

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003年4月3日 (03.04.2003)

PCT

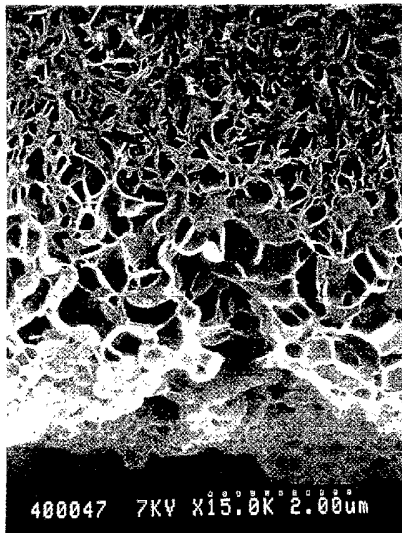
(10) 国際公開番号  
WO 03/026779 A1

- (51) 国際特許分類: B01D 69/02, 71/34, 69/08, C08J 9/26 [JP/JP]; 〒530-8205 大阪府 大阪市 北区堂島浜一丁目 2番6号 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/07818
- (22) 国際出願日: 2002年7月31日 (31.07.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2001-234035 2001年8月1日 (01.08.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭化成株式会社 (ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA)
- (72) 発明者; および
- (73) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 名古屋 藤治 (NAGOYA, Fujiharu) [JP/JP]; 〒232-0055 神奈川県 横浜市 南区中島町4-76 ポートハイム弘明寺第6-105号室 Kanagawa (JP). 小熊 一郎 (KOGUMA, Ichiro) [JP/JP]; 〒241-0822 神奈川県 横浜市 旭区さちが丘75-1 リバーサイドシオン207 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 浅村 皓, 外 (ASAMURA, Kiyoshi et al.); 〒100-0004 東京都 千代田区 大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: MULTILAYER MICROPOROUS FILM

(54) 発明の名称: 多層微多孔膜



(57) Abstract: A multilayer microporous film which comprises a thermoplastic resin and has a rough structure layer having a high proportion of open pores and a dense structure layer having a low proportion of open pores, wherein said rough structure layer is present in at least one surface portion of the film and has a thickness of 5.0  $\mu$ m or more, said dense structure layer has a thickness accounting for 50% or more of that of the total film, and said rough structure layer and said dense structure layer are integrated with each other.

(57) 要約:

開孔率が大きい粗大構造層と、開孔率が小さい緻密構造層を有する、熱可塑性樹脂を含む微多孔膜であって、該粗大構造層が少なくとも一方の膜表面に存在し、その厚みが5.0  $\mu$ m以上であり、該緻密構造層の厚みが膜厚全体の50%以上であって、かつ該粗大構造層と該緻密構造層が一体化している多層微多孔膜。



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

## 多層微多孔膜

## 5 技術分野

本発明は透過性能に優れる微多孔膜に関する。とりわけ本発明は蛋白質等の生理活性物質を含む溶液からのウイルス等の微小物の除去に適した微多孔膜に関する。

## 背景技術

- 10 近年、結晶分画製剤やバイオ医薬品、又は輸血用血漿など生理活性物質を含有する液体製剤を人体に投与する際に、液体中に含まれるかもしれないウイルス及び病原性蛋白質等の病原体の問題が危機感を以ってクローズアップされており、これらを除去又は不活化する方法が必要とされている。

- ウイルスを不活化する方法としては、加熱処理や化学薬品処理（例えば、  
15 Solvent/Detergent (S/D) 処理) 等があるが、これらの方法はウイルスの種類によっては不活化の効果が制限される。例えば、A型肝炎ウイルス等の耐熱性ウイルスには加熱処理法は効果が小さい。また、パルボウイルスのような脂質膜を持たないウイルスには、S/D処理は原理的に効果が無い。また、化学薬品処理法では、使用する化学薬品が人体に投与されるという懸念が  
20 あるため、場合によっては化学薬品の除去工程が必要となる。

ウイルスを物理的に除去する方法として膜濾過法がある。膜濾過法は粒子の大きさに応じた分離操作を行うため、ウイルスの化学的な性質や熱的性質に拘わらず全てのウイルスに有効である。

- ウイルスの種類としては、最も小さいもので直径18～24nm程度のパルボ  
25 ウイルスや直径25～30nm程度のポリオウイルス等があり、比較的大きいものでは直径80～100nmのHIVウイルス等がある。このようなウイルス群を膜濾過法によって物理的に除去するためには、少なくとも最大孔径が100nm以下の微多孔膜が必要であり、近年、特にパルボウイルス等の小型ウイルスの除去に対するニーズが高まっている。

一方、血漿分画製剤やバイオ医薬品の精製に用いられるウイルス除去膜には、ウイルス除去性能だけでなく、アルブミンやグロブリン等の生理活性物質の透過性が高いことが求められる。このため、孔径が数nm程度の限外濾過膜や、更に孔径が小さい逆浸透膜等はウイルス除去膜として適当でない。

- 5 また、ウイルス除去に適した孔径を持つ微多孔膜であっても、限外濾過膜のように膜内部に大きなボイドを有し、表面のスキン層が濾過特性を担っている微多孔膜はウイルス除去の確実性が低い。その理由は、スキン層に常に有意な欠陥、例えばピンホールや亀裂等の欠陥が存在し、膜内部には大きなボイドが存在するためである。ここで言うスキン層とは、膜の片面又は両面に存在し、それ以外の
- 10 膜内部の部分と比較して緻密な構造を有する極めて薄い層をいう。

- また、膜の一方から他方の面へ孔径が連続的に増大する傾斜構造を有する細孔構造もウイルス除去の目的には適当でない。ウイルスを確実に除去するためには、内部に大きなボイドを含まず、且つ厚み方向に連続的な孔径変化があっても極めて少ないか、あるいは殆ど無いような均質な構造領域がある程度の厚みで存在し
- 15 ていることが必要である。そのような構造によれば、一般に「デプス濾過」と呼ばれる濾過のメカニズムが発現し、各微小膜厚部分でのウイルス除去の和として信頼性の高いウイルス除去性能を得ることができる。

- 更に、ウイルス除去に用いる微多孔膜は、その製造の最終工程において、製品として安全性を保障するために何らかの滅菌処理が施される。滅菌処理としては、
- 20 薬剤を使用する方法、紫外線や $\gamma$ 線を照射する方法、水蒸気を使用して加熱する方法等がある。薬剤を使用すると、微多孔膜に微量ながら残留する薬剤が人体へ悪影響を及ぼす懸念がある。紫外線を照射する方法は、紫外線の透過性が低いため最終工程における殺菌法には適さない。 $\gamma$ 線を照射する方法は、微多孔膜に照射損傷を与える場合があり、信頼性に懸念がある。一方、水蒸気を使用する方法
- 25 は最も健全で確実な方法であり好適である。この場合、微多孔膜の素材には、膜を高温で水蒸気滅菌する必要があることから耐熱性が求められる。

また、製剤の成分である蛋白質が微多孔膜に吸着するのを防止するためには、膜が親水性であることが望ましい。このため、膜の素材として元々親水性であるものを用いるか、あるいは後処理によって膜を親水化することが好ましい。しか

し、親水性の素材を用いた場合は、膜が水によって膨潤し、力学物性が著しく低下する危険があるため、疎水性素材によって膜の物理構造を構成し、後処理によって細孔表面を親水化することが望ましい。

また、血漿分画製剤やバイオ医薬品を工業的に生産する場合、生産性を高めるために、生理活性物質を含む溶液の透過速度が大きい膜が好ましい。しかし、グロブリン等の生理活性物質を含む溶液は、2量体以上の多量体に代表される懸濁物質を多量に含んでいる。これらの懸濁物質は微多孔膜の孔を閉塞させる原因となり、結果的に濾過速度が急激に低下する場合がある。特に微小孔径となるほどこの傾向が顕著であり、懸濁物質が膜表面に堆積することによって急速に濾過抵抗を増大させる場合がある。このため、予め孔径の大きいプレフィルターを用いて懸濁物質を取り除くことが一般的に行われているが、プレフィルターで懸濁物質を完全に取り除くことは難しく、2種類のフィルターを用いることによりコストが上昇するなどの点から、懸濁物質による閉塞が起きにくい膜が望まれていた。

特開平7-265674号公報は、溶液からのウイルス除去に使用することができるポリフッ化ビニリデン膜を開示しており、請求項には「等方性」という表現が用いられている。しかし、ウイルス除去の目的で微多孔膜が使用される液は、一般に生理活性物質を含有する液体であり、多くの懸濁物質を含むため、等方性の膜においては、目詰まりや膜表面への懸濁物質の堆積によって処理量が顕著に低下する場合が多いという問題があった。

国際公開WO99/47593号には、特定の冷却媒体を用いることにより開孔性が改良された表面層を持つポリフッ化ビニリデン膜が開示されており、該表面層にプレフィルター機能を持たせることが可能であると記載されている。しかし、該表面層の厚みは3 $\mu$ m以下であり、蛋白質溶液のように多くの懸濁物質を含む液体を濾過する場合、十分なプレフィルター効果を発揮させることができないという問題があった。

特開平7-173323号公報には冷却時に膜両面の冷却速度を変えることによって製造されたポリフッ化ビニリデン製の微多孔膜が開示されている。この場合、冷却速度が遅い面の孔径が大きくなるため、膜両面それぞれの孔径に差が生じる。該公報の請求項には膜表面の孔径の比率が4~10と規定されている。該

公報による方法では、冷却速度が膜厚方向に連続的に変化しているため、膜構造も膜厚方向に連続的に変化しており、しかも、膜両面の孔径差が4倍を超えるような顕著な傾斜構造を形成している。このような製造方法においては、ウイルス除去に求められるようなデプス濾過を実現し得る高精度な均質性を有する緻密構造層は得られない。

国際公開WO 91/16968号には、溶液からのウイルス除去に使用することができるポリフッ化ビニリデン膜として、細孔を有する支持体上にポリマー溶液を塗布し、凝固して該支持体上にスキン層と中間多孔質層を形成してなる支持体、表面スキン及び支持体とスキンとの間に位置された中間多孔質域からなる微多孔膜を開示しているが、該微多孔膜は一体化していないばかりでなく、本発明の緻密構造層を有していない。

#### 発明の開示

本発明は透過性能の優れた微多孔膜を提供することを目的とする。本発明はさらに、ウイルス等の除去に十分な性能を発揮でき、かつ蛋白質等の生理活性物質の透過性能の優れた微多孔膜を提供することを目的とする。

