

(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2018-517455

(P2018-517455A)

(43) 公表日 平成30年7月5日(2018.7.5)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61L 2/18 (2006.01)	A61L 2/18	4C058
B01J 19/00 (2006.01)	B01J 19/00	321
A61L 2/02 (2006.01)	B01J 19/00	B
A61L 2/04 (2006.01)	A61L 2/02	
A61L 2/08 (2006.01)	A61L 2/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-556546 (P2017-556546)	(71) 出願人	516245885 バイエル、アクチエンゲゼルシャフト BAYER AKTIENGESELLS CHAFT
(86) (22) 出願日	平成28年4月25日 (2016.4.25)		
(85) 翻訳文提出日	平成29年11月20日 (2017.11.20)		
(86) 國際出願番号	PCT/EP2016/059169		
(87) 國際公開番号	W02016/173982		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
(87) 國際公開日	平成28年11月3日 (2016.11.3)		
(31) 優先権主張番号	15165505.7	(74) 代理人	100091982
(32) 優先日	平成27年4月28日 (2015.4.28)		弁理士 永井 浩之
(33) 優先権主張國	歐州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100091487 弁理士 中村 行孝
		(74) 代理人	100082991 弁理士 佐藤 泰和
		(74) 代理人	100105153 弁理士 朝倉 悟

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】マイクロリアクター中の連続的なウイルス不活化方法

(57) 【要約】

本発明は、連続的なウイルス不活化方法を提供する。製品流は、製品流と混合しない分離剤を導入することにより分割され、分割された製品流は、所要の滞留時間にてウイルス不活化条件下で滞留セグメントである反応器1に輸送される。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

0.01mmから6mm、好ましくは0.5mmから3mmの低水力直径を有する反応器1中で不活化される製品流の連続的なウイルス不活化方法であって、以下のステップ：

- a. 不活化される前記製品流の供給、
- b. ウイルス不活性化条件を設定すること、
- c. 前記製品流と混合しない分離剤を前記製品流に導入して、前記分離剤を分割すること、
- d. 前記反応器1により成形された滞留セグメント中においてウイルス不活化条件下でステップcにより分割された前記製品流の供給および通過、
- e. 前記滞留セグメントからの流出、
を含む方法。

【請求項 2】

ステップaにおいて、不活化される物質のpHがまだ4以下になっていない場合には、前記製品流のpHが4以下の値に設定される、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

不活化される溶液が、高分子の溶液、好ましくはたんぱく質またはペプチド溶液、特に好ましくは抗体溶液であることを特徴とする、請求項1および2のいずれかに記載の方法。

【請求項 4】

不活化される溶液が、高分子の溶液、好ましくはたんぱく質またはペプチド溶液、特に好ましくは抗体溶液であることを特徴とする、請求項1および2のいずれかに記載の方法。

【請求項 5】

ステップfにおいて、前記分離剤が連続的に分離される、請求項1から4のいずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、拘留時間セグメント中で連続的にウイルスを不活化する方法に関する。

【背景技術】**【0002】**

バイオ医薬品の製造プロセスは、ウイルス減少のために種々の直交する工程を必要とする。（被覆）ウイルスを不活性化するため頻繁に用いられる方法は、酸性媒体との接触である。

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0003】**

バッチ式での低pHにおけるウイルス不活化が知られており、活性成分のバイオ医薬品製造で頻繁に採用されている（Sofer 2003, Virus Inactivation in the 1990s - and into the 21st Century. Part 4. BioPharm International）。ここでは、不活化する物質および潜在的に活性ウイルスを含有する液体を、適切な容器の中へ導入し、酸性溶液によってpH4以下に調整し、もし必要であれば均質化し、そして必要な時間静置する。ウイルスの不活化は、生成物に依存する規定の時間およびプロセスに依存する規定の時間の、ウイルスと酸性溶液との接触によって起こる。これにより、バッグの全内容物は実質的に同じ滞留時間の不活化を受け、結果的に、同様に、容器内の各液性成分において達成されるウイルス減少は実質的に同一となる。

