



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113574162 A

(43) 申请公布日 2021. 10. 29

(21) 申请号 202080020048.2

(22) 申请日 2020.01.28

(30) 优先权数据

2019-047541 2019.03.14 JP

2019-047540 2019.03.14 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.09.09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2020/002968 2020.01.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/183955 JA 2020.09.17

(71) 申请人 帝人株式会社

地址 日本大阪府

申请人 维斯吉恩株式会社

(72) 发明人 南部真实 几田良和 长尾优

开发邦宏 汤面郁子 尾形胜弥

青木大辅

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 牛蔚然

(51) Int.Cl.

C12M 1/12 (2006.01)

B01D 61/14 (2006.01)

B01D 69/02 (2006.01)

B01D 69/12 (2006.01)

B01D 71/26 (2006.01)

B01D 71/38 (2006.01)

C12N 7/02 (2006.01)

C12Q 1/04 (2006.01)

G01N 33/48 (2006.01)

权利要求书3页 说明书31页 附图25页

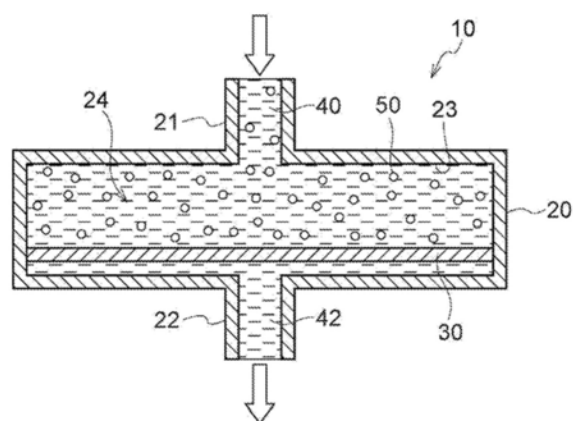
(54) 发明名称

生物学粒子的浓缩膜、浓缩设备、浓缩系统及浓缩方法、以及生物学粒子的检测方法

(57) 摘要

浓缩膜，其用于浓缩生物学粒子，上述浓缩膜包含亲水性复合多孔质膜，上述亲水性复合多孔质膜具备：多孔质基材、和被覆上述多孔质基材的至少一个主面及空孔内表面的亲水性树脂，上述亲水性复合多孔质膜的膜厚 t (μm) 与利用掌上气孔计 (palm porometer) 测得的平均孔径 x (μm) 之比 t/x 为50~630。生物学粒子50的浓缩设备10，其具备：壳体20，其具有入口21及出口22，并且构成为包含生物学粒子50及水的被处理液40通过入口21与出口22的压差从入口21被注入并从出口22被排出；浓缩膜30，其是在壳体20内以隔开口21与出口22的方式设置且不吸附生物学粒子50的亲水性多孔膜，上述浓缩膜30使排出液42从入口21侧的面透过至出口22侧的面，上述排出液42是自被处理液40减少了生物学粒子50的浓度而得的液体；和浓缩空间部24，其是壳体20内的浓缩膜30的上游侧的空间，且用于收

纳浓缩液41，上述浓缩液41是利用浓缩膜30而自被处理液40增加了生物学粒子50的浓度而得的液体。



1. 浓缩膜,其用于浓缩生物学粒子,

所述浓缩膜包含亲水性复合多孔质膜,所述亲水性复合多孔质膜具备:多孔质基材、和被覆所述多孔质基材的至少一个主面及空孔内表面的亲水性树脂,

所述亲水性复合多孔质膜的膜厚 t (μm) 与利用掌上气孔计测得的平均孔径 x (μm) 之比 t/x 为50~630。

2. 根据权利要求1所述的浓缩膜,其中,所述亲水性复合多孔质膜的所述平均孔径 x 为 $0.1\mu\text{m}\sim 0.5\mu\text{m}$ 。

3. 根据权利要求1或2所述的浓缩膜,其中,所述亲水性复合多孔质膜利用掌上气孔计测得的泡点孔径 y 超过 $0.8\mu\text{m}$ 且为 $3\mu\text{m}$ 以下。

4. 根据权利要求1~3中任一项所述的浓缩膜,其中,所述亲水性复合多孔质膜的水流量 f ($\text{mL}/(\text{min}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{MPa})$) 与利用掌上气孔计测得的泡点孔径 y (μm) 之比 f/y 为100~480。

5. 根据权利要求1~4中任一项所述的浓缩膜,其中,所述亲水性复合多孔质膜的膜厚 t 为 $10\mu\text{m}\sim 150\mu\text{m}$ 。

6. 根据权利要求1~5中任一项所述的浓缩膜,其中,所述亲水性复合多孔质膜的表面粗糙度 R_a 为 $0.3\mu\text{m}\sim 0.7\mu\text{m}$ 。

7. 根据权利要求1~6中任一项所述的浓缩膜,其中,所述亲水性树脂包含聚合物的主链仅由碳原子形成且侧链具有选自羟基、羧基及磺基组成的组中的至少1种官能团的亲水性树脂。

8. 根据权利要求1~7中任一项所述的浓缩膜,其中,所述亲水性树脂包含选自自由聚乙烯醇、烯烃·乙醇系树脂、丙烯酸·乙醇系树脂、甲基丙烯酸·乙醇系树脂、乙烯基吡咯烷酮·乙醇系树脂、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、全氟磺酸系树脂及聚苯乙烯磺酸组成的组中的至少1种的亲水性树脂。

9. 根据权利要求1~8中任一项所述的浓缩膜,其中,所述亲水性树脂包含烯烃·乙醇系树脂。

10. 根据权利要求1~9中任一项所述的浓缩膜,其中,所述多孔质基材为聚烯烃微多孔膜。

11. 根据权利要求1~10中任一项所述的浓缩膜,其中,所述生物学粒子的大小为 $10\text{nm}\sim 1000\text{nm}$ 。

12. 根据权利要求1~11中任一项所述的浓缩膜,其中,所述生物学粒子为病毒、细菌或外泌体。

13. 生物学粒子的浓缩设备,其具备:

壳体,其具有入口及出口,并且构成为包含生物学粒子及水的被处理液通过所述入口与所述出口的压差从所述入口被注入并从所述出口被排出;和

浓缩膜,其是在所述壳体内以隔开所述入口与所述出口的方式设置且不吸附所述生物学粒子的亲水性多孔膜,所述浓缩膜使排出液从所述入口侧的面透过至所述出口侧的面,所述排出液是自所述被处理液减少了所述生物学粒子的浓度而得的液体;和

浓缩空间部,其是所述壳体内的所述浓缩膜的上游侧的空间,所述浓缩空间部用于收纳浓缩液,所述浓缩液是利用所述浓缩膜而自所述被处理液增加了所述生物学粒子的浓度而得的液体。

14. 根据权利要求13所述的生物学粒子的浓缩设备, 其中, 在所述壳体中, 所述浓缩空间部的体积为 $0.05\text{cm}^3 \sim 5\text{cm}^3$ 。

15. 根据权利要求13或14所述的生物学粒子的浓缩设备, 其中, 在所述壳体中, 所述浓缩膜的过滤面积为 $1\text{cm}^2 \sim 20\text{cm}^2$ 。

16. 根据权利要求13~15中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备, 其中, 在所述壳体中, 在面向所述浓缩空间部的内壁部形成有自所述入口起连续的导槽。

17. 根据权利要求13~16中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备, 其中, 在所述壳体中, 面向所述浓缩空间部的内壁部是直径自所述入口朝向所述浓缩膜渐增的形状。

18. 根据权利要求13~17中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备, 其中, 所述浓缩膜包含亲水性复合多孔质膜, 所述亲水性复合多孔质膜具备: 多孔质基材、和被覆所述多孔质基材的至少一个主面及空孔内表面的亲水性树脂。

19. 根据权利要求18所述的生物学粒子的浓缩设备, 其中, 所述多孔质基材为聚烯烃微多孔膜。

20. 根据权利要求18或19所述的生物学粒子的浓缩设备, 其中, 所述亲水性树脂包含聚合物的主链仅由碳原子形成且在侧链具有选自羟基、羧基及磺基组成的组中的至少1种官能团的亲水性树脂。

21. 根据权利要求18~20中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备, 其中, 所述亲水性树脂包含选自聚乙烯醇、烯烃·乙烯醇系树脂、丙烯酸·乙烯醇系树脂、甲基丙烯酸·乙烯醇系树脂、乙烯基吡咯烷酮·乙烯醇系树脂、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、全氟磺酸系树脂及聚苯乙烯磺酸组成的组中的至少1种的亲水性树脂。

22. 根据权利要求18~21中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备, 其中, 所述亲水性树脂包含烯烃·乙烯醇系树脂。

23. 根据权利要求13~22中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备, 其中, 所述浓缩膜的膜厚 t (μm) 与利用掌上气孔计测得的平均孔径 x (μm) 之比 t/x 为50~630。

24. 根据权利要求13~23中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备, 其中, 所述浓缩膜的膜厚 t 为 $10\mu\text{m} \sim 150\mu\text{m}$ 。

25. 根据权利要求13~24中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备, 其中, 所述浓缩膜利用掌上气孔计测得的平均孔径 x 为 $0.1\mu\text{m} \sim 0.5\mu\text{m}$ 。

26. 根据权利要求13~25中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备, 其中, 所述浓缩膜利用掌上气孔计测得的泡点孔径 y 超过 $0.8\mu\text{m}$ 且为 $3\mu\text{m}$ 以下。

27. 根据权利要求13~26中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备, 其中, 所述浓缩膜的水流量 f ($\text{mL}/(\text{min} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{MPa})$) 与利用掌上气孔计测得的泡点孔径 y (μm) 之比 f/y 为100~480。

28. 根据权利要求13~27中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备, 其中, 所述浓缩膜的表面粗糙度 R_a 为 $0.3\mu\text{m} \sim 0.7\mu\text{m}$ 。

29. 生物学粒子的浓缩系统, 其具备:

权利要求13~28中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备, 和
向所述入口与所述出口之间赋予压差的机构。

30. 生物学粒子的浓缩方法, 其包括:

对权利要求13~28中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备供给所述被处理液的工序；
通过向所述浓缩设备的所述入口与所述出口之间赋予压差，在所述浓缩空间部内得到所述浓缩液的工序；和

从所述浓缩空间部回收该浓缩液的工序。

31.生物学粒子的检测方法，其包括：

对权利要求13~28中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备供给所述被处理液的工序；
通过向所述浓缩设备的所述入口与所述出口之间赋予压差，在所述浓缩空间部内得到所述浓缩液的工序；

从所述浓缩空间部回收该浓缩液的工序；和

对所回收的该浓缩液中包含的所述生物学粒子进行检测的工序。

生物学粒子的浓缩膜、浓缩设备、浓缩系统及浓缩方法、以及 生物学粒子的检测方法

技术领域

[0001] 本发明涉及生物学粒子的浓缩膜、浓缩设备、浓缩系统及浓缩方法、以及生物学粒子的检测方法。

背景技术

[0002] 专利文献1中公开了将在表面被覆有乙烯·乙烯醇共聚物的聚乙烯多孔质中空丝膜的束用于微生物的捕捉。

[0003] 专利文献2中公开了将具有不超过 $1.0\mu\text{m}$ 的泡点孔径的过滤膜用于微生物的捕捉。

[0004] 专利文献3中公开了使亲水性单体与由疏水性树脂形成的高分子微多孔膜的表面进行辐射接枝反应的、经亲水化的高分子微多孔膜的制造方法。

[0005] 专利文献4中公开了下述亲水性微多孔膜,其是在高分子微多孔膜上通过接枝聚合法使具有1个乙烯基的亲水性单体与具有2个以上的乙烯基的交联剂共聚而得到的。

[0006] 专利文献5中公开了,作为菌体的浓缩分离用膜,使用聚烯烃的多孔性中空丝基体被甘油脂肪酸酯被覆而成的多孔性中空丝膜。

[0007] 专利文献6中公开了下述微多孔膜,其由粘均分子量超过100万的聚乙烯树脂形成,包含至少1种熔融峰温度为 145°C 以上的晶体成分,气孔率为 $20\%\sim 95\%$,平均孔径为 $0.01\sim 10\mu\text{m}$ 。

[0008] 专利文献7中公开了下述医用分离过滤器,其包含高透过性微多孔膜,所述高透过性微多孔膜由聚乙烯树脂形成,且膜厚超过 $25\mu\text{m}$ 且为 1mm 以下,平均孔径为 $0.01\sim 10\mu\text{m}$,结构因子 F 为 $1.5\times 10^7\text{秒}^{-2}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{Pa}^{-2}$ 以上。

[0009] 专利文献8中公开了使包含生物学产物的流体在用表面活性剂进行了事前处理的膜过滤器中通过从而去除存在于该流体中的聚集物的方法。

[0010] 专利文献9中公开了在过滤膜上捕捉并回收被检液中的口腔内微生物的方法。

[0011] 专利文献10中公开了包含由聚烯烃形成的多孔质结构基体、和被覆该基体的细孔表面的乙烯·乙烯醇系共聚物被覆层的亲水性复合多孔质膜。

[0012] 现有技术文献

[0013] 专利文献

[0014] 专利文献1:日本特开平11-090184号公报

[0015] 专利文献2:日本特表2013-531236号公报

[0016] 专利文献3:日本特开2009-183804号公报

[0017] 专利文献4:日本特开2003-268152号公报

[0018] 专利文献5:日本特公平06-057143号公报

[0019] 专利文献6:日本特开2004-016930号公报

[0020] 专利文献7:日本特开2002-265658号公报

[0021] 专利文献8:日本特表2016-534748号公报

[0022] 专利文献9:日本特开2006-71478号公报

[0023] 专利文献10:日本特开昭61-271003号公报

发明内容

[0024] 发明所要解决的课题

[0025] 例如,为了诊断感染症,有时从采集自生物的样本中分离病毒或细菌。病毒或细菌的分离方法之一有离心分离法,离心分离法是改变离心力而反复进行离心分离操作、或将试样放在具有密度梯度的缓冲液中进行离心分离、或进行超离心分离这样的耗费设备、精力及时间的方法。此外,作为病毒或细菌的分离方法之一,有使用多孔质膜进行分离的方法,但现有的方法仅以从滤液中完全去除病毒等为目的,或者是使病毒等吸附于膜并通过反洗处理来取出病毒等的复杂方法,从而欠缺将样本中的病毒等高效地浓缩并回收的观点。

[0026] 本公开文本的实施方式是基于上述情况而完成的。

[0027] 本公开文本的实施方式的目的在于,提供将生物学粒子(biological particle)简单、迅速并高效地进行浓缩的浓缩膜、浓缩设备、浓缩系统及浓缩方法、以及生物学粒子的检测方法,其课题是解决上述问题。

[0028] 用于解决课题的手段

[0029] 用于解决所述课题的具体手段包含以下方式。

[0030] [A1]浓缩膜,其用于浓缩生物学粒子,上述浓缩膜包含亲水性复合多孔质膜,上述亲水性复合多孔质膜具备:多孔质基材、和被覆上述多孔质基材的至少一个主面及空孔内表面的亲水性树脂,且上述亲水性复合多孔质膜的膜厚 t (μm)与利用掌上气孔计测得的平均孔径 x (μm)之比 t/x 为50~630。

[0031] [A2]根据[A1]所述的浓缩膜,其中,上述亲水性复合多孔质膜的所述平均孔径 x 为 $0.1\mu\text{m}$ ~ $0.5\mu\text{m}$ 。

[0032] [A3]根据[A1]或[A2]所述的浓缩膜,其中,上述亲水性复合多孔质膜利用掌上气孔计测得的泡点孔径 y 超过 $0.8\mu\text{m}$ 且为 $3\mu\text{m}$ 以下。

[0033] [A4]根据[A1]~[A3]中任一项所述的浓缩膜,其中,上述亲水性复合多孔质膜的水流量 f ($\text{mL}/(\text{min} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{MPa})$)与上述泡点孔径 y (μm)之比 f/y 为100~480。

[0034] [A5]根据[A1]~[A4]中任一项所述的浓缩膜,其中,上述亲水性复合多孔质膜的膜厚 t 为 $10\mu\text{m}$ ~ $150\mu\text{m}$ 。

[0035] [A6]根据[A1]~[A5]中任一项所述的浓缩膜,其中,上述亲水性复合多孔质膜的表面粗糙度 R_a 为 $0.3\mu\text{m}$ ~ $0.7\mu\text{m}$ 。

[0036] [A7]根据[A1]~[A6]中任一项所述的浓缩膜,其中,上述亲水性树脂包含聚合物的主链仅由碳原子形成且在侧链具有选自羟基、羧基及磺基组成的组中的至少1种官能团的亲水性树脂。

[0037] [A8]根据[A1]~[A7]中任一项所述的浓缩膜,其中,上述亲水性树脂包含选自聚乙烯醇、烯炔·乙烯醇系树脂、丙烯酸·乙烯醇系树脂、甲基丙烯酸·乙烯醇系树脂、乙烯基吡咯烷酮·乙烯醇系树脂、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、全氟磺酸系树脂及聚苯乙烯磺酸组成的组中的至少1种的亲水性树脂。

[0038] [A9]根据[A1]～[A8]中任一项所述的浓缩膜,其中,上述亲水性树脂包含烯烃·乙烯醇系树脂。

[0039] [A10]根据[A1]～[A9]中任一项所述的浓缩膜,其中,上述多孔质基材为聚烯烃微多孔膜。

[0040] [A11]根据[A1]～[A10]中任一项所述的浓缩膜,其中,上述生物学粒子的大小为10nm～1000nm。

[0041] [A12]根据[A1]～[A11]中任一项所述的浓缩膜,其中,上述生物学粒子为病毒、细菌或外泌体。

[0042] [B1]生物学粒子的浓缩设备,其具备:壳体,其具有入口及出口,并且构成包含生物学粒子及水的被处理液通过上述入口与上述出口的压差从上述入口被注入并从上述出口被排出;和浓缩膜,其是在上述壳体内以隔开上述入口与上述出口的方式设置且不吸附上述生物学粒子的亲水性多孔质膜,上述浓缩膜使排出液从所述入口侧的面透过至所述出口侧的面,上述排出液是自上述被处理液减少了上述生物学粒子的浓度而得的液体;和浓缩空间部,其是上述壳体内的上述浓缩膜的上游侧的空间,且用于收纳浓缩液,上述浓缩液是利用上述浓缩膜而自上述被处理液增加了上述生物学粒子的浓度而得的液体。

[0043] [B2]根据[B1]所述的生物学粒子的浓缩设备,其中,在上述壳体中,上述浓缩空间部的体积为 $0.05\text{cm}^3\sim 5\text{cm}^3$ 。

[0044] [B3]根据[B1]或[B2]所述的生物学粒子的浓缩设备,其中,在上述壳体中,上述浓缩膜的过滤面积为 $1\text{cm}^2\sim 20\text{cm}^2$ 。

[0045] [B4]根据[B1]～[B3]中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备,其中,在上述壳体中,在面向上述浓缩空间部的内壁部形成有自上述入口起连续的导槽。

[0046] [B5]根据[B1]～[B4]中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备,其中,在上述壳体中,面向上述浓缩空间部的内壁部是直径从上述入口朝向上述浓缩膜渐增的形状。

[0047] [B6]根据[B1]～[B5]中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备,其中,上述浓缩膜包含亲水性复合多孔质膜,上述亲水性复合多孔质膜具备:多孔质基材、和被覆上述多孔质基材的至少一个主面及空孔内表面的亲水性树脂。

[0048] [B7]根据[B6]所述的生物学粒子的浓缩设备,其中,上述多孔质基材为聚烯烃微多孔膜。

[0049] [B8]根据[B6]或[B7]所述的生物学粒子的浓缩设备,其中,上述亲水性树脂包含聚合物的主链仅由碳原子形成且在侧链具有选自由羟基、羧基及磺基组成的组中的至少1种官能团的亲水性树脂。

[0050] [B9]根据[B6]～[B8]中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备,其中,上述亲水性树脂包含选自由聚乙烯醇、烯烃·乙烯醇系树脂、丙烯酸·乙烯醇系树脂、甲基丙烯酸·乙烯醇系树脂、乙烯基吡咯烷酮·乙烯醇系树脂、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、全氟磺酸系树脂及聚苯乙烯磺酸组成的组中的至少1种的亲水性树脂。

[0051] [B10]根据[B6]～[B9]中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备,其中,上述亲水性树脂包含烯烃·乙烯醇系树脂。

[0052] [B11]根据[B1]～[B10]中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备,其中,上述浓缩膜的膜厚 $t(\mu\text{m})$ 与利用掌上气孔计测得的平均孔径 $x(\mu\text{m})$ 之比 t/x 为50～630。

[0053] [B12]根据[B1]~[B11]中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备,其中,上述浓缩膜的膜厚 t 为 $10\mu\text{m}\sim 150\mu\text{m}$ 。

[0054] [B13]根据[B1]~[B12]中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备,其中,上述浓缩膜利用掌上气孔计测得的平均孔径 x 为 $0.1\mu\text{m}\sim 0.5\mu\text{m}$ 。

[0055] [B14]根据[B1]~[B13]中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备,其中,上述浓缩膜利用掌上气孔计测得的泡点孔径 y 超过 $0.8\mu\text{m}$ 且为 $3\mu\text{m}$ 以下。

[0056] [B15]根据[B1]~[B14]中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备,其中,上述浓缩膜的水流量 f ($\text{mL}/(\text{min}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{MPa})$)与利用掌上气孔计测得的泡点孔径 y (μm)之比 f/y 为 $100\sim 480$ 。

[0057] [B16]根据[B1]~[B15]中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备,其中,上述浓缩膜的表面粗糙度 R_a 为 $0.3\mu\text{m}\sim 0.7\mu\text{m}$ 。

[0058] [B17]生物学粒子的浓缩系统,其具备:[B1]~[B16]中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备、和向上述入口与上述出口之间赋予压差的机构。

[0059] [B18]生物学粒子的浓缩方法,其包括:对[B1]~[B16]中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备供给上述被处理液的工序;通过向上述浓缩设备的上述入口与上述出口之间赋予压差,在上述浓缩空间部内得到上述浓缩液的工序;和从上述浓缩空间部回收该浓缩液的工序。

[0060] [B19]生物学粒子的检测方法,其包括:对[B1]~[B16]中任一项所述的生物学粒子的浓缩设备供给上述被处理液的工序;通过向上述浓缩设备的上述入口与上述出口之间赋予压差,在上述浓缩空间部内得到上述浓缩液的工序;从上述浓缩空间部回收该浓缩液的工序;和对回收的该浓缩液中所含的上述生物学粒子进行检测的工序。