本発明者らは、上記課題を課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、開孔率が大きい粗大構造層と開孔率が小さく均質な緻密構造層の多層構造を形成させることにより、ウイルス等の除去に十分な性能を発揮でき、かつ蛋白質等の生理活性物質の透過性能の優れた微多孔膜が得られることを見出し、本発明をなすに至った。

即ち、本発明は、以下の通りである。

[1] 開孔率が大きい粗大構造層と、開孔率が小さい緻密構造層を有する、熱可塑性樹脂を含む微多孔膜であって、該粗大構造層が少なくとも一方の膜表面に存在し、その厚みが $5.0\ \mu\text{m}$ 以上であり、該緻密構造層の厚みが膜厚全体の50%以上であって、かつ該粗大構造層と該緻密構造層が一体化している多層微多孔膜、

[2] 前記粗大構造層が、開孔率が膜厚全体の平均開孔率+2.0%以上である層であり、前記緻密構造層が、開孔率が膜厚全体の平均開孔率+2.0%未満であって、かつ[膜厚全体の平均開孔率+2.0%未満の層の開孔率の平均値]

± 2.0% (両端を含む) の範囲内にある層である上記 [1] に記載の多層微多孔膜、

[3] 前記粗大構造層が、膜表面から緻密構造層に向かって開孔率が連続的に減少する傾斜構造である上記 [2] に記載の多層微多孔膜、

5 [4] 前記粗大構造層の膜表面の平均孔径が、バブルポイント法で求めた最大孔径の2倍以上である上記 [1] ~ [3] のいずれかに記載の多層微多孔膜、

[5] 前記粗大構造層が一方の膜表面のみに存在することを特徴とする上記 [1] ~ [4] のいずれかに記載の多層微多孔膜、

[6] 前記熱可塑性樹脂がポリフッ化ビニリデン樹脂である上記 [1] ~

10 [5] のいずれかに記載の多層微多孔膜、

[7] バブルポイント法で求めた最大孔径が 10 ~ 100 nm である上記 [1] ~ [6] のいずれかに記載の多層微多孔膜、

[8] 下記 (a) ~ (c) の工程を含む上記 [5] に記載の多層微多孔膜の製造方法：

15 (a) 熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物を該熱可塑性樹脂の結晶融点以上に加熱して均一溶解した後、該組成物を吐出口から吐出し、膜を形成する工程、

(b) 下記に定義するドラフト比が 1 以上 1.2 以下となるような引取速度で該膜を引取りながら、該熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を有する不揮発性液体を、該温度が 100°C 以上に加熱された状態で、膜の一方の表面に接触させ、他

20 方の膜表面は冷却することによって粗大構造層と緻密構造層を形成させる工程：

ドラフト比 = (膜の引取速度) / (組成物の吐出口における吐出速度)、及び

(c) 該可塑剤及び該不揮発性液体の実質的な部分を除去する工程。

[9] 熱可塑性樹脂と可塑剤を含む前記組成物が、熱誘起型固液相分離点を有する上記 [8] に記載の方法、

25 [10] 前記熱可塑性樹脂がポリフッ化ビニリデン樹脂である上記 [8] 又は [9] に記載の方法、

[11] 前記可塑剤がフタル酸ジシクロヘキシル、リン酸トリフェニル、リン酸ジフェニルクレジル、及びリン酸トリクレジルからなる群から選ばれる少なくとも一種である上記 [10] に記載の方法、

[12] 前記不揮発性液体が、エステル鎖の炭素鎖長が7以下のフタル酸エステル類、アジピン酸エステル類、セバシン酸エステル類、エステル鎖の炭素鎖長が8以下のリン酸エステル類、及びクエン酸エステル類からなる群から選ばれる少なくとも一種である上記[10]に記載の方法、

5 [13] 上記[8]～[12]に記載の方法で得られた多層微多孔膜。

[14] 上記[1]～[7]及び[13]のいずれかに記載の多層微多孔膜の膜表面及び細孔内表面が親水化处理されている多層微多孔膜。

[15] 生理活性物質を含有する液体中のウイルスを除去するために用いるための上記[1]～[7]、[13]及び[14]のいずれかに記載の多層微多孔膜。

[16] 上記[1]～[7]、[13]及び[14]のいずれかに記載の多層微多孔膜の、生理活性物質を含有する液体中のウイルスを除去するための使用。

[17] 上記[1]～[7]、[13]及び[14]に記載の多層微多孔膜を用いることを含む、生理活性物質を含有する液体中のウイルスの除去方法。

15 図面の簡単な説明

図1は、実施例1で得られた中空糸状膜断面を1000倍で観察した走査顕微鏡写真である。

図2は、実施例1で得られた中空糸状膜断面の内表面近傍を15000倍で観察した走査顕微鏡写真である。

20 図3は、実施例1で得られた中空糸状膜の内表面（粗大構造層側）を6000倍で観察した走査顕微鏡写真である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の微多孔膜の形態は、平膜状、中空糸状等であり、いずれの形状でも適用可能であるが、製造し易さの観点から中空糸状が好ましい。

25 本発明の多層微多孔膜の膜厚は、好ましくは15～1000 $\mu\text{m}$ 、更に好ましくは15～500 $\mu\text{m}$ 、最も好ましくは20～100 $\mu\text{m}$ である。膜厚が15 $\mu\text{m}$ 未満であると微多孔膜の強度が不十分になる傾向があり好ましくない。また、1000 $\mu\text{m}$ を超えると透過性能が不十分となる傾向があり好ましくない。

本発明の微多孔膜は、開孔率が大きい粗大構造層と開孔率が小さい緻密構造層



を有し、かつ上記粗大構造層が少なくとも一方の膜表面に存在する多層構造であることが必須である。上記粗大構造層は膜厚全体の中で相対的に開孔率が高い部分であり、蛋白溶液等に含まれる懸濁物質に対してプレフィルタ機能を発揮することにより膜の処理能力を向上させる。また、上記緻密構造層は膜厚全体の中で相対的に開孔率が小さく、実質的に膜の孔径を規定している部分である。ウイルス等の微小粒子を除去する目的の微多孔膜においては該微小粒子の除去機能を有する層である。

本発明において空孔率及び開孔率は、いずれも微多孔膜における空隙部分の容積比率に対応するもので基本概念は同じであるが、空孔率は、膜の断面積及び長さから求めた見かけ体積と該膜の重量及び膜素材の真密度から求めた数値であるのに対し、開孔率は、膜の断面において、膜断面に対する空隙部分が占める面積比率であって、膜断面の電子顕微鏡写真の画像解析から求められる。本発明においては、開孔率は、膜厚方向に一定の厚み毎に測定され、膜厚方向の空隙部分の容積比率の変化を調べるために用いられ、最大孔径が300nm以下の膜については測定の精度から厚み1 $\mu$ m毎に測定している。

具体的には、開孔率は、微多孔膜の膜表面に垂直な方向の断面構造の観察結果を厚み方向に厚み1 $\mu$ m毎に分割し、画像処理解析によって各分割領域において空隙が占める面積分率として求めた。平均開孔率は、各分割領域において求めた開孔率をある一定の膜厚領域で平均した開孔率であり、膜厚全体の平均開孔率は各分割領域において求めた開孔率を膜厚全体で平均して求めた開孔率である。

本発明の微多孔膜の空孔率は、30～90%であることが好ましく、更に好ましくは40～85%、最も好ましくは50～80%である。空孔率が30%未満であると濾過速度が不十分となり、90%を超えるとウイルス等の除去の確実性が低下するとともに、微多孔膜の強度が不十分となることから好ましくない。

本発明において、粗大構造層の厚みは、5.0 $\mu$ m以上である。粗大構造層の厚みが5.0 $\mu$ m以上であれば十分なプレフィルタ機能を発揮することができる。粗大構造層の厚みは、好ましくは7.0 $\mu$ m以上、更に好ましくは10 $\mu$ m以上である。また、緻密構造層の厚みは膜厚全体の50%以上である。緻密構造層の厚みが膜厚全体の50%以上であれば、ウイルス等の除去性能を低下させる

ことなく使用できる。好ましくは55%以上であり、より好ましくは60%以上である。

本発明において粗大構造層とは、膜表面に隣接して存在し、厚み方向に測定した開孔率が大きい層であり、好ましくは(A)開孔率が膜厚全体の平均開孔率+52.0%以上の層(以下、粗大構造層(A)という。)、より好ましくは+2.5%以上の層、特に好ましくは+3.0%以上の層である。粗大構造層の開孔率の上限は、膜厚全体の平均開孔率+30%以下が好ましく、より好ましくは膜厚全体の平均開孔率+25%以下、特に好ましくは平均開孔率+20%以下である。粗大構造層の開孔率が膜厚全体の平均開孔率+2.0%以上であれば、緻密構造層との構造差も十分に大きく、プレフィルタ効果を発現でき、微多孔膜の処理能力を増大させる効果がある。また、粗大構造層の開孔率が膜厚全体の平均開孔率+30%より大きい場合は、粗大構造層の構造が必要以上に粗になり、十分なプレフィルタ機能を有しない傾向があり好ましくない。

また、本発明において粗大構造層は、膜表面から緻密構造層に向かって開孔率が連続的に減少する傾斜構造であることが好ましい。この好ましい理由は、開孔率が連続的に減少するとともに孔径も連続的に小さくなることにより、表面近傍で大きな懸濁物質が除去され、内部に入るにつれて小さな懸濁物質が段階的に除去されることにより、粗大構造層のプレフィルタ機能を向上させているものと推測している。開孔率が粗大構造層と緻密構造層の境界で不連続に大きく変化する場合は、境界近傍に懸濁物質が堆積することによって濾過速度の低下を招くために好ましくない。ここで言う開孔率が連続的に減少する傾斜構造とは、膜厚方向における全体的な傾向をさしており、構造ムラや測定誤差に起因する開孔率の局所的な多少の逆転があってもよい。

本発明において、粗大構造層は、開孔率が膜厚全体の平均開孔率+5.0%以上である層を含むことが好ましく、膜厚全体の平均開孔率+8.0%以上の層を含むことが更に好ましい。粗大構造層が、開孔率が膜厚全体の平均開孔率+5.0%以上である層を含む場合は、緻密構造層より十分に大きな孔径の層を有していることを示しており、粗大構造層は十分なプレフィルタ機能を発揮することが可能となる。開孔率の最大値を有する層は、膜表面に存在するか、あるいは膜