【0004】

バイオ医薬品および生物由来物質、特に医薬品抗体の製造プロセスが、連続的な動作モードで実行されるのであれば、必要とする保持時間（＝滞留時間）はウイルス不活化が成

10

20

30

40

50

り立つようでなければならない。

【0005】

本特許出願において、連続的なウイルス不活化とは、ウイルス不活化モジュールへの供給流の供給およびウイルス不活化モジュールからの製品流の除去を、絶え間なく進行することを意味する。

【0006】

連続的なウイルス不活性化を実行する可能性としては、UV-C光の照射が挙げられる。国際公開第2002038191号、欧州特許第1339643号明細書、欧州特許第1464342号明細書、欧州特許出願公開第1914202号明細書、および欧州特許出願公開第1916224号明細書には、螺旋状の滞留ループの使用が記載されており、これらにおいては、不活化される物質へUV-C光を照射し、ウイルスの存在を連続的に不活化する。流体が螺旋状に巻いた管内を流れる際、遠心力が流体に働く。これらの遠心力が2次的な流れ(Dean渦と称される)を生み出し、これが、半径方向の貫流に改善をもたらし、さらに、不活化される物質がより均一に照射されることになる。上記出典で使用される螺旋構造は、螺旋軸の方向変化が無いまっすぐな螺旋状コイルである。低pHにおける連続的なウイルス不活化の使用に関して、滞留時間分布は層流が発生する直管の場合よりは狭くなり得るが、依然として広過ぎるため、UV-C照射で使用されるようなまっすぐな螺旋構造の使用は実用的ではない。滞留時間分布がなお比較的広いため、この形状にはpHウイルス不活化のため大型のプラントが必要となる。

10

【0007】

層流が生じる管においては、放物状の速度分布が形成され、その結果として、広範な滞留時間分布が生じる(図1)。管内の流れの中心における最大速度は平均速度の2倍であるが、管壁における速度がゼロ(固着状態)であるため、こうした場合、非常に広範な滞留時間分布が生じる。このようにして得られる滞留時間は、平均滞留時間の半分(管の中央における流れの速い液体要素のため)から、無限に長い滞留時間(壁の近くの固着している液体要素のため)までである。第1に、ウイルスの効率的な不活化には最小の滞留時間が必要であり、しかしながら、第2に、低pHでの長い滞留時間は製品(例えばタンパク質)を損傷させることから、連続的な作動においては狭い滞留時間分布の達成が不可欠である。この場合、層流状態から、均一な滞留時間を有する乱流状の栓流への変化は、許容可能な代案ではない。乱流は速い流速を必要とする。低pHでのウイルス不活化のため通例の長い滞留時間(例えば、60~120分間)を達成する場合、不都合なほど巨大なプラントが形成され、またこのプラントは高圧力損失を伴う。

20

【0008】

国際公開第1998/02237号には、液体反応混合物から沈殿した製品のために連続して作動させた管状反応器における放物状の速度分布の問題の、分割する方法(分割流法(Segmented Flow Processes))の応用による解法が記載されており、この解法では、反応混合物の離散量は反応混合物とは混合しない分離液の離散量と区別される。ここでの管状反応器内の反応混合物の滞留時間は沈殿に充分である。単一の製品が各流量に対して得られるような方法で、離散量は栓流条件の下で生成され、各量に対して反応条件は実質的に同一である。

30

【0009】

Tuercke et al.は、例えば、多層乳剤およびナノ粒子ならびに重合作用といった、微粒子製品の有機合成および生産のための連続運転における、微細構造反応器中の、液体/液体または液体/気体の分割伝導について記述している(Organic Process Research & Development 2009, 13, 1007-1013)。分節段階による方法もまた、Fraunhofer Institute for Chemical Technology ICTによって、分離基細胞に対して使用された。分節段階の技術は、加えて、Baychromat(登録商標)Systemにおける試料輸送でサンプリングおよび分析のために使用されている(米国特許出願公開第2009/0178495号明細書)。

40

【0010】

長い滞留時間および狭い滞留時間分布を同時に必要とする方法(例えば、低pHにおける

50

るウイルス不活化など)への、栓流条件または分割流の適用可能性は、試験も言及もされていない。

【0011】

先行技術より、本目的は、特に低pHでの連続的なウイルス不活化のための連続流が生じる滞留時間セグメントにおいて、狭い滞留時間分布で必要な滞留時間の達成を可能にする、新規の簡便かつ安価な溶液を提供することであった。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明は、この目的を、0.01mmから6mm、好ましくは0.5mmから3mmの低水力直径 (low hydraulic diameter) を有する反応器1中で不活化される製品流 (product stream) の連続的なウイルス不活化方法であって、以下のステップ：