[0061] 发明的效果

[0062] 根据本公开文本的实施方式,可提供将生物学粒子简单、迅速且高效地进行浓缩的浓缩膜、浓缩设备、浓缩系统及浓缩方法、以及生物学粒子的检测方法。

附图说明

[0063] [图1]是示意性地示出本公开文本涉及的生物学粒子的浓缩设备的一例的立体图。

[0064] [图2]示意性地示出图1的浓缩设备的截面。

[0065] [图3]示意性地示出在图2的浓缩设备中被处理液从入口被供给的状态。

[0066] [图4]示意性地示出从图3的状态起在入口与出口之间赋予压差的状态。

[0067] [图5]示意性地示出从图4的状态起得到浓缩液的状态。

[0068] [图6]示意性地示出从图5的状态起回收浓缩液的状态。

[0069] [图7]是示意性地示出壳体的整体形状의 其它例子的立体图。

[0070] [图8]是示意性地示出壳体的整体形状의 其它例子的立体图。

[0071] [图9]是示意性地示出壳体的整体形状의 其它例子的立体图。

[0072] [图10]是示意性地示出壳体的整体形状의 其它例子的立体图。

[0073] [图11]是示意性地示出入口形状의 其它例子的立体图。

[0074] [图12]是示意性地示出入口形状의 其它例子的立体图。

- [0075] [图13]是示意性地示出入口形状的有关例子的立体图。
- [0076] [图14]是示意性地示出入口形状的有关例子的立体图。
- [0077] [图15]是示意性地示出出口形状的有关例子的立体图。
- [0078] [图16]是示意性地示出出口形状的有关例子的立体图。
- [0079] [图17]是示意性地示出出口形状的有关例子的立体图。
- [0080] [图18]是示意性地示出出口形状的有关例子的立体图。
- [0081] [图19]是示意性地示出入口与出口的位置关系的有关例子的立体图。
- [0082] [图20]是示意性地示出入口与出口的位置关系的有关例子的立体图。
- [0083] [图21]是示意性地示出入口与出口的位置关系的有关例子的立体图。
- [0084] [图22]是示意性地示出壳体的内部空间形状的有关例子的立体图。
- [0085] [图23]示意性地示出图22的截面。
- [0086] [图24]是示意性地示出壳体的内部空间形状的有关例子的立体图。
- [0087] [图25]示意性地示出图24的截面。
- [0088] [图26]是示意性地示出壳体的内部空间形状的有关例子的立体图。
- [0089] [图27]是示意性地示出壳体的内部空间形状的有关例子的立体图。
- [0090] [图28]示意性地示出图27的截面。
- [0091] [图29]是示意性地示出壳体的内部空间形状的有关例子的立体图。
- [0092] [图30]示意性地示出图29的截面。
- [0093] [图31]是示意性地示出浓缩液的回收方法的一例的立体图。
- [0094] [图32]是示意性地示出浓缩液的回收方法的有关例子的立体图。
- [0095] [图33]是示意性地示出从图32的状态起回收浓缩液的状态的立体图。
- [0096] [图34]是示意性地示出浓缩膜30的形状的例子的立体图。
- [0097] [图35]是示意性地示出浓缩膜30的形状的有关例子的立体图。
- [0098] [图36]是示意性地示出浓缩膜30的形状的有关例子的立体图。
- [0099] [图37]是示意性地示出浓缩膜30的形状的有关例子的立体图。
- [0100] [图38]是示意性地示出浓缩系统的一例的立体图。
- [0101] [图39]是示意性地示出浓缩系统的有关例子的立体图。
- [0102] [图40]是示意性地示出浓缩系统的有关例子的立体图。
- [0103] [图41]是示意性地示出浓缩系统的有关例子的立体图。
- [0104] [图42]是示意性地示出浓缩系统的有关例子的立体图。
- [0105] [图43]是示意性地示出浓缩系统的有关例子的立体图。
- [0106] [图44]是示出浓缩测试的器具及操作的示意图。

具体实施方式

[0107] 以下,说明发明的实施方式。这些说明及实施例用于对实施方式进行例示,并不限制发明的范围。本公开文本中叙述的作用机理包括推定,其正确与否并不限制发明的范围。

[0108] 在本公开文本中,参照附图来说明实施方式的情况下,该实施方式的构成不限于附图所示的构成。另外,各图中的构件的大小是概念性的,构件间的大小的相对关系不限于此。

[0109] 本公开文本中,用“~”表示的数值范围表示包含“~”的前后所记载的数值分别作为下限值及上限值的范围。

[0110] 在本公开文本中阶段性记载的数值范围中,一个数值范围所记载的上限值或下限值可以替换为其它阶段性记载的数值范围的上限值或下限值。另外,在本公开文本中所记载的数值范围中,其数值范围的上限值或下限值可以替换为实施例所示的数值。

[0111] 在本公开文本中“工序”这一用语不仅是指独立的工序,即使在无法与其它工序明确区分的情况下,只要达到该工序的期望目的,也包含在本用语中。

[0112] 本公开文本中,各成分可以包含多种相应的物质。本公开文本中,在提及组合物中的各成分的量的情况、组合物中存在多种与各成分对应的物质的情况下,只要没有特别说明,则是指存在于组合物中的该多种物质的合计量。

[0113] 本公开文本中,“(甲基)丙烯酸类”是指丙烯酸类及甲基丙烯酸类中的至少一者,“(甲基)丙烯酸酯”是指丙烯酸酯及甲基丙烯酸酯中的至少一者。

[0114] 本公开文本中,“单体单元”是指聚合物的构成要素,是单体聚合而成的构成要素。

[0115] 本公开文本中,“机械方向”是指制造成长条状的膜、薄膜或片材中的长边方向,“宽度方向”是指与“机械方向”正交的方向。本公开文本中,也将“机械方向”称为“MD方向”,将“宽度方向”称为“TD方向”。

[0116] 本公开文本中,膜、薄膜或片材的“主面”是指在膜、薄膜或片材所具备的外表面之中除了在厚度方向上延伸的外表面以外的大的外表面。膜、薄膜或片材具备2个主面。本公开文本中,膜、薄膜或片材的“侧面”是指在膜、薄膜或片材所具备的外表面之中在厚度方向上延伸的外表面。

[0117] 本公开文本中,相对于浓缩膜或亲水性复合多孔质膜,将液体组合物或被处理液流入的侧称为“上游”,将液体组合物、被处理液或排出液流出的侧称为“下游”。

[0118] <浓缩膜>

[0119] 本公开文本提供用于浓缩生物学粒子的浓缩膜。本公开文本的浓缩膜以有可能包含生物学粒子的、包含水的液体组合物(以下,称为水性液体组合物。)为处理对象,浓缩成生物学粒子的浓度提高了的水性液体组合物。

[0120] 本公开文本中所称的生物学粒子(biological particle)包括生物所具有的粒子、生物所释放的粒子、寄生于生物的粒子、微小生物、以脂质作为膜的囊泡、它们的片段。本公开文本中所称的生物学粒子包括病毒、病毒的一部分(例如,从具有包膜的病毒中去除包膜的粒子)、噬菌体、细菌、芽胞、孢子、菌类、霉菌、酵母、囊肿、原生动物、单细胞性藻类、植物细胞、动物细胞、培养细胞、杂交瘤、肿瘤细胞、血液细胞、血小板、细胞器(例如,细胞核、线粒体、囊泡)、外泌体、凋亡体、脂质双层粒子、脂质单层粒子、脂质体、蛋白质聚集体、它们的片段。本公开文本中所称的生物学粒子还包括人造物。

[0121] 作为本公开文本的浓缩膜的浓缩对象的生物学粒子的大小没有限制。生物学粒子的直径或长轴长例如为1nm以上、5nm以上、10nm以上、20nm以上,且例如为100μm以下、50μm以下、1000nm以下、800nm以下。

[0122] 在本公开文本的浓缩膜所具备的亲水性复合多孔质膜的多孔质基材为聚烯烃微多孔膜(详细情况后述。)的情况下,作为该浓缩膜的浓缩对象的生物学粒子为纳米级的大小是合适的。该情况下,生物学粒子的直径或长轴长例如为10nm以上、20nm以上,且例如为

1000nm以下、800nm以下、500nm以下。

[0123] 本公开文本的浓缩膜所具备的亲水性复合多孔质膜的多孔质基材为聚烯烃微多孔膜的情况下,该浓缩膜适于病毒、细菌或外泌体的浓缩。

[0124] 作为成为本公开文本的浓缩膜的试样的水性液体组合物,可举出:动物(尤其是人)的体液(例如,血液、血清、血浆、脑脊液、泪液、汗、尿、脓、鼻涕、痰);动物(尤其是人)的体液的稀释物;将动物(尤其是人)的排泄物(例如,粪便)悬浮于水中的液体组合物;动物(尤其是人)的漱口液;包含来自动物(尤其是人)的器官、组织、粘膜、皮肤、压榨样本、拭子等的提取物的缓冲液;鱼贝类的组织提取液;从鱼贝类的养殖池采集的水;植物的表面擦拭液或组织提取液;土壤的提取液;来自植物的提取液;来自食品的提取液;医药品的原料液;等等。

[0125] 本公开文本的浓缩膜包含亲水性复合多孔质膜,所述亲水性复合多孔质膜具备:多孔质基材、和被覆该多孔质基材的至少一个主面及空孔内表面的亲水性树脂。本公开文本的浓缩膜可以包含除亲水性复合多孔质膜以外的其它构件。作为除亲水性复合多孔质膜以外的其它构件,可举出:与亲水性复合多孔质膜的主面或侧面的一部分或全部接触而配置的片状的加强构件;用于将浓缩膜搭载于浓缩装置的导引构件;等等。

[0126] 本公开文本的浓缩膜所具备的亲水性复合多孔质膜中,至少在浓缩处理时作为上游侧的主面被亲水性树脂被覆即可,优选为两个主面被亲水性树脂被覆。

[0127] 作为亲水性复合多孔质膜中的用亲水性树脂被覆多孔质基材的主面的被覆形态,例如可举出:亲水性树脂被覆多孔质基材的主面的一部分或者全部的形态;亲水性树脂填充多孔质基材的开口的一部分或者全部的形态;或亲水性树脂被覆多孔质基材的主面的一部分且亲水性树脂填充开口的一部分的形态。在亲水性树脂填充多孔质基材的开口的情况下,该亲水性树脂优选形成多孔质结构。此处,所谓多孔质结构,是指在内部具有多个微细孔且这些微细孔连结从而气体或液体能够从一侧向另一侧通过的结构。

[0128] 作为亲水性复合多孔质膜中的用亲水性树脂被覆多孔质基材的空孔内表面的被覆形态,例如可举出:亲水性树脂被覆多孔质基材的空孔的壁面的一部分或者全部的形态;亲水性树脂填充多孔质基材的空孔的一部分或者全部的形态;或亲水性树脂被覆多孔质基材的空孔的壁面的一部分且亲水性树脂填充空孔的一部分的形态。在亲水性树脂填充多孔质基材的空孔的情况下,该亲水性树脂优选形成多孔质结构。此处,所谓多孔质结构,是指在内部具有多个微细孔且这些微细孔连结从而气体或液体能够从一侧向另一侧通过的结构。

[0129] 使用本公开文本的浓缩膜的生物学粒子的浓缩通过以下方式进行:在使水性液体组合物从亲水性复合多孔质膜的一个主面向另一个主面通过时,水性液体组合物所含的生物学粒子的一部分或全部不通过亲水性复合多孔质膜,而残留于亲水性复合多孔质膜的上游、上游侧的主面及空孔内的至少任一部位的水性液体组合物中。将浓缩处理前的水性液体组合物、与在浓缩处理后从亲水性复合多孔质膜的上游、上游侧的主面及空孔内的至少任一部位回收的水性液体组合物进行比较,若后者所含的生物学粒子的浓度高,则可以说进行了生物学粒子的浓缩。由本公开文本的浓缩膜实现的生物学粒子的浓缩率(基于下述式。)超过100%,优选为200%以上,更优选为300%以上。

[0130] 浓缩率=(浓缩处理后从亲水性复合多孔质膜的上游、上游侧的主面及空孔内的

至少任一部位回收的水性液体组合物的生物学粒子浓度) ÷ (浓缩处理前的水性液体组合物的生物学粒子浓度) × 100

[0131] 详细机理未必明确,但推测为:本公开文本的浓缩膜所具备的亲水性复合多孔质膜在上游侧的主面和空孔内表面具有亲水性树脂,从而易于回收残留于亲水性复合多孔质膜的上游侧的主面及空孔内的至少任一者中的生物学粒子,生物学粒子的浓缩率提高。

[0132] 本公开文本的浓缩膜所具备的亲水性复合多孔质膜具备:多孔质基材、和被覆该多孔质基材的至少一个主面及空孔内表面的亲水性树脂,膜厚 t (μm) 与利用掌上气孔计测得的平均孔径 x (μm) 之比 t/x 为50~630。

[0133] 若亲水性复合多孔质膜的 t/x 不足50,则膜厚 t 相对于平均孔径 x 的大小而言过薄、或平均孔径 x 相对于膜厚 t 的厚度而言过大,因此生物学粒子易于通过亲水性复合多孔质膜,残留于亲水性复合多孔质膜的上游、上游侧的主面及空孔内的至少任一者中的生物学粒子的残留率(以下,简称为“生物学粒子的残留率”。)差,结果,生物学粒子的浓缩率差。从该观点出发, t/x 为50以上,优选为80以上,更优选为100以上。

[0134] 若亲水性复合多孔质膜的 t/x 超过630,则膜厚 t 相对于平均孔径 x 的大小而言过厚、或平均孔径 x 相对于膜厚 t 的厚度而言过小,因此水性液体组合物不易通过亲水性复合多孔质膜,水性液体组合物通过亲水性复合多孔质膜会耗费时间(即,水性液体组合物的浓缩处理耗费时间。)。从该观点出发, t/x 为630以下,优选为600以下,更优选为500以下,进一步优选为400以下,进一步更优选为240以下。

[0135] 若使用本公开文本的浓缩膜,与离心分离法相比,能够将生物学粒子简单且迅速地进行浓缩。若使用本公开文本的浓缩膜,与现有的多孔质膜相比,能够将生物学粒子迅速且高效地进行浓缩。

[0136] 以下,针对本公开文本的浓缩膜所具备的亲水性复合多孔质膜、多孔质基材及亲水性树脂详细地进行说明。

[0137] [亲水性复合多孔质膜]

[0138] 亲水性复合多孔质膜的单面或两面中,通过下述测定条件测得的水的接触角优选为90度以下,所述水的接触角越小越优选。亲水性复合多孔质膜的单面或两面中,在要通过下述测定条件测定水的接触角时,更优选为水滴渗透至膜内部而成为无法测定的状态的程度亲水性。

[0139] 其中,水的接触角是通过以下测定方法测定的值。将多孔质膜在温度为25℃且相对湿度为60%的环境中放置24小时以上并调湿后,在相同的温度且湿度的环境下,用注射器将1 μL 的离子交换水的水滴滴落至多孔质膜的表面上,使用全自动接触角计(协和界面科学公司,型号Drop Master DM500)通过 $\theta/2$ 法测定水滴落下后30秒后的接触角。

[0140] 从提高亲水性复合多孔质膜的强度的观点、及提高生物学粒子的残留率的观点出发,亲水性复合多孔质膜的厚度 t 优选为10 μm 以上,更优选为15 μm 以上,进一步优选为20 μm 以上,进一步优选为30 μm 以上。从缩短水性液体组合物通过亲水性复合多孔质膜所需的时间(以下,称为水性液体组合物的处理时间。))的观点出发,亲水性复合多孔质膜的厚度 t 优选为150 μm 以下,更优选为100 μm 以下,进一步优选为80 μm 以下,进一步优选为70 μm 以下。

[0141] 亲水性复合多孔质膜的厚度 t 通过利用接触式膜厚计测定20处并对其取平均而求出。

[0142] 从缩短水性液体组合物的处理时间的观点、及易于回收残留于亲水性复合多孔质膜的空孔内的生物学粒子的观点出发,亲水性复合多孔质膜的利用掌上气孔计测得的平均孔径 x 优选为 $0.1\mu\text{m}$ 以上,更优选为 $0.15\mu\text{m}$ 以上,进一步优选为 $0.2\mu\text{m}$ 以上。从提高生物学粒子的残留率的观点出发,亲水性复合多孔质膜的利用掌上气孔计测得的平均孔径 x 优选为 $0.5\mu\text{m}$ 以下,更优选为 $0.45\mu\text{m}$ 以下,进一步优选为 $0.4\mu\text{m}$ 以下。

[0143] 亲水性复合多孔质膜的利用掌上气孔计测得的平均孔径 x 如下求出:使用掌上气孔计(PMI公司,型号:CFP-1200-AEXL),浸液使用PMI公司制的Galwick(表面张力为 15.9dyn/cm),通过ASTM E1294-89规定的半干法而求出。在亲水性复合多孔质膜的仅一个主面被亲水性树脂被覆的情况下,将被亲水性树脂被覆的主面朝向掌上气孔计的加压部设置并进行测定。

[0144] 从缩短水性液体组合物的处理时间的观点、及易于回收残留于亲水性复合多孔质膜的空孔内的生物学粒子的观点出发,亲水性复合多孔质膜的利用掌上气孔计测得的泡点孔径 y 优选为超过 $0.8\mu\text{m}$,更优选为 $0.9\mu\text{m}$ 以上,进一步优选为 $1.0\mu\text{m}$ 以上。从提高生物学粒子的残留率的观点出发,亲水性复合多孔质膜的利用掌上气孔计测得的泡点孔径 y 优选为 $3\mu\text{m}$ 以下,更优选为 $2.5\mu\text{m}$ 以下,进一步优选为 $2.2\mu\text{m}$ 以下。

[0145] 亲水性复合多孔质膜的利用掌上气孔计测得的泡点孔径 y 如下求出:使用掌上气孔计(PMI公司,型号:CFP-1200-AEXL),通过泡点法(ASTM F316-86,JIS K3832:1990)而求出。其中,是将试验时的浸液变更为PMI公司制的Galwick(表面张力 15.9dyn/cm)而求出的值。在亲水性复合多孔质膜的仅一个主面被亲水性树脂被覆的情况下,将被亲水性树脂被覆的主面朝向掌上气孔计的加压部设置并进行测定。

[0146] 亲水性复合多孔质膜的泡点压力例如为 0.01MPa 以上 0.20MPa 以下,为 $0.02\text{MPa}\sim 0.15\text{MPa}$ 。

[0147] 本公开文本中,亲水性复合多孔质膜的泡点压力是如下求出的值:将亲水性复合多孔质膜浸渍于乙醇,按照JIS K3832:1990的泡点试验方法,其中,将试验时的液温变更为 $24\pm 2^\circ\text{C}$,一边将施加压力以升压速度 2kPa/秒 进行升压一边进行泡点试验而求出。在亲水性复合多孔质膜的仅一个主面被亲水性树脂被覆的情况下,将被亲水性树脂被覆的主面朝向测定装置的加压部设置并进行测定。

[0148] 从缩短水性液体组合物的处理时间的观点出发,亲水性复合多孔质膜的水流量 f ($\text{mL}/(\text{min}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{MPa})$) 优选为20以上,更优选为50以上,进一步优选为100以上。从提高生物学粒子的残留率的观点出发,亲水性复合多孔质膜的水流量 f ($\text{mL}/(\text{min}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{MPa})$) 优选为1000以下,更优选为800以下,进一步优选为700以下。

[0149] 亲水性复合多孔质膜的水流量 f 如下求出:对设置于具有一定的透液面积(cm^2)的透液单元中的试样,以一定的压差(20kPa)使 100mL 水透过,测定 100mL 水透过所需的时间(sec)并进行单位换算而求出。在亲水性复合多孔质膜的仅一个主面被亲水性树脂被覆的情况下,使水从被亲水性树脂被覆的主面向未被亲水性树脂被覆的主面透过并进行测定。

[0150] 就亲水性复合多孔质膜而言,从缩短水性液体组合物的处理时间的观点出发,水流量 f ($\text{mL}/(\text{min}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{MPa})$) 与泡点孔径 y (μm) 之比 f/y 优选为100以上,更优选为150以上,进一步优选为200以上。就亲水性复合多孔质膜而言,从提高生物学粒子的残留率的观点出发,水流量 f ($\text{mL}/(\text{min}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{MPa})$) 与泡点孔径 y (μm) 之比 f/y 优选为480以下,更优选为400

以下,进一步优选为350以下。

[0151] 就亲水性复合多孔质膜而言,从提高残留的生物学粒子的回收率的观点出发,优选至少在浓缩处理时作为上游侧的主面中表面粗糙度Ra为0.3 μm 以上,更优选为0.4 μm 以上。就亲水性复合多孔质膜而言,从提高生物学粒子的残留率的观点出发,优选至少在浓缩处理时作为上游侧的主面中表面粗糙度Ra为0.7 μm 以下,更优选为0.6 μm 以下。

[0152] 亲水性复合多孔质膜的表面粗糙度Ra如下求出:使用光波干涉式表面粗糙度计(Zygo公司,NewView5032),以非接触式随机地测定试样表面的3个位置,使用用于评价粗糙度的分析软件而求出。

[0153] 亲水性复合多孔质膜的每单位厚度的Gurley值(秒/100mL $\cdot\mu\text{m}$)例如为0.001~5,为0.01~3,为0.05~1。亲水性复合多孔质膜的Gurley值是按照JIS P8117:2009测得的值。

[0154] 亲水性复合多孔质膜的空孔率例如为70%~90%,为72%~89%,为74%~87%。亲水性复合多孔质膜的空孔率根据下述计算方法而求出。即,针对亲水性复合多孔质膜的构成材料1、构成材料2、构成材料3、 $\cdots$ 、构成材料n,各构成材料的质量为 W_1 、 W_2 、 W_3 、 $\cdots$ 、 W_n (g/cm²),各构成材料的真密度为 d_1 、 d_2 、 d_3 、 $\cdots$ 、 d_n (g/cm³),将膜厚设为 t (cm)时,空孔率 ε (%)通过下述数学式求出。

[0155] [数学式1]

$$[0156] \quad \varepsilon = \left(1 - \frac{\sum_{i=1}^n \frac{W_i}{d_i}}{t} \right) \times 100$$

[0157] 从处理性的观点出发,亲水性复合多孔质膜优选为不易卷曲。从抑制亲水性复合多孔质膜的卷曲的观点出发,优选亲水性复合多孔质膜的两个主面被亲水性树脂被覆。

[0158] [多孔质基材]

[0159] 本公开文本中,多孔质基材是指在内部具有空孔或空隙的基材。作为多孔质基材,可举出:微多孔膜;由纤维状物形成的无纺布、纸等多孔性片材;等等。作为多孔质基材,从本公开文本的浓缩膜的薄膜化及强度的观点出发,优选为微多孔膜。所谓微多孔膜是指形成在内部具有多个微细孔且这些微细孔连结的结构从而气体或液体能够从一个面向另一个面通过的膜。

[0160] 多孔质基材的材料可以为有机材料或无机材料中的任一者。

[0161] 多孔质基材可以为亲水性或疏水性中的任一者。即使多孔质基材为疏水性,本公开文本的浓缩膜也会因亲水性树脂被覆多孔质基材而显示亲水性。

[0162] 作为多孔质基材的一个实施方式,可举出由树脂形成的微多孔膜。作为构成微多孔膜的树脂,可举出:聚对苯二甲酸乙二醇酯等聚酯;聚乙烯、聚丙烯等聚烯烃;全芳香族聚酰胺、聚酰胺酰亚胺、聚酰亚胺、聚醚砜、聚砜、聚醚酮、聚醚酰亚胺等耐热树脂;等等。

[0163] 作为多孔质基材的一个实施方式,可举出由纤维状物形成的多孔性片材,例如可举出无纺布、纸。作为构成多孔性片材的纤维状物,可举出:聚对苯二甲酸乙二醇酯等聚酯的纤维状物;聚乙烯、聚丙烯等聚烯烃的纤维状物;全芳香族聚酰胺、聚酰胺酰亚胺、聚酰亚胺、聚醚砜、聚砜、聚醚酮、聚醚酰亚胺等耐热树脂的纤维状物;纤维素的纤维状物;等等。

