

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-518727
(P2024-518727A)

(43)公表日 令和6年5月2日(2024.5.2)

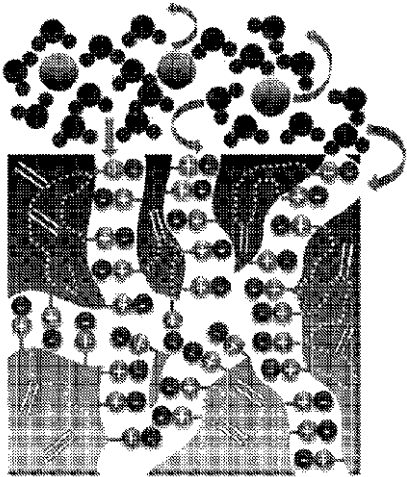
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 8 G	75/045 (2016.01)	C 0 8 G	75/045	4 B 0 3 5	
B 0 1 D	69/10 (2006.01)	B 0 1 D	69/10	4 D 0 0 6	
B 0 1 D	69/12 (2006.01)	B 0 1 D	69/12	4 J 0 3 0	
B 0 1 D	69/00 (2006.01)	B 0 1 D	69/00	4 J 1 0 0	
B 0 1 D	69/02 (2006.01)	B 0 1 D	69/02		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全54頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-564469(P2023-564469)		(71)出願人	319009901	
(86)(22)出願日	令和4年4月22日(2022.4.22)			トラスティーズ オブ タフツ カレッジ	
(85)翻訳文提出日	令和5年12月14日(2023.12.14)			アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0	
(86)国際出願番号	PCT/US2022/025981			2 1 5 5 メドフォード パルー ホール	
(87)国際公開番号	WO2022/226329		(74)代理人	100139723	
(87)国際公開日	令和4年10月27日(2022.10.27)			弁理士 樋口 洋	
(31)優先権主張番号	63/178,072		(72)発明者	アレクシーウ, アイシェ アサテキン	
(32)優先日	令和3年4月22日(2021.4.22)			アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			2 4 7 4 アーリントン メドフォード	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		(72)発明者	モンダル, アビシェーク ナラヤン	
				アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0	
				2 1 5 5 メドフォード ウィンスロップ	
				ストリート 1 8 ユニット 1	
			(72)発明者	ラウンダー, サミュエル ジェイ	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 架橋双性イオン性ポリマーネットワークおよび膜フィルターにおけるその使用

(57)【要約】

複数の双性イオン性繰り返し単位と複数の第1のタイプの疎水性繰り返し単位とを含むコポリマー；複数の架橋単位；および複数の架橋を含み、各架橋単位は、第1の末端チオール部分および第2の末端チオール部分を含み、各疎水性繰り返し単位はアルケンを含み、各架橋は、
(i) 架橋単位の第1の末端チオール部分と、第1の疎水性繰り返し単位のアルケン、および (i i) 架橋単位の第2の末端チオール部分と、第2の疎水性繰り返し単位のアルケンから形成される、架橋コポリマーネットワーク；ならびにそのような架橋コポリマーネットワークを作製する方法を開示する。また、架橋コポリマーネットワークを含む薄膜複合膜；およびそのような薄膜複合膜を使用する方法も開示する。

Fig. 1A



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

架橋コポリマーネットワークであって、
複数の双性イオン性繰り返し単位と複数の第 1 のタイプの疎水性繰り返し単位とを含む
コポリマー；

複数の架橋単位；および

複数の架橋

を含み、各架橋単位は、第 1 の末端チオール部分および第 2 の末端チオール部分を含み、
各疎水性繰り返し単位はアルケンを含み、各架橋は、(i) 前記架橋単位の第 1 の末端チ
オール部分と、前記第 1 の疎水性繰り返し単位のアルケン、および (ii) 前記架橋単位
の第 2 の末端チオール部分と、前記第 2 の疎水性繰り返し単位のアルケンから形成される
、架橋コポリマーネットワーク。

10

【請求項 2】

前記双性イオン性繰り返し単位の各々は、独立して、スルホベタイン、カルボキシベタ
イン、ホスホリルコリン、イミダゾリウムアルキルスルホネート、またはピリジニウムア
ルキルスルホネートを含む、請求項 1 に記載の架橋コポリマーネットワーク。

【請求項 3】

前記双性イオン性繰り返し単位の各々は、独立して、スルホベタインアクリレート、ス
ルホベタインアクリルアミド、カルボキシベタインアクリレート、カルボキシベタインメ
タクリレート、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン、アクリロキシホスホ
リルコリン、ホスホリルコリンアクリルアミド、ホスホリルコリンメタクリルアミド、カ
ルボキシベタインアクリルアミド、3-(2-ビニルピリジニウム-1-イル)プロパン
-1-スルホネート、3-(4-ビニルピリジニウム-1-イル)プロパン-1-スルホ
ネート、またはスルホベタインメタクリレートから形成される、請求項 1 に記載の架橋コ
ポリマーネットワーク。

