を表1に示す。

40

【0158】

[実施例2]

誘導溶液dとしては、誘導物質として塩化マグネシウム10質量%を含有する水溶液を使用した。これ以外は、実施例1と同一条件で、評価を実施した。結果を表1に示す。

【0159】

[実施例3]

中空糸の内側から外側へ、100kPaの圧力をかけた以外は、実施例2と同一条件で、評価を実施した。結果を表1に示す。

【0160】

[実施例4]

50

溶媒 b を水とした以外は、実施例 2 と同一条件で、評価を実施した。結果を表 1 に示す。

【 0 1 6 1 】

[実施例 5]

溶媒 b を水とした以外は、実施例 3 と同一条件で、評価を実施した。結果を表 1 に示す。

【 0 1 6 2 】

[実施例 6]

中空系の内側から外側へ、10 kPa の圧力をかけた以外は、実施例 2 と同一条件で、評価を実施した。結果を表 1 に示す。

【 0 1 6 3 】

[実施例 7]

中空系の内側から外側へ、200 kPa の圧力をかけた以外は、実施例 2 と同一条件で、評価を実施した。結果を表 1 に示す。

【 0 1 6 4 】

[実施例 8]

界面重合を以下のように行った以外は、実施例 1 と同一条件で、評価を実施した。

0.5 L 容器に、m - フェニレンジアミン 10 g 及びラウリル硫酸ナトリウム 0.8 g を入れ、さらに純水 489.2 g を加えて溶解し、界面重合に用いる第 1 溶液を 0.5 kg 調製した。

【 0 1 6 5 】

別の 0.5 L 容器に、トリメシン酸クロリド 0.8 g を入れ、n - ヘキサン 399.2 g を加えて溶解し、界面重合に用いる第 2 溶液 0.4 kg を調製した。

【 0 1 6 6 】

微細孔性中空系膜モジュールのコア側（中空系の内側）に第 1 溶液を充填し、30 分静置した後に液を抜いて、中空系の内側に第 1 溶液の薄い液膜を形成した。

【 0 1 6 7 】

次に、コア側圧力調整装置によりコア側圧力を常圧に設定し、シェル側圧力調整装置によりシェル側圧力を絶対圧として 10 kPa の減圧に設定した。この状態で 30 分静置した後、この圧力を維持したまま、第 2 溶液送液ポンプにより第 2 溶液をコア側に 1.5 L / 分の流量で 3 分送液し、界面重合を行った。重合温度は 25 とした。

【 0 1 6 8 】

次いで、中空系膜モジュールを装置から外して、コア側に 50 の窒素を 30 分流して n - ヘキサンを飛ばした。さらに、シェル側及びコア側の双方を純水により洗浄することにより、中空系支持膜モジュールを作製した。

【 0 1 6 9 】

次いで、中空系支持膜モジュールのコア側に 50 の窒素を 30 分流して n - ヘキサンを蒸散除去した。次いで、中空系の内側に 85 の熱水を 30 分間流し、その後、中空系支持膜モジュールをオートクレーブ（トミー精工製 ES - 315）中に入れ、121 の高温水蒸気を 20 分間供した。さらに 20 の水で 30 分以上水洗した。さらに、中空系支持膜モジュールのシェル側（中空系外側）より 50 KPa 加圧した。その後、シェル側及びコア側の双方を純水により洗浄し、中空系支持膜の内面にポリアミドから成る分離活性層を有する中空系状の正浸透膜 o のモジュールである正浸透膜ユニット 11 を作製した。結果を表 1 に示す。

【 0 1 7 0 】

[実施例 9]