[0164] 为了提高用于利用亲水性树脂被覆多孔质基材的涂敷液的润湿性,可以对多孔质基材的表面实施各种表面处理。作为多孔质基材的表面处理,可举出电晕处理、等离子体处理、火焰处理、紫外线照射处理等。

[0165] [多孔质基材的物性]

[0166] 从提高多孔质基材的强度的观点、及提高生物学粒子的残留率的观点出发,多孔质基材的厚度优选为 $10\mu\text{m}$ 以上,更优选为 $15\mu\text{m}$ 以上,进一步优选为 $20\mu\text{m}$ 以上。从缩短水性液体组合物的处理时间的观点出发,多孔质基材的厚度优选为 $150\mu\text{m}$ 以下,更优选为 $120\mu\text{m}$ 以下,进一步优选为 $100\mu\text{m}$ 以下。多孔质基材的厚度的测定方法与亲水性复合多孔质膜的厚度 t 的测定方法相同。

[0167] 从缩短水性液体组合物的处理时间的观点、及易于回收残留于亲水性复合多孔质膜的空孔内的生物学粒子的观点出发,多孔质基材的利用掌上气孔计测得的平均孔径优选为 $0.1\mu\text{m}$ 以上,更优选为 $0.15\mu\text{m}$ 以上,进一步优选为 $0.2\mu\text{m}$ 以上。从提高生物学粒子的残留率的观点出发,多孔质基材的利用掌上气孔计测得的平均孔径优选为 $0.8\mu\text{m}$ 以下,更优选为 $0.7\mu\text{m}$ 以下,进一步优选为 $0.6\mu\text{m}$ 以下。多孔质基材的利用掌上气孔计测定的平均孔径是使用掌上气孔计并利用ASTM E1294-89规定的半干法求出的值,测定方法的详细情况与亲水性复合多孔质膜的平均孔径 x 涉及的测定方法相同。

[0168] 从缩短水性液体组合物的处理时间的观点、及易于回收残留于亲水性复合多孔质膜的空孔内的生物学粒子的观点出发,多孔质基材的利用掌上气孔计测定的泡点孔径优选为超过 $0.8\mu\text{m}$,更优选为 $0.9\mu\text{m}$ 以上,进一步优选为 $1.0\mu\text{m}$ 以上。从提高生物学粒子的残留率的观点出发,多孔质基材的利用掌上气孔计测定的泡点孔径优选为 $3\mu\text{m}$ 以下,更优选为 $2.8\mu\text{m}$ 以下,进一步优选为 $2.5\mu\text{m}$ 以下。多孔质基材的利用掌上气孔计测定的泡点孔径是使用掌上气孔计并利用ASTM F316-86、JIS K3832规定的泡点法求出的值,测定方法的详细情况与亲水性复合多孔质膜的泡点孔径 y 涉及的测定方法相同。

[0169] 从缩短水性液体组合物的处理时间的观点出发,多孔质基材的水流量($\text{mL}/(\text{min} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{MPa})$)优选为20以上,更优选为50以上,进一步优选为100以上。从提高生物学粒子的残留率的观点出发,多孔质基材的水流量($\text{mL}/(\text{min} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{MPa})$)优选为1000以下,更优选为800以下,进一步优选为700以下。多孔质基材的水流量的测定方法与亲水性复合多孔质膜的水流量 f 的测定方法相同。其中,在多孔质基材为疏水性的情况下,将在乙醇中浸渍后在室温下干燥的多孔质基材作为试样,用少量(0.5mL)乙醇使设置于透液单元上的试样润湿后进行测定。

[0170] 多孔质基材的单面或两面中,表面粗糙度 R_a 优选为 $0.3\mu\text{m}$ 以上,更优选为 $0.4\mu\text{m}$ 以上。多孔质基材的单面或两面中,表面粗糙度 R_a 优选为 $0.7\mu\text{m}$ 以下,更优选为 $0.6\mu\text{m}$ 以下。多孔质基材的表面粗糙度 R_a 的测定方法与亲水性复合多孔质膜的表面粗糙度 R_a 涉及的测定方法相同。

[0171] 多孔质基材的每单位厚度的Gurley值(秒/ $100\text{mL} \cdot \mu\text{m}$)例如为 $0.001 \sim 5$,优选为 $0.01 \sim 3$,更优选为 $0.05 \sim 1$ 。多孔质基材的Gurley值是根据JIS P8117:2009测定的值。

[0172] 多孔质基材的空孔率例如为 $70\% \sim 90\%$,优选为 $72\% \sim 89\%$,更优选为 $74\% \sim 87\%$ 。多孔质基材的空孔率根据下述计算方法求出。即,针对多孔质基材的构成材料1、构成材料2、构成材料3、…、构成材料 n ,各构成材料的质量为 W_1 、 W_2 、 W_3 、…、 W_n (g/cm^2),各构成材料

的真密度为 $d_1, d_2, d_3, \dots, d_n$ (g/cm^3), 将膜厚设为 t (cm) 时, 空孔率 ε (%) 由下述数学式求出。

[0173] [数学式2]

$$[0174] \quad \varepsilon = \left(1 - \frac{\sum_{i=1}^n \frac{W_i}{d_i}}{t} \right) \times 100$$

[0175] 多孔质基材的BET比表面积例如为 $1\text{m}^2/\text{g} \sim 40\text{m}^2/\text{g}$, 优选为 $2\text{m}^2/\text{g} \sim 30\text{m}^2/\text{g}$, 更优选为 $3\text{m}^2/\text{g} \sim 20\text{m}^2/\text{g}$ 。多孔质基材的BET比表面积是如下求出的值: 用MicrotracBEL株式会社的比表面积测定装置(型号: BELSORP-mini), 利用液氮温度下的氮气吸附法, 对设定相对压力: $1.0 \times 10^{-3} \sim 0.35$ 的吸附等温线进行测定, 利用BET法进行分析而求出。

[0176] [聚烯烃微多孔膜]

[0177] 作为多孔质基材的一个实施方式, 可举出包含聚烯烃的微多孔膜(本公开文本中称为聚烯烃微多孔膜)。作为聚烯烃微多孔膜所含的聚烯烃, 没有特别限定, 例如可举出聚乙烯、聚丙烯、聚丁烯、聚甲基戊烯、聚丙烯与聚乙烯的共聚物等。这些之中, 优选为聚乙烯, 高密度聚乙烯、高密度聚乙烯与超高分子量聚乙烯的混合物等是合适的。作为聚烯烃微多孔膜的一个实施方式, 可举出所含的聚烯烃仅为聚乙烯的聚乙烯微多孔膜。

[0178] 聚烯烃微多孔膜所含的聚烯烃的重均分子量(M_w) 例如为10万 $\sim$ 500万。若聚烯烃的 M_w 为10万以上, 则能够对微多孔膜赋予充分的力学特性。若聚烯烃的 M_w 为500万以下, 则微多孔膜易于成型。

[0179] 作为聚烯烃微多孔膜的一个实施方式, 可举出包含聚烯烃组合物(本公开文本中指包含2种以上聚烯烃的聚烯烃混合物, 所含的聚烯烃仅为聚乙烯的情况称为聚乙烯组合物)的微多孔膜。聚烯烃组合物具有伴随拉伸时的原纤化而形成网络结构并使聚烯烃微多孔膜的空孔率增加的效果。

[0180] 作为聚烯烃组合物, 相对于聚烯烃的总量而言、包含5质量% $\sim$ 40质量%的重均分子量为 9×10^5 以上的超高分子量聚乙烯的聚烯烃组合物是优选的, 包含10质量% $\sim$ 35质量%的聚烯烃组合物是更优选的, 包含15质量% $\sim$ 30质量%的聚烯烃组合物是进一步优选的。

[0181] 就聚烯烃组合物而言, 重均分子量为 9×10^5 以上的超高分子量聚乙烯、与重均分子量为 $2 \times 10^5 \sim 8 \times 10^5$ 且密度为 $920\text{kg}/\text{m}^3 \sim 960\text{kg}/\text{m}^3$ 的高密度聚乙烯以质量比5:95 $\sim$ 40:60(更优选为10:90 $\sim$ 35:65, 进一步优选为15:85 $\sim$ 30:70)混合而成的聚烯烃组合物是优选的。

[0182] 聚烯烃组合物的聚烯烃整体的重均分子量为 $2 \times 10^5 \sim 2 \times 10^6$ 是优选的。

[0183] 构成聚烯烃微多孔膜的聚烯烃的重均分子量如下得到: 将聚烯烃微多孔膜加热溶解于邻二氯苯中, 通过凝胶渗透色谱法(系统: Waters公司制Alliance GPC 2000型, 色谱柱: GMH6-HT及GMH6-HTL), 在柱温 135°C 、流速 $1.0\text{mL}/\text{分钟}$ 的条件下进行测定而得到。分子量的校正使用分子量单分散聚苯乙烯(东曹公司制)。

[0184] 作为聚烯烃微多孔膜的一个实施方式, 从具备在暴露于高温时不会容易地破膜的耐热性的观点出发, 可举出包含聚丙烯的微多孔膜。

[0185] 作为聚烯烃微多孔膜的一个实施方式,可举出至少混合包含有聚乙烯与聚丙烯的聚烯烃微多孔膜。

[0186] 作为聚烯烃微多孔膜的一个实施方式,可举出下述聚烯烃微多孔膜,其具备2层以上的层叠结构,至少1层含有聚乙烯,至少1层含有聚丙烯。

[0187] [聚烯烃微多孔膜的制造方法]

[0188] 聚烯烃微多孔膜例如能够利用包含下述工序(I)~(IV)的制造方法而制造。

[0189] 工序(I):制备包含聚烯烃组合物和在大气压下的沸点不足210℃的挥发性溶剂的溶液的工序。

[0190] 工序(II):将上述溶液进行熔融混炼,将所得的熔融混炼物从模具挤出并进行冷却固化而得到第一凝胶状成型物的工序。

[0191] 工序(III):将上述第一凝胶状成型物在至少一个方向上拉伸(一次拉伸)并进行溶剂干燥而得到第二凝胶状成型物的工序。

[0192] 工序(IV):将上述第二凝胶状成型物在至少一个方向上拉伸(二次拉伸)的工序。

[0193] 工序(I)是制备包含聚烯烃组合物和在大气压下的沸点不足210℃的挥发性溶剂的溶液的工序。上述溶液优选为热可逆的溶胶凝胶溶液,通过将聚烯烃组合物加热溶解于溶剂而使其溶胶化,制备热可逆的溶胶凝胶溶液。作为在大气压下的沸点不足210℃的挥发性溶剂,只要是能够使聚烯烃充分溶解的溶剂就没有特别限定。作为上述挥发性溶剂,例如可举出四氢化萘(206℃~208℃)、乙二醇(197.3℃)、十氢化萘(十氢萘,187℃~196℃)、甲苯(110.6℃)、二甲苯(138℃~144℃)、二乙基三胺(107℃)、乙二胺(116℃)、二甲基亚砷(189℃)、己烷(69℃)等,十氢化萘或二甲苯是优选的(括号内的温度为在大气压下的沸点)。上述挥发性溶剂可以单独使用也可以组合使用2种以上。

[0194] 优选工序(I)中使用的聚烯烃组合物(本公开文本中指包含2种以上聚烯烃的聚烯烃混合物,所含的聚烯烃仅为聚乙烯的情况称为聚乙烯组合物。)包含聚乙烯,更优选为聚乙烯组合物。

[0195] 就在工序(I)中制备的溶液而言,从控制聚烯烃微多孔膜的多孔质结构的观点出发,聚烯烃组合物的浓度优选为10质量%~40质量%,更优选为15质量%~35质量%。若聚烯烃组合物的浓度为10质量%以上,则能够抑制聚烯烃微多孔膜在制膜工序中发生断裂,另外,聚烯烃微多孔膜的力学强度提高,处理性提高。若聚烯烃组合物的浓度为40质量%以下,则易于形成聚烯烃微多孔膜的空孔。

[0196] 工序(II)是将在工序(I)中制备的溶液进行熔融混炼,将所得的熔融混炼物从模具挤出并进行冷却固化而得到第一凝胶状成型物的工序。工序(II)例如在聚烯烃组合物的熔点至熔点+65℃的温度范围内从模具挤出而得到挤出物,接下来将上述挤出物冷却而得到第一凝胶状成型物。第一凝胶状成型物赋形为片状是优选的。冷却可以通过浸渍于水或有机溶剂中进行,可以通过与冷却的金属辊接触而进行,一般而言通过浸渍于工序(I)中使用的挥发性溶剂中而进行。

[0197] 工序(III)是将第一凝胶状成型物在至少一个方向上拉伸(一次拉伸)且进行溶剂干燥而得到第二凝胶状成型物的工序。工序(III)的拉伸工序优选为双轴拉伸,可以是分别实施纵拉伸和横拉伸的逐次双轴拉伸,可以是同时实施纵拉伸和横拉伸的同时双轴拉伸。从控制聚烯烃微多孔膜的多孔质结构的观点出发,一次拉伸的拉伸倍率(纵拉伸倍率与横

拉伸倍率的乘积) 优选为1.1倍~3倍, 更优选为1.1倍~2倍。一次拉伸的拉伸时的温度优选为75℃以下。工序(III)的干燥工序只要是第二凝胶状成型物不会变形的温度就可以没有特别限制地实施, 优选在60℃以下进行。

[0198] 工序(III)的拉伸工序和干燥工序可以同时进行, 也可以分阶段地进行。例如, 可以一边进行预干燥一边进行一次拉伸, 接下来进行主干燥, 也可以在预干燥与主干燥之间进行一次拉伸。一次拉伸能够在控制干燥而使溶剂残存为合适状态的状态下进行。

[0199] 工序(IV)是将第二凝胶状成型物在至少一个方向上拉伸(二次拉伸)的工序。工序(IV)的拉伸工序优选为双轴拉伸。工序(IV)的拉伸工序可以是下述工序中的任一者: 分别实施纵拉伸和横拉伸的逐次双轴拉伸; 同时实施纵拉伸和横拉伸的同时双轴拉伸; 在纵向上多次拉伸后在横向上拉伸的工序; 在纵向上拉伸并在横向上多次拉伸的工序; 逐次双轴拉伸后进一步在纵向和/或横向上拉伸1次或多次的工序。

[0200] 从控制聚烯烃微多孔膜的多孔质结构的观点出发, 二次拉伸的拉伸倍率(纵拉伸倍率与横拉伸倍率的乘积) 优选为5倍~90倍, 更优选为10倍~60倍。从控制聚烯烃微多孔膜的多孔质结构的观点出发, 二次拉伸的拉伸温度优选为90℃~135℃, 更优选为90℃~130℃。

[0201] 可以在工序(IV)之后进行热固定处理。从控制聚烯烃微多孔膜的多孔质结构的观点出发, 热固定温度优选为110℃~160℃, 更优选为120℃~150℃。

[0202] 在热固定处理之后可以进一步进行残存于聚烯烃微多孔膜的溶剂的提取处理和退火处理。残存溶剂的提取处理例如通过将热固定处理后的片材浸渍于二氯甲烷浴使残存溶剂溶出至二氯甲烷而进行。浸渍于二氯甲烷浴中的聚烯烃微多孔膜优选为从二氯甲烷浴中提起后通过干燥而去除二氯甲烷。退火处理在残存溶剂的提取处理之后通过将聚烯烃微多孔膜运送至例如加热至100℃~140℃的辊上而进行。

[0203] 通过控制工序(I)~(IV)的各条件, 能够制造膜厚 t (μm) 与平均孔径 x (μm) 之比 t/x 为50~630的聚烯烃微多孔膜。例如, 通过缩小纵拉伸倍率, 能够将比 t/x 控制为50以上。例如, 通过增大纵拉伸倍率, 能够将比 t/x 控制为630以下。

[0204] [亲水性树脂]

[0205] 亲水性树脂没有特别限制, 例如可举出具有羟基、羧基、磺基等亲水性基团的树脂。

[0206] 从不易从多孔质基材脱落的观点和生物学粒子的浓缩率的观点出发, 亲水性树脂优选为聚合物的主链仅由碳原子形成且在侧链具有选自自由羟基、羧基及磺基组成的组中的至少1种的官能团的树脂。

[0207] 作为亲水性树脂, 还可举出在聚合物的主链不仅包含碳原子还包含氧原子的树脂(例如, 聚乙二醇、纤维素等), 但在聚合物的主链包含有氧原子的亲水性树脂比较易于从多孔质基材脱落。从不易从多孔质基材脱落的观点出发, 优选为聚合物的主链仅由碳原子形成的树脂, 更优选为聚合物的主链仅由碳原子形成且在侧链具有选自自由羟基、羧基及磺基组成的组中的至少1种的官能团的树脂。

[0208] 亲水性树脂优选为包含选自自由聚乙烯醇、烯烃·乙烯醇系树脂、丙烯酸·乙烯醇系树脂、甲基丙烯酸·乙烯醇系树脂、乙烯基吡咯烷酮·乙烯醇系树脂、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、全氟磺酸系树脂及聚苯乙烯磺酸组成的组中的至少1种的亲水性树脂。其中, 更优

选为包含烯烃·乙烯醇系树脂。

[0209] 作为亲水性树脂,还可举出在多孔质基材的表面接枝聚合亲水性单体而成的亲水性树脂。该情况下,亲水性树脂成为与多孔质基材的表面直接进行化学键合的形态。作为在多孔质基材的表面接枝聚合的亲水性单体,可举出丙烯酸、甲基丙烯酸、乙烯醇、N-乙烯基-2-吡咯烷酮、乙烯基磺酸等。从亲水性复合多孔质膜的制造性的观点出发,与接枝聚合那样地亲水性树脂与多孔质基材的表面直接化学键合的形态相比,通过涂敷方法等使亲水性树脂附着于多孔质基材的表面的形态(亲水性树脂不与多孔质基材的表面化学键合的形态)是优选的。

[0210] 亲水性树脂可以为1种,也可以为2种以上。

[0211] 作为亲水性树脂,从对生物学粒子的刺激少的观点、及易于回收残留于亲水性复合多孔质膜的上游侧的主面及空孔内的生物学粒子的观点出发,优选为烯烃·乙烯醇系树脂。

[0212] 作为构成烯烃·乙烯醇系树脂的烯烃,可举出乙烯、丙烯、丁烯、戊烯、己烯、庚烯、辛烯、壬烯、癸烯等。作为烯烃,优选为碳原子数2~6的烯烃,更优选为碳原子数2~6的 α -烯烃,进一步优选为碳原子数2~4的 α -烯烃,特别优选为乙烯。烯烃·乙烯醇系树脂所含的烯烃单元可以为1种,也可以为2种以上。

[0213] 烯烃·乙烯醇系树脂可以在构成单元中包含除烯烃及乙烯醇以外的单体。作为除烯烃及乙烯醇以外的单体,例如可举出选自(甲基)丙烯酸、(甲基)丙烯酸盐、(甲基)丙烯酸酯组成的组中的至少1种的丙烯酸系单体;苯乙烯、间氯苯乙烯、对氯苯乙烯、对氟苯乙烯、对甲氧基苯乙烯、间叔丁氧基苯乙烯、对叔丁氧基苯乙烯、对乙烯基苯甲酸、对甲基- α -甲基苯乙烯等苯乙烯系单体;等等。这些单体单元在烯烃·乙烯醇系树脂中可以包含1种,也可以包含2种以上。

[0214] 烯烃·乙烯醇系树脂可以在构成单元中包含除烯烃及乙烯醇以外的单体,但从对生物学粒子的刺激少的观点、及易于回收残留于亲水性复合多孔质膜的空孔内的生物学粒子的观点出发,烯烃单元与乙烯醇单元的合计比例优选为85摩尔%以上,更优选为90摩尔%以上,进一步优选为95摩尔%以上,特别优选为100摩尔%。作为烯烃·乙烯醇系树脂,优选为烯烃与乙烯醇的二元共聚物(此处,烯烃的优选方式如上所述。),更优选为乙烯与乙烯醇的二元共聚物。

[0215] 烯烃·乙烯醇系树脂中的烯烃单元的比例优选为20摩尔%~55摩尔%。若烯烃单元的比例为20摩尔%以上,则烯烃·乙烯醇系树脂不易溶解于水。从该观点出发,烯烃单元的比例更优选为23摩尔%以上,进一步优选为25摩尔%以上。若烯烃单元的比例为55摩尔%以下,则烯烃·乙烯醇系树脂的亲水性更高。从该观点出发,烯烃单元的比例更优选为52摩尔%以下,进一步优选为50摩尔%以下。

[0216] 作为烯烃·乙烯醇系树脂的市售品,可举出日本合成化学工业公司制“Soarnol”、株式会社Kuraray制“EVAL”等。

[0217] 亲水性树脂相对于多孔质基材的附着量例如为 $0.01\text{g}/\text{m}^2 \sim 5\text{g}/\text{m}^2$,为 $0.02\text{g}/\text{m}^2 \sim 2\text{g}/\text{m}^2$,为 $0.03\text{g}/\text{m}^2 \sim 1\text{g}/\text{m}^2$ 。亲水性树脂相对于多孔质基材的附着量是由亲水性复合多孔质膜的单位面积重量 $W_a(\text{g}/\text{m}^2)$ 减去多孔质基材的单位面积重量 $W_b(\text{g}/\text{m}^2)$ 而得的值($W_a - W_b$)。

[0218] [亲水性复合多孔质膜的制造方法]

[0219] 亲水性复合多孔质膜的制造方法没有特别限制。作为通常的制造方法,可举出:对多孔质基材赋予包含亲水性树脂的涂敷液,使涂敷液干燥而用亲水性树脂被覆多孔质基材的方法;使亲水性单体接枝聚合于多孔质基材,用亲水性树脂被覆多孔质基材的方法。

[0220] 包含亲水性树脂的涂敷液能够通过升温至亲水性树脂的熔点以上的温度的溶剂中混合亲水性树脂并搅拌从而使亲水性树脂溶解或分散于溶剂中来制备。作为溶剂,只要是对亲水性树脂为良溶剂的溶剂就没有特别限定,具体而言,例如可举出1-丙醇水溶液、2-丙醇水溶液、N,N-二甲基甲酰胺水溶液、二甲基亚砷水溶液、乙醇水溶液等。这些水溶液中的有机溶剂的比例优选为30质量%~70质量%。

[0221] 对多孔质基材赋予包含亲水性树脂的涂敷液时的、涂敷液中的亲水性树脂的浓度优选为0.01质量%~5质量%。若涂敷液中的亲水性树脂的浓度为0.01质量%以上,则能够对多孔质基材高效地赋予亲水性。从该观点出发,涂敷液中的亲水性树脂的浓度更优选为0.05质量%以上,进一步优选为0.1质量%以上。若涂敷液中的亲水性树脂的浓度为5质量%以下,则所制造的亲水性复合多孔质膜的水流量大。从该观点出发,涂敷液中的亲水性树脂的浓度更优选为3质量%以下,进一步优选为2质量%以下。

[0222] 对多孔质基材赋予涂敷液能够通过已知的涂敷方法来进行。作为涂敷方法,例如可举出浸渍法、刮刀涂布法、凹版印刷法、丝网印刷法、线棒涂布法、模涂法、反向辊涂布法、喷墨法、喷涂法、辊涂法等。通过调节涂敷时的涂敷液温度,能够稳定地形成亲水性树脂的层。涂敷液的温度没有特别限定,优选为5℃~40℃的范围。