- a) 不活化する製品流の供給、
 - b) ウイルス不活性化条件を設定すること、
 - c) 製品流と混合しない分離剤を製品流に導入して、分離剤を分割 (segment) すること、
 - d) 反応器1により成形した滞留セグメント中においてウイルス不活化条件下でステップc)により分割された製品流の供給および通過、
 - e) 滞留セグメントからの流出、
 - f) 好ましくは連続的な分離剤の分離、
- を含む方法により達成する。

【発明を実施するための形態】

【0013】

好ましくは反応器、および製品流と接触して製品流を分割するためのモジュールの要素もまた、滅菌可能であり、好ましくは加圧滅菌、ガンマ線照射可能、または低細菌数もしくは無菌運用すら可能にするエチレンオキサイド (ETO) ガスで処理可能である。

【0014】

好ましくは、反応器は管状反応器である。特に好ましくは、使い捨て可能な物質(例えば、可とう管)で作られた管状反応器が使用され、この反応器は掃除を省くことができるよう、使用後は廃棄される。この特性のため、相対的な品質要求(例えば、医療用の品質 (U.S.P Class VI))に適っている可とう管が、好ましくは使用される。例えば、管状反応器はシリコーンでできた可とう管である。例として、Saint-Gobain Performance Plasticsから販売されている、Pharmed(登録商標)-BPT(シリコーン可とう管)、C-Flex-374(登録商標)(熱可塑性可とう管)、またはSanipure(登録商標)といった可とう管を挙げることができるが、これによって本発明が限定されることはない。テストプラントでは、内径が1.6の市販の可とう管であるSaniPure(登録商標)を使用した。

【0015】

反応器の全長における幾何学的形状は、直線状、コイル状、または曲線状のように、所望の通りにしてよい。ただし、折れてはならない。管状反応器の省スペース配置が好ましい。典型的に、管状反応器は支持構造物によって支持される。例えば、管状反応器はスタンド上下のフレームに巻きつけられる。このフレームは円形または矩形であってもよい。また、1つ以上のカラムに巻きついた螺旋状コイルであってもよい。この場合、UV不活化のために、カラムがUVランプを備えていてもよく、管状反応器がUVに透明であってもよい。さらに、管状反応器の支持構造物を加熱することによる熱ウイルス不活化条件を確立してもよい。熱失活のために、コイル状構造物はまた、急な温度変化を引き起こすように水層の中へ導入してもよい。

【0016】

あるいは、管状反応器は上下に積み重ねられた1枚以上のプレート(特に、プラスチックプレート)によって形成されたものを使用してもよい。ここで、プレートには入口および出口を備える溝が組み込まれている。このプレート反応器が複数のプレートを含んでなる場合、中心プレートの入口および出口は、所望の長さの連続した溝が堆積によって形成

10

20

30

40

50

されることで位置づけられる。また、溝の全長における幾何学的形状は、直線状、コイル状、または曲線状のように、所望の通りにしてよい。

【0017】

反応器1の横断面は、典型的には円形または卵形であるが、矩形でもよい。

【0018】

工程(a)において、液状の製品流は、不活化される可能性のある製品とウイルスとの両方を含有可能に提供される。

【0019】

工程(b)に対して可能であるウイルス不活化条件として、低pH(およそ4以下)、界面活性剤、UV、または熱処理が引用される。

10

【0020】

好ましくは、工程(b)において、製品流のpHは4以下の値に設定される。ただし、不活化される物質のpHは必要とされる値を有していない。製品流のpHは通常、不活化のため装置内に流入する前にセンサで測定する(図8)。普通、このpHセンサは制御タスクを有しない。pH信号の記録は単にプロセス監視のためだけに用いる。不活化する溶液のpH値の4以下への調整は、例えば、HCl溶液によって起こすことができる。典型的に、溶液は装置の試運転段階で不活化のため加えられる。工程(e)または(f)の後、pHは通常4より大きい値へと、塩基(例えば、水酸化ナトリウム溶液NaOH)を用いてウイルス不活化を終了させるため調整される。中和は回分操作または連続製造法で実施することができるため、回分法または連続法に組み込まれる。