表面近傍に存在することが好ましい。

本発明の微多孔膜を液体中のウイルス除去に用いる場合は、該微多孔膜は表面にスキン層が存在しないことが好ましく、且つバブルポイント法で求めた最大孔径が、グロブリン等の生理活性物質の透過性や濾過速度の点から10 nm以上であることが好ましく、より好ましくは15 nmである。スキン層が存在すると、  
5 蛋白溶液等に含まれる懸濁物質が表面において堆積するため、透過性能の急激な低下が起きる可能性がある。ここで言うスキン層とは、膜表面に隣接して存在し、孔径が膜内部に比べて小さい層を指し、その厚みは通常1  $\mu$  m以下である。また、バブルポイント法で求めた最大孔径の上限は、除去対象であるウイルス等のサイ  
10 ズによって変化するが、100 nm以下であることが好ましく、更に好ましくは70 nm以下、特に小ウイルスを除去対象とする場合は50 nm以下であることが好ましい。ここで言う最大孔径は、ASTM F316-86に準拠したバブルポイント法で測定した値である。

該微多孔膜においては、粗大構造層が隣接する膜表面の平均孔径は、少なくともバブルポイント法で求めた最大孔径の2倍以上であることが好ましく、より好ましくは、バブルポイント法で求めた最大孔径の3倍以上である。粗大構造層の隣接する膜表面の平均孔径が、バブルポイント法で求めた最大孔径の2倍未満である場合は、孔径が小さすぎるため、表面で懸濁物質の堆積が起こり、濾過速度が低下することから好ましくない。該微多孔膜がウイルス除去用に用いられる場  
20 合には、粗大構造層の隣接する膜表面の平均孔径は3  $\mu$  m以下であることが好ましく、2  $\mu$  m以下であることがより好ましい。該平均孔径が3  $\mu$  mを超えると、プレフィルター機能が低下する傾向にあり好ましくない。

本発明において、緻密構造層とは、開孔率が小さい層であり、好ましくは  
(B) 開孔率が、膜厚全体の平均開孔率+2.0%未満であって、かつ[膜厚全  
25 体の平均開孔率+2.0%未満の層の開孔率の平均値]  $\pm$  2.0% (両端を含む) の範囲内にある層 (以下、緻密構造層 (B) と言う。) である。緻密構造層の開孔率が、[膜厚全体の平均開孔率+2.0%未満の層の開孔率の平均値]  $\pm$  2.0% (両端を含む) の範囲内にあるということは、緻密構造層が比較的均質な構造を持っていることを意味し、このことはデプス濾過によってウイルス等を

除去する際に重要である。緻密構造層の均質性は高いほど好ましく、開孔率の変動幅は±2%であることが好ましく、更に好ましくは±1%である。緻密構造層の構造例としては、WO 01/28667に開示されている球晶内ボイド構造などが好ましい。

- 5     デブス濾過において求められるもう1つの構造的特性は、濾過段数であり、本発明においては緻密構造層の厚みに対応する。緻密構造層の厚みは、膜厚全体の50%以上であることが必須であり、より好ましくは55%以上、更に好ましくは60%以上である。緻密構造層の厚みが、膜厚全体の50%未満である場合は、膜厚にも依存するがウイルス等の除去性能を低下させる場合があり好ましくない。
- 10    本発明の微多孔膜において、上記の粗大構造層（A）及び緻密構造層（B）のいずれにも属さない中間的領域が存在してもよい。ここで言う中間的領域とは、開孔率が膜厚全体の平均開孔率+2.0%未満であるが、[膜厚全体の平均開孔率+2.0%未満の層の開孔率の平均値]±2.0%（両端を含む）の範囲内に入らない層に対応する。このような層は、通常は（A）の粗大構造層と（B）の
- 15    緻密構造層の境界部分に存在する。

- また、本発明の微多孔膜は、粗大構造層と緻密構造層が一体化していることが必須である。この粗大構造層と緻密構造層が一体化しているとは、微多孔膜の製造時に粗大構造層と緻密構造層が、同時に形成されることを言う。この際、粗大構造層と緻密構造層の境界部分に中間的領域が存在してもよい。従って、大孔径
- 20    の支持体上に比較的小孔径の層をコートすることによって製造される膜や、孔径の異なる膜を重ね合わせた積層膜は本発明の多層微多孔膜には含まれない。コートすることによって製造される膜や、孔径の異なる膜を重ね合わせた積層膜は、二つの層の間で、孔の連結性が低くなったり、孔径が大きく不連続に変化するため、支持体とコート層の間に懸濁物質が堆積しやすいという欠点を有する。

- 25    本発明の微多孔膜の透水量は、孔径によって変化するが、好ましくは $2 \times 10^{-11} \sim 3 \times 10^{-8}$ であり、更に好ましくは $5 \times 10^{-11} \sim 1.5 \times 10^{-8}$ であり、最も好ましくは $8 \times 10^{-11} \sim 8.5 \times 10^{-9}$ である。該透水量は膜厚を $25 \mu\text{m}$ に換算した値であり、単位は $\text{m}^3/\text{m}^2/\text{秒}/\text{Pa}/25 \mu\text{m}$ である。透水量が $2 \times 10^{-11}$ 未満になると分離膜として実用的な透水量が得られ

ないために好ましくない。また、微多孔膜の強度の保持、又はウイルス等の除去の確実性を勘案すると  $3 \times 10^{-8}$  を超える透水量は現実性に乏しい。

本発明の微多孔膜の引張破断強度は、少なくとも1軸方向に  $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8 \text{ N/m}^2$  であることが好ましく、さらに好ましくは  $1.5 \times 10^6 \sim 8 \times 10^7 \text{ N/m}^2$ 、そして最も好ましくは  $2 \times 10^6 \sim 5 \times 10^7 \text{ N/m}^2$  である。引張破断強度が  $1 \times 10^6 \text{ N/m}^2$  未満であると、折り曲げ、摩擦、異物による損傷、又は濾過の際の加圧による破裂などのトラブルが微多孔膜に発生する傾向があり好ましくない。一方、引張破断強度が  $1 \times 10^8 \text{ N/m}^2$  を超える場合は特に支障はないが、そのような微多孔膜は実質的に製造し難い。

- 10 本発明の微多孔膜の引張破断伸度は、少なくとも1軸方向に  $10 \sim 2000\%$  であることが好ましく、さらに好ましくは  $20 \sim 1500\%$ 、そして最も好ましくは  $30 \sim 1000\%$  である。引張破断伸度が  $10\%$  未満であると、折り曲げ、摩擦、異物による損傷、又は濾過の際の加圧による破裂などのトラブルが微多孔膜に発生する傾向にあり好ましくない。一方、引張破断伸度が  $2000\%$  を超えても特に支障はないが、そのような微多孔膜は実質的に製造し難い。

本発明の微多孔膜は熱可塑性樹脂を含み、該熱可塑性樹脂の膜中に占める割合は、全樹脂量に対し  $50$  重量%以上であることが好ましく、より好ましくは  $70$  重量%以上、更に好ましくは  $80$  重量%以上である。熱可塑性樹脂の膜中に占める割合が、全樹脂量に対し  $50$  重量%未満の場合は、膜の力学強度が低くなる等

20 の問題が発生するために好ましくない。

本発明の微多孔膜を製造するのに使用される熱可塑性樹脂は、通常の圧縮、押出、射出、インフレーション、及びブロー成型に使用される結晶性を有する熱可塑性樹脂であり、ポリエチレン樹脂、ポリプロピレン樹脂、ポリ4-メチル1-ペンテン樹脂等のポリオレフィン樹脂、ポリエチレンテレフタレート樹脂、ポリブチレンテレフタレート樹脂、ポリエチレンテレナフタレート樹脂、ポリブチレンナフタレート樹脂、ポリシクロヘキシレンジメチレンテレフタレート樹脂等のポリエステル樹脂、ナイロン6、ナイロン66、ナイロン610、ナイロン612、ナイロン11、ナイロン12、ナイロン46等のポリアミド樹脂、ポリフッ化ビニリデン樹脂、エチレン/テトラフルオロエチレン樹脂、ポリクロロトリフ

ルオロエチレン樹脂等のフッ素系樹脂、ポレフェニレンエーテル樹脂、及びポリ  
アセタール樹脂等が使用できる。

また、蒸気滅菌を施すために必要な耐熱性を考慮すると、本発明の微多孔膜を  
構成する熱可塑性樹脂の少なくとも1種は、結晶融点が好ましくは140～30  
5 0℃、より好ましくは145～250℃、特に好ましくは150～200℃の熱  
可塑性樹脂である。なお、膜そのものが耐熱性を発現するためには、結晶融点が  
140℃未満の樹脂と混合する場合においても、結晶融点が140～300℃の  
熱可塑性樹脂の含量は、全樹脂に対して50重量%以上であることが好ましく、  
より好ましくは70重量%以上、更に好ましくは80重量%以上である。

- 10 140～300℃の結晶融点を持つ熱可塑性樹脂を少なくとも1種含有すると、  
医用分離膜用途において好ましく採用されている蒸気滅菌工程や、その他の産業  
用途において重要な要求性能となっている高温濾過工程における熱に対する微多  
孔膜の耐久性を付与することができる。一方、結晶融点が300℃を超える熱可  
塑性樹脂を使用すると、本発明の製造方法における樹脂と可塑剤を加熱して均一  
15 溶解させる操作が困難となり、成型加工性が劣ってしまう。

- 上記の熱可塑性樹脂の中で、ポリフッ化ビニリデン樹脂は、耐熱性と成型加工  
性のバランスが良く、特に好ましい。ここで言うポリフッ化ビニリデン樹脂とは、  
基本骨格にフッ化ビニリデン単位を含むフッ素系樹脂を指すものであり、一般に  
はPVDFの略称で呼ばれる樹脂である。このようなポリフッ化ビニリデン樹脂  
20 としては、フッ化ビニリデン(VDF)のホモ重合体や、ヘキサフルオロプロピ  
レン(HFP)、ペンタフルオロプロピレン(PFP)、テトラフルオロエチレ  
ン(TFE)、クロロトリフルオロエチレン(CTFE)、及びパーフルオロメ  
チルビニルエーテル(PFMVE)のモノマー群から選んだ1種又は2種のモノ  
マーとフッ化ビニリデン(VDF)との共重合体を使用することができる。また、  
25 上記ホモ重合体及び上記共重合体を混合して使用することもできる。本発明にお  
いては、ホモ重合体を30～100重量%含むポリフッ化ビニリデン樹脂を使用  
すると微多孔膜の結晶性が向上し高強度となるために好ましく、ホモ重合体のみ  
を使用すると更に好ましい。