[0223] 使涂敷液干燥时的温度优选为25℃~100℃。若干燥温度为25℃以上,则能够缩短干燥所需的时间。从该观点出发,干燥温度更优选为40℃以上,进一步优选为50℃以上。若干燥温度为100℃以下,则可抑制多孔质基材的收缩。从该观点出发,干燥温度更优选为90℃以下,进一步优选为80℃以下。

[0224] 亲水性复合多孔质膜可以包含表面活性剂、润湿剂、消泡剂、pH调节剂、着色剂等。

[0225] <浓缩设备>

[0226] 本公开文本提供用于浓缩生物学粒子的浓缩设备。本公开文本的浓缩设备以有可能包含生物学粒子的、包含水的液体即“被处理液”为处理对象,浓缩成生物学粒子的浓度经提高的“浓缩液”。

[0227] 其中,关于被处理液,“包含水”是指以水为溶剂或成分,对于其含有率没有特别限定。另外,关于被处理液,“包含生物学粒子”是指生物学粒子在被处理液中不溶解而是漂浮、悬浮或沉淀的状态。

[0228] 如图1的示意立体图所示地,本公开文本涉及的生物学粒子50的浓缩设备10呈现出具备在具有内部空间的壳体20上开口的入口21及出口22的外观。在本图中,作为壳体20的形状,示出了直径比高度长的圆柱形状的例子。更具体而言,如图2的示意剖视图所示地,在壳体20的内部空间中,向上方突出的圆筒状的入口21在上游侧开口,向下方突出的圆筒状的出口22在下游侧开口。在壳体20的内部空间中,入口21与出口22被浓缩膜30隔开。壳体20内的浓缩膜30的上游侧的空间为浓缩空间部24。

[0229] 换言之,壳体20具有入口21及出口22。另外,通过入口21与出口22的压差,包含生物学粒子50及水的被处理液40从入口21被注入并从出口22被排出。

[0230] 此外,浓缩膜30以在壳体20内隔开口21与出口22的方式设置。浓缩膜30是不吸

附生物学粒子50的亲水性的多孔膜,排出液42从入口21侧的面向出口22侧的面透过,上述排出液42是自被处理液40减少了生物学粒子50的浓度而得的液体。

[0231] 并且,浓缩空间部24是壳体20内的浓缩膜30的上游侧的空间(换言之,是由壳体20的内壁部23和浓缩膜30的上游侧的主面所划分的区域)。浓缩空间部24容纳浓缩液41,上述浓缩液41是利用浓缩膜30而自被处理液40增加了生物学粒子50的浓度而得的液体。

[0232] 作为注入至本公开文本的浓缩设备10的被处理液40,可举出动物(尤其是人)的体液(例如,血液、血清、血浆、脑脊液、泪液、汗、尿、脓、鼻涕、痰);动物(尤其是人)的体液的稀释物;将动物(尤其是人)的排泄物(例如,粪便)悬浮于水中的液体组合物;动物(尤其是人)的漱口液;包含来自动物(尤其是人)的器官、组织、粘膜、皮肤、压榨样本、拭子等的提取物的缓冲液;鱼贝类的组织提取液;从鱼贝类的养殖池采集的水;植物的表面擦拭液或组织提取液;土壤的提取液;来自植物的提取液;来自食品的提取液;医药品的原料液;等等。

[0233] [生物学粒子50的浓缩方法及检测方法]

[0234] 利用本公开文本的浓缩设备10的生物学粒子50的浓缩方法如下所示。

[0235] 如图3所示地,实施从入口21向该浓缩设备10供给包含生物学粒子50及水的被处理液40的工序。

[0236] 接下来,实施通过在入口21与出口22之间赋予压差从而在浓缩空间部24内得到浓缩液的工序。

[0237] 即,如图4所示地,针对所注入的被处理液40,通过在入口21与出口22之间赋予压差,透过了浓缩膜30的排出液42被排出。此时的压差能够通从入口21进行加压、或从出口22进行减压、或者这两者而产生。如上所述地,相对于被处理液40,排出液42的生物学粒子50的浓度减少。

[0238] 并且,如图5所示地,在浓缩空间部24内可得到浓缩液41。如上所述地,相对于被处理液40,浓缩液41的生物学粒子50的浓度增加。

[0239] 接下来,实施从浓缩空间部24回收浓缩液41的工序。即,如图6所示地,用微量移液管等适当的工具或装置,从浓缩空间部24回收浓缩液41。

[0240] 最后,实施对所回收的浓缩液41中所含的生物学粒子50进行检测的工序。就所回收的浓缩液41而言,其中所含的生物学粒子50通过与其种类、性状对应的适当手段来进行检测。例如,生物学粒子50的检测对象为核酸(DNA或RNA)的情况下,实施聚合酶链式反应(PCR)、Southern印迹、Northern印迹等。生物学粒子50的检测对象为蛋白质的情况下,实施质谱法、免疫印迹法、免疫色谱法等。生物学粒子50的检测对象为糖、脂质的情况下,可实施质谱法等。

[0241] 在壳体20中,浓缩空间部24的体积能够根据被处理液40的性状、量而适当确定,若考虑使用上的方便,优选 $0.05\text{cm}^3 \sim 5\text{cm}^3$ 。

[0242] 在壳体20中,浓缩膜30实际上与被处理液40接触的部分、即过滤面积能够根据被处理液40的性状、量而适当确定,若考虑使用上的方便,优选 $1\text{cm}^2 \sim 20\text{cm}^2$ 。

[0243] <壳体20的整体形状>

[0244] 壳体20的整体形状不限于图1所示那样的圆柱形状,能够设为各种形状。

[0245] 例如,能够设为三棱柱形状(图7)、四棱柱形状(图8)及其它的多棱柱形状、例如六棱柱形状(图9)。在任一情况下,均在棱柱形状的两个底面的一个(例如上底面)设置有入口

21,在另一个(例如下底面)设置有出口22。

[0246] 另外,还能够将壳体20的整体形状设为图10所示那样的球状。该情况下,在球状的一个极(例如上端的极)设置有入口21,在另一个极(例如下端的极)设置有出口22。

[0247] 壳体20的材质没有特别限定,优选合成树脂,尤其是聚丙烯树脂、聚乙烯树脂、氯乙烯树脂、氟树脂、ABS树脂、MBS树脂、聚碳酸酯树脂、丙烯酸类树脂、聚苯乙烯树脂。壳体20的成型方法也没有特别限定,分别利用注射成型来形成包含入口21的上游侧的构件、和包含出口22的下游侧的构件,在这些构件之间夹设浓缩膜30的状态下,利用粘接、焊接、螺接等适当方法将两个构件结合,由此,能够形成壳体20。

[0248] <入口21的形状>

[0249] 入口21的形状不限于图1所示那样的向上方突出的圆筒形状,能够设为各种形状。

[0250] 例如,如图11所示地,能够不采用向上方突出的结构而以简单的孔的形式形成入口21。该情况下,能够在入口21中插入被处理液40的输送管。

[0251] 另外,如图12所示地,也能够向上方突出的圆筒形状的入口21的外周面设置螺纹槽(外螺纹)。该情况下,通过在被处理液40的输送路径的末端设置与该螺纹槽螺合的内螺纹,从而能够防止输送路径与入口21的脱离。

[0252] 此外,如图13所示地,也能够向上方突出的圆筒形状的入口21的前端外周面设置鲁尔锁的公侧。该情况下,通过在被处理液40的输送路径的末端设置与该鲁尔锁的公侧嵌合的母侧,从而能够防止输送路径与入口21的脱离。

[0253] 另外,如图14所示地,也能够将入口21形成为从上方闭塞上表面开放的壳体20的盖状形状。

[0254] <出口22的形状>

[0255] 出口22的形状不限于图1所示那样的向下方突出的圆筒形状,能够设为各种形状。

[0256] 例如,如图15所示地,能够设为与入口21不同的管径。

[0257] 另外,如图16所示地,也能够向下方突出的圆筒形状的出口22的外周面设置螺纹槽(外螺纹)。该情况下,通过在排出液42的回收路的前端设置与该螺纹槽螺合的内螺纹,从而能够防止回收路与出口22的脱离。

[0258] 此外,如图17所示地,也能够向下方突出的圆筒形状的出口22的前端外周面设置鲁尔锁的公侧。该情况下,通过在排出液42的回收路的前端设置与该鲁尔锁的公侧嵌合的母侧,从而能够防止回收路与出口22的脱离。

[0259] 另外,如图18所示地,也能够将出口22形成为从下表面闭塞下表面开放的壳体20的圆柱状形状。此时,例如在壳体20的内圆周面形成内螺纹,在出口22的外周面形成外螺纹并使它们螺合,由此,能够使壳体20与出口2牢固地结合。

[0260] <入口21与出口22的位置关系>

[0261] 需要说明的是,如图19所示地,也能够将入口21与出口22设置于圆柱形状的侧面。该情况下,入口21与出口22需要用浓缩膜30相互隔开,因此需要在圆柱形状的高度方向上设置于不同的位置。若设置于这样的位置,则入口21与出口22可以如图19所示地反向地设置,也可以如图20所示地同向地设置,此外还可以如图21所示地以相互隔开任意平面角的方式设置。

[0262] <壳体20的内部形状>

[0263] 壳体20的内部也不限于图1及图2所示那样的形状,能够设为各种形状。

[0264] 例如,在壳体20中,在面向浓缩空间部24的内壁部23(参照图2),能够形成从入口21连续的导槽25。例如,如图22的立体图及图23的剖视图所示地,在面向浓缩空间部24的内壁部23(换言之,内壁部23的上侧的面)能够设置作为自入口21起连续的放射状的槽的导槽25。另外,如图24的立体图及图25的剖视图所示地,在面向浓缩空间部24的内壁部23能够设置作为自入口21起连续的螺旋状的槽的导槽25。此外,如图26的立体图所示地,也能够设置兼具如图22所示那样的放射状的槽、和与该放射状的槽相交的以入口21为中心的同心圆状的槽的导槽25。通过设置这样的导槽25,从入口21注入的被处理液40易于利用导槽25的毛细管力被引导至浓缩空间部24。

[0265] 另一方面,如图27的立体图所示地,通过将壳体20形成朝向入口21而前端变细的锥状,从而如图28的剖视图所示地,在壳体20中,面向浓缩空间部24的内壁部23能够成为从入口21朝向浓缩膜30而直径逐渐增大的形状。另外,如图29的立体图所示地,通过将壳体20形成朝向入口21而凸出的半球状,从而如图30的剖视图所示地,在壳体20中,面向浓缩空间部24的内壁部23能够成为从入口21朝向浓缩膜30而直径逐渐增大的形状。通过将壳体20设为这样的形状,能够将从入口注入的被处理液40沿着内壁部23的倾斜而引导至浓缩膜30。此时,若在内壁部23设置如上述图22~图26所示那样的导槽25,则能够更有效地引导被处理液40。

[0266] <浓缩液41的回收方法>

[0267] 如上述图6所示地,就浓缩液41而言,例如能够从入口21插入微量移液管那样的适当的工具的前端从而自浓缩空间部24进行回收。

[0268] 另外,如图31所示地,能够在壳体20的上游侧形成折除片14。若折断该折除片14,则在壳体20的上游侧出现小孔。并且,在利用浓缩设备10进行的被处理液40的浓缩结束后,能够在该小孔中插入例如微量移液管那样的适当的工具的前端,从浓缩空间部24回收浓缩液41。

[0269] 进而,在利用浓缩设备10进行的被处理液40的浓缩结束后,如图32所示地,在入口21安装注射器60,并抽吸柱塞61,由此,如图33所示地,能够将浓缩液41回收至注射器60内。

[0270] <浓缩膜>

[0271] 浓缩膜30根据被处理液40所含的生物学粒子50的种类及性状而使用适当的材质及形状。生物学粒子50例如是由脂质双层形成的粒子(例如,病毒、细菌或外泌体)的情况下,浓缩膜30优选包含亲水性复合多孔质膜,上述亲水性复合多孔质膜具备:多孔质基材、和被覆上述多孔质基材的至少一个主面及空孔内表面的亲水性树脂。需要说明的是,在本公开文本的浓缩膜30中,“不吸附生物学粒子的亲水性多孔膜”是指不吸附生物学粒子50且具有亲水性的多孔膜。“不吸附生物学粒子的亲水性”这一性状还需权衡作为对象的生物学粒子50的性状,因此没有特别限定,在实施浓缩处理时,由于在浓缩率超过100%的情况下进行浓缩,因此可以说这样的多孔膜具有不吸附生物学粒子50的亲水性。例如在浓缩膜30含有后述的亲水性树脂的情况、浓缩膜30的水的接触角为90度以下的情况下,可以说具有“亲水性”,本公开文本中的浓缩膜30不限于此。

[0272] 本公开文本的浓缩膜30对作为浓缩对象的生物学粒子50的大小没有限制。生物学粒子50的直径或长轴长例如为1nm以上、5nm以上、10nm以上或20nm以上,且例如为100μm以

下、50μm以下、1000nm以下或800nm以下。

[0273] 本公开文本的浓缩膜30可以包含除亲水性复合多孔质膜以外的其它构件。作为除亲水性复合多孔质膜以外的其它构件,可举出与亲水性复合多孔质膜的主面或侧面的一部分或全部接触而配置的片状的加强构件;用于将浓缩膜30搭载于浓缩设备10的导引构件;等等。

[0274] 就本公开文本的浓缩膜30所具备的亲水性复合多孔质膜而言,至少在浓缩处理时作为上游侧的主面被亲水性树脂被覆即可,优选为两个主面被亲水性树脂被覆。或者,作为浓缩膜30,可以为包含亲水性树脂的单层结构的多孔质膜。

[0275] 作为亲水性复合多孔质膜中的利用亲水性树脂被覆多孔质基材的主面的被覆形态,可举出在上述<浓缩膜>中说明的多孔质基材的主面的被覆形态,优选的被覆形态也同样。

[0276] 作为亲水性复合多孔质膜中的利用亲水性树脂被覆多孔质基材的空孔内表面的被覆形态,可举出在上述<浓缩膜>中说明的多孔质基材的空孔内表面的被覆形态,优选的被覆形态也同样。

[0277] 使用了本公开文本的浓缩膜30的生物学粒子50的浓缩如下进行:在使被处理液40从亲水性复合多孔质膜的一个主面向另一个主面通过时,被处理液40所含的生物学粒子50的一部分或全部未在亲水性复合多孔质膜中通过,而是残留于亲水性复合多孔质膜的上游、上游侧的主面及空孔内的至少任一部位的被处理液40中。将浓缩处理前的被处理液40、与在浓缩处理后从亲水性复合多孔质膜的上游、上游侧的主面及空孔内的至少任一部位回收的被处理液40进行比较,若后者所含的生物学粒子50的浓度高,则可以说进行了生物学粒子50的浓缩。通过本公开文本的浓缩膜30实现的生物学粒子50的浓缩率(参照下述式)超过100%,优选为200%以上,更优选为300%以上。

[0278] $\text{浓缩率} = (\text{浓缩处理后从亲水性复合多孔质膜的上游、上游侧的主面及空孔内的至少任一部位回收的被处理液的生物学粒子浓度}) \div (\text{浓缩处理前的被处理液的生物学粒子浓度}) \times 100$

[0279] 详细机理未必明确,但推测为:本公开文本的浓缩膜30所具备的亲水性复合多孔质膜在上游侧的主面和空孔内表面具有亲水性树脂,从而易于回收残留于亲水性复合多孔质膜的上游侧的主面及空孔内的至少任一者中的生物学粒子50,生物学粒子50的浓缩率提高。

[0280] 本公开文本的浓缩设备10所具备的浓缩膜30中的亲水性复合多孔质膜、多孔质基材及亲水性树脂与上述<浓缩膜>中的亲水性复合多孔质膜、多孔质基材及亲水性树脂同样,方式例、优选的方式、物性及制造方法也相同。

[0281] [浓缩膜30的物性]

[0282] 浓缩膜30的单面或两面中,通过下述测定条件测得的水的接触角优选为90度以下,上述水的接触角越小越优选。浓缩膜30的单面或两面中,在要通过下述测定条件测定水的接触角时,更优选为水滴渗透至膜内部而成为无法测定的状态的程度的亲水性。

[0283] 其中,水的接触角是通过以下测定方法测定的值。将浓缩膜30在温度25℃且相对湿度60%的环境中放置24小时以上并调湿后,在相同的温度且湿度的环境下,用注射器将1μL的离子交换水的水滴滴落至浓缩膜30的表面,用全自动接触角计(协和界面科学公司,型

号Drop Master DM500)通过 $\theta/2$ 法测定水滴落下后30秒后的接触角。

[0284] 本公开文本的浓缩设备10中使用的浓缩膜30包含亲水性复合多孔质膜,该亲水性复合多孔质膜具备:多孔质基材、和被覆该多孔质基材的至少一个主面及空孔内表面的亲水性树脂,膜厚 t (μm)与利用掌上气孔计测定的平均孔径 x (μm)之比 t/x 为50~630。

[0285] 若浓缩膜30的 t/x 不足50,则膜厚 t 相对于平均孔径 x 的大小而言过薄、或平均孔径 x 相对于膜厚 t 的厚度而言过大,因此生物学粒子50易于在浓缩膜30中通过,残留于浓缩膜30的上游、上游侧的主面及空孔内的至少任一者中的生物学粒子50的残留率(以下,简称为“生物学粒子50的残留率”。)差,结果,生物学粒子50的浓缩率差。从该观点出发, t/x 为50以上,优选为80以上,更优选为100以上。

[0286] 若浓缩膜30的 t/x 超过630,则膜厚 t 相对于平均孔径 x 的大小而言过厚、或平均孔径 x 相对于膜厚 t 的厚度而言过小,因此被处理液40不易在浓缩膜30中通过,被处理液40在浓缩膜30通过会耗费时间(即,被处理液40的浓缩处理耗费时间。)。从该观点出发, t/x 为630以下,优选为600以下,更优选为500以下,进一步优选为400以下,进一步更优选为240以下。

[0287] 从提高浓缩膜30的强度的观点、及提高生物学粒子50的残留率的观点出发,浓缩膜30的厚度 t 优选为 $10\mu\text{m}$ 以上,更优选为 $15\mu\text{m}$ 以上,进一步优选为 $20\mu\text{m}$ 以上,进一步优选为 $30\mu\text{m}$ 以上。从缩短被处理液40通过浓缩膜30所需的时间(以下,称为被处理液40的处理时间。))的观点出发,浓缩膜30的厚度 t 优选为 $150\mu\text{m}$ 以下,更优选为 $100\mu\text{m}$ 以下,进一步优选为 $80\mu\text{m}$ 以下,进一步优选为 $70\mu\text{m}$ 以下。

[0288] 浓缩膜30的厚度 t 通过利用接触式膜厚计测定20处并对其取平均而求出。

[0289] 从缩短被处理液40的处理时间的观点、及易于回收残留于浓缩膜30的空孔内的生物学粒子50的观点出发,浓缩膜30的利用掌上气孔计测定的平均孔径 x 优选为 $0.1\mu\text{m}$ 以上,更优选为 $0.15\mu\text{m}$ 以上,进一步优选为 $0.2\mu\text{m}$ 以上。从提高生物学粒子50的残留率的观点出发,浓缩膜30的利用掌上气孔计测定的平均孔径 x 优选为 $0.5\mu\text{m}$ 以下,更优选为 $0.45\mu\text{m}$ 以下,进一步优选为 $0.4\mu\text{m}$ 以下。

[0290] 浓缩膜30的用掌上气孔计测定的平均孔径 x 如下求出:例如用掌上气孔计(PMI公司,型号:CFP-1200-AEXL),浸液使用PMI公司制的Galwick(表面张力 15.9dyn/cm),通过ASTM E1294-89规定的半干法而求出。在浓缩膜30的仅一个主面被亲水性树脂被覆的情况下,将被亲水性树脂被覆的主面朝向掌上气孔计的加压部设置并进行测定。

[0291] 从缩短被处理液40的处理时间的观点、及易于回收残留于浓缩膜30的空孔内的生物学粒子50的观点出发,浓缩膜30的利用掌上气孔计测定的泡点孔径 y 优选为超过 $0.8\mu\text{m}$,更优选为 $0.9\mu\text{m}$ 以上,进一步优选为 $1.0\mu\text{m}$ 以上。从提高生物学粒子50的残留率的观点出发,浓缩膜30的利用掌上气孔计测定的泡点孔径 y 优选为 $3\mu\text{m}$ 以下,更优选为 $2.5\mu\text{m}$ 以下,进一步优选为 $2.2\mu\text{m}$ 以下。

[0292] 浓缩膜30的利用掌上气孔计测定的泡点孔径 y 例如利用掌上气孔计(PMI公司,型号:CFP-1200-AEXL)、通过泡点法(ASTM F316-86、JIS K3832)而求出。其中,是将试验时的浸液变更为PMI公司制的Galwick(表面张力 15.9dyn/cm)而求出的值。在浓缩膜30的仅一个主面被亲水性树脂被覆的情况下,将被亲水性树脂被覆的主面朝向掌上气孔计的加压部设置并进行测定。

[0293] 浓缩膜30的泡点压力例如为0.01MPa以上0.20MPa以下,优选0.02MPa~0.15MPa。

[0294] 本公开文本中,浓缩膜30的泡点压力是如下求出的值:将聚烯烃微多孔膜浸渍于乙醇中并按照JIS K3832:1990的泡点试验方法,其中,将试验时的液温变更为 $24 \pm 2^\circ\text{C}$,一边将施加压力以升压速度2kPa/秒进行升压一边进行泡点试验而求出。在浓缩膜30的仅一个主面被亲水性树脂被覆的情况下,将被亲水性树脂被覆的主面朝向测定装置的加压部设置并进行测定。

[0295] 从缩短被处理液40的处理时间的观点出发,浓缩膜30的水流量 f ($\text{mL}/(\text{min} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{MPa})$) 优选为20以上,更优选为50以上,进一步优选为100以上。从提高生物学粒子50的残留率的观点出发,浓缩膜30的水流量 f ($\text{mL}/(\text{min} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{MPa})$) 优选为1000以下,更优选为800以下,进一步优选为700以下。

[0296] 浓缩膜30的水流量 f 如下求出:例如对设置于具有一定的透液面积(cm^2)的透液单元中的试样,以一定的压差(20kPa)使100mL水透过,测定100mL水透过所需的时间(sec)并进行单位换算而求出。在浓缩膜30的仅一个主面被亲水性树脂被覆的情况下,使水从被亲水性树脂被覆的主面向未被亲水性树脂被覆的主面透过而进行测定。

[0297] 就浓缩膜30而言,从缩短被处理液40的处理时间的观点出发,水流量 f ($\text{mL}/(\text{min} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{MPa})$) 与泡点孔径 y (μm) 之比 f/y 优选为100以上,更优选为150以上,进一步优选为200以上。就浓缩膜30而言,从提高生物学粒子50的残留率的观点出发,上述比 f/y 优选为480以下,更优选为400以下,进一步优选为350以下。

[0298] 就浓缩膜30而言,从提高生物学粒子50的回收率的观点出发,优选至少在浓缩处理时作为上游侧的主面中表面粗糙度 R_a 为 $0.3\mu\text{m}$ 以上,更优选为 $0.4\mu\text{m}$ 以上。就浓缩膜30而言,从提高生物学粒子50的残留率的观点出发,优选至少在浓缩处理时作为上游侧的主面中表面粗糙度 R_a 为 $0.7\mu\text{m}$ 以下,更优选为 $0.6\mu\text{m}$ 以下。