20

【0021】

本発明に基づく方法においては、分離剤として、製品流と混合しない相を用いる。水性の製品流における製品流および難溶解性に対するそれらの反応慣性のため、好ましくは、分離剤は、油、または気体(例えば、空気、CO₂、または窒素など)、好ましくは気体、特に好ましくは窒素である。

【0022】

工程(c)における分離剤の導入および製品流の分割のために、反応器は典型的に、取り入れ口4に加え、分離剤用の通常はTピースの形をした取り入れ口6を備える。この取り入れ口6には、パルスを分離剤(付属の圧力管またはポンプのいずれかを備える、作動した開弁)を導入するための機関が接続される(図3)。分割は、例えば、パルス繰り返し数が1分間に0.1~200回であるポンプを用いて行う。

30

【0023】

通常、反応器の水流は1~1000L/分の体積流量、好ましくは10~100mL/分の体積流量で流れる。

【0024】

パルス導入の代替手段として、分離剤は膜を解して連続的に供給されてもよい。本実施形態において、疎水性の壁を備える1以上の中空纖維を含んでなる製品流を分割するモジュールが使用される。中空纖維を通じて分離剤は製品流へと導入される。また、親水性の壁を備える中空纖維モジュールを採用することもでき、中空纖維の管腔において、分離剤は連続的に運ばれ、製品流の壁を通じて導入される。この第2の実施形態は、中空纖維の細孔が製品に対して透過性であることを想定している。一般的に、膜分割の使用は、ウイルス不活化条件が膜に必要とされる特性を損なわないことを想定している。したがって、界面活性剤を使用する場合はTピースを採用することが好ましい。

40

【0025】

分離剤(例えば、CO₂)の薬液導入もまた可能であり、特に、ウイルス不活化条件がpH変化に耐用性を示す場合に可能である。

【0026】

このような生産流の分割により通常、0.1~100mLの生産流量が、2つの生産流量間の0.1mL~10mLの流量分割によって形成される。

【0027】

50

通常、セグメント（特に、分離剤セグメント）の最小長は、反応器の内径の3倍である。適切なセグメントの最大長は、滞留セグメントの5分の1である。

【0028】

反応器中の毛管作用および表面張力のため、1つの相の2つのセグメントがその他の相のセグメントにより分離されることによって、相の分割が維持される。結果として、相の2つのセグメント間の逆混合が最小化され、全システムの滞留時間分布が大きく狭められる。

【0029】

個々に運ばれた生産流セグメント（＝生産流量）は、常に完全に空にされ、また互いに最小限混合される、小さな不活化として見なすことができる。

10

【0030】

通常、工程（d）における生産流は、流速 $0.1 \sim 1000 \text{ mL/min}$ 、好ましくは流速 $1 \sim 100 \text{ mL/min}$ 、特に好ましくは流速 $10 \sim 100 \text{ mL/min}$ で反応器へと、普通ならポンプを用いて供給され、そして輸送される。この工程において、ウイルス不活化条件（特に、酸性溶液）と存在するあらゆるウイルスとの所望の接触時間（＝滞留時間）が発生する。滞留時間は、製品を大きく損傷することなくウイルスを不活化するには十分に長い時間である。通常、滞留時間は連続法に切り替わる前にバッチ法で実験的に決定され、普通はpH感受性製品に対する30分～感受性が低製品に対する10時間の幅である。必要とされる滞留時間および最大滞留時間は製品に依存する。下流精製工程に対する所要量を可能な限り低く抑えるため製品が最小限損傷を受けることにより、最大滞留時間は通常、最適化される。

20

【0031】

本発明による方法に関する設計パラメータとして、以下が対応して挙げられる：

- ・反応器の管内径 d_i
- ・管長 L （各々の応用事例で必要とされる滞留時間が対応するため、管長 L および管の内径は全プラント／プラントの寸法に適応する）
- ・所望の体積流量、製品流量、分離剤の量、およびパルス繰り返し数。