界面重合を以下のように行った以外は、実施例 1 と同一条件で、評価を実施した。

【 0 1 7 1 】

0.5 L 容器に、m - フェニレンジアミン 10 g 及びラウリル硫酸ナトリウム 0.8 g を入れ、さらに純水 489.2 g を加えて溶解し、界面重合に用いる第 1 溶液を 0.5 kg 調製した。

【 0 1 7 2 】

10

20

30

40

50

別の0.5 L容器に、トリメシン酸クロリド0.8 gを入れ、n-ヘキサン399.2 gを加えて溶解し、界面重合に用いる第2溶液0.4 kgを調製した。

【0173】

微細孔性中空系膜モジュールのコア側（中空系の内側）に第1溶液を充填し、30分静置した後に液を抜いて、中空系の内側に第1溶液の薄い液膜を形成した。

【0174】

次に、コア側圧力調整装置によりコア側圧力を常圧に設定し、シェル側圧力調整装置によりシェル側圧力を絶対圧として10 kPaの減圧に設定した。この状態で30分静置した後、この圧力を維持したまま、第2溶液送液ポンプにより第2溶液をコア側に1.5 L/分の流量で3分送液し、界面重合を行った。重合温度は25 とした。

10

【0175】

次いで、中空系膜モジュールを装置から外して、コア側に50 の窒素を30分流通してn-ヘキサンを飛ばした。さらに、シェル側及びコア側の双方を純水により洗浄することにより、中空系支持膜モジュールを作製した。

【0176】

次いで、中空系支持膜モジュールのコア側に50 の窒素を30分流通してn-ヘキサンを蒸散除去した。次いで、中空系の内側に85 の熱水を30分間流し、その後、中空系支持膜モジュールをオートクレーブ（トミー精工製 ES-315）中に入れ、121 の高温水蒸気を20分間供した。さらに20 の水で30分以上水洗した。さらに、中空系支持膜のシェル側（中空系外側）より70 kPa加圧した。その後、シェル側及びコア側の双方を純水により洗浄し、中空系支持膜の内面にポリアミドから成る分離活性層を有する中空系状の正浸透膜oのモジュールである正浸透膜ユニット11を作製した。結果を表1に示す。

20

【0177】

[実施例10]

界面重合を以下のように行った以外は、実施例1と同一条件で、評価を実施した。

【0178】

0.5 L容器に、m-フェニレンジアミン10 g及びラウリル硫酸ナトリウム0.8 gを入れ、さらに純水489.2 gを加えて溶解し、界面重合に用いる第1溶液を0.5 kg調製した。

30

【0179】

別の0.5 L容器に、トリメシン酸クロリド0.8 gを入れ、n-ヘキサン399.2 gを加えて溶解し、界面重合に用いる第2溶液0.4 kgを調製した。

【0180】

微細孔性中空系膜モジュールのコア側（中空系の内側）に第1溶液を充填し、30分静置した後に液を抜いて、中空系の内側に第1溶液の薄い液膜を形成した。

【0181】

次に、コア側圧力調整装置によりコア側圧力を常圧に設定し、シェル側圧力調整装置によりシェル側圧力を絶対圧として10 kPaの減圧に設定した。この状態で30分静置した後、この圧力を維持したまま、第2溶液送液ポンプにより第2溶液をコア側に1.5 L/分の流量で3分送液し、界面重合を行った。重合温度は25 とした。

40

【0182】

次いで、中空系膜モジュールを装置から外して、コア側に50 の窒素を30分流通してn-ヘキサンを飛ばした。さらに、シェル側及びコア側の双方を純水により洗浄することにより、中空系支持膜モジュールを作製した。

【0183】

次いで、中空系支持膜モジュールのコア側に50 の窒素を30分流通してn-ヘキサンを蒸散除去した。次いで、中空系の内側に85 の熱水を30分間流し、その後、中空系支持膜モジュールをオートクレーブ（トミー精工製 ES-315）中に入れ、121 の高温水蒸気を20分間供した。さらに20 の水で30分以上水洗した。さらに、中空

50

糸支持膜モジュールのシェル側（中空系外側）より 100 KPa 加圧した。その後、シェル側及びコア側の双方を純水により洗浄し、中空系支持膜の内面にポリアミドから成る分離活性層を有する中空糸状の正浸透膜のモジュールである正浸透膜ユニット 11 を作製した。結果を表 1 に示す。

【0184】

[実施例 11 ~ 16]

原料液 a（L - アラニル - L - グルタミン水溶液）の線速及び原料液 a の温度を表 1 に記載の条件に変更した以外は、実施例 1 と同一条件で、評価を実施した。結果を表 1 に示す。