[0299] 浓缩膜30的表面粗糙度 R_a 如下求出:使用光波干涉式表面粗糙度计(Zygo公司, NewView5032),以非接触式随机地测定试样表面的3个位置,使用用于评价粗糙度的分析软件求出。

[0300] 浓缩膜30的每单位厚度的Gurley值(秒/100mL· μm)例如为0.001~5,优选为0.01~3,更优选为0.05~1。浓缩膜30的Gurley值是根据JIS P8117:2009测得的值。

[0301] 浓缩膜30的空孔率例如为70%~90%,优选72%~89%,更优选74%~87%。浓缩膜30的空孔率根据下述计算方法而求出。即,针对浓缩膜30的构成材料1、构成材料2、构成材料3、…、构成材料 n ,各构成材料的质量为 W_1 、 W_2 、 W_3 、…、 W_n (g/cm^2),各构成材料的真密度为 d_1 、 d_2 、 d_3 、…、 d_n (g/cm^3),将膜厚设为 t (cm)时,空孔率 ε (%)通过下述数学式求出。

[0302] [数学式3]

$$[0303] \quad \varepsilon = \left(1 - \frac{\sum_{i=1}^n \frac{W_i}{d_i}}{t} \right) \times 100$$

[0304] 从处理性的观点出发,浓缩膜30优选为不易卷曲。从抑制浓缩膜30的卷曲的观点出发,浓缩膜30优选为两个主面被亲水性树脂被覆。

[0305] 本公开文本的浓缩设备10使用了如上所述的浓缩膜30,因此与离心分离法相比,能够将生物学粒子50简单且迅速地进行浓缩。通过使用本公开文本的浓缩膜30,与现有的多孔质膜相比,能够将生物学粒子50迅速且高效地进行浓缩。

[0306] [浓缩膜30的形状]

[0307] 如图34所示地,壳体20内的浓缩膜30的形状能够设为平坦的形状。另外,如图35所示地,可以设为沿一个方向折叠的形状,进而如图36所示地,可以设为沿圆周方向折叠的形状。

[0308] 另外,如图37所示地,也可以设为在圆形的浓缩膜30的边缘安装环状的框构件33,并可装卸地安装于被分割为上下两部分的壳体20内。

[0309] <生物学粒子50的浓缩系统70>

[0310] 通过将在入口21与出口22之间赋予压差的机构与上述任一种生物学粒子50的浓缩设备10组合,从而构成了生物学粒子50的浓缩系统70。

[0311] 例如,在图38所示的例子中,在浓缩设备10的入口21安装有作为加压机构71的注射器60。入口21与注射器60通过例如鲁尔锁(参见图13)而可靠地连接是优选的。在注射器60内收纳有被处理液40。另一方面,在浓缩设备10的出口22的下方设置有废液罐80。浓缩设备10与注射器一起由未图示的支架等适当的装置支承。在该状态下,在加压机构71中柱塞61基于手动或适当的装置被按压时,被处理液40被加压,在壳体20内的浓缩膜30中通过,从出口22作为排出液42向设置于下方的废液罐80落下。

[0312] 另外,在图39所示的例子中,在浓缩设备10的入口21安装有作为加压机构71的注射器60。入口21与注射器60通过例如鲁尔锁(参照图13)而可靠地连接是优选的。在注射器60内收纳有被处理液40。另一方面,在浓缩设备10的出口22连接有废液罐80。在出口22与废液罐80之间也通过例如鲁尔锁(参见图17)而可靠地连接是优选的。在本例中,浓缩设备10与注射器60一起借助废液罐80而竖立。在该状态下,在加压机构71中,柱塞61基于手动或适当的装置被按压时,被处理液40被加压,在壳体20内的浓缩膜30中通过,从出口22作为排出液42向设置于下方的废液罐80流出。此处,由于从出口22到废液罐80为止相对于外界是密闭的,因此可防止落下至废液罐80的排出液42向周围飞散。

[0313] 此外,在图40所示的例子中,在浓缩设备10的入口21安装有作为加压机构71的注射器60。入口21与注射器60通过例如鲁尔锁(参见图13)而可靠地连接是优选的。在注射器60内收纳有被处理液40。另一方面,在浓缩设备10的出口22连接有废液罐80。在出口22与废液罐80之间也通过例如鲁尔锁(参见图17)而可靠地连接是优选的。此外,为了防止被处理液40的飞散,浓缩设备10的整体被圆筒状的防护单元90被覆。从注射器60的前端部分起,包括浓缩设备10,在废液罐80的废液罐80上开口有用于排出内部空气的排气口81。需要说明的是,在排气口81的中途安装有未图示的防感染过滤器。从该状态起,在加压机构71中柱塞61基于手动或适当的装置被按压时,被处理液40被加压,在壳体20内的浓缩膜30中通过,从出口22作为排出液42向设置于下方的废液罐80流出。此处,由于从出口22到废液罐80为止相对于外界是密闭的,因此可防止因落下至废液罐80的排出液42的飞散而污染周围。另外,由于在排气口81安装有防感染过滤器,因此可防止在浓缩膜30中通过而与排出液42一起落下至废液罐80中的生物学粒子50向周围的飞散。需要说明的是,可以在该排气口81连结后述的减压机构72,同时进行基于加压机构71的按压和基于减压机构72的抽吸。

[0314] 另外,在图41所示的例子中,在浓缩设备10的入口21安装有收纳被处理液40的注射器60。入口21与注射器60通过例如鲁尔锁(参见图13)而可靠地连接是优选的。另一方面,在浓缩设备10的出口22连接有废液罐80。出口22与废液罐80之间也通过例如鲁尔锁(参见图17)而可靠地连接是优选的。在废液罐80上开口有用于排出内部空气的排气口81。需要说明的是,在排气口81的中途安装有未图示的防感染过滤器。另外,在排气口81连接有减压机构72。在该状态下,在使减压机构72工作而抽吸废液罐80内的空气时,壳体20内被减压。并且,注射器60内的被处理液40被抽吸至壳体20内,在浓缩膜30中通过,从出口22作为排出液42向设置于下方的废液罐80流出。此处,由于从出口22到废液罐80为止相对于外界是密闭的,因此可防止因落下至废液罐80的排出液42的飞散而污染周围。另外,由于在排气口81安装有防感染过滤器,因此可防止因在浓缩膜30中通过而与排出液42一起落下至废液罐80中的生物学粒子50引起的减压机构72的污染。

[0315] 需要说明的是,也能够如图42所示的例子那样地,在1个废液罐80设置多组如图41所示那样的安装有注射器60的浓缩设备10,通过1台减压机构72对多个样本的被处理液40进行处理。需要说明的是,排气口81及减压机构72也与图41所示的例子同样。

[0316] 此外,在图43所示的例子中,在浓缩设备10的入口21安装有收纳被处理液40的注射器60。入口21与注射器60通过例如鲁尔锁(参见图13)而可靠地连接是优选的。另一方面,在浓缩设备10的出口22连接有废液罐80。出口22与废液罐80之间也通过例如鲁尔锁(参见图17)而可靠地连接是优选的。此外,在本例中,从出口22分支出抽吸口82,其前端连接有基于自来水管的水龙头的减压机构72。需要说明的是,在抽吸口82的中途安装有未图示的防感染过滤器。自该状态起,当开放作为减压机构72的水龙头时,利用水流将壳体20内的空气向抽吸口82抽吸,壳体20内被减压。并且,注射器60内的被处理液40被抽吸至壳体20内,在浓缩膜30中通过,从出口22作为排出液42向设置于下方的废液罐80流出。其中,由于从出口22到废液罐80为止相对于外界是密闭的,因此可防止因落下至废液罐80的排出液42的飞散而污染周围。另外,由于在抽吸口82安装有防感染过滤器,因此可防止因在浓缩膜30中通过而与排出液42一起落下至废液罐80中的生物学粒子50引起的水流的污染。

[0317] 实施例

[0318] 以下列举实施例来进一步具体地说明本公开文本的浓缩膜及浓缩设备。以下的实施例所示的材料、使用量、比例、处理步骤等能够在不脱离本公开文本的主旨的范围内进行适当变更。因此,本公开文本的浓缩膜及浓缩设备的范围不应由以下所示的具体例来限定性地解释。

[0319] <亲水性复合多孔质膜的制作>

[0320] [实施例1(样品1)]

[0321] -聚乙烯微多孔膜的制作-

[0322] 准备将重均分子量460万的超高分子量聚乙烯(以下称为“UHMWPE”。)3.75质量份、重均分子量56万且密度 950kg/m^3 的高密度聚乙烯(以下称为“HDPE”。)21.25质量份混合而成的聚乙烯组合物。以聚合物浓度成为25质量%的方式将聚乙烯组合物与十氢化萘混合而制备聚乙烯溶液。

[0323] 将上述聚乙烯溶液于温度 147°C 从模具挤出成片状,接下来将挤出物在水温 20°C 的水浴中冷却,得到第一凝胶状片材。

[0324] 将第一凝胶状片材在70℃的温度气氛下进行10分钟预干燥,接下来,在MD方向上以1.8倍进行一次拉伸,接下来,在57℃的温度气氛下进行5分钟主干燥,得到第二凝胶状片材(基带)(第二凝胶状片材中的溶剂的残留量不足1%)。接下来,进行二次拉伸,将第二凝胶状片材(基带)在MD方向上于温度90℃以倍率4倍进行拉伸,接下来在TD方向上于温度125℃以倍率9倍进行拉伸,然后立即于144℃进行热处理(热固定)。

[0325] 将热固定后的片材一边在分成2个槽的二氯甲烷浴中分别连续浸渍各30秒钟,一边萃取片材中的十氢化萘。将片材从二氯甲烷浴中移出后,在40℃的温度气氛下将二氯甲烷干燥去除。由此,得到聚乙烯微多孔膜。

[0326] -聚乙烯微多孔膜的亲水化处理-

[0327] 作为亲水性树脂,准备乙烯·乙烯醇二元共聚物(日本合成化学工业公司制, Soarnol DC3203R, 乙烯单元32摩尔%) (以下,称为EVOH)。以EVOH的浓度成为0.2质量%的方式,使EVOH溶解于1-丙醇与水的混合溶剂(1-丙醇:水=3:2[体积比]),得到涂敷液。

[0328] 将固定于金属框的聚乙烯微多孔膜浸渍于涂敷液从而使涂敷液浸渗至聚乙烯微多孔膜的空孔内后提起。接下来,将附着于聚乙烯微多孔膜的两个主面的多余的涂敷液去除,于常温干燥2小时。接下来,从聚乙烯微多孔膜取下金属框。由此,得到聚乙烯微多孔膜的两个主面及空孔内表面被亲水性树脂被覆的亲水性复合多孔质膜。

[0329] [实施例2~7(样品2~7)]

[0330] -聚乙烯微多孔膜的制作-

[0331] 将聚乙烯溶液的组成或聚乙烯微多孔膜的制造工序按照表1的记载进行变更,除此以外,与实施例1(样品1)同样地操作,制作聚乙烯微多孔膜。在实施例3~6(样品3~6)中,将片材从二氯甲烷浴中移出后,在40℃的温度气氛下将二氯甲烷干燥去除,一边在加热至120℃的辊上运送一边进行退火处理。

[0332] -聚乙烯微多孔膜的亲水化处理-

[0333] 与实施例1(样品1)同样地操作,对聚乙烯微多孔膜赋予EVOH,制作亲水性复合多孔质膜。其中,在实施例5~6(样品5~6)中,涂敷液的EVOH浓度为1质量%。

[0334] [比较例1(样品8)]

[0335] -聚乙烯微多孔膜的制作-

[0336] 将聚乙烯溶液的组成及聚乙烯微多孔膜的制造工序按照表1的记载进行变更,除此以外,与实施例1(样品1)同样地操作,制作聚乙烯微多孔膜。在比较例1(样品8)中,将片材从二氯甲烷浴中移出后,在40℃的温度气氛下将二氯甲烷干燥去除,一边在加热至120℃的辊上运送一边进行退火处理。

[0337] -聚乙烯微多孔膜的亲水化处理-

[0338] 对聚乙烯微多孔膜的单面实施等离子体处理(Nordson MARCH公司制AP-300:输出功率150W,处理压力400mTorr,气体流量160sccm,处理时间45秒),得到亲水性复合多孔质膜。

[0339] [比较例2(样品9)]

[0340] -聚乙烯微多孔膜的制作-

[0341] 将聚乙烯微多孔膜的制造工序按照表1的记载进行变更,除此以外,与实施例1(样品1)同样地操作,制作聚乙烯微多孔膜。

[0342] -聚乙烯微多孔膜的亲水化处理-

[0343] 对聚乙烯微多孔膜的单面实施等离子体处理 (Nordson MARCH公司制AP-300:输出150W,处理压力400mTorr,气体流量160sccm,处理时间45秒),得到亲水性复合多孔质膜。

[0344] [比较例3(样品10)]

[0345] -聚乙烯微多孔膜的制作-

[0346] 将聚乙烯微多孔膜的制造工序按照表1的记载进行变更,除此以外,与实施例1(样品1)同样地操作,制作聚乙烯微多孔膜。

[0347] -聚乙烯微多孔膜的亲水化处理-

[0348] 与实施例1(样品1)同样地操作,对聚乙烯微多孔膜赋予EVOH,制作亲水性复合多孔质膜。

[0349] [比较例4(样品11)]

[0350] 作为比较例4(样品11),准备作为注射式过滤器的mdi公司制的SYNN0601MNXX104。该注射式过滤器所具备的多孔质膜为尼龙制。

[0351] [比较例5(样品12)]

[0352] 作为比较例5(样品12),准备作为注射式过滤器的Membrane Solutions公司制的CA025022。该注射式过滤器所具备的多孔质膜为醋酸纤维素制。

[0353] <亲水性复合多孔质膜的物性测定>

[0354] 以实施例1~7(样品1~7)及比较例1~5(样品8~12)的各亲水性复合多孔质膜或多孔质膜为试样进行下述物性测定。针对比较例1~2(样品8~9)的各亲水性复合多孔质膜,测定实施了等离子体处理的主面的物性。针对比较例4~5(样品11~12)的注射式过滤器所具备的各多孔质膜,从注射式过滤器取出多孔质膜,测定注射式过滤器的入口侧的主面的物性。表2示出其结果。

[0355] [膜厚]

[0356] 亲水性复合多孔质膜或多孔质膜的膜厚利用接触式膜厚计(Mitutoyo公司制)进行20处测定并对其取平均而求出。接触端子使用底面为直径0.5cm的圆柱状的端子。测定压力设为0.1N。

[0357] [平均孔径x]

[0358] 亲水性复合多孔质膜或多孔质膜的平均孔径x(μm)如下求出:利用PMI公司的掌上气孔计(型号:CFP-1200-AEYL),浸液使用PMI公司制的Galwick(表面张力15.9dyn/cm),通过ASTM E1294-89规定的半干法而求出。测定温度为25℃,测定压力在0~600kPa的范围内变化。

[0359] [泡点孔径y]

[0360] 亲水性复合多孔质膜或多孔质膜的泡点孔径y(μm)利用PMI公司的掌上气孔计(型号:CFP-1200-AEYL)、通过泡点法(ASTM F316-86、JIS K3832:1990)而求出。其中,将试验时的浸液变更为PMI公司制的Galwick(表面张力15.9dyn/cm)而求出。测定温度为25℃,测定压力在0~600kPa的范围内变化。

[0361] [泡点压力]

[0362] 将亲水性复合多孔质膜或多孔质膜浸渍于乙醇中,根据JIS K3832:1990的泡点试验方法,其中,将试验时的液温变更为 $24 \pm 2^\circ\text{C}$,一边将施加压力以升压速度2kPa/秒进行升

压一边进行泡点试验而求出。

[0363] [水流量 f]

[0364] 将亲水性复合多孔质膜切出为MD方向10cm×TD方向10cm,设置于透液面积为17.34cm²的不锈钢制的圆形透液单元。以20kPa的压差使100mL水透过,测量100mL水透过所需的时间(sec)。测定在室温24℃的温度气氛下进行。将测定条件及测定值进行单位换算而求出水流量 f (mL/(min·cm²·MPa))。

[0365] [表面粗糙度 R_a]

[0366] 用光波干涉式表面粗糙度计(Zygo公司,NewView5032)测定下述条件下的算术平均高度,求出表面粗糙度 R_a 。

[0367] • 物镜:20倍Mirau型(Mirau型)

[0368] • 图像缩放:1.0×

[0369] • FDA Res:正常或低

[0370] • 分析条件:用Zygo公司的标准应用程序Stich.app,以非接触式取得各样品3处的数据后,使用用于评价粗糙度的可选应用程序Advance Texture.app对表面粗糙度进行分析。

[0371] <浓缩膜的性能评价>

[0372] 将实施例1~7(样品1~7)及比较例1~5(样品8~12)的各亲水性复合多孔质膜或多孔质膜用作浓缩膜进行浓缩测试。将比较例1~2(样品8~9)的各亲水性复合多孔质膜用作浓缩膜时,将实施了等离子体处理的主面作为上游侧。将比较例4~5(样品11~12)的注射式过滤器所具备的各多孔质膜用作浓缩膜时,从注射式过滤器取出多孔质膜,将注射式过滤器的入口侧的主面作为上游侧。表2示出浓缩测试的结果。浓缩测试的详细情况如下。

[0373] 准备在缓冲液中悬浮登革热病毒而得的病毒悬浮液。病毒单位为 1×10^4 FFU/mL。登革热病毒是具有包膜的直径40nm~60nm左右的球状病毒。

[0374] 用冲压机将亲水性复合多孔质膜或多孔质膜冲压成直径13mm的圆形,设置于过滤器支架(Merck Milipore制,Swinnex35)的壳体内,制成浓缩设备。在该壳体设置有入口及出口,并且在壳体内在用作浓缩膜的亲水性复合多孔质膜或多孔质膜的上游侧设置有浓缩空间部(参见图2)。在10mL容量的注射器(Terumo公司制)中采集病毒悬浮液10mL。并且,如图38所示的例子那样地,将注射器的前端连接于浓缩设备,将病毒悬浮液通液至浓缩设备。对柱塞施加的压力为约30N。以该压力无法移动柱塞的情况下,逐渐提高施加压力,施加使柱塞移动的最低限度的压力。

[0375] [处理时间]

[0376] 测量从开始压下柱塞的时刻起到完全压下柱塞的时刻为止的时间(秒)。

[0377] [浓缩率]

[0378] 在完全压下柱塞后,在浓缩设备朝上且注射器朝下的状态下,使柱塞往复多次,回收残留于浓缩膜的上游的病毒悬浮液。以回收的病毒悬浮液为试样,用Viral RNA Mini Kit(QIAGEN)提取总RNA。用ReverTra Ace(注册商标)(东洋纺公司),将提取的总RNA进行逆转录来制作cDNA。用与登革热病毒RNA特异性结合的引物及SYBR Green I(Takara-bio公司)(SYBR为注册商标)进行qRT-PCR,对试样中的病毒RNA进行定量。由通液前的病毒悬浮液的病毒RNA浓度 C_a 、与回收的病毒悬浮液的病毒RNA浓度 C_b 来算出浓缩率(%)= $C_b \div C_a \times$

100。

[0379] 图44是示出浓缩测试的器具及操作的示意图。图44的(a)中,箭头表示病毒悬浮液流动的方向。图44的(b)中,箭头表示将残留于浓缩膜的上游的病毒悬浮液进行回收的方向。

[0380] [表1]

[0381]

		样品编号										
		实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	实施例 7	比较例 1	比较例 2	比较例 3	
聚乙稀溶液 的组成	十氢化萘	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
	质量份	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	
	UHMWPE	460万	460万	460万	460万	460万	460万	460万	460万	460万	460万	
	质量份	3.75	3.75	7.5	5	7.5	7.5	5	7.5	3.75	3.75	
	HDPE	56万	56万	56万	56万	56万	56万	56万	56万	56万	56万	
挤出	质量份	21.25	21.25	17.5	20	17.5	17.5	20	17.5	21.25	21.25	
	质量%	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	
	聚合物浓度											
	模具温度	147	149	148	148	149	148	148	148	147	148	
	冷却温度	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
	预干燥温度	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
	预干燥时间	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	一次拉伸倍率	1.8	1.8	1.1	1.3	1.1	1.6	1.4	1.6	1.5	1.4	
	主干燥温度	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57	
	主干燥时间	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	
拉伸	MD拉伸温度	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	
	MD拉伸倍率	4	4	2	2	6.5	4.5	3.6	4.5	3	3	
	TD拉伸温度	125	103	130	130	130	125	125	125	125	125	
	TD拉伸倍率	9	9	5	5	13.5	9	9	9	9	9	
	热固定温度	144	120	140	140	142	147	144	147	140	144	
提取	提取时间	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	干燥温度	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	
	退火温度	—	—	120	120	120	120	—	120	—	—	
亲水化 处理	EVOH涂布	有	有	有	有	有	有	有	—	—	有	
	等离子体处理	—	—	—	—	—	—	—	单面	单面	—	

[0382] [表2]

[0383]

	样品名称	亲水化处理	膜厚 _t	平均孔径 _x	t/x	BP压力	BP孔径 _y	压差20kPa时的 水流量	水流量f	f/y	表面 粗糙度	处理 时间	浓缩率
			μm	μm	—	MPa	μm	mL/min·cm ²	mL/min·cm ² ·MPa	—	μm	秒	%
实施例1	1	EVOH涂布	54	0.24	226	0.05	0.93	6.8	342	367	0.42	40	931
实施例2	2	EVOH涂布	58	0.37	156	0.02	2.18	12.0	600	275	0.60	34	652
实施例3	3	EVOH涂布	46	0.19	241	0.09	0.61	4.7	235	386	0.40	72	336
实施例4	4	EVOH涂布	52	0.45	115	0.06	1.10	15.0	750	682	0.45	26	470
实施例5	5	EVOH涂布	19	0.11	181	0.18	0.27	0.9	43	163	0.34	60	156
实施例6	6	EVOH涂布	34	0.15	230	0.12	0.52	2.5	124	239	0.48	71	709
实施例7	7	EVOH涂布	61	0.13	470	0.12	0.45	1.9	96	212	0.35	96	239
比较例1	8	等离子体处理	35	0.36	96	0.08	0.87	9.6	478	549	0.57	47	89
比较例2	9	等离子体处理	49	0.79	62	0.03	2.30	16.6	829	361	0.46	30	66
比较例3	10	EVOH涂布	160	0.25	640	0.05	1.03	2.0	100	97	0.46	162	489
比较例4	11	无	155	0.26	596	0.12	0.53	—	—	—	0.26	132	98
比较例5	12	无	144	0.21	686	0.17	0.31	—	—	—	0.40	126	96

[0384] 关于样品1~7的病毒浓缩率,如以所示。样品1中超过900%。样品2中超过600%。

样品3中超过300%。样品4中超过400%。样品5中为156%。样品6中超过700%。样品7中超过200%。根据以上,在使用了样品1~7的浓缩膜的浓缩设备中观察到至少超过150%的病毒浓缩率,因此生物学粒子的浓缩效果显著。