【0032】

分離剤は通常、重力、遠心力によって動作する分離器、または膜特性によって連続的に分離される。

30

【0033】

気体を分離剤として使用する場合、体積流は通常、連続的に脱気される。この目的のためには、気泡抜き、ガス抜き弁、または好ましくは膜脱気モジュールを使用することができる。

【0034】

製造工程でpH値の1回以上の調整が必要とされる場合、ウイルス不活化用装置は普通、pHを調節するユニットへ接続される。通常、製品流のpH値を4以下へと調節するための不活化の上流と、さらに製品流を中和するための不活化の下流との、2つのpH調節用ユニットが使用される。

40

【0035】

ウイルス不活性化用デバイスが連続的な製造プロセスに組み込まれる場合、製品流が再循環ループを流れる1つ以上のpH調節用ユニットが好ましい。図8はウイルス不活性化およびその後の中和を例として描写しているが、これに限定されるものではない。M0503は製品流を、ウイルス不活化後、pH値が4以上に調節されるバッグB0502内に輸送する。再循環ポンプM0504はバッグB0502の内容物を、pHセンサpH0502が製品流のpH値を測定する再循環ループを通じて輸送する。センサpH0502の下流では、pH調節用の調節剤が加えられることでpHは管理される。これはM0505用の回転の速度の初期設定によって進行される。

【0036】

本発明による方法において、不活化される製品流は通常、バイオリアクターまたはバイ

50

オリアクターから得られる溶液であり、特にタンパク質またはペプチド溶液（例えば、抗体溶液など）である。

【0037】

先行技術における従来法であるバッチ式でのウイルス不活化と比較すると、本発明による連続的なウイルス不活化の技術的優位性は、その能力において、「下流処理（downstream processing）」とも称される連続的な精査プロセスへ、処理手順を変更する必要なく組み込まれる。この場合、バッチ式から継続式への変更および再度の変更はないが、下流処理全体、または隨意に、製造プロセス全体（上流および下流）は連続的に実行することができる。また、連続的なウイルス不活化は、別のバッチ式精査プロセスの連続的なサブステップとより容易に組み合わせることができる。

10

【符号の説明】

【0038】

好ましい実施形態を包含する本発明は、以下に図と実施例とを組み合わせて解説するが、これらに限定されるものではない。実施形態は所望の通りに併用することができる。ただし、その反対は文脈から明確に生じない。

使用される引用符は以下の通りである：

- 1 = 曲線状の、および／または螺旋状に巻かれた管または可とう管
- 2 = $45^\circ \sim 180^\circ$ の角度であるコイル軸 h の方向反転および／または屈曲 2
- 3 = フレーム
- 4 = 入口
- 5 = 出口
- 6 = 保持スタンド
- 7 = 脚部
- 8 = 製品流線

20

【図面の簡単な説明】

【0039】

【図1】図1は、層状貫流の流れる管の放物状流動プロファイルを示す（上図：管の縦断面）。層状貫流の流れる管内の流れの方向における等しい速度の線（下図：管の横断面）。 a = 管壁 b = 流れの方向における管の軸方向 c = 半径方向 d = 流れの方向における等しい流速の線

30

【図2】図2は、分割の原理を示す。

【図3】図3は、管状反応器に接続した分離剤のパルス導入のための代替手段を示す。

【図4】図4は、ウイルス不活化とその後のpH適合のフローチャートを示す。ここでは、ウイルス不活化用デバイスは模式的にだけ示す。

【図5】図5は、反応器管をコイル化するための方形物を示す。

【図6】図6は、スタンド上に据え付けた複数のフレームを示す。

【実施例】

【0040】

実施例1：

実験的研究として、内径1.6mmの可とう管を選択した。管状反応器を、以下の寸法であるフレームに巻きつけた：フレーム直径63mm；フレームの外縁長195mm。フレームは図5に従って製作し、図6に従ってスタンド状に据え付けた。

40

【0041】

各々の場合において、最小限の分離を有する11個のコイルをアーム毎に実施した。フレーム毎に使用した可とう管の長さはフレーム直径に比例し、アーム毎のコイルの定数を想定している。