本発明の微多孔膜は、親水性であっても疎水性であってもよいが、蛋白質等の

生理活性物質を含む溶液を濾過する場合には、膜の表面及び細孔表面が親水性であることが好ましい。通常、親水性の度合いは、接触角によって評価することができる。25℃における前進接触角及び後退接触角の平均値が60度以下であることが好ましく、45度以下であることがより好ましく、更に好ましくは30度以下である。また、簡便な評価法としては、微多孔膜を水と接触させた際に、膜の細孔内部に水が自発的に浸透すれば十分な親水性を持つと判断してよい。

本発明において使用する熱可塑性樹脂の平均分子量は、5万～500万であることが好ましく、より好ましくは10万～200万、更に好ましくは15万～100万である。該平均分子量はゲルパーミアエーションクロマトグラフィー（GPC）測定により得られる重量平均分子量を指すものであるが、一般に平均分子量が100万を超えるような樹脂については、正確なGPC測定が困難であるので、その代用として粘度法による粘度平均分子量をあてることができる。平均分子量が5万より小さいと、熔融成型の際のメルトテンションが小さくなり成形性が悪くなったり、膜の力学強度が低くなったりするので好ましくない。平均分子量が500万を超えると、均一な熔融混練が難しくなるために好ましくない。

本発明の微多孔膜の代表的な製造方法を以下に説明する。

本発明の微多孔膜の代表的な製造方法は、下記（a）～（c）の工程を含む。

- （a）熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物を該熱可塑性樹脂の結晶融点以上に加熱して均一溶解した後、該組成物を吐出口から吐出し、膜を形成する工程；
- 20 （b）下記に定義するドラフト比が1以上12以下となるような引取速度で該膜を引取りながら、該熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を有する不揮発性液体を、該温度が100℃以上に加熱された状態で、膜の一方の表面に接触させ、他方の膜表面は冷却することによって粗大構造層と緻密構造層を形成させる工程：  
ドラフト比＝（膜の引取速度）／（組成物の吐出口における吐出口）；
- 25 （c）該可塑剤及び該不揮発性液体の実質的な部分を除去する工程。

本発明において使用する熱可塑性樹脂のポリマー濃度は、熱可塑性樹脂及び可塑剤を含む組成物中20～90重量%が好ましく、より好ましくは30～80重量%、そして最も好ましくは35～70重量%である。ポリマー濃度が20重量%未満になると、製膜性が低下する、十分な力学強度が得られない等の不都合が

発生する。また、ウイルス除去用の膜としては、得られる微多孔膜の孔径が大きくなりウイルス除去性能が不十分となる。ポリマー濃度が90重量%を超えると、得られる微多孔膜の孔径が小さくなりすぎるとともに、空孔率が小さくなるため、濾過速度が低下し、実用に耐えない。

- 5 本発明において使用する可塑剤としては、微多孔膜を製造する組成で熱可塑性樹脂と混合した際に樹脂の結晶融点以上において均一溶液を形成し得る不揮発性溶媒を用いる。ここで言う不揮発性溶媒とは、大気圧下において250℃以上の沸点を有するものである。可塑剤の形態は、概ね常温20℃において、液体であっても固体であっても差し支えない。また、熱可塑性樹脂との均一溶液を冷却し
- 10 た際に、常温以上の温度において熱誘起型固液相分離点を持つような、いわゆる固液相分離系の可塑剤を用いることが、ウイルス除去に用いられるような小孔径かつ均質な緻密構造層を有する膜を製造する上で好ましい。可塑剤の中には、熱可塑性樹脂との均一溶液を冷却した際に、常温以上の温度において熱誘起型液液相分離点を有するものもあるが、一般に、液液相分離系の可塑剤を用いた場合は、
- 15 得られた微多孔膜は大孔径化する傾向がある。ここで用いられる可塑剤は単品又は複数の物質の混合物であってもよい。

- 熱誘起型固液相分離点を測定する方法は、熱可塑性樹脂と可塑剤を含む所定濃度の組成物を予め溶融混練したものを試料として用い、熱分析(DSC)により該樹脂の発熱ピーク温度を測定することにより求めることができる。また、該樹
- 20 脂の結晶化点を測定する方法は、予め該樹脂を溶融混練したものを試料として用い、同様に熱分析により求めることができる。

- ウイルス除去に用いられるような小孔径かつ均質な緻密構造層を有する膜を製造する際に好ましい可塑剤としては、国際公開WO01/28667号に開示されている可塑剤が挙げられる。即ち、下記の式で定義する組成物の相分離点降下
- 25 定数 $\alpha$ が0~40℃である可塑剤であり、好ましくは1~35℃の可塑剤、更に好ましくは5~30℃の可塑剤である。相分離点降下定数が40℃を超えると、孔径の均質性や強度が低下してしまうために好ましくない。

$$\alpha = 100 \times (T_c^0 - T_c) \div (100 - C)$$

(式中、 $\alpha$ は相分離点降下定数(℃)、 $T_c^0$ は熱可塑性樹脂の結晶化温度



( $^{\circ}\text{C}$ )、 $T_c$ は組成物の熱誘起固液相分離点 ( $^{\circ}\text{C}$ )、 $C$ は組成物中の熱可塑性樹脂の濃度 (重量%) を表す。)

例えば熱可塑性樹脂としてポリフッ化ビニリデン樹脂を選択した場合には、フタル酸ジシクロヘキシル (DCHP)、リン酸トリフェニル (TPP)、リン酸  
5 ジフェニルクレジル (CDP)、リン酸トリクレジル (TCP) 等が特に好ましい。

本発明において、熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物を均一溶解させる第一の方法は、該樹脂を押出機等の連続式樹脂混練装置に投入し、樹脂を加熱溶解させながら任意の比率で可塑剤を導入してスクリュウ混練することにより、均一溶液  
10 を得る方法である。投入する樹脂の形態は、粉末状、顆粒状、ペレット状の何れでもよい。また、このような方法によって均一溶解させる場合は、可塑剤の形態は常温液体であることが好ましい。押出機としては、単軸スクリュウ式押出機、二軸異方向スクリュウ式押出機、二軸同方向スクリュウ式押出機等が使用できる。

熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物を均一溶解させる第二の方法は、ヘンシェルミキサー等の攪拌装置を用いて、樹脂と可塑剤を予め混合して分散させ、得られた組成物を押出機等の連続式樹脂混練装置に投入して溶解混練することにより、均一溶液を得る方法である。投入する組成物の形態については、可塑剤が常温液体である場合はスラリー状とし、可塑剤が常温固体である場合は粉末状や顆粒状等とすればよい。

20 熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物を均一溶解させる第三の方法は、ブラベンダーやミル等の簡易型樹脂混練装置を用いる方法や、その他のバッチ式混練容器内で溶解混練する方法である。この方法によれば、バッチ式の工程となるため生産性は良好とは言えないが、簡易でかつ柔軟性が高いという利点がある。

本発明において、熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物を熱可塑性樹脂の結晶融  
25 点以上の温度に加熱均一溶解させた後、Tダイやサーキュラーダイ、環状紡口の吐出口から平膜状、中空糸状の形状に押出す (a) の工程の後に、冷却固化させて成型を行う (b) の工程に移るが、この工程において、緻密構造層を形成すると共に膜表面に隣接して粗大構造層を形成する。

本発明においては、均一に加熱溶解した熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物を

吐出口から吐出させ、下記に定義するドラフト比が1以上1.2以下となるような引取速度で該膜を引取りながら、該熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を有する不揮発性液体を、該温度が100℃以上に加熱された状態で、膜の一方の表面に接触させ、他方の膜表面は冷却することによって粗大構造層と緻密構造層を形

5 成させる。

ドラフト比 = (膜の引取速度) / (組成物の吐出口における吐出速度)。

上記ドラフト比は好ましくは1.5以上9以下、より好ましくは1.5以上7以下である。ドラフト比が1未満では膜にテンションがかからないために成型性が低下し、1.2を超える場合は、膜が引伸ばされるために、十分な厚みの粗大構造層を形成させることが難しい。ここで言う組成物の吐出口における吐出速度は

10 次式で与えられる。  
組成物の吐出口における吐出速度 = (単位時間当りに吐出されるの組成物の体積) / (吐出口の面積)

吐出速度の好ましい範囲は1~60 m/分であり、より好ましくは3~40 m/分である。吐出速度が1 m/分未満の場合は、生産性が低下することに加えて、吐出量の変動が大きくなる等の問題が発生する。反対に、吐出速度が60 m/分を超える場合は、吐出量が多いために吐出口で乱流が発生し、吐出状態が不安定になる場合がある。

引取速度は吐出速度に合わせて設定することができるが、好ましくは1~200 m/分であり、より好ましくは3~150 m/分である。引取速度が1 m/分未満の場合は、生産性、成型性が低下し、引取速度が200 m/分を超える場合は、冷却時間が短くなる、膜にかかるテンションが大きくなることによって膜の断裂が起き易くなる。

粗大構造層を形成させる好ましい方法は、熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物を押し出し口から平膜状又は中空糸状の膜に押出して形成された未硬化の膜の少なくとも一方の表面を、熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を持つ不揮発性液体に接触させる方法である。この場合、接触液体の膜内部への拡散と熱可塑性樹脂の部分的な溶解によって粗大構造層が形成される。ここで言う熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を持つ液体とは、50重量%の濃度で熱可塑性樹脂と混合し

た際に100℃以上の温度で初めて均一溶液を形成し得る液体であって、100℃以上250℃以下の温度で均一溶液を形成し得る液体が好ましく、120℃以上200℃以下の温度で均一溶液を形成し得る液体が更に好ましい。100℃未満の温度で均一溶解する液体を接触液体として使用した場合は、熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物溶液の冷却固化を妨げるために成型性が低下したり、粗大構造層が必要以上に厚くなったり、あるいは孔径が大きくなり過ぎる等の不都合が発生する可能性がある。250℃未満の温度で均一溶液を形成できない液体の場合は、熱可塑性樹脂に対する溶解性が低いために十分な厚みの粗大構造層を形成させることが難しい。また、ここで言う不揮発性の液体とは、1気圧における沸点が250℃を超える液体である。