[0385] 与此相对,关于样品8~12的病毒浓缩率,如下所示。样品8中为89%。样品9中为66%。样品10中为489%。样品11中为98%。样品12中为96%。根据以上,使用了样品8、9、11及12的浓缩膜的浓缩设备的病毒浓缩率均不足100%,完全没有观察到生物学粒子的浓缩效果。

[0386] 关于样品1~7的处理时间,如下所示。样品1中为40秒。样品2中为34秒。样品3中为72秒。样品4中为26秒。样品5中为60秒。样品6中为71秒。样品7中为96秒。根据以上,使用了样品1~7的浓缩膜的浓缩设备的处理时间为100秒以下,能够迅速地进行浓缩。

[0387] 关于样品8~12的处理时间,如下所示。样品8中为47秒。样品9中为30秒。样品10中为162秒。样品11中为132秒。样品12中为126秒。根据以上,使用了样品10~12的浓缩膜的浓缩设备的处理时间超过100秒,无法迅速地进行浓缩。

[0388] 根据以上的结果,认为:使用了样品1~7的浓缩膜的浓缩设备的病毒浓缩率均超过150%,并且处理时间均为100秒以下,兼具生物学粒子的高浓缩率和迅速的处理时间,在实用上是有用的。

[0389] 另一方面,认为:在使用了样品8~12的浓缩膜的浓缩设备中,病毒浓缩率低于150%或处理时间超过100秒或者为这两者,缺乏生物学粒子的高浓缩率、迅速的处理时间中的任一者或者这两者,不适于实用。

[0390] 2019年3月14日提出申请的日本申请号第2019-047540号的公开内容的整体以参照的方式援引于本说明书中。2019年3月14日提出申请的日本申请号第2019-047541号的公开内容的整体以参照的方式援引于本说明书中。

[0391] 本说明书所记载的全部文献、专利申请及技术标准通过参照而援引于本说明书中,各文献、专利申请及技术标准通过参照而援引的程度与具体地且分别记载的情况相同。

[0392] 附图标记说明

- [0393] 10 浓缩设备
- [0394] 14 折除片
- [0395] 20 壳体
- [0396] 21 入口
- [0397] 22 出口
- [0398] 23 内壁部
- [0399] 24 浓缩空间部
- [0400] 25 导槽
- [0401] 30 浓缩膜
- [0402] 33 框构件
- [0403] 40 被处理液
- [0404] 41 浓缩液
- [0405] 42 排出液
- [0406] 50 生物学粒子

- [0407] 60 注射器
- [0408] 61 柱塞
- [0409] 70 浓缩系统
- [0410] 71 加压机构
- [0411] 72 减压机构
- [0412] 80 废液罐
- [0413] 81 排气口
- [0414] 82 抽吸口
- [0415] 90 防护单元