【0185】

[実施例 17]

微細孔性中空系膜をポリスルホン中空系とした以外は、実施例 2 と同一条件で評価を実施した。ポリスルホン中空系膜モジュールは以下のように作製した。

【0186】

ポリスルホン（アモコ社製 P - 3500）を、19 質量%となるように N - メチル - 2 - ピロリドン（和光純薬（株）製）に溶解して、中空系紡糸原液を調製した。二重紡口を装備した湿式中空系紡糸機に上記原液を充填し、水を満たした凝固槽に押し出し、相分離により中空系を形成した。得られた中空糸は巻き取り機に巻き取った。得られた中空糸の外径は 1.0 mm、内径は 0.70 mm であった。この中空糸を正浸透膜として用いた。上記正浸透膜 130 本を、2 cm 径、10 cm 長の円筒状プラスチックハウジングに充填し、両端部を接着剤で固定することにより、有効膜内表面積 0.023 m² の正浸透膜ユニット 11 を作製した。結果を表 1 に示す。

【0187】

[実施例 18]

中空系膜をポリケトン中空系とした以外は、実施例 2 と同一条件で、評価を実施した。ポリケトン中空系膜モジュールは以下のように作製した。

【0188】

エチレンと一酸化炭素とが完全交互共重合した極限粘度 3.4 dl / g のポリケトン、ポリマー濃度 10.7 質量%で 65 質量%レゾルシン水溶液に添加し、80 で 2 時間攪拌溶解し、脱泡を行うことで均一透明な原液を得た。

【0189】

二重紡口を装備した湿式中空系紡糸機に上記の原液を 50 で充填し、水を満たした凝固槽中に押し出し、相分離により中空系を形成した。得られた中空糸は、巻き取り機に巻き取った。得られた中空糸の外径は 1.0 mm、内径は 0.7 mm、内表面の微細孔の径は 0.15 μm であった。

【0190】

この中空糸を正浸透膜として用いた。上記正浸透膜 130 本を、2 cm 径、10 cm 長の円筒状プラスチックハウジングに充填し、両端部を接着剤で固定することにより、有効膜内表面積 0.023 m² の正浸透膜ユニット 11 を作製した。結果を表 1 に示す。

【0191】

[実施例 19]

溶媒 b を体積比で水 / メタノール = 90 / 10 とした以外は、実施例 1 と同一条件で、評価を実施した。結果を表 1 に示す。

【0192】

[実施例 20]

溶媒 b を体積比で水 / 2 - プロパノール = 90 / 10 とした以外は、実施例 1 と同一条件で、評価を実施した。結果を表 1 に示す。

【0193】

[実施例 21]

原料液を分子量 3300 のオリゴヌクレオチド（Base 数 10）の水溶液とした以外

10

20

30

40

50

は、実施例 1 と同一条件で、評価を実施した。結果を表 1 に示す。

【 0 1 9 4 】

< 原料液 >

原料液としては、分子量 3 3 0 0 のオリゴヌクレオチド (B a s e 数 1 0) の水溶液を用いた。溶媒 b としては水を使用した。

【 0 1 9 5 】

原料液 a としての分子量 3 3 0 0 のオリゴヌクレオチド (B a s e 数 1 0) 水溶液は、以下のように調製した。容量 3 . 0 L の S U S 3 0 4 製密閉容器に、分子量 3 3 0 0 のオリゴヌクレオチド (B a s e 数 1 0) 1 0 g を入れ、蒸留水を加え 1 L の水溶液を得た。得られた水溶液を 3 0 分攪拌し原料液を得た。結果を表 1 に示す。

10

【 0 1 9 6 】

[実施例 2 2]

原料液をアスパラギンの水溶液とした以外は、実施例 1 と同一条件で、評価を実施した。

< 原料液 >

原料液としては、アスパラギンの水溶液を用いた。溶媒 b としては水を使用した。

原料液 a としてのアスパラギン水溶液は、以下のように調製した。容量 3 . 0 L の S U S 3 0 4 製密閉容器に、アスパラギン 1 0 g を入れ、蒸留水を加え 1 L の水溶液を得た。得られた水溶液を 3 0 分攪拌し原料液を得た。結果を表 1 に示す。