例えば、熱可塑性樹脂としてポリフッ化ビニリデン樹脂を選択した場合には、エステル鎖の炭素鎖長が7以下のフタル酸エステル類、アジピン酸エステル類、セバシン酸エステル類、エステル鎖の炭素鎖長が8以下のリン酸エステル類、クエン酸エステル類等が好適に使用でき、特にフタル酸ジヘプチル、フタル酸ジブチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジメチル、アジピン酸ジブチル、セバシン酸ジブチル、リン酸トリ(2-エチルヘキシル)、リン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリブチル等が好ましい。但し、例外的にエステル鎖にフェニル基、クレジル基、シクロヘキシル基等の環状構造を有する可塑剤、即ちフタル酸ジシクロヘキシル(DCHP)、リン酸トリフェニル(TPP)、リン酸ジフェニルクレジル(CDP)、リン酸トリクレジル(TCP)等は粗大構造層を形成させる能力が小さく好ましくない。

また、粗大構造層を導入するために使用される接触液体の温度は100℃以上、好ましくは120℃以上、熱可塑性樹脂と可塑剤の均一溶液の温度以下、更に好ましくは130℃以上、[熱可塑性樹脂と可塑剤の均一溶液の温度-10℃]以下である。該接触液体の温度が100℃未満である場合は、熱可塑性樹脂に対する溶解性が低いために十分な厚みの粗大構造層を形成することが難しくなる傾向にある。[熱可塑性樹脂と可塑剤の均一溶液の温度]を超える場合には、成型性が低下する。

微多孔膜の片面のみに粗大構造層を導入する場合、緻密構造層側に相当する他

方の表面の冷却方法は従来の方法に従うことができる。即ち、熱伝導体に接触させて冷却することにより行う。熱伝導体としては、金属、水、空気、又は可塑剤自身を使用できる。具体的には、熱可塑性樹脂と可塑剤を含む均一溶液をTダイ等を介してシート状に押し出し、金属製のロールに接触冷却させ、かつロールと

5 接触しない側の膜面を熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を持つ不揮発性の液体に接触させることによって粗大構造層を導入する方法が可能である。また、樹脂と可塑剤の均一溶液をサーキュラーダイや環状紡口等を介して円筒状ないし中空糸状に押し出し、該円筒ないし中空糸の内側に熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を持つ不揮発性の液体を通すことによって内表面側に粗大構造層を形成させ、外側を水などの冷却媒体に接触させて冷却する方法も可能である。

10

微多孔膜の両面に粗大構造層を導入する場合は、熱可塑性樹脂と可塑剤を含む均一溶液をTダイやサーキュラーダイ環状紡口等を介して所定の形状に押し出し、溶液の両面に熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を持つ不揮発性の液体を接触させて粗大構造層を形成させた後冷却固化させる。この際の冷却方法は従来の方

15 法に従うことができる。熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を持つ不揮発性の液体を接触させてから冷却を開始するまでの時間が長くなると、成型性が低下する、膜の強度が低下する等の不都合が発生するため、接触液体を接触させてから冷却を開始するまでの時間は30秒以下が好ましく、より好ましくは20秒以下、特に好ましくは10秒以下である。

20 本発明の微多孔膜の製造方法において、小孔径で均質な緻密構造層を形成させるには、冷却固化させる際の冷却速度を十分に速くすることが好ましい。冷却速度は50℃/分以上が好ましく、より好ましくは100~1×10<sup>5</sup>℃/分、さらに好ましくは200~2×10<sup>4</sup>℃/分である。具体的な方法としては金属製の冷却ロールや水に接触させる方法が好適に用いられるが、特に、水に接触させる方法が、水の蒸発によって急速な冷却を達成することができ好ましい。

25

本発明においては、可塑剤を除去するために抽出溶剤を使用する。抽出溶剤は熱可塑性樹脂に対して貧溶媒であり、かつ可塑剤に対して良溶媒であり、沸点が微多孔膜の融点より低いことが好ましい。このような抽出溶剤としては、例えば、ヘキサンやシクロヘキサン等の炭化水素類、塩化メチレンや1, 1, 1-トリク

ロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、エタノールやイソプロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテルやテトラヒドロフラン等のエーテル類、アセトンや2-ブタノン等のケトン類、又は水が挙げられる。

本発明において、可塑剤を除去する第一の方法は、抽出溶剤が入った容器中に  
5 所定の大きさに切り取った微多孔膜を浸漬し十分に洗浄した後に、付着した溶剤を風乾させるか、又は熱風によって乾燥させることにより行う。この際、浸漬の操作や洗浄の操作を多数回繰り返して行うと微多孔膜中に残留する可塑剤が減少するので好ましい。また、浸漬、洗浄、乾燥の一連の操作中に微多孔膜の収縮を抑えるために、微多孔膜の端部を拘束することが好ましい。

10 可塑剤を除去する第二の方法は、抽出溶剤で満たされた槽の中に連続的に微多孔膜を送り込み、可塑剤を除去するのに十分な時間をかけて槽中に浸漬し、しかる後に付着した溶剤を乾燥させることにより行う。この際、槽内部を多段分割することにより濃度差がついた各槽に順次微多孔膜を送り込む多段法や、微多孔膜の走行方向に対し逆方向から抽出溶剤を供給して濃度勾配をつけるための向流法  
15 のような公知の手段を適用すると、抽出効率が高められ好ましい。第一及び第二の方法においては、何れも可塑剤を微多孔膜から実質的に除去することが重要である。実質的に除去するとは、分離膜としての性能を損なわない程度に微多孔膜中の可塑剤を除去することを指し、微多孔膜中に残存する可塑剤の量は1重量%以下となることが好ましく、さらに好ましくは100重量ppm以下である。微  
20 多孔膜中に残存する可塑剤の量は、ガスクロマトグラフィや液体クロマトグラフィ等で定量することができる。また、抽出溶剤を、該溶剤の沸点未満、好ましくは沸点-5℃以下の範囲内で加温すると、可塑剤と溶剤との拡散を促進することができるので抽出効率を高めることができ好ましい。

本発明においては、可塑剤を除去する工程の前若しくは後、又は前後において、  
25 微多孔膜に加熱処理を施すと、可塑剤を除去した際の微多孔膜の収縮の低減、微多孔膜の強度の向上、及び耐熱性の向上といった効果が得られる。加熱処理の方法としては、熱風中に微多孔膜を配して行う方法、熱媒中に微多孔膜を浸漬して行う方法、または加熱温調した金属製のロール等に微多孔膜を接触させて行う方法がある。加熱処理において、寸法を固定した状態で行うと、特に微細な孔の閉

塞を防ぐことができるために好ましい。

加熱処理の温度は、目的や熱可塑性樹脂の融点によって変化するが、ウイルス除去用途に使用するフッ化ビニリデン膜の場合は、121～170℃が好ましく、125～165℃であることがより好ましい。121℃は一般的な高圧蒸気滅菌  
5 で用いられる温度であり、この温度以上で加熱処理を行えば高圧蒸気滅菌の際の収縮や変形を防ぐことができる。170℃を超えると、フッ化ビニリデンの融点に近いために、加熱処理中に膜が破断する、細孔が潰れる等の不都合が発生する可能性がある。

本発明の微多孔膜をウイルス除去用途に使用する場合には、蛋白質の吸着によ  
10 る閉塞を防ぐために、膜に親水性を付与することが必要となる。親水化処理の方法としては、例えば、界面活性剤を含む溶液に微多孔膜を浸漬した後、乾燥して微多孔膜中に界面活性剤を残留させる方法、電子線やガンマ線等の放射線を照射する、あるいは過酸化物を用いることによって、微多孔膜の細孔表面に親水性の  
15 アクリル系モノマーやメタクリル系モノマー等をグラフトする方法、製膜時に親水性高分子を予め混合する方法、親水性高分子を含む溶液に微多孔膜を浸漬した後、乾燥して微多孔膜の細孔表面に親水性高分子の被膜を作る方法等が挙げられるが、親水化の永続性や親水性添加物の漏洩の可能性を考慮するとグラフト法が最も好ましい。特に、特開昭62-179540号公報、特開昭62-2587  
1 1号公報、及び米国特許第4,885,086号明細書に開示された放射線グ  
20 ラフト重合法による親水化処理は、膜内全領域の細孔内表面に均一な親水化層を形成し得る点で好ましい。

ここで言う放射線グラフト重合法による親水化処理は、電子線や $\gamma$ 線等の電離放射線を照射することによって微多孔膜を構成する樹脂中にラジカルを発生させる工程と微多孔膜を親水性のモノマーに接触させる工程とからなり、ラジカルを  
25 発生させた後、親水性のモノマーを接触させる、又はその逆の方法も可能であるが、親水性のモノマーが遊離のオリゴマーを形成しにくい点から、ラジカルを発生させた後、親水性のモノマーを接触させる方法が好ましい。

微多孔膜と親水性のモノマーを接触させる際に、親水性のモノマーは気体、液体又は溶液のいずれの状態でもよいが、均一な親水化層を形成させるためには、

液体又は溶液であることが好ましく、溶液であることが特に好ましい。

- 親水性のモノマーとしては、スルホン基、カルボキシル機、アミド基、中性水酸基等を含むアクリル系、メタクリル系のモノマーが好適に使用できるが、蛋白質を含む溶液を濾過する場合には中性水酸基を含むモノマーが特に好ましい。また、親水性のモノマーをグラフトする際に、親水化層の膨潤を抑えるために2個以上のビニル基を有するモノマーを架橋剤として加えることが好ましい。

本発明においては、本発明の微多孔膜に悪影響を及ぼさない範囲内で、更に付加的処理を施してもよい。付加的処理としては、例えば、電離性放射線等による架橋処理、化学的表面修飾による官能基導入などが挙げられる。

- 10 本発明において使用する組成物には、さらに目的に応じて、酸化防止剤、結晶核剤、帯電防止剤、難燃剤、滑剤、紫外線吸収剤等の添加剤を混合しても差し支えない。

- 本発明の耐熱性を有する微多孔膜は、ウイルスや細菌等の除去、濃縮、又は培地等に利用できる医用分離膜、薬液や処理水等から微粒子を除去する産業プロセス用フィルター、油水分離や液ガス分離用の分離膜、上下水の浄化を目的とする分離膜、リチウムイオン電池等のセパレーター、及びポリマー電池用の固体電解質支持体等の広範囲な用途に利用できるものである。