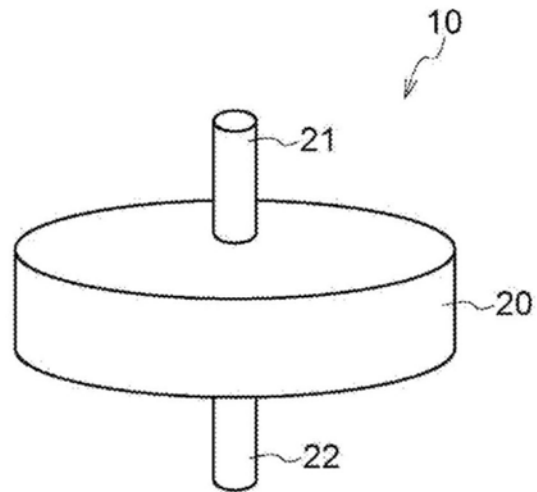


图1

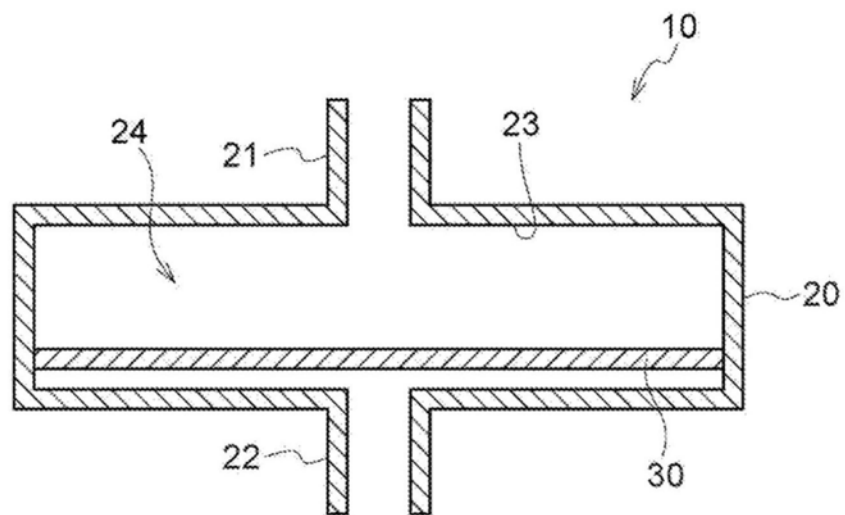


图2

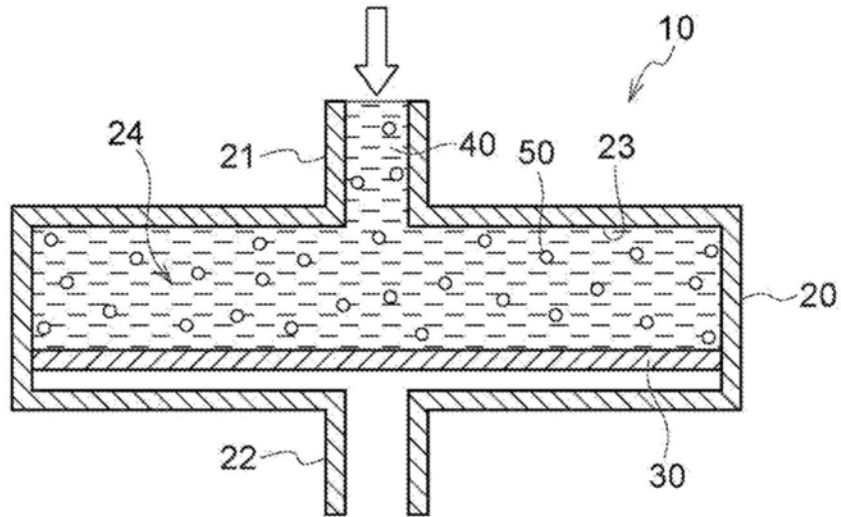


图3

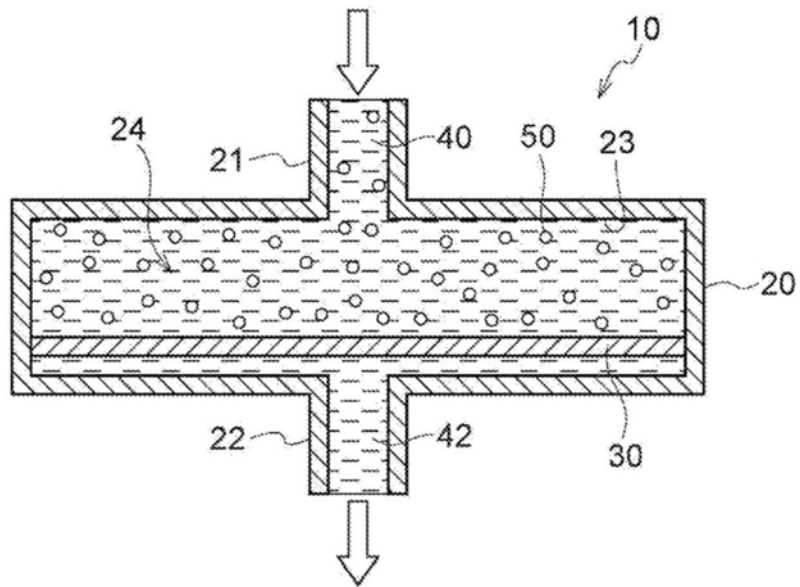


图4

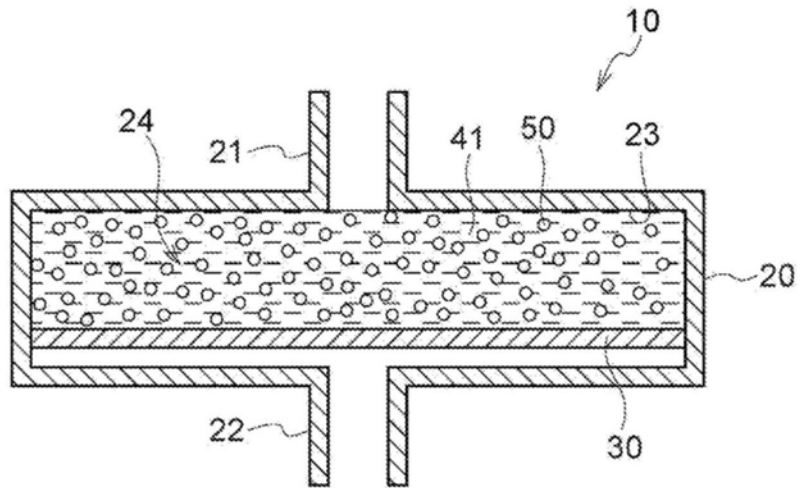


图5

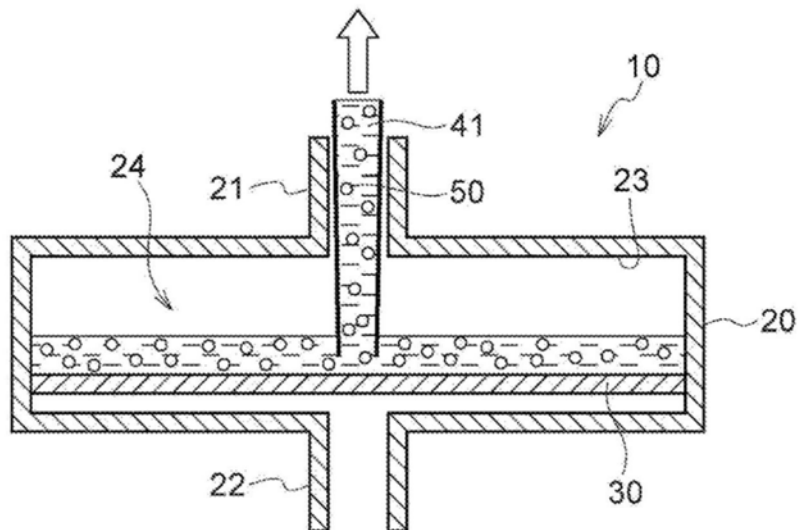


图6

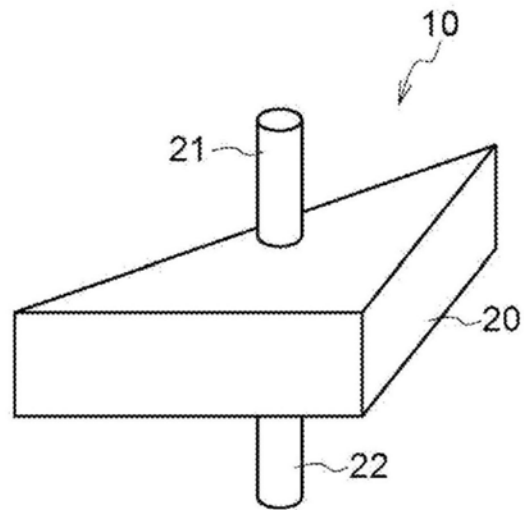


图7

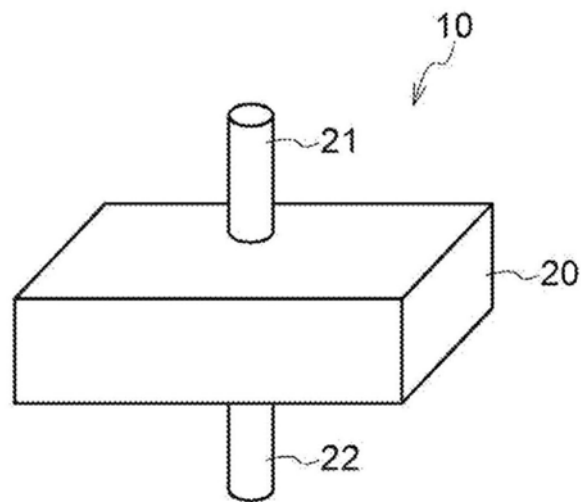


图8

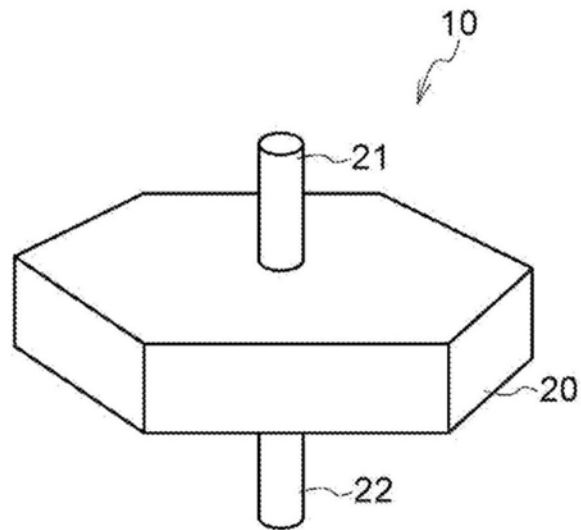


图9

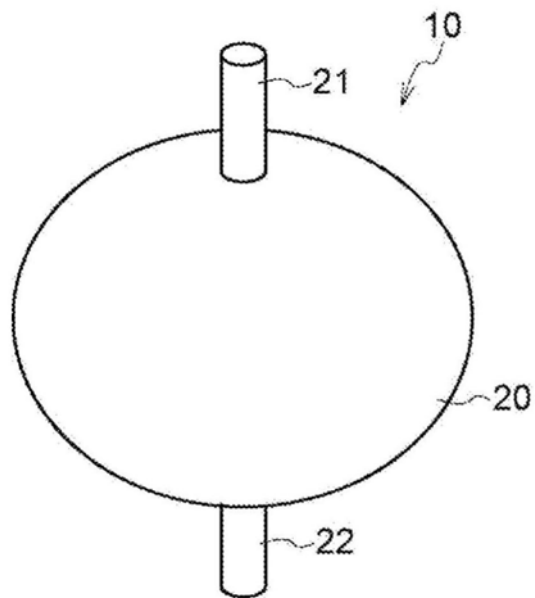


图10

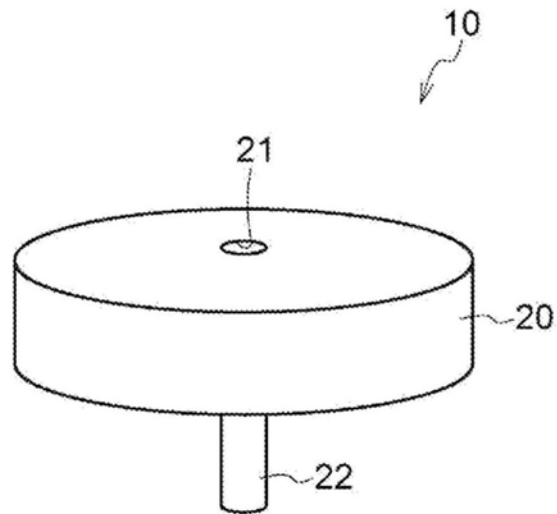


图11

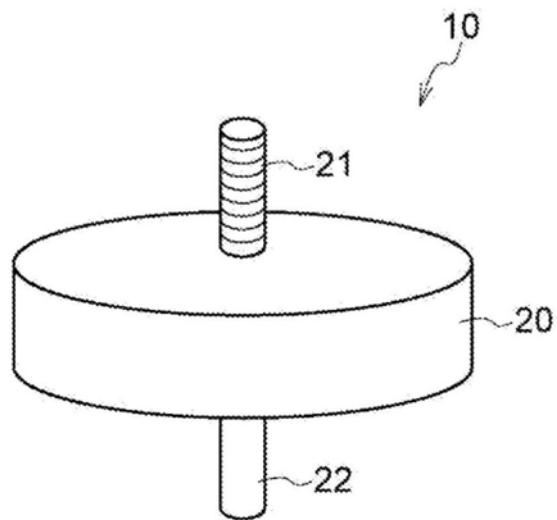


图12

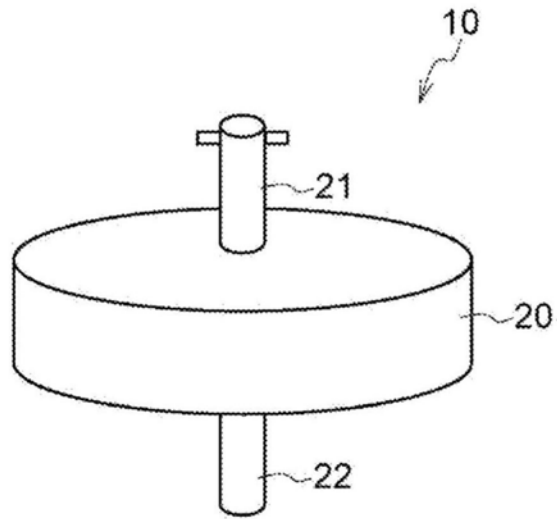


图13

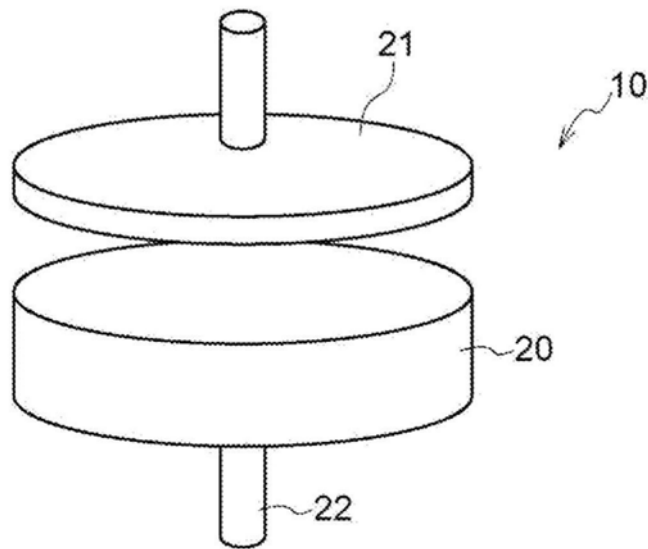


图14

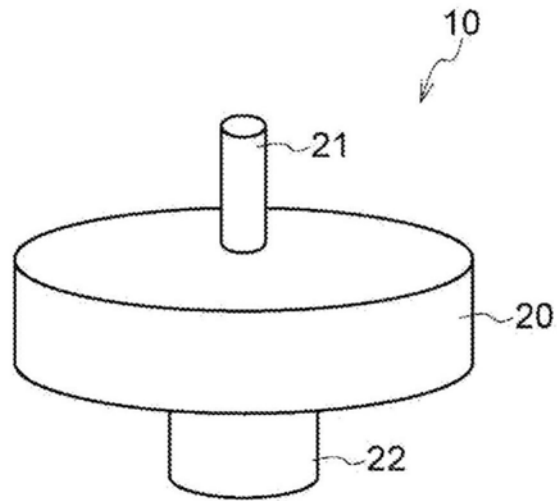


图15

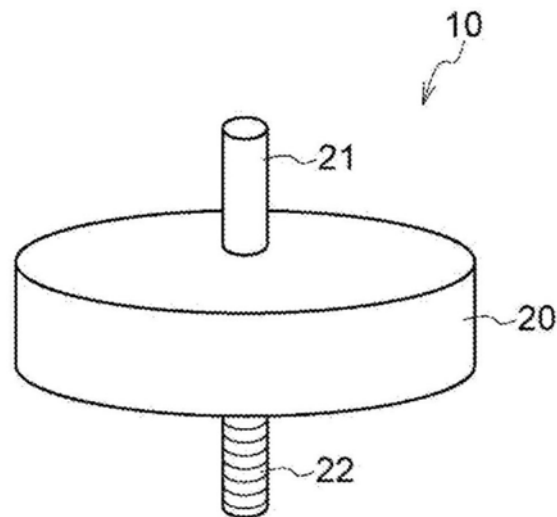


图16

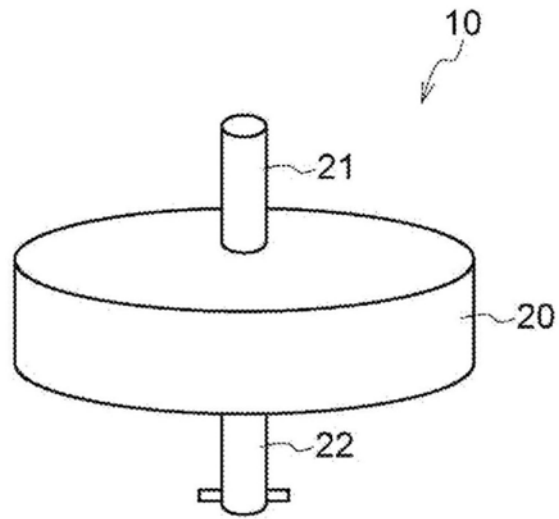


图17

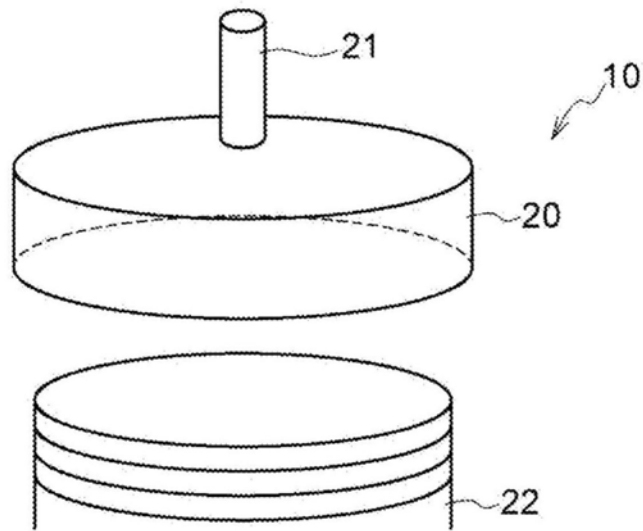


图18

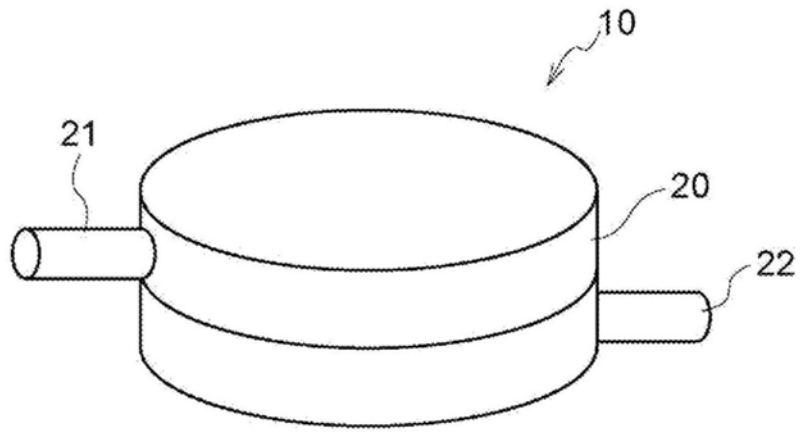


图19

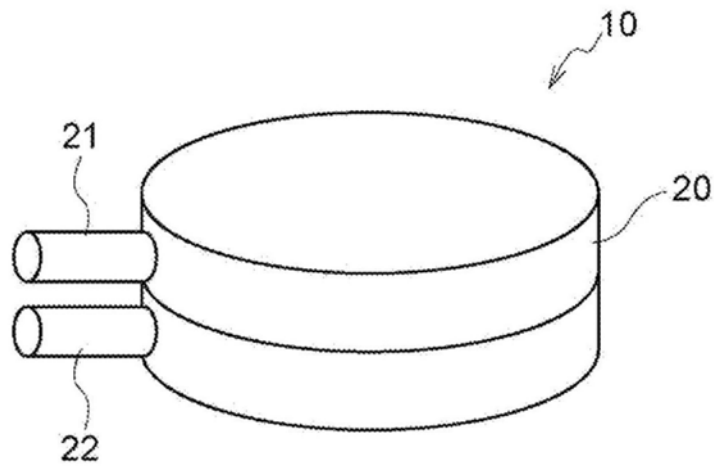


图20

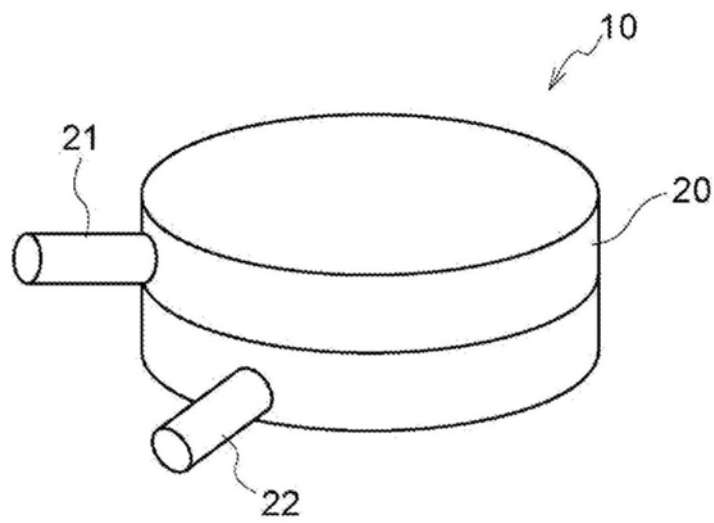


图21

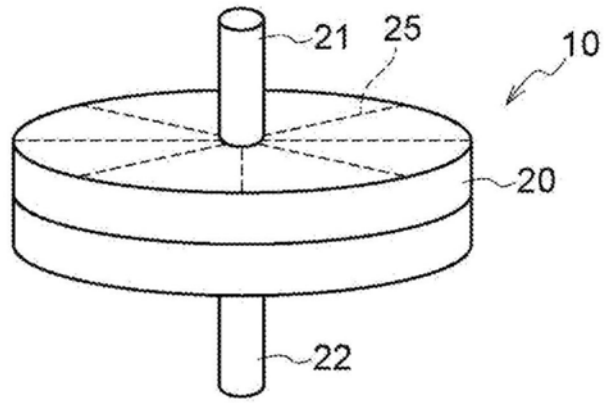


图22