【0042】

この場合、フレームの可とう管コイルを上から下に走らせることによって、上方フレームの出口は下方フレームの入口と接続した。あるいは、流れから流れに対して下から上または水平に走らせることも可能である。

50

【0043】

体積流量約3mL／分をテストプラントに流した。

【0044】

連続的なウイルス不活化用装置における滞留時間測定の実験を、UV測定を用いてシステムの出口にて実施した。

【0045】

ビタミンB12は波長280nmのUV光を吸収するため指標として好適であるので、使用したトレーサ物質は濃度0.25g/LのビタミンB12溶液であった。

【0046】

まず、装置を蒸留水でバージした。時点 k で、ウイルス不活化の入口において、システムをトレーサ溶液に切り替え、UVセンサの測定信号の記録を開始した（したがって、トレーサ溶液の階段関数はシステムに適用された）。システムの出口におけるUV信号がトレーサ溶液に対応した場合、この時点からシステムがトレーサ溶液で完全に満たされることにより、階段関数に対するシステムの応答は完全に記録されたため、実験を終了することができた。10

【0047】

本出願に繋がる研究は、財政支援協定「Bio.NRW: MoBiDiK - Modular bioproduction - disposable and continuous」に基づき、地域開発ヨーロッパ基金（European Fund for Regional Development (EFRD)）の範囲内で助成された。

【図1】

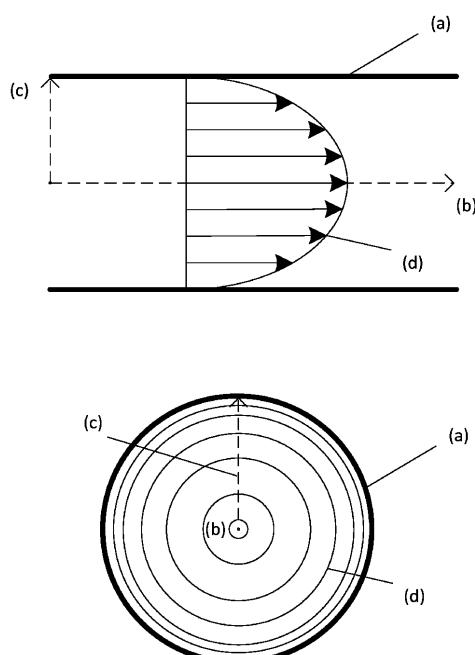
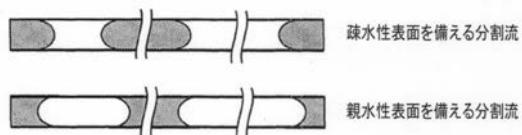
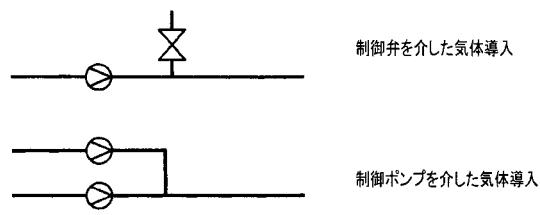