- 以下、実施例により本発明を詳細に説明する。実施例において示される試験方法は次の通りである。

- 20 (1) 中空糸の外径・内径・膜厚

中空糸形状の微多孔膜の外径・内径は、該膜の垂直断面を实体顕微鏡で撮影することにより求めた。膜厚は中空糸の外直径と内直径との差の1/2として計算した。

- (2) 空孔率

- 25 微多孔膜の体積と重量を測定し、得られた結果から次式を用いて空孔率を計算した。

$$\text{空孔率 (\%)} = (1 - \text{重量} \div (\text{樹脂の密度} \times \text{体積})) \times 100$$

- (3) 透水量

定圧デッドエンド濾過による温度25℃の純水の透過量を測定し、膜面積、濾

過圧力 (0.1 MPa)、濾過時間及び膜厚から、次式の通りに計算して透水量とした。

透水量 ( $\text{m}^3/\text{m}^2/\text{秒}/\text{Pa}/25\ \mu\text{m}$ ) = 透過量 ÷ (膜面積 × 差圧 × 濾過時間 × (25  $\mu\text{m}$ /膜厚))

#### 5 (4) 最大孔径

ASTM F316-86に準拠したバブルポイント法から求められるバブルポイント (Pa) を最大孔径 (nm) として換算した。膜を浸漬する試験液として表面張力が12 mN/mの炭化フッ素液体 (住友スリーエム社製 パーフルオロカーボンクーラントFX-3250 商品名) を用いた。

#### 10 (5) 引張破断強度・引張破断伸度

(株) 島津製作所製オートグラフAG-A型を用いて、試験片の長さ100 mm、チャック間距離 (標線距離) 50 mm、引張速度200 mm/分、測定温度23 ± 2°Cの試験条件で引張試験を行った。破断荷重、破断伸び及び膜断面積より次式の通りに、破断強度及び破断伸度を求めた。

15 引張破断強度 ( $\text{N}/\text{m}^2$ ) = 破断荷重 ÷ 膜断面積

引張破断伸度 (%) = 破断伸び ÷ チャック間距離 × 100

#### (6) 微多孔膜の構造観察

適当な大きさに切り取った微多孔膜を導電性両面テープにより試料台に固定し、金コーティングを施して検鏡用試料とした。高分解能走査型電子顕微鏡装置 (H  
20 RSEM) を用い、加速電圧5.0 kV、及び所定倍率で微多孔膜の表面及び断面の構造観察を行った。

#### (7) 開孔率・平均開孔率

開孔率は、上述のように、微多孔膜の膜表面に垂直な方向の断面構造の観察結果を厚み方向に厚み1  $\mu\text{m}$ 毎に分割し、画像処理解析によって各分割領域におい  
25 て空隙が占める面積分率として求めた。このときの電子顕微鏡撮影は倍率15000倍で行った。平均開孔率はある一定の膜厚領域についての開孔率の平均値である。

#### (8) 粗大構造層の厚み、緻密構造層の膜厚全体に占める割合

上記の開孔率の測定において、各分割領域が本文に定義する緻密構造層及び粗



大構造層の定義に合致するかを判定した。即ち、粗大構造層は、膜表面に隣接して存在し、厚み方向に測定した開孔率が膜厚全体における開孔率の平均値より2%以上大きい連続した領域であり、緻密構造層は、粗大構造部分以外の領域において、厚み方向に測定した開孔率が粗大構造層を除いた領域の開孔率の平均値に対して±2%未満の範囲内にある領域である。緻密構造部分の膜厚全体に占める割合は、合致する分割領域の厚みの和を全体の膜厚で割った値である。

#### (9) 粗大構造層側表面の平均孔径

粗大構造層側表面の構造観察結果から、画像処理解析によって、表面に存在する孔の数と面積を計測し、孔を真円と仮定して孔1個当りの平均面積から円相当径を求めた。この円相当径を粗大構造層側表面の平均孔径とした。このときの電子顕微鏡撮影は倍率6000倍で行った。

#### (10) 冷却速度

冷却固化の際に水のような冷媒浴中で固化させる場合の冷却速度は、赤外線温度計を用い、次のようにして求めた。無色透明な熔融状態の組成物を冷風を当てて冷却し、組成物が結晶化を伴って固化して白色に変化する温度を赤外線温度計を用いて測定し、固化温度を決定した。次に、該組成物を冷媒浴中に引き込んで冷却固化させる際に、冷媒浴に接触する直前の組成物の温度を赤外線温度計を用いて測定し、初期温度とした。さらに、該組成物を冷媒浴に接触させた瞬間から、該組成物が冷却固化して白色に変化するまでの固化時間を計測して、次式の通りに冷却速度を算出した。

$$\text{冷却速度 (}^{\circ}\text{C/分)} = 60 \times (\text{初期温度} - \text{固化温度}) \div \text{固化時間 (秒)}$$

#### (11) 3%ウシ免疫グロブリン溶液の濾過試験

ウシ免疫グロブリンは、Life Technology社のウシ免疫グロブリン溶液を、日本薬局方の生理食塩液（大塚製薬（株）製）で希釈して3重量%とし、さらに旭化成（株）製のPLANOVA35Nで前濾過して夾雑物を除いたものを濾過原液として用いた。該濾過原液中のウシ免疫グロブリンの分子量分布を液体クロマトグラフィーを用いて測定した結果、2量体以上の多量体の占める割合は20%であった。該濾過原液を濾過圧力0.3MPa、濾過温度25℃の条件で定圧デッドエンド濾過を行い、濾過時間3時間の積算透過量と濾過開始

から5分後、30分後及び60分後の透過速度を測定した。

#### 実施例 1

ポリフッ化ビニリデン樹脂 (SOLVAY社製、SOFEF1012、結晶融点173℃) 44重量%、フタル酸ジシクロヘキシル (大阪有機化学工業 (株) 製 工業品) 56重量%からなる組成物をヘンシェルミキサーを用いて70℃で攪拌混合した後、冷却して粉体状としたものをホッパーから投入し、二軸押出機 (東洋精機 (株) 製 ラボプラストミル MODEL 50C 150) を用いて210℃で熔融混合し均一溶解した。続いて、中空内部に温度が130℃のフタル酸ジヘプチル (三建化工 (株) 製) を7ml/分の速度で流しつつ、内直径10.8mm、外直径1.2mmの環状オリフィスからなる紡口から吐出速度12m/分で中空糸状に押し出し、40℃に温調された水浴中で冷却固化させて、60m/分の速度でカセに巻き取った (ドラフト比5倍)。その後、99%メタノール変性エタノール (今津薬品工業 (株) 製 工業品) でフタル酸ジシクロヘキシル及びフタル酸ジペプチルを抽出除去し、付着したエタノールを水で置換した後、水中に浸漬した状態で高圧蒸気滅菌装置 (平山製作所 (株) 製 HV-85) を用いて125℃の熱処理を1時間施した。熱処理時、収縮を防ぐために膜を定長状態に固定した。その後、オープン中で110℃の温度で乾燥することにより中空糸状の微多孔膜を得た。得られた微多孔膜の最大孔径は40nmであり、膜の断面構造を走査型電子顕微鏡を用いて観察した結果、内表面側に隣接して形成された粗大構造層の厚みは12μmであり、膜厚全体に占める緻密構造層の割合は82%であった。断面の全体像、内表面付近の拡大写真、中空糸状膜の粗大構造層側内表面写真をそれぞれ図1、図2及び図3に示す。この微多孔膜の内表面側から厚み方向に1μm毎に分割して求めた開孔率を表1に、該微多孔膜の物性を表2に示す。

#### 25 実施例 2

ポリフッ化ビニリデン樹脂とフタル酸ジシクロヘキシルを熔融混合し、均一に溶解した溶液を、紡口から吐出速度9.5m/分で中空糸状に押し出した (ドラフト比6.3倍) 以外は実施例1に従って中空糸状の微多孔膜を得た。得られた微多孔膜の最大孔径は40nmであり、膜の断面構造を走査型電子顕微鏡を用い

て観察した結果、内表面側に隣接して形成された粗大構造層の厚みは9  $\mu\text{m}$ であり、膜厚全体に占める緻密構造層の割合は82%であった。この微多孔膜の物性を表2に示す。

#### 実施例3

- 5 ポリフッ化ビニリデン樹脂とフタル酸ジシクロヘキシルを溶融混合し均一溶解した溶液を、紡口から吐出速度5.5 m/分で中空糸状に押し出した（ドラフト比10.9倍）以外は実施例1に従って中空糸状の微多孔膜を得た。得られた微多孔膜の最大孔径は39 nmであり、膜の断面構造を走査型電子顕微鏡を用いて観察した結果、内表面側に隣接して形成された粗大構造層の厚みは7  $\mu\text{m}$ であり、
- 10 膜厚全体に占める緻密構造層の割合は84%であった。この微多孔膜の物性を表2に示す。

#### 比較例1

- 中空内部にリン酸ジフェニルクレジル（大八化学（株）製 工業品）を7 ml/分で流したこと以外は実施例3に従って中空糸状の微多孔膜を得た。得られた
- 15 微多孔膜の最大孔径は38 nmであり、膜の断面構造を観察した結果、内表面側に隣接して形成された粗大構造層の厚みは3  $\mu\text{m}$ であり、膜厚全体に占める緻密構造層の割合は90%であった。この微多孔膜の物性を表2に示す。

#### 比較例2

- 中空内部にフタル酸ジ（2-エチルヘキシル）（大八化学（株）製 工業品）
- 20 を7 ml/分で流したこと以外は実施例3に従って中空糸状の微多孔膜を得た。得られた微多孔膜の最大孔径は39 nmであり、膜の断面構造を観察した結果、粗大構造層の厚みは1  $\mu\text{m}$ 未満であり、膜厚全体に占める緻密構造層の割合はほぼ100%であった。

#### 実施例4

- 25 ポリフッ化ビニリデン樹脂（SOLVAY社製、SOFEF1012、結晶融点173°C）44重量%、フタル酸ジシクロヘキシル（大阪有機化学工業（株）製 工業品）56重量%からなる組成物をヘンシェルミキサーを用いて70°Cで攪拌混合した後、冷却して粉体状としたものをホッパーから投入し、二軸押出機（東洋精機（株）製 ラボプラストミル MODEL 50C 150）を用い