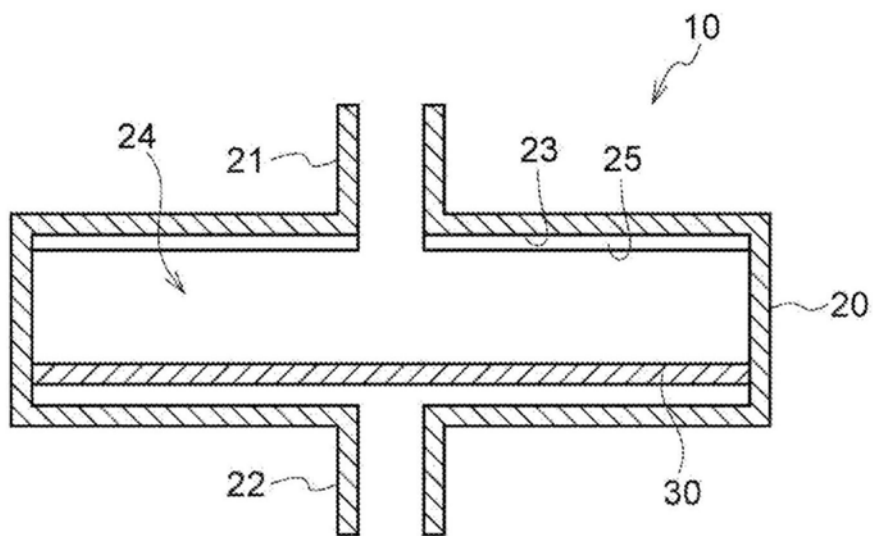


图23

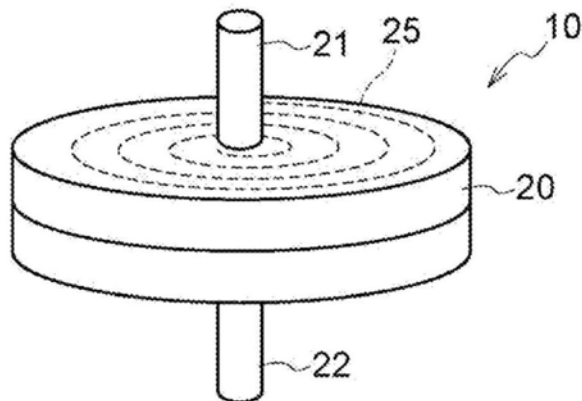


图24

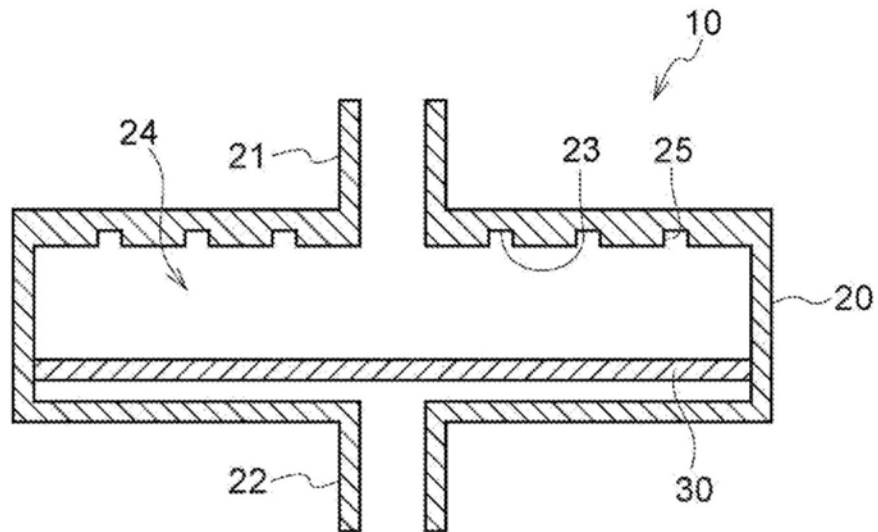


图25

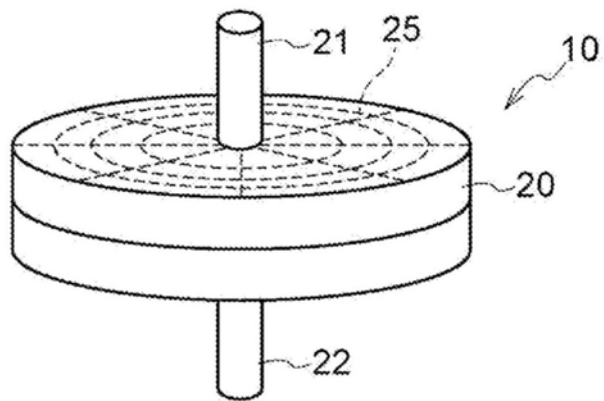


图26

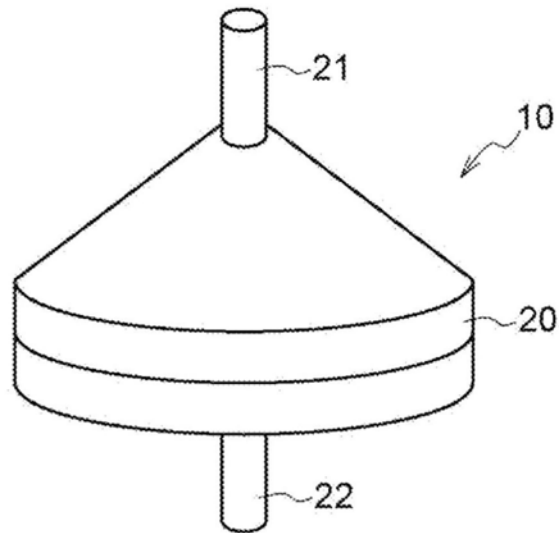


图27

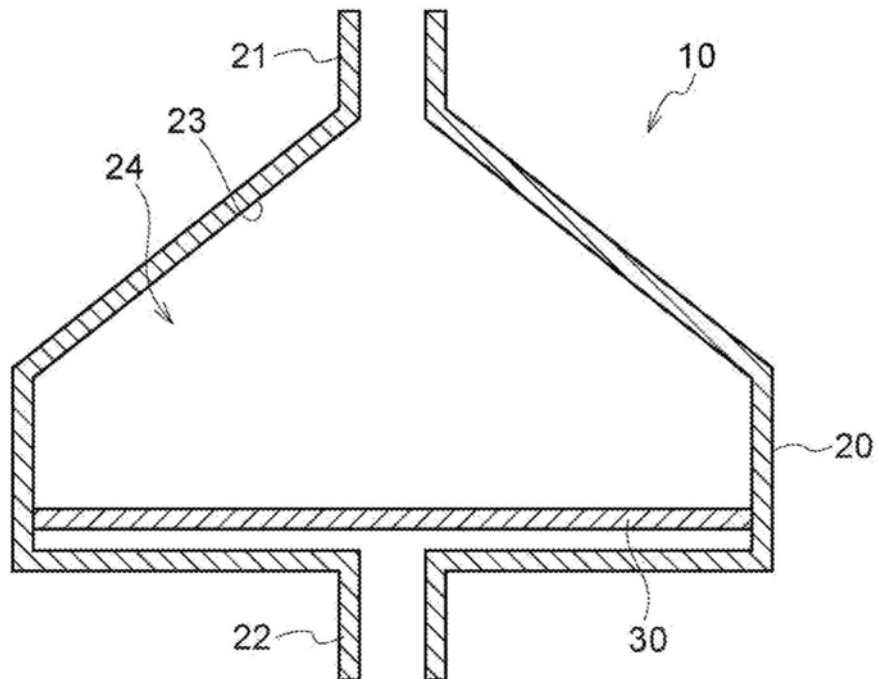


图28

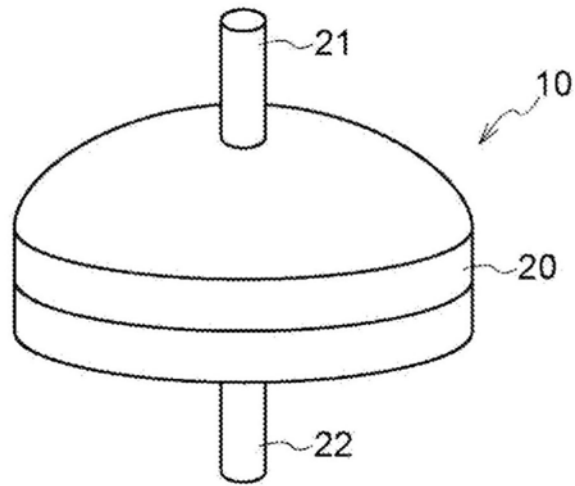


图29

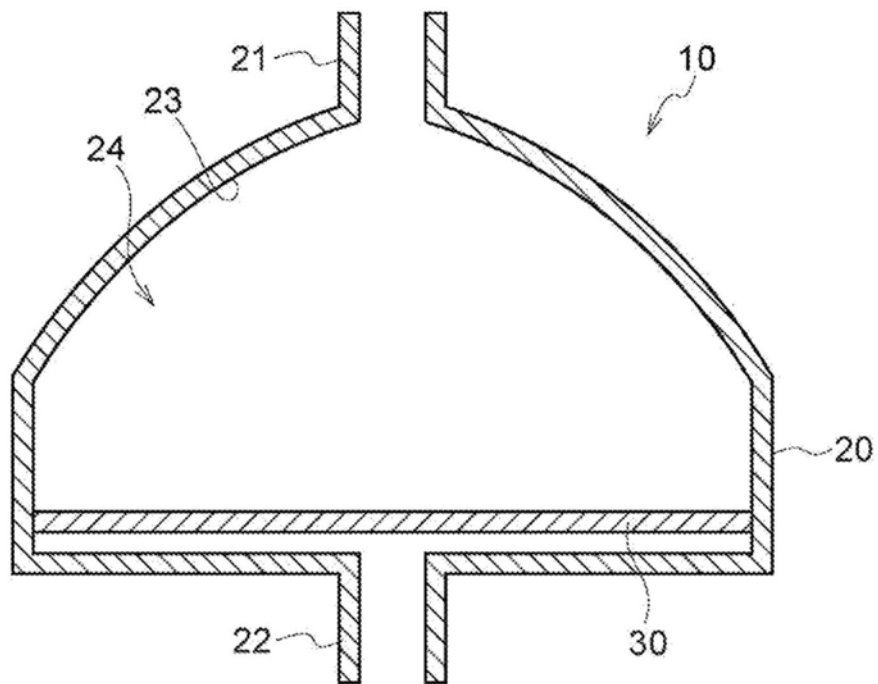


图30

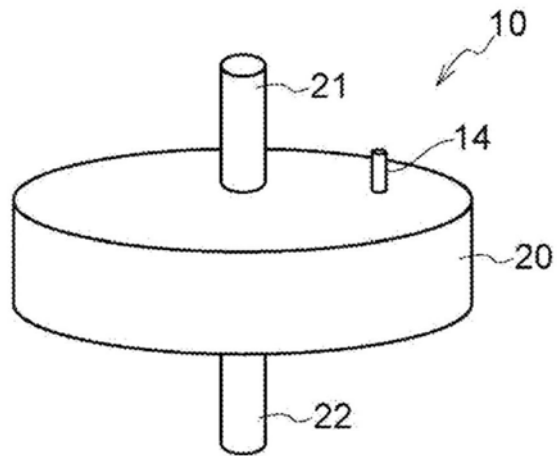


图31

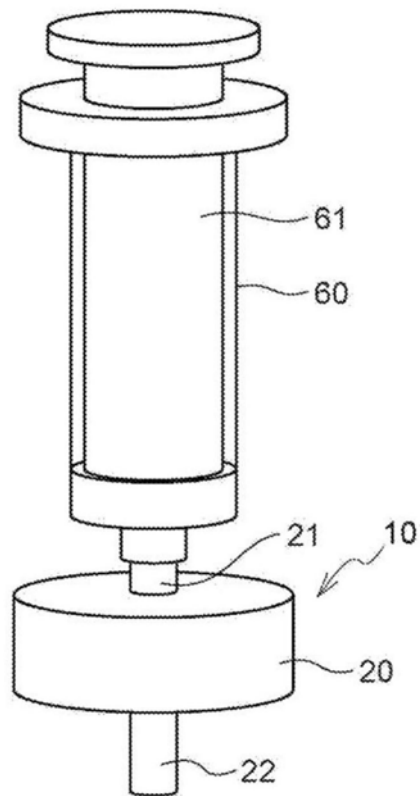


图32

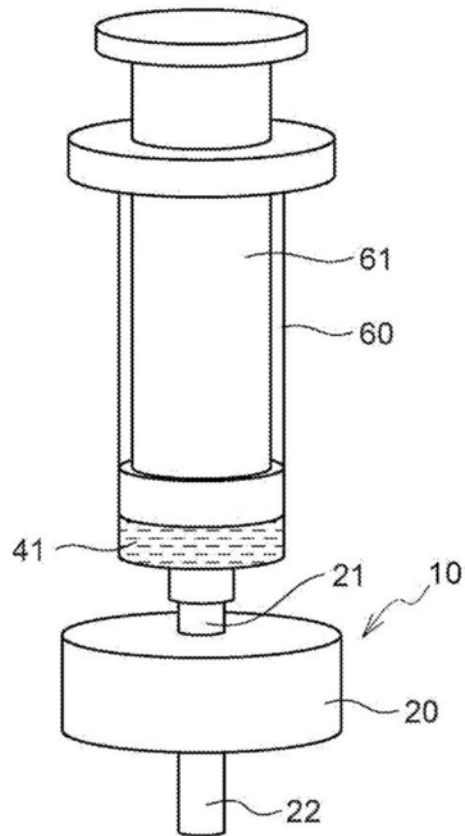


图33

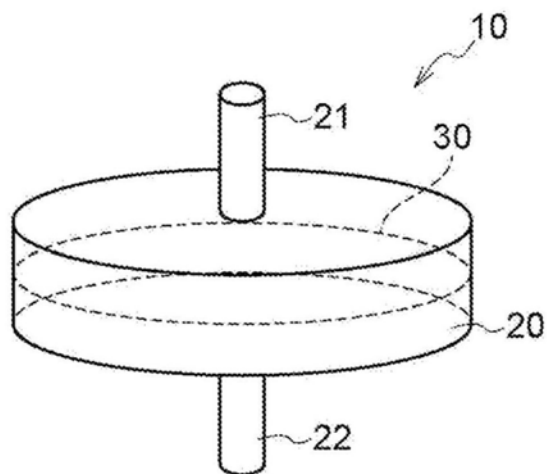


图34

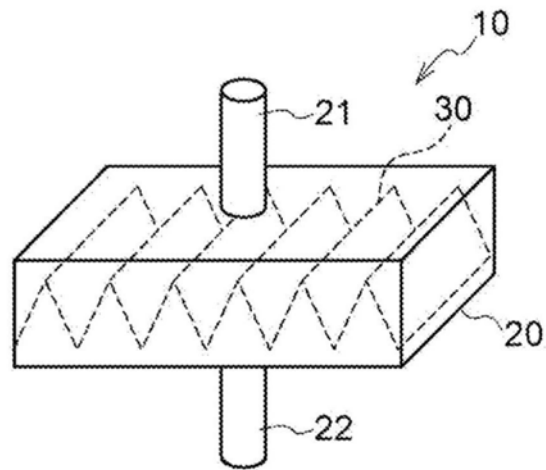


图35

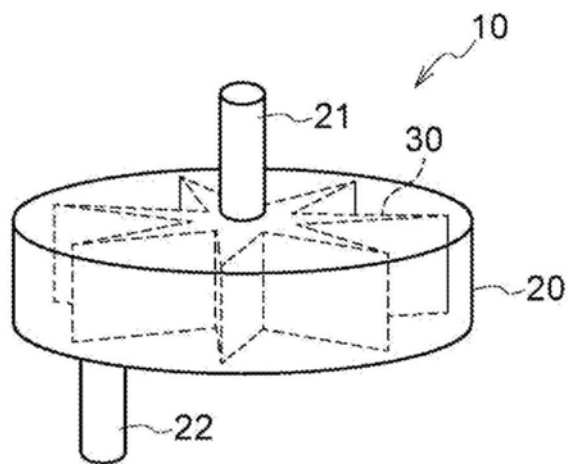


图36

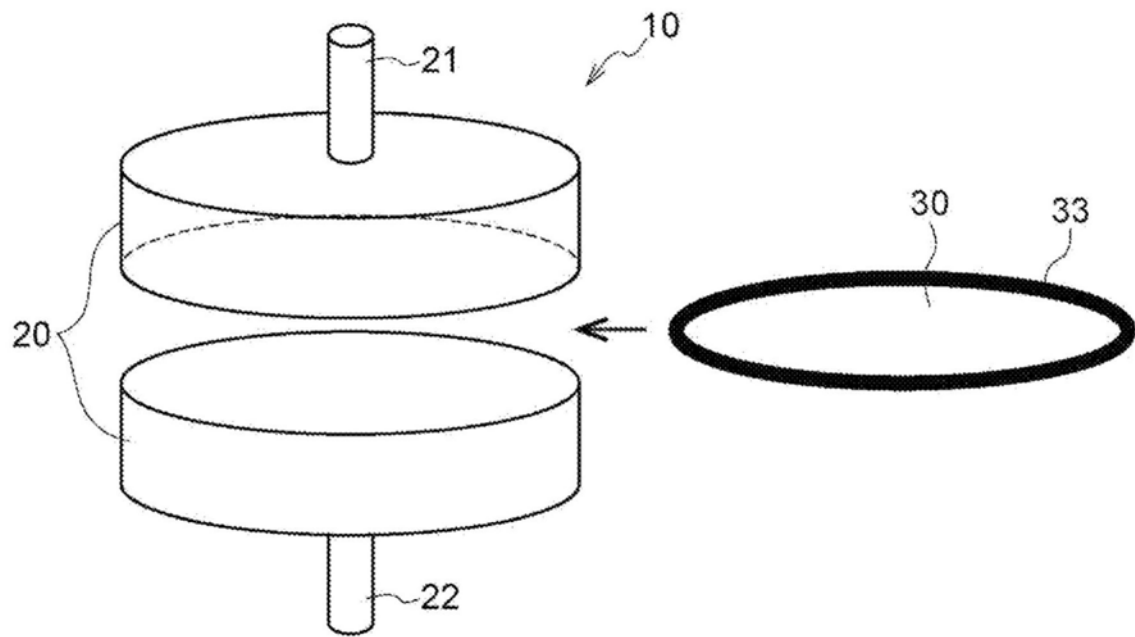


图37

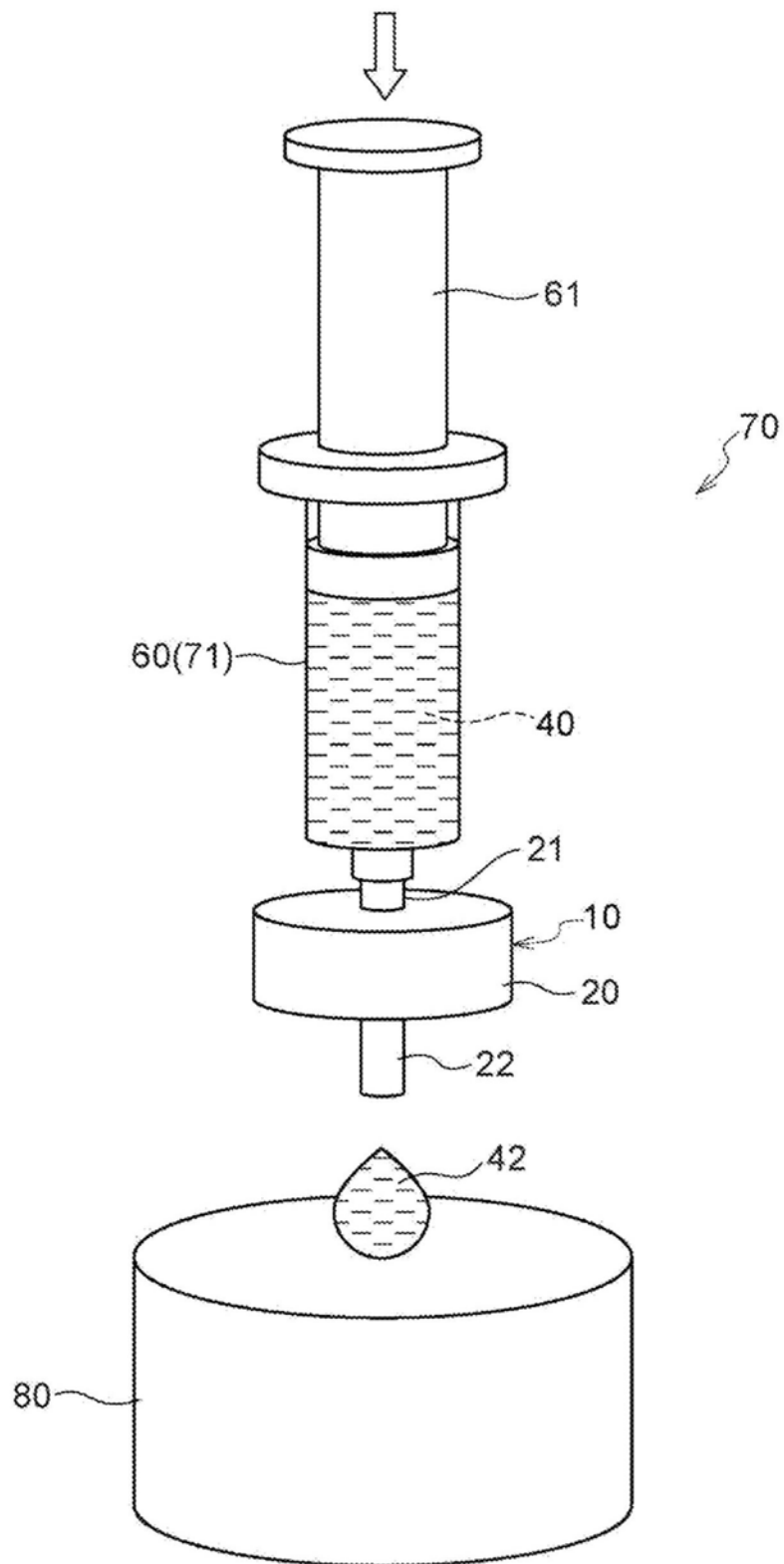


图38

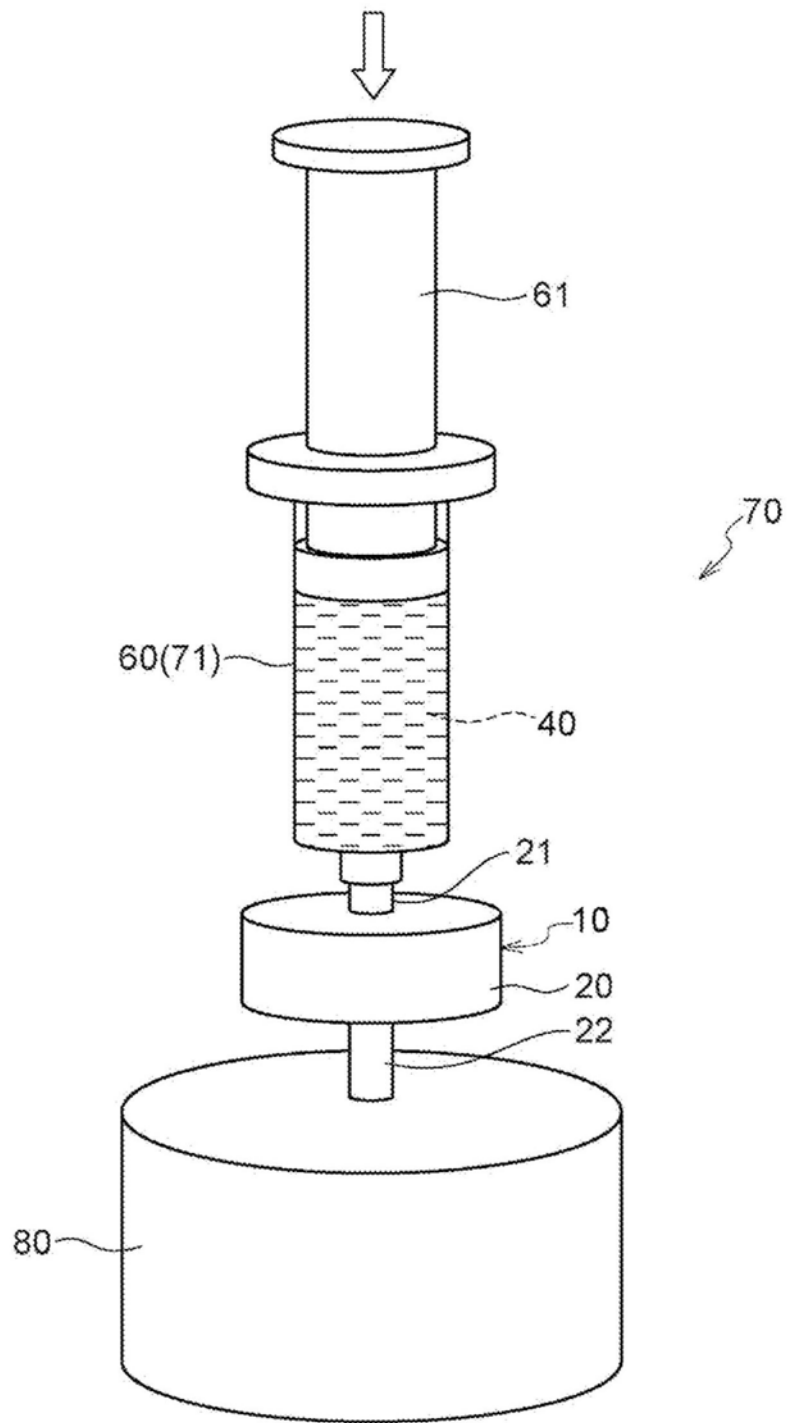


图39

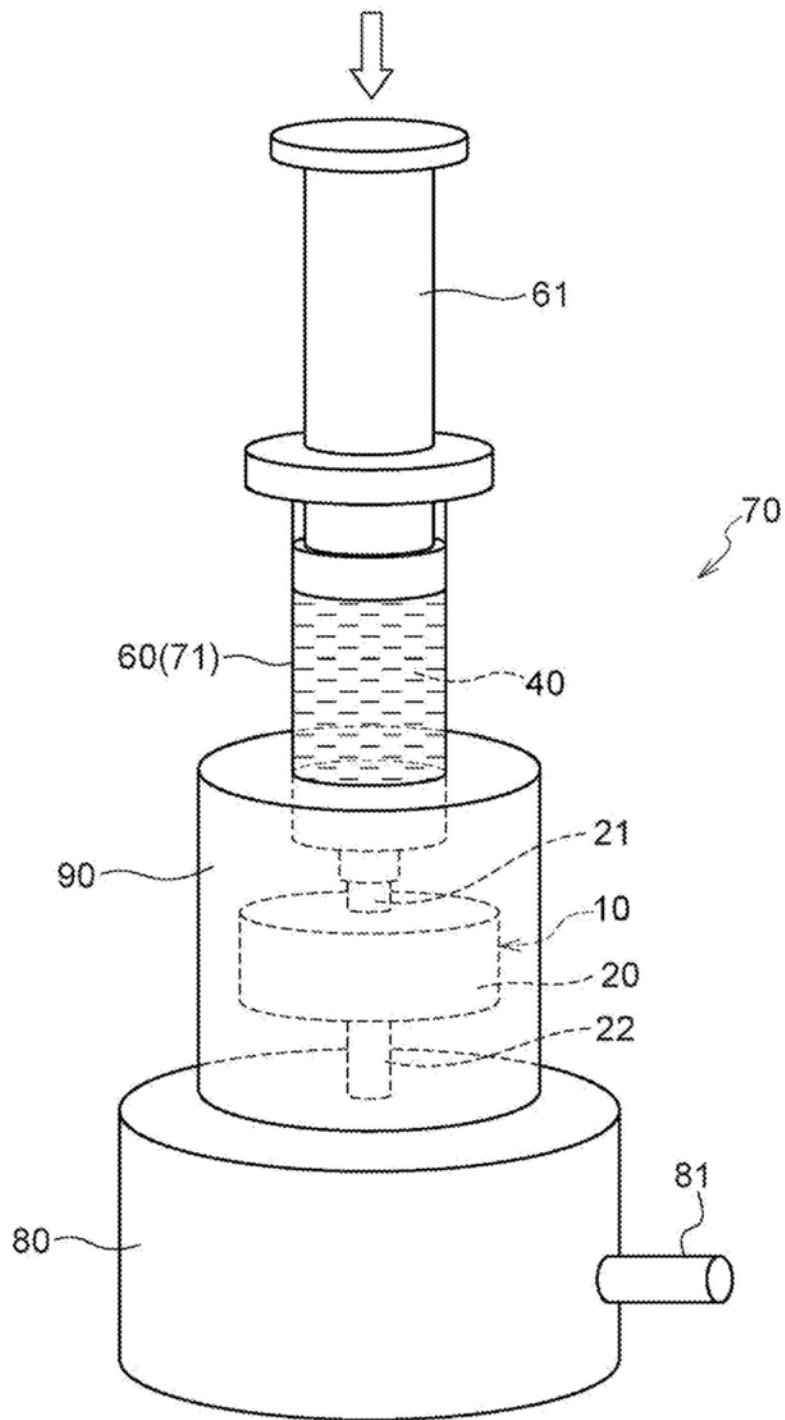


图40

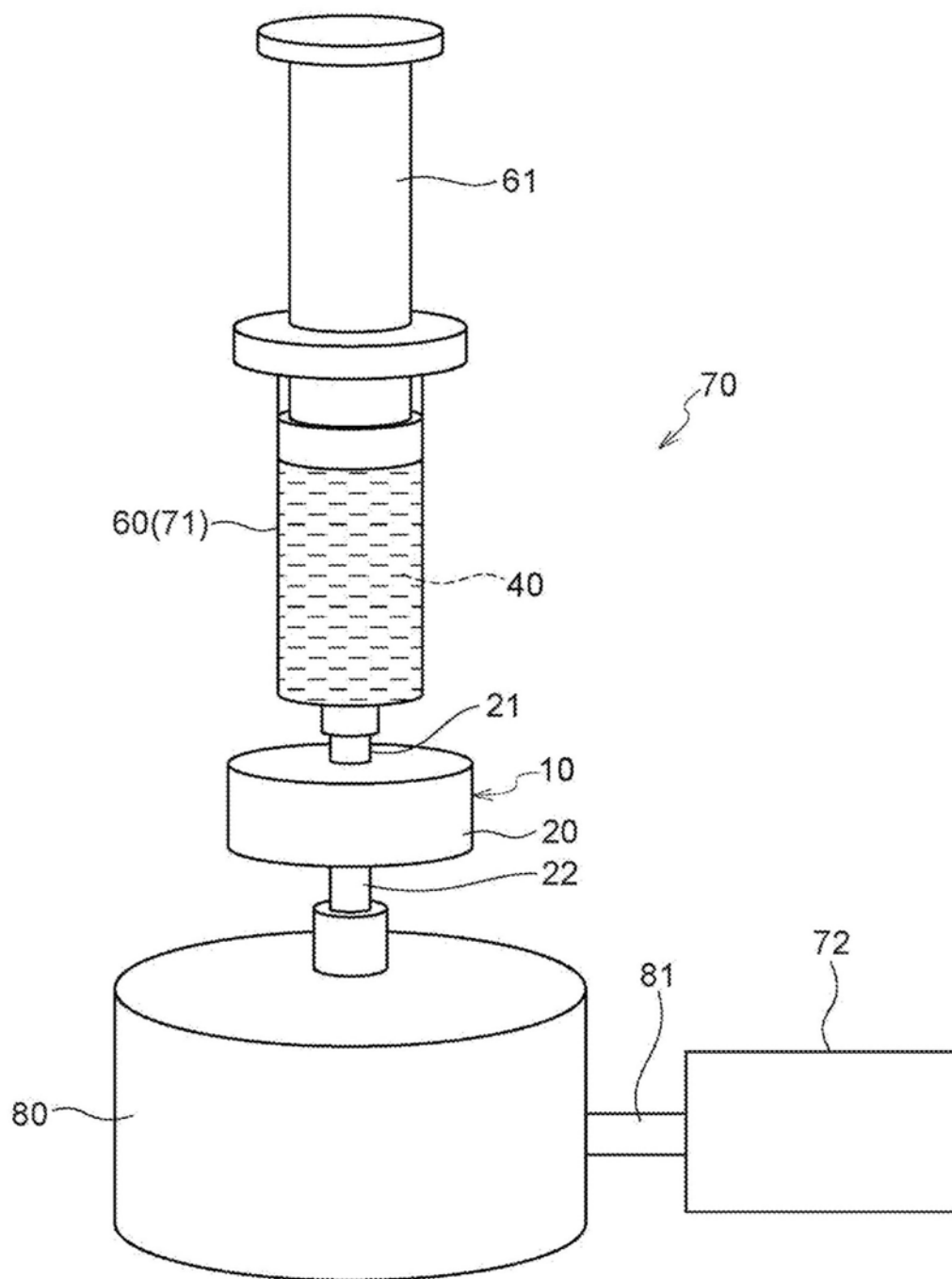


图41

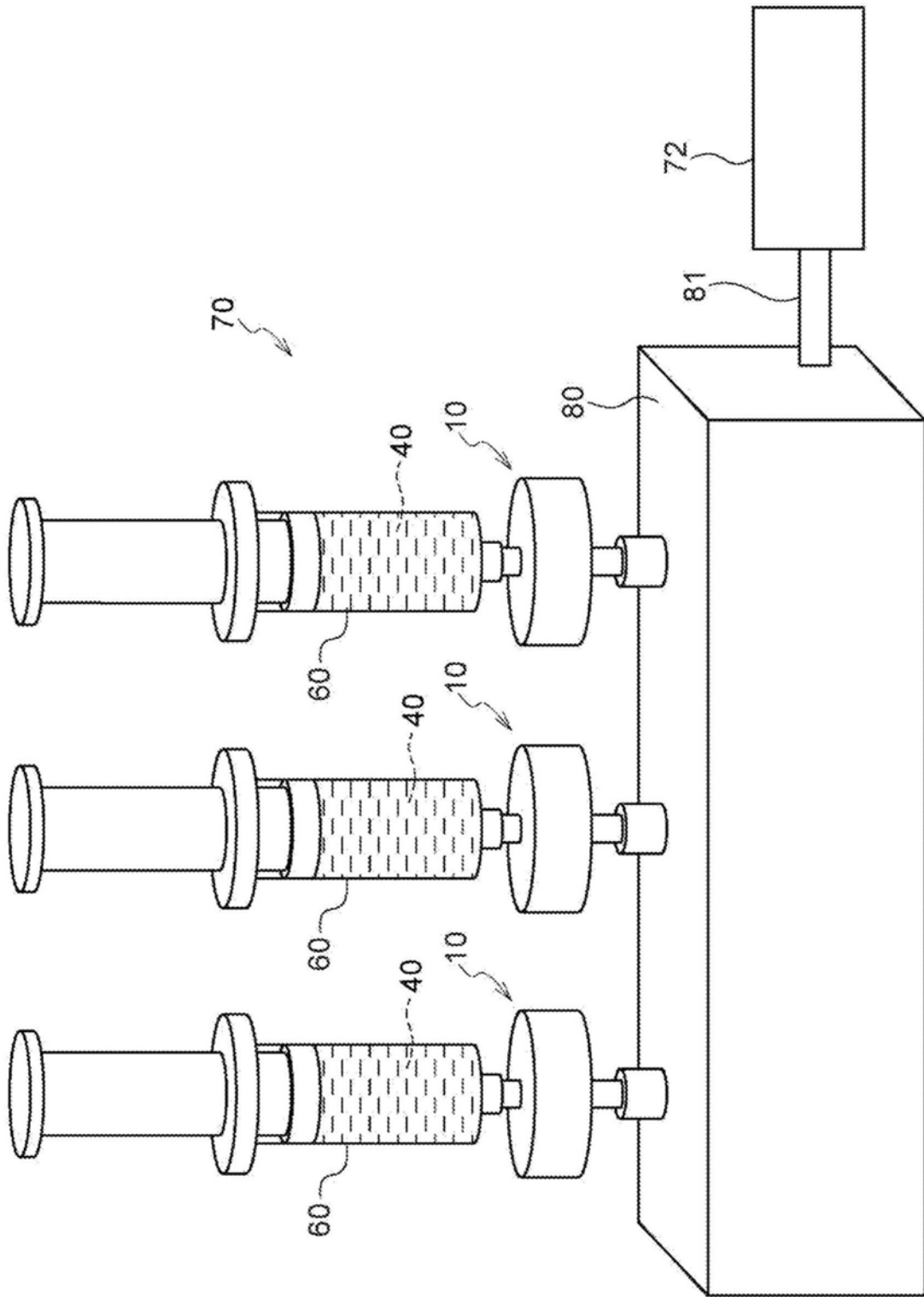


图42

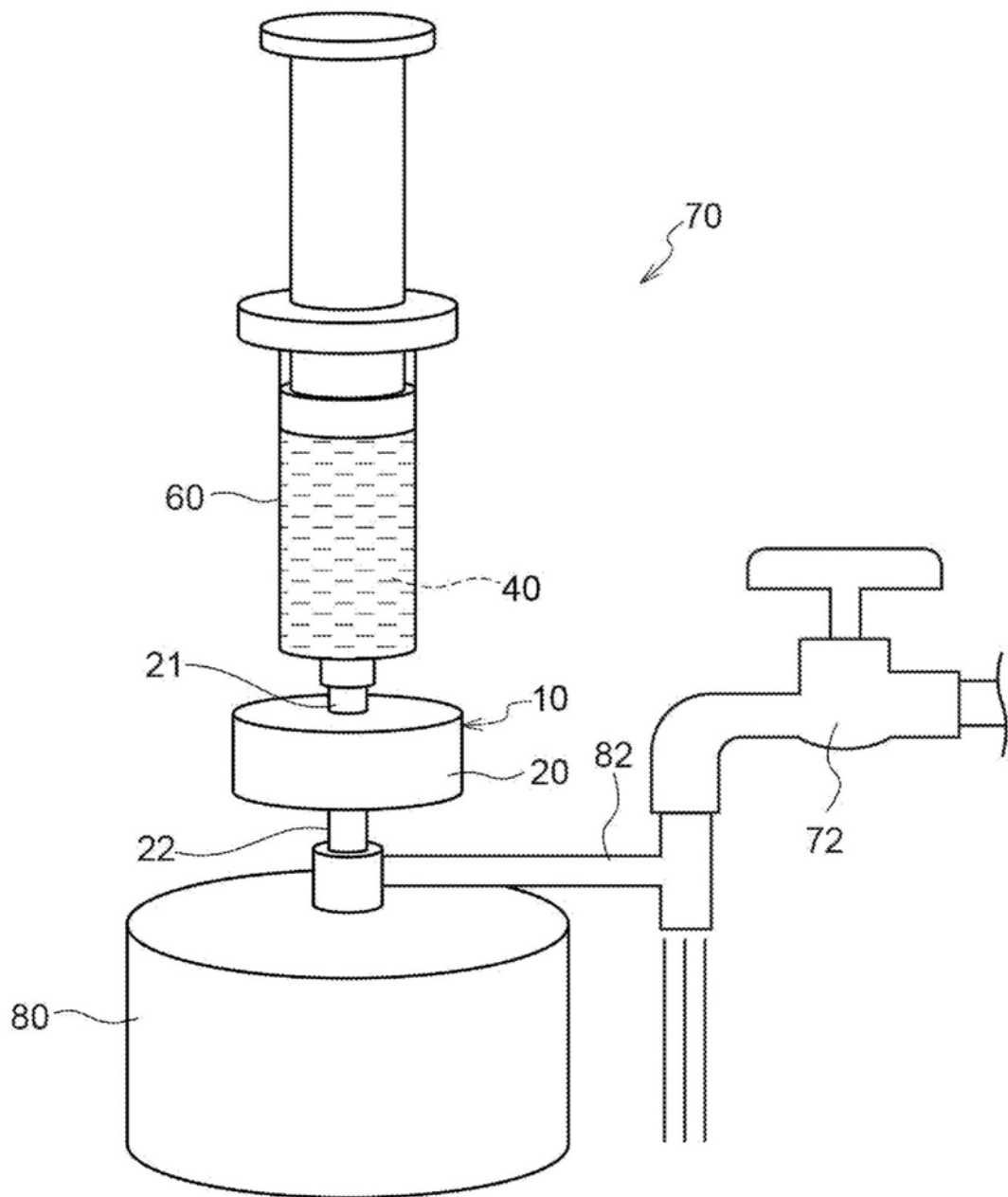


图43

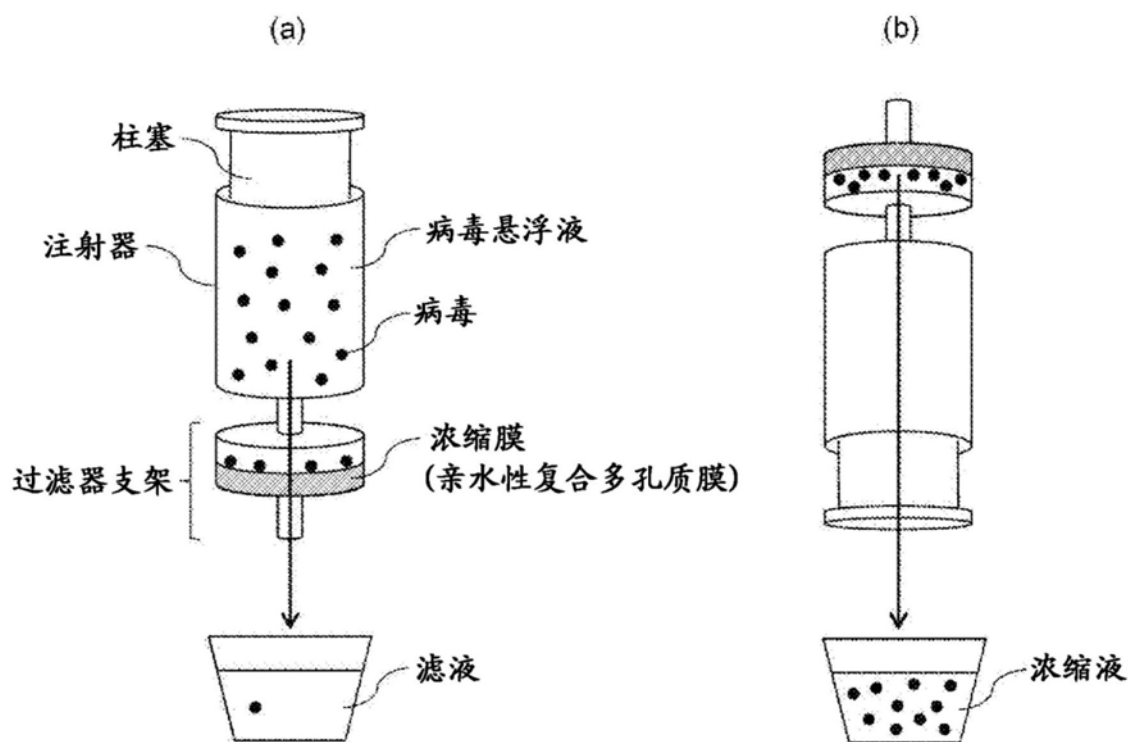


图44