【 0 1 9 7 】

[実施例 2 3]

原料液をストレプトマイシンの水溶液とした以外は、実施例 1 と同一条件で、評価を実施した。

< 原料液 >

原料液 a としては、ストレプトマイシンの水溶液を用いた。溶媒 b としては水を使用した。

原料液 a としてのストレプトマイシン水溶液は、以下のように調製した。容量 3 . 0 L の S U S 3 0 4 製密閉容器に、ストレプトマイシン 1 0 g を入れ、蒸留水を加え 1 L の水溶液を得た。得られた水溶液を 3 0 分攪拌し原料液を得た。結果を表 1 に示す。

20

【 0 1 9 8 】

[実施例 2 4]

原料液をマイトマイシン C の水溶液とした以外は、実施例 1 と同一条件で、評価を実施した。

< 原料液 >

原料液としては、マイトマイシン C の水溶液を用いた。溶媒 b としては水を使用した。

原料液 a としてのマイトマイシン C 水溶液は、以下のように調製した。容量 3 . 0 L の S U S 3 0 4 製密閉容器に、マイトマイシン C 1 0 g を入れ、蒸留水を加え 1 L の水溶液を得た。得られた水溶液を 3 0 分攪拌し原料液を得た。結果を表 1 に示す。

30

【 0 1 9 9 】

[実施例 2 5]

実施例 1 で原料液をビタミン A の水溶液とした以外は、実施例 1 と同一条件で、評価を実施した。

< 原料液 >

原料液としては、ビタミン A の水溶液を用いた。溶媒 b としては水を使用した。

原料液 a としてのビタミン A 水溶液は、以下のように調製した。容量 3 . 0 L の S U S 3 0 4 製密閉容器に、ビタミン A 1 0 g を入れ、蒸留水を加え 1 L の水溶液を得た。得られた水溶液を 3 0 分攪拌し原料液を得た。結果を表 1 に示す。

40

【 0 2 0 0 】

[実施例 2 6]

誘導溶液 d としては、誘導物質として硫酸マグネシウム水溶液 2 5 質量 % を含有する水溶液を使用した。これ以外は、実施例 1 と同一条件で、評価を実施した。結果を表 1 に示

50

す。

【0201】

[実施例27]

誘導溶液dとしては、誘導物質として塩化ナトリウム水溶液20質量%を含有する水溶液を使用した。これ以外は、実施例1と同一条件で、評価を実施した。結果を表1に示す。

【0202】

[実施例28(参考例)]

誘導溶液dとしては、誘導物質としてショ糖水溶液50質量%を含有する水溶液を使用した。これ以外は、実施例1と同一条件で、評価を実施した。結果を表1に示す。

【0203】

[比較例1]

正浸透膜ユニットの代わりに限外ろ過装置を用いて、評価を実施した。

【0204】

限外ろ過膜としては、Hydrosart(登録商標)/Sartoccon Slice Cassette(排除限界分子量:10K、膜面積:0.1m²、材質:再生セルロース膜、Sartorius AG社製)を膜ホルダー(Sartoccon Slice Holder、Sartorius AG社製)に装着して用い、ポンプ(リキポート NE1.300、KNE社製)を用いて、線速100cm/s、運転温度25、膜間差圧(TMP)約0.05MPaの条件下で、クロスフロー式ろ過法による処理を行った。

【0205】

(原料液aから移動した溶媒の初期透過流束の測定)

運転中に移動した、原料液aから透過した溶媒bの量(L)を、エー・アンド・デイ社製電子天秤(GX-12K)にて測定した。前述の数式(1)より、運転により移動した溶媒の初期透過流束を計算した。計算結果を表2に示す。

【0206】

(原料液の溶質の回収率)