て220℃で熔融混合し、均一に溶解した。続いて、中空内部に温度が120℃のフタル酸ジヘプチル（三建化工（株）製）を7ml/分の速度で流しつつ、内直径0.8mm、外直径1.2mmの環状オリフィスからなる紡口から吐出速度5.5m/分で中空糸状に押し出し、40℃に温調された水浴中で冷却固化させて、60m/分の速度でカセに巻き取った（ドラフト比10.9倍）。冷却固化の際の冷却速度は約5000℃/分であった。その後、n-ヘキサン（キシダ化学（株）製 特級）でフタル酸ジシクロヘキシル及びフタル酸ジペプチルを抽出除去し、付着したヘキサンを乾燥除去した後、オーブン中130℃の熱処理を1時間施すことによって中空糸状の微多孔膜を得た。熱処理時、収縮を防ぐために膜を定長状態に固定した。得られた微多孔膜の最大孔径は38nmであり、膜の断面構造を走査型電子顕微鏡を用いて観察した結果、内表面側に隣接して形成された粗大構造層の厚みは7μmであり、膜厚全体に占める緻密構造層の割合は75%であった。この微多孔膜の物性を表3に示す。

#### 実施例5

15 中空内部にフタル酸ジブチルを7ml/分で流したこと以外は実施例4に従って中空糸状の微多孔膜を得た。得られた微多孔膜の最大孔径は39nmであり、膜の断面構造を走査型電子顕微鏡を用いて観察した結果、内表面側に隣接して形成された粗大構造層の厚みは12μmであり、膜厚全体に占める緻密構造層の割合は60%であった。この微多孔膜の物性を表3に示す。

#### 20 比較例3

中空内部に空気を7ml/分で流したこと以外は実施例4に従って中空糸状の微多孔膜を得た。得られた微多孔膜の最大孔径は37nmであったが、膜の断面構造を観察した結果、膜厚方向に構造が均質であり、粗大構造層は存在せず、膜厚全体に占める緻密構造層の割合は100%であった。さらにこの微多孔膜は内表面に開孔性が低いスキン層が形成されていた。この微多孔膜の物性を表3に示す。

#### 実施例6

可塑剤をリン酸トルフェニルにしたことと、中空内部にリン酸トリ（2-エチルヘキシル）を7ml/分で流したこと以外は実施例4に従って中空糸状の微多

孔膜を得た。得られた微多孔膜の最大孔径は40 nmであり、膜の断面構造を走査型電子顕微鏡を用いて観察した結果、内表面側に隣接して形成された粗大構造層の厚みは9 μmであり、膜厚全体に占める緻密構造層の割合は69%であった。この微多孔膜の物性を表3に示す。

#### 5 実施例7

実施例1で得られた微多孔膜に対し、グラフト法による親水化処理を行った。反応液は、ヒドロキシプロピルアクリレート及びポリエチレングリコールジメタクリレートを、それぞれ1.1 vol%及び0.6重量%となるように、3-ブタノールの25 vol%水溶液に溶解させ、40°Cに保持した状態で、窒素バブルリングを20分間行ったものを用いた。まず、窒素雰囲気下において、該微多孔膜に対してCo60のγ線を100 kGy照射した。照射後の膜は、13.4 Pa以下の減圧下に15分間静置した後、上記反応液と該膜を40°Cで接触させ、2時間静置した。その後、膜をエタノールで洗浄し、60°C真空乾燥を4時間行い、親水化微多孔膜を得た。得られた膜の重量増加率を測定したところ、14%であった。得られた膜は水に接触させたときに自発的に細孔内に水が浸透することを確認した。この膜について3%ウシ免疫グロブリン溶液の濾過試験を行った結果、表4に示すとおり濾過速度の低下が小さく、膜の閉塞が少ないことがわかった。

#### 実施例8

20 実施例2で得られた膜に対し、実施例7と同様の方法で親水化微多孔膜を得た。得られた膜の重量増加率を測定したところ、13%であった。得られた膜は水に接触させたときに自発的に細孔内に水が浸透することを確認した。この膜について3%ウシ免疫グロブリン溶液の濾過試験を行った結果、表4に示すとおり濾過速度の低下が小さく、膜の閉塞が少ないことがわかった。

#### 25 実施例9

実施例3で得られた膜に対し、実施例7と同様の方法で親水化微多孔膜を得た。得られた膜の重量増加率を測定したところ、12%であった。得られた膜は水に接触させたときに自発的に細孔内に水が浸透することを確認した。この膜について3%ウシ免疫グロブリン溶液の濾過試験を行った結果、表4に示すとおり濾過

速度の低下が小さく、膜の閉塞が少ないことがわかった。

#### 比較例 5

- 比較例 1 で得られた膜に対し、実施例 7 と同様の方法で親水化微多孔膜を得た。得られた膜の重量増加率を測定したところ、10%であった。得られた膜は水に
- 5 接触させたときに自発的に細孔内に水が浸透することを確認した。この膜について3%ウシ免疫グロブリン溶液の濾過試験を行った結果、表4に示すとおり濾過速度の経時的な低下が激しいことがわかる。これはウシ免疫グロブリンの多量体が微多孔膜内表面側の孔を閉塞させたためと考えられる。

表 1

膜厚方向の領域部位	開孔率 (%)	各層の帰属
1	69.5	粗大構造層
2	68.4	粗大構造層
3	67.9	粗大構造層
4	67.5	粗大構造層
5	66.9	粗大構造層
6	66.9	粗大構造層
7	66.5	粗大構造層
8	66.2	粗大構造層
9	65.5	粗大構造層
10	64.3	粗大構造層
11	62.6	粗大構造層
12	60.4	粗大構造層
13	59.4	中間領域
14	56.6	緻密構造層
15	56.3	緻密構造層
16	56.5	緻密構造層
17	56.2	緻密構造層
18	56.3	緻密構造層
33	56.8	緻密構造層
34	56.0	緻密構造層
35	56.5	緻密構造層
36	57.6	緻密構造層
37	55.4	緻密構造層
38	54.2	緻密構造層
69	55.9	緻密構造層
70	56.9	緻密構造層
71	57.0	緻密構造層
72	57.0	緻密構造層
73	56.7	緻密構造層
膜厚全体の平均値	57.6	
粗大構造部分を除いた平均値	55.7	

表 2

項目	実施例 1	実施例 2	実施例 3	比較例 1
微多孔膜の形態	中空糸	中空糸状	中空糸	中空糸
内径 [ $\mu\text{m}$ ]	304	306	309	301
膜厚 [ $\mu\text{m}$ ]	73	60	35	30
粗大構造層の厚み [ $\mu\text{m}$ ]	12	9	7	3
緻密構造層の比率 [%]	82	82	84	90
粗大構造層側表面の平均孔径 [ $\mu\text{m}$ ]	0.42	0.44	0.39	0.29
空孔率 [%]	55	57	57	53
最大孔径 [nm]	40	40	38	38
透水量 (膜厚25 $\mu\text{m}$ 換算値) [ $\text{m}^3/\text{m}^2/\text{秒}/\text{Pa}$ ]	8.0E-10	7.5E-10	7.3E-10	6.9E-10

表 3

項目	実施例 4	実施例 5	比較例 3	実施例 6
微多孔膜の形態	中空糸	中空糸	中空糸	中空糸
内径 [ $\mu\text{m}$ ]	306	297	301	302
膜厚 [ $\mu\text{m}$ ]	32	34	29	32
粗大構造層の厚み [%]	7	12	0	9
緻密構造層の比率 [%]	75	60	100	69
空孔率 [%]	58	60	58	55
最大孔径 [nm]	38	39	37	40
透水量 (膜厚 $25\mu\text{m}$ 換算値) [ $\text{m}^3/\text{m}^2/\text{秒}/\text{Pa}$ ]	7.8E-10	10.8E-10	4.5E-10	6.9E-10
引張破断強度 [ $\text{N}/\text{m}^2$ ]	3.33E7	3.86E7	3.35E7	3.46E7
引張破断伸度 [%]	343	385	360	365

表 4

項目	実施例 7	実施例 8	実施例 9	比較例 8
3%IgG積算透過量 (3hr)	127	96	88	32
3%IgG透過速度 1 (5分)	66	64	96	86
3%IgG透過速度 2 (30分)	54	46	55	16
3%IgG透過速度 3 (60分)	46	37	33	4
3%IgG透過速度 2 / 3%IgG透過速度 1	0.82	0.72	0.57	0.19
3%IgG透過速度 3 / 3%IgG透過速度 1	0.70	0.58	0.34	0.05

## 5 産業上の利用可能性

本発明の微多孔膜によれば、適切な孔径、開孔性が大きい粗大構造層と開孔率が小さく均質な緻密構造層をもつことから、ウイルス混入の危険性のある医薬品又はその原料の生理活性物質溶液の濾過において、ウイルスの除去性能と生理活性物質の透過性能を実用的なレベルで両立し得る分離膜を提供できる。



## 請 求 の 範 囲

1. 開孔率が大きい粗大構造層と、開孔率が小さい緻密構造層を有する、熱可塑性樹脂を含む微多孔膜であって、該粗大構造層が少なくとも一方の膜表面に存在し、その厚みが $5.0\mu\text{m}$ 以上であり、該緻密構造層の厚みが膜厚全体の50%以上であって、かつ該粗大構造層と該緻密構造層が一体化している多層微多孔膜。  
5
2. 前記粗大構造層が、開孔率が膜厚全体の平均開孔率+2.0%以上である層であり、前記緻密構造層が、開孔率が膜厚全体の平均開孔率+2.0%未満であって、かつ[膜厚全体の平均開孔率+2.0%未満の層の部分開孔率の平均値] $\pm 2.0\%$ (両端を含む)の範囲内にある層である請求項1記載の多層微多孔膜。  
10
3. 前記粗大構造層が、膜表面から緻密構造層に向かって部分開孔率が連続的に減少する傾斜構造である請求項2に記載の多層微多孔膜。  
15
4. 前記粗大構造層の膜表面の平均孔径が、バブルポイント法で求めた最大孔径の2倍以上である請求項1~3のいずれか一項に記載の多層微多孔膜。  
20
5. 前記粗大構造層が一方の膜表面のみに存在する請求項1~4のいずれか一項に記載の多層微多孔膜。
6. 前記熱可塑性樹脂がポリフッ化ビニリデン樹脂である請求項1~5のいずれか一項に記載の多層微多孔膜。
7. バブルポイント法で求めた最大孔径が $10\sim 100\text{nm}$ である請求項1~6のいずれか一項に記載の多層微多孔膜。
8. 下記(a)~(c)の工程を含む請求項5記載の多層微多孔膜の製造方法:  
25  
(a) 熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物を該熱可塑性樹脂の結晶融点以上に加熱して均一溶解した後、該組成物を吐出口から吐出し、膜を形成する工程、  
(b) 下記に定義するドラフト比が1以上12以下となるような引取速度で該膜を引取りながら、該熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を有する不揮発性液体を、該温度が $100^\circ\text{C}$ 以上に加熱された状態で、膜の一方の表面に接触させ、他