Fig. 1

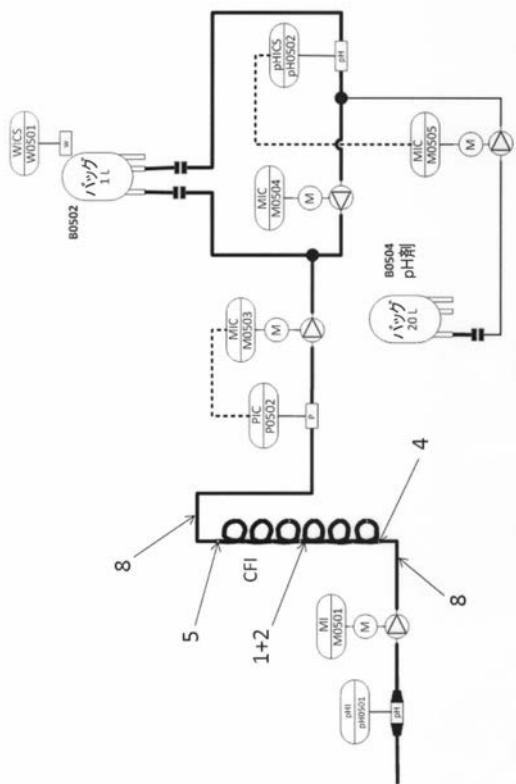
【図2】



【図3】



【 四 4 】



【 図 5 】

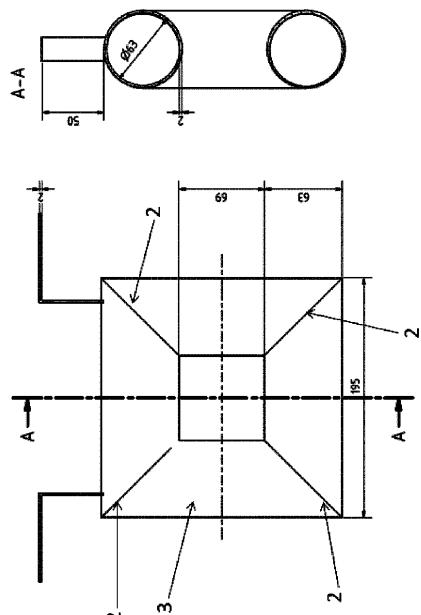


Fig. 5

【 义 6 】

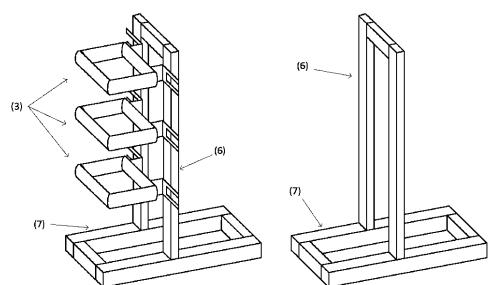


Fig. 6

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		
		International application No PCT/EP2016/059169
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61L2/00 B01J19/00 A61L2/04 A61L2/10 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) A61L B01J A23L A61K		
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, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/039568 A1 (VELOCYS INC [US]; TONKOVICH ANNA LEE [US]; SILVA LAURA J [US]; HESSE D) 13 April 2006 (2006-04-13) page 55, lines 3-4; claim 1; figure 1 page 11, lines 30-31 - page 12, lines 1-2 -----	1,3-5
A	page 55, lines 3-4; claim 1; figure 1 page 11, lines 30-31 - page 12, lines 1-2 -----	2
X	WO 2004/103539 A2 (VELOCYS INC [US]; QIU DONGMING [US]; TONKOVICH ANNA LEE [US]; SILVA LA) 2 December 2004 (2004-12-02) page 46, lines 9-10; claim 1 page 9, lines 24-31 -----	1,3-5
A	page 46, lines 9-10; claim 1 page 9, lines 24-31 -----	2
X	US 2009/269250 A1 (PANAGIOTOU THOMAI [US] ET AL) 29 October 2009 (2009-10-29) paragraphs [0088], [0110], [0134]; claim 1 -----	1,3-5
A	paragraphs [0088], [0110], [0134]; claim 1 -----	2
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> 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	
18 May 2016	01/06/2016	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Papageorgiou, Marie	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2016/059169

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006039568	A1	13-04-2006	CA 2582378 A1 CN 101084061 A EP 1804964 A1 JP 5643474 B2 JP 5886329 B2 JP 2008514428 A JP 2014121705 A US 2006073080 A1 US 2010068366 A1 WO 2006039568 A1	13-04-2006 05-12-2007 11-07-2007 17-12-2014 16-03-2016 08-05-2008 03-07-2014 06-04-2006 18-03-2010 13-04-2006
WO 2004103539	A2	02-12-2004	AT 376451 T CA 2526965 A1 DE 602004009681 T2 EP 1633463 A2 JP 4611989 B2 JP 2007516067 A US 2004234566 A1 US 2008182910 A1 WO 2004103539 A2	15-11-2007 02-12-2004 14-08-2008 15-03-2006 12-01-2011 21-06-2007 25-11-2004 31-07-2008 02-12-2004
US 2009269250	A1	29-10-2009	AU 2009240549 A1 CA 2720921 A1 CN 102046518 A EP 2285735 A1 IL 208866 A JP 4955816 B2 JP 2011509173 A JP 2012183532 A JP 2015061724 A US 2009269250 A1 US 2012236680 A1 WO 2009132171 A1	29-10-2009 29-10-2009 04-05-2011 23-02-2011 31-05-2015 20-06-2012 24-03-2011 27-09-2012 02-04-2015 29-10-2009 20-09-2012 29-10-2009