濃縮前の水溶液、及び得られた濃縮物を液量が1Lとなるように溶媒で溶解させて希釈して得られた希釈液について、各試料を重溶媒に溶かし¹H-NMRによる分析を行った。データ処理については位相補正及びベースライン補正を実施し、化学シフトは3-(トリメチルシリル)-1-プロパン-1,1,2,2,3,3-d₆-スルホン酸ナトリウム(DSS-d₆)のメチル基のシグナルを0ppmになるように補正をした。¹H-NMRの測定条件は以下のとおりである。

【0207】

測定装置:日本電子(株)社製、「ECS-400」(400MHz)

試料量:10μL

重溶媒:DEUTERIUM OXIDE(東京化学工業(株)社製)700μL

内部標準物質:DSS-d₆(富士フィルム和光純薬(株)社製)、0.007mol/L

得られた¹H-NMRスペクトルにおいて0ppmのDSS-d₆のメチル基のピーク面積を100とした時の、0.2~4ppmの間及び6~10ppmの間のピーク面積値を求め、濃縮後のピーク面積値/濃縮前のピーク面積値×100から、濃縮後の原料液aの回収率を算出し、以下の基準で評価した。なお、有機溶媒が含まれている場合は、該当するNMRのピークを除き面積値の計算を行った。結果を表2に示す。

A:回収率が95%以上であった場合。

B:回収率が90%以上95%未満であった場合。

C:回収率が70%以上90%未満であった場合。

D:回収率が70%未満であった場合。

【0208】

[比較例2]

限外ろ過膜の代わりに逆浸透膜を用いた以外は、比較例1と同一条件で、評価を実施し

10

20

30

40

50

た。逆浸透膜には日東電工（株）製の品番「NTR - 759HR」を用い、線速10 cm / s、運転温度25℃、3.0 MPaの操作圧力にて原料液aを濃縮した。結果を表2に示す。

【0209】

[比較例3]

限外ろ過膜の代わりに減圧システムを組み込んだ蒸留塔を用い、70℃、10.7～13.3 kPa（80～100 Torr）にて減圧蒸留を行った以外は、比較例1と同一条件で、評価を実施した。結果を表2に示す。

表2中、「-」は、検出又は定量が困難又は不可能であった場合を表す。

【0210】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1 真掘例	逆拡散/ 初期透過流速 (フラックス)	線速 [cm/s]	運転温度 [°C]	加圧 [kPa]	平均厚み 変動係数 [%]	初期透過流速 [L/(m ² ×hr)]	回収率 [%]	純度 [%]	樹脂	溶質	DS (試薬溶液)	溶媒
1	0.02	3.3	25	-	30	7	A	A	PES	アラニルグルタミン	20%塩化マグネシウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
2	0.015	3.3	25	-	30	4	A	A	PES	アラニルグルタミン	10%塩化マグネシウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
3	0.005	3.3	25	100	30	5	A	A	PES	アラニルグルタミン	10%塩化マグネシウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
4	0.006	3.3	25	-	30	7	A	A	PES	アラニルグルタミン	10%塩化マグネシウム水溶液	水
5	0.001	3.3	25	100	30	8	A	A	PES	アラニルグルタミン	10%塩化マグネシウム水溶液	水
6	0.013	3.3	25	10	30	5	A	A	PES	アラニルグルタミン	10%塩化マグネシウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
7	0.009	3.3	25	200	30	6	A	A	PES	アラニルグルタミン	10%塩化マグネシウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
8	1	3.3	25	-	30	9	A	A	PES	アラニルグルタミン	20%塩化マグネシウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
9	3	3.3	25	-	30	10	A	B	PES	アラニルグルタミン	20%塩化マグネシウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
10	5	3.3	25	-	30	15	A	C	PES	アラニルグルタミン	20%塩化マグネシウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
11	0.02	20	25	-	30	10	B	A	PES	アラニルグルタミン	20%塩化マグネシウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
12	0.03	0.02	25	-	30	5	B	A	PES	アラニルグルタミン	20%塩化マグネシウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
13	0.02	15	25	-	30	10	A	A	PES	アラニルグルタミン	20%塩化マグネシウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
14	0.03	0.03	25	-	30	5	A	A	PES	アラニルグルタミン	20%塩化マグネシウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
15	0.03	3.3	50	-	30	10	A	A	PES	アラニルグルタミン	20%塩化マグネシウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
16	0.013	3.3	5	-	30	3	A	A	PES	アラニルグルタミン	20%塩化マグネシウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
17	0.02	3.3	25	-	30	3	A	A	P8	アラニルグルタミン	10%塩化マグネシウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
18	0.01	3.3	25	-	30	6	A	A	PK	アラニルグルタミン	10%塩化マグネシウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
19	0.03	3.3	25	-	30	9	A	A	PES	アラニルグルタミン	20%塩化マグネシウム水溶液	メタノール(10wt%)
20	0.02	3.3	25	-	30	7	A	A	PES	アラニルグルタミン	20%塩化マグネシウム水溶液	2-プロパノール(10wt%)
21	0.02	3.3	25	-	30	8	A	A	PES	オリゴヌクレオチド	20%塩化マグネシウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
22	0.02	3.3	25	-	30	7	A	A	PES	アスハラギン	20%塩化マグネシウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
23	0.02	3.3	25	-	30	6	A	A	PES	ストロプトマイシン	20%塩化マグネシウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
24	0.02	3.3	25	-	30	7	A	A	PES	マイトマイシンC	20%塩化マグネシウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
25	0.02	3.3	25	-	30	8	A	A	PES	ピタミンA	20%塩化マグネシウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
26	0.02	3.3	25	-	30	5	A	A	PES	アラニルグルタミン	25%硝酸マグネシウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
27	0.03	3.3	25	-	30	7	A	A	PES	アラニルグルタミン	20%塩化ナトリウム水溶液	アセトニトリル(15wt%)
28	0	3.3	25	-	30	2	B	A	PES	アラニルグルタミン	50%シロ糖	アセトニトリル(15wt%)