方の膜表面は冷却することによって粗大構造層と緻密構造層を形成させる工程：

ドラフト比 = (膜の引取速度) / (組成物の吐出口における吐出速度)、及び

(c) 該可塑剤及び該不揮発性液体の実質的な部分を除去する工程。

9. 熱可塑性樹脂と可塑剤を含む前記組成物が、熱誘起型固液相分離点を有する請求項 8 記載の製造方法。
10. 前記熱可塑性樹脂がポリフッ化ビニリデン樹脂である請求項 8 又は 9 記載の方法。
11. 前記可塑剤が、フタル酸ジシクロヘキシル、リン酸トリフェニル、リン酸ジフェニルクレジル、及びリン酸トリクレジルからなる群から選ばれる少なくとも一種である請求項 10 記載の方法。
12. 前記不揮発性液体が、エステル鎖の炭素鎖長が 7 以下のフタル酸エステル類、アジピン酸エステル類、セバシン酸エステル類、エステル鎖の炭素鎖長が 8 以下のリン酸エステル類、及びクエン酸エステル類からなる群から選ばれる少なくとも一種である請求項 10 記載の方法。
13. 請求項 8 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法で得られた多層微多孔膜。
14. 請求項 1 ~ 7 及び 13 のいずれか一項に記載の多層微多孔膜の膜表面及び細孔内表面が親水化处理されている多層微多孔膜。
15. 生理活性物質を含有する液体中のウイルスを除去するために用いるための請求項 1 ~ 7、13 及び 14 のいずれか一項に記載の多層微多孔膜。
16. 請求項 1 ~ 7、13 及び 14 のいずれか一項に記載の多層微多孔膜の、生理活性物質を含有する液体中のウイルスを除去するための使用。
17. 請求項 1 ~ 7、13 及び 14 のいずれか一項に記載の多層微多孔膜を用いることを含む、生理活性物質を含有する液体中のウイルスの除去方法。

FIG. 1

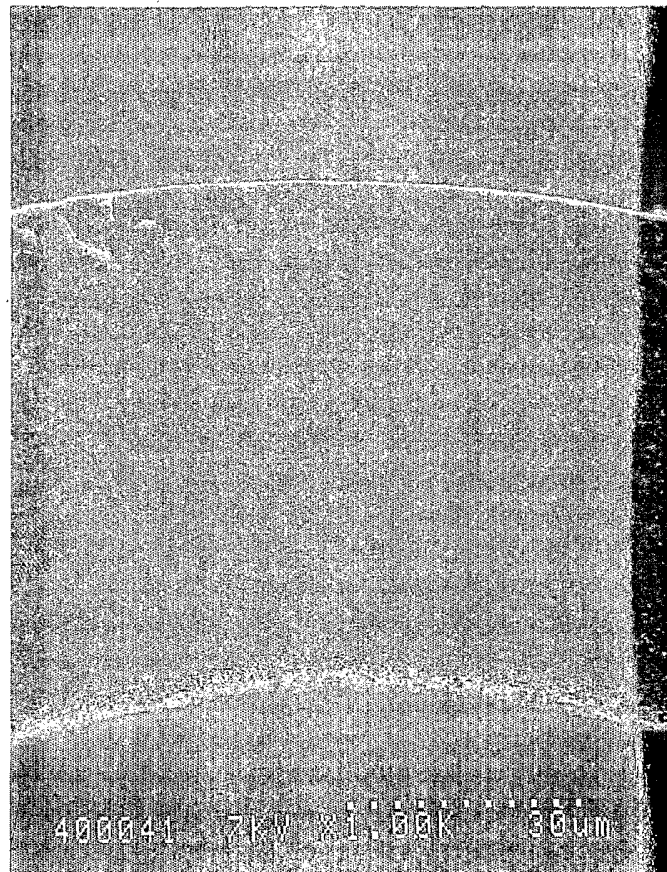


FIG. 2

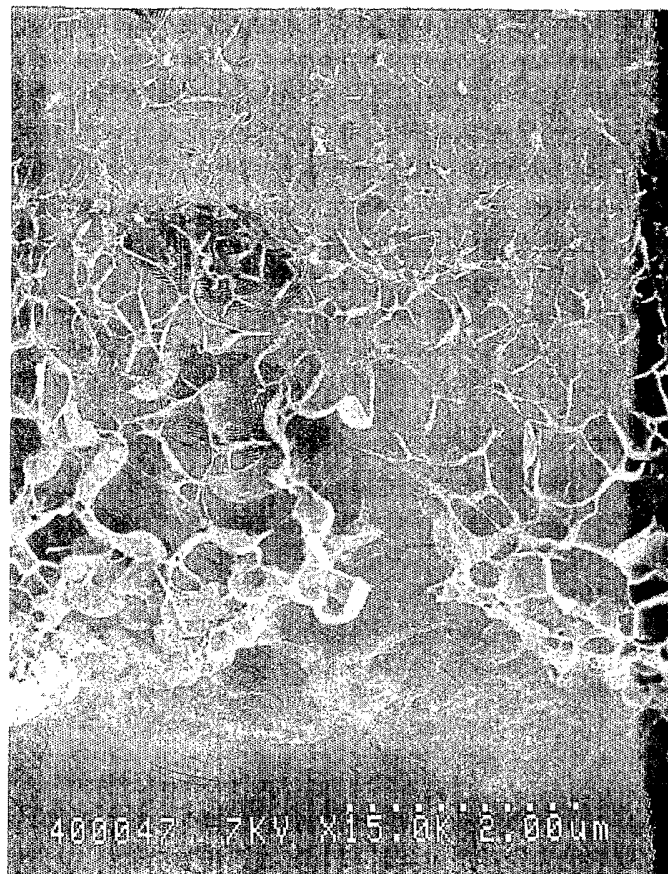
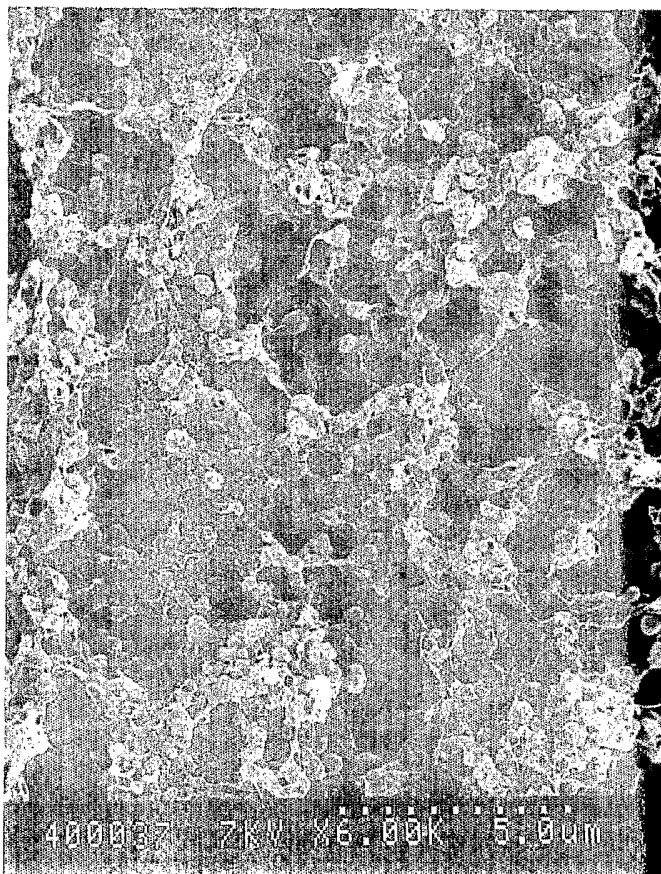


FIG. 3



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/07818

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> B01D69/02, B01D71/34, B01D69/08, C08J9/26

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)

Int.Cl<sup>7</sup> B01D61/00-71/82

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2002	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 8-168658 A (Toray Industries, Inc.), 02 July, 1996 (02.07.96), Claims 1 to 3, 11, 15 to 16; page 3, right column, Par. No. [0015]; Fig. 2 (Family: none)	1-5, 7, 14
A	JP 2001-157827 A (Asahi Kasei Corp.), 12 June, 2001 (12.06.01), Claims; page 5, left column, Par. No. [0026]; page 6, left column, Par. Nos. [0039] to [0041] (Family: none)	1-17
A	JP 2001-190940 A (Asahi Kasei Corp.), 17 July, 2001 (17.07.01), Claims; page 4, left column, Par. Nos. [0015] to [0016]; page 5, right column, Par. Nos. [0025] to [0027] (Family: none)	8-12

 Further documents are listed in the continuation of Box C. 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 document 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
01 November, 2002 (01.11.02)Date of mailing of the international search report  
19 November, 2002 (19.11.02)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> B01D69/02, B01D71/34, B01D69/08, C08J9/26

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> B01D61/00-71/82

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1926-1996
日本国公開実用新案公報	1971-2002
日本国登録実用新案公報	1994-2002
日本国実用新案登録公報	1996-2002

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 8-168658 A (東レ株式会社), 1996.07.02, 【請求項1】 - 【請求項3】, 【請求項11】 , 【請求項15】 - 【請求項16】 , 第3頁右欄【0015】 , 図2, (ファミリーなし)	1-5, 7, 14
A	JP 2001-157827 A (旭化成株式会社), 2001.06.12, 特許請求の範囲, 第5頁左欄【0026】 , 第6頁左欄【0039】 - 【0041】 , (ファミリーなし)	1-17

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.11.02

国際調査報告の発送日

19.11.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中野 孝一



4D 9153

電話番号 03-3581-1101 内線 6431

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2001-190940 A (旭化成株式会社) , 2001. 07. 17, 特許請求の範囲, 第4頁左欄【0015】 - 【0016】 , 第5頁右欄【0025】 - 【0027】 , (ファミリーなし)	8-12