20

【請求項 4】

前記疎水性繰り返し単位の各々は、独立して、スチレン、アルキルアクリレート、アル
キルメタクリレート、アルキルアクリルアミド、アクリロニトリル、アリアルアクリレ
ート、アリアルメタクリレート、およびアリアルアクリルアミドから形成される、請求項 1
～ 3 のいずれか一項に記載の架橋コポリマーネットワーク。

30

【請求項 5】

前記コポリマーは、ポリ((アリアルメタクリレート)-ランダム-(スルホベタインメ
タクリレート))またはポリ((アリアルメタクリレート)-ランダム-(2-メタクリロ
イルオキシエチルホスホリルコリン))、ポリ((アリアルメタクリレート)-ランダム-
(トリフルオロエチルメタクリレート)-ランダム-(スルホベタインメタクリレート)
)またはポリ((アリアルメタクリレート)-ランダム-(トリフルオロエチルメタクリレ
ート)-ランダム-(2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン))である、請
求項 1～4 のいずれか一項に記載の架橋コポリマーネットワーク。

【請求項 6】

複数の第 2 のタイプの疎水性繰り返し単位をさらに含み、前記第 2 のタイプの疎水性繰
り返し単位は、それぞれ独立して、アルキルアクリレート、アルキルメタクリレート、ア
ルキルアクリルアミド、アクリロニトリル、アリアルアクリレート、アリアルメタクリレ
ート、およびアリアルアクリルアミドから形成される、請求項 1～5 のいずれか一項に記
載の架橋コポリマーネットワーク。

40

【請求項 7】

前記第 2 のタイプの疎水性繰り返し単位は、2, 2, 2-トリフルオロエチルメタクリ
レートから形成される、請求項 6 に記載の架橋コポリマーネットワーク。

【請求項 8】

前記コポリマーは、ポリ(アリアルメタクリレート-ランダム-トリフルオロエチルメ
タクリレート-ランダム-2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン)である、請

50

求項 7 に記載の架橋コポリマーネットワーク。

【請求項 9】

前記コポリマーは、約 3,000～約 10,000,000 ダルトンの分子量を有する、請求項 1～8 のいずれか一項に記載のコポリマーネットワーク。

【請求項 10】

前記コポリマーは、約 5,000～約 500,000 ダルトンの分子量を有する、請求項 9 に記載の架橋コポリマーネットワーク。

【請求項 11】

前記双性イオン性繰り返し単位および前記疎水性繰り返し単位はそれぞれ、コポリマーの 20～80 重量%を構成する、請求項 1～10 のいずれか一項に記載のコポリマーネットワーク。

10

【請求項 12】

前記双性イオン性繰り返し単位はコポリマーの 25～75 重量%を構成し、前記疎水性繰り返し単位はコポリマーの 25～75 重量%を構成する、請求項 11 に記載の架橋コポリマーネットワーク。

【請求項 13】

前記コポリマーは、ポリ（（アリルメタクリレート）－ランダム－（スルホベタインメタクリレート））であり、前記双性イオン性繰り返し単位は、コポリマーの 25～75 重量%を構成し、前記コポリマーは、約 20,000～約 100,000 ダルトンの分子量を有する、請求項 1～12 のいずれか一項に記載のコポリマーネットワーク。

20

【請求項 14】

前記複数の架橋単位は、FG－CL－FG で表され、ここで、FG はリンカー－チオール部分であり、CL は、C₁～C₂₀ 二価脂肪族ラジカル、C₁～C₂₀ 二価ヘテロ脂肪族ラジカル、二価アリールラジカル、または二価ヘテロアリールラジカルである、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の架橋コポリマーネットワーク。

【請求項 15】

CL は、C₁～C₂₀ 二価脂肪族ラジカルまたは C₁～C₂₀ 二価ヘテロ脂肪族ラジカルである、請求項 14 に記載の架橋コポリマーネットワーク。

【請求項 16】

FG－CL－FG は、－S－(CH₂)₆－S－、または －S－(CH₂)₂－O－(CH₂)₂－O－(CH₂)₂－S－である、請求項 14 に記載の架橋コポリマーネットワーク。

30

【請求項 17】

多孔質基材と請求項 1 に記載の架橋コポリマーネットワークを含む選択層とを含む薄膜複合膜であって、前記多孔質基材の平均有効孔径は前記選択層の平均有効孔径よりも大きく、前記選択層は前記多孔質基材の表面上に配置される、薄膜複合膜。