10

20

30

40

【 0 2 1 1 】

【表 2】

表 2

比較例	線速 [cm/s]	運転温度 [°C]	初期透過流速 [L/(m ² ×hr)]	回収率 [%]	樹脂	溶質	溶媒
1	100	25	100	D	PES	アラニルグルタミン	アセトニトリル(15wt%)
2	10	25	30	D	PES	アラニルグルタミン	アセトニトリル(15wt%)
3	-	70	-	D	-	アラニルグルタミン	アセトニトリル(15wt%)

【符号の説明】

50

【 0 2 1 2 】

1 0 0 , 2 0 0 , 3 0 0 , 4 0 0 , 5 0 0 原料液濃縮システム

1 1 正浸透膜ユニット

2 1 循環機構

3 1 第一の誘導溶液再生ユニット

4 1 第二の誘導溶液再生ユニット

4 2 混合ユニット

a 原料液

b 溶媒

c 濃縮原料液

d 誘導溶液

e 希釈誘導溶液

f 再生誘導溶液

g 濃縮誘導溶液

o 正浸透膜

s 誘導物質

r 誘導溶液の逆拡散

D 誘導溶液側空間

R 原料液側空間

10

【 図 面 】

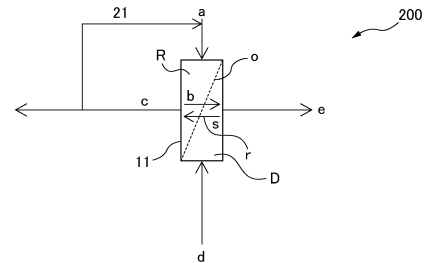
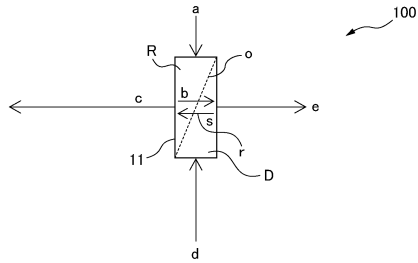
20