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2016/059169

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61L2/00 B01J19/00 A61L2/04 A61L2/10 ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
A61L B01J A23L A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2006/039568 A1 (VELOCYS INC [US]; TONKOVICH ANNA LEE [US]; SILVA LAURA J [US]; HESSE D) 13. April 2006 (2006-04-13) Seite 55, Zeilen 3-4; Anspruch 1; Abbildung 1 Seite 11, Zeilen 30-31 - Seite 12, Zeilen 1-2 -----	1,3-5
A	Seite 46, Zeilen 9-10; Anspruch 1 Seite 9, Zeilen 24-31 -----	2
X	WO 2004/103539 A2 (VELOCYS INC [US]; QIU DONGMING [US]; TONKOVICH ANNA LEE [US]; SILVA LA) 2. Dezember 2004 (2004-12-02) Seite 46, Zeilen 9-10; Anspruch 1 Seite 9, Zeilen 24-31 -----	1,3-5
A	-----	2
X	US 2009/269250 A1 (PANAGIOTOU THOMAI [US] ET AL) 29. Oktober 2009 (2009-10-29) Absätze [0088], [0110], [0134]; Anspruch 1 -----	1,3-5
A	-----	2

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolliert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 18. Mai 2016	Abeendeatum des internationalen Recherchenberichts 01/06/2016
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentamt 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Papageorgiou, Marie

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2016/059169

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2006039568 A1	13-04-2006	CA 2582378 A1 CN 101084061 A EP 1804964 A1 JP 5643474 B2 JP 5886329 B2 JP 2008514428 A JP 2014121705 A US 2006073080 A1 US 2010068366 A1 WO 2006039568 A1	13-04-2006 05-12-2007 11-07-2007 17-12-2014 16-03-2016 08-05-2008 03-07-2014 06-04-2006 18-03-2010 13-04-2006
WO 2004103539 A2	02-12-2004	AT 376451 T CA 2526965 A1 DE 602004009681 T2 EP 1633463 A2 JP 4611989 B2 JP 2007516067 A US 2004234566 A1 US 2008182910 A1 WO 2004103539 A2	15-11-2007 02-12-2004 14-08-2008 15-03-2006 12-01-2011 21-06-2007 25-11-2004 31-07-2008 02-12-2004
US 2009269250 A1	29-10-2009	AU 2009240549 A1 CA 2720921 A1 CN 102046518 A EP 2285735 A1 IL 208866 A JP 4955816 B2 JP 2011509173 A JP 2012183532 A JP 2015061724 A US 2009269250 A1 US 2012236680 A1 WO 2009132171 A1	29-10-2009 29-10-2009 04-05-2011 23-02-2011 31-05-2015 20-06-2012 24-03-2011 27-09-2012 02-04-2015 29-10-2009 20-09-2012 29-10-2009

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 L 2/10 (2006.01)	A 6 1 L 2/08	1 0 0
A 6 1 L 2/20 (2006.01)	A 6 1 L 2/10	
A 6 1 L 101/20 (2006.01)	A 6 1 L 2/20	1 0 4
A 6 1 L 101/44 (2006.01)	A 6 1 L 101:20	
	A 6 1 L 101:44	

(81)指定国 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,R0,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,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,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,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100126099

弁理士 反町 洋

(74)代理人 100124372

弁理士 山ノ井 傑

(72)発明者 ペーター、シュバン

ドイツ連邦共和国レーバークーゼン、カール・ルンプフ・シュトラーセ、75

(72)発明者 アンドレア、ベスター

ドイツ連邦共和国デュッセルドルフ、グリューンシャイダー、シュトラーセ、6

(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-

F ターム(参考) 4C058 AA22 AA24 BB06 BB07 CC02 DD03 JJ07 JJ15 JJ26 KK02

KK03 KK42 KK46

4G075 AA13 AA39 BB05 BB10 CA51 DA01 DA18 EB21 EB50 FB12