【 図 1 】

【 図 2 】

図1

図2



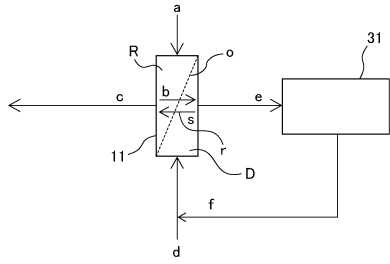
30

40

50

【 図 3 】

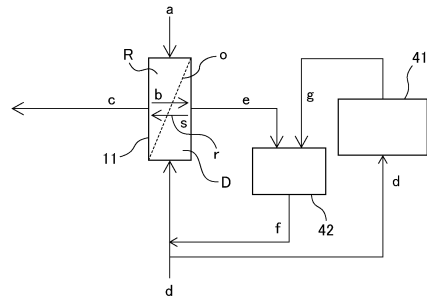
図3



300

【 図 4 】

図4

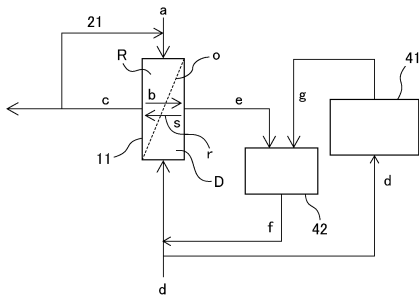


400

10

【 図 5 】

図5



500

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

<i>B 0 1 D</i>	<i>71/36 (2006.01)</i>	<i>B 0 1 D</i>	<i>71/36</i>
<i>B 0 1 D</i>	<i>71/42 (2006.01)</i>	<i>B 0 1 D</i>	<i>71/42</i>
<i>B 0 1 D</i>	<i>71/44 (2006.01)</i>	<i>B 0 1 D</i>	<i>71/44</i>
<i>B 0 1 D</i>	<i>71/52 (2006.01)</i>	<i>B 0 1 D</i>	<i>71/52</i>
<i>B 0 1 D</i>	<i>71/56 (2006.01)</i>	<i>B 0 1 D</i>	<i>71/56</i>
<i>B 0 1 D</i>	<i>71/58 (2006.01)</i>	<i>B 0 1 D</i>	<i>71/58</i>
<i>B 0 1 D</i>	<i>71/62 (2006.01)</i>	<i>B 0 1 D</i>	<i>71/62</i>
<i>B 0 1 D</i>	<i>71/64 (2006.01)</i>	<i>B 0 1 D</i>	<i>71/64</i>
<i>B 0 1 D</i>	<i>71/68 (2006.01)</i>	<i>B 0 1 D</i>	<i>71/68</i>
<i>A 6 1 K</i>	<i>38/05 (2006.01)</i>	<i>A 6 1 K</i>	<i>38/05</i>
<i>A 6 1 K</i>	<i>31/7088(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K</i>	<i>31/7088</i>
<i>A 6 1 K</i>	<i>31/198(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K</i>	<i>31/198</i>
<i>A 6 1 K</i>	<i>31/7036(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K</i>	<i>31/7036</i>
<i>A 6 1 K</i>	<i>45/00 (2006.01)</i>	<i>A 6 1 K</i>	<i>45/00</i>
<i>A 6 1 K</i>	<i>31/07 (2006.01)</i>	<i>A 6 1 K</i>	<i>31/07</i>
<i>A 6 1 K</i>	<i>31/407(2006.01)</i>	<i>A 6 1 K</i>	<i>31/407</i>

旭化成株式会社内

- (72)発明者 美河 正人
東京都千代田区有楽町一丁目1番2号 旭化成株式会社内
- (72)発明者 堀田 大輔
東京都千代田区有楽町一丁目1番2号 旭化成株式会社内

審査官 松井 一泰

(56)参考文献 特表2013-509295(JP,A)

特開2017-205740(JP,A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

B 0 1 D 53/22
B 0 1 D 61/00 - 71/82
C 0 2 F 1/44
A 6 1 K 38/00 - 38/58
A 6 1 K 41/00 - 45/08
A 6 1 K 48/00
A 6 1 K 50/00
A 6 1 K 51/00
A 6 1 K 51/02
A 6 1 K 51/04
A 6 1 K 51/06
A 6 1 K 51/08
A 6 1 K 51/10
A 6 1 K 51/12
A 6 1 K 31/33 - 33/44
A 6 1 K 31/00 - 31/327