【請求項 18】

前記選択層は、約 0.1 nm～約 2.0 nm の平均有効孔径を有する、請求項 17 に記載の薄膜複合膜。

【請求項 19】

前記選択層は、約 0.1 nm～約 1.2 nm の平均有効孔径を有する、請求項 17 に記載の薄膜複合膜。

40

【請求項 20】

前記選択層は、約 0.7 nm～約 1.2 nm の平均有効孔径を有する、請求項 17 に記載の薄膜複合膜。

【請求項 21】

前記選択層は、約 10 nm～約 10 μm の厚さを有する、請求項 17～20 のいずれか一項に記載の薄膜複合膜。

【請求項 22】

前記選択層は、約 100 nm～約 2 μm の厚さを有する、請求項 21 に記載の薄膜複合

50

膜。

【請求項 23】

前記薄膜複合膜は、荷電溶質および塩を阻止する、請求項 17～22 のいずれか一項に記載の薄膜複合膜。

【請求項 24】

前記選択層は、95%超の硫酸イオン (SO_4^{2-}) 阻止率を示す、請求項 23 に記載の薄膜複合膜。

【請求項 25】

前記選択層は、35%未満の塩化物イオン (Cl^-) 阻止率を示す、請求項 23 または 24 に記載の薄膜複合膜。

【請求項 26】

前記選択層は、50超の硫酸イオン (SO_4^{2-}) / 塩化物イオン (Cl^-) 分離係数を示す、請求項 25 に記載の薄膜複合膜。

【請求項 27】

前記選択層は、約75の硫酸イオン (SO_4^{2-}) / 塩化物イオン (Cl^-) 分離係数を示す、請求項 26 に記載の薄膜複合膜。

【請求項 28】

前記選択層は、同じカチオンを有する塩に対して異なるアニオン阻止率を示す、請求項 17～27 のいずれか一項に記載の薄膜複合膜。

【請求項 29】

前記選択層は、 NaF 、 NaCl 、 NaBr 、 NaI 、 Na_2SO_4 、および NaClO_4 から選択される塩に対して異なる陰イオン阻止率を示す、請求項 17～28 のいずれか一項に記載の薄膜複合膜。

【請求項 30】

前記選択層は、異なるアニオン性染料に対して異なる阻止率を示す、請求項 17～29 のいずれか一項に記載の薄膜複合膜。

【請求項 31】

前記選択層は、約10のシカゴスカイブルー6B / メチルオレンジ分離係数を示す、請求項 17～23 のいずれか一項に記載の薄膜複合膜。

【請求項 32】

前記選択層は、約95%超のビタミンB12 阻止率を示す、請求項 17～23 のいずれか一項に記載の薄膜複合膜。

【請求項 33】

前記選択層は、約35%超のリボフラビン阻止率を示す、請求項 17～23 のいずれか一項に記載の薄膜複合膜。

【請求項 34】

前記選択層は抗ファウリング特性を示す、請求項 17～33 に記載の薄膜複合膜。

【請求項 35】

前記選択層は、油エマルジョンによるファウリングに対する耐性を示す、請求項 17～34 のいずれか一項に記載の薄膜複合膜。

【請求項 36】

前記選択層は、ウシ血清アルブミン溶液によるファウリングに対する耐性を示す、請求項 17～34 のいずれか一項に記載の薄膜複合膜。

【請求項 37】

前記選択層は塩素漂白剤に曝したときに安定である、請求項 17～35 のいずれか一項に記載の薄膜複合膜。

【請求項 38】

前記選択層は、非荷電有機分子間のサイズに基づく選択性を示す、請求項 17～37 のいずれか一項に記載の薄膜複合膜。

【請求項 39】

前記選択層は、約 1.5 nm 以上の水和直径を有する中性分子に対して、> 95 % または > 99 % の阻止率を示す、請求項 38 に記載の薄膜複合膜。

【請求項 40】

請求項 1 に記載の架橋コポリマーネットワークを作製する方法であって、
複数の双性イオン性繰り返し単位と複数の第 1 のタイプの疎水性繰り返し単位とを含むコポリマーを提供するステップであって、各疎水性繰り返し単位はアルケンを含む、ステップ；

複数の架橋単位を提供するステップであって、各架橋単位は、第 1 の末端チオール部分および第 2 の末端チオール部分を含む、ステップ；

光開始剤を提供するステップ；

前記コポリマーと、前記複数の架橋単位と、前記光開始剤とを混合し、それによって混合物を形成するステップ；および

前記混合物に UV 光を照射し、それによって架橋コポリマーを形成するステップを含む方法。

10

【請求項 41】

前記混合物は溶剤をさらに含む、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記溶剤はイソプロパノールとヘキサンの混合物である、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

前記照射は室温で行われる、請求項 40 ~ 42 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 44】

前記光開始剤は 2-フェニルアセトフェノンである、請求項 38 ~ 43 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

前記照射は約 10 秒 ~ 約 20 分間行われる、請求項 40 ~ 43 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

前記照射は約 30 秒間行われる、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

前記照射は約 60 秒間行われる、請求項 45 に記載の方法。

30

【請求項 48】

前記照射は約 90 秒間行われる、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 49】

前記照射は約 120 秒間行われる、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 50】

医薬品の製造方法であって、

請求項 17 ~ 39 のいずれか一項に記載の薄膜複合膜を、1 つまたは複数の医薬化合物を含む混合物と接触させること；および

サイズ選択的ろ過を介して 1 つまたは複数の医薬化合物を分離することを含む、方法。

40

【請求項 51】

テキスタイルの染色および加工の方法であって、

請求項 17 ~ 39 のいずれか一項に記載の薄膜複合膜を、1 つまたは複数のテキスタイル染料を含む混合物と接触させること；および

サイズ選択的ろ過を介して 1 つまたは複数のテキスタイル染料を分離することを含む方法。

【請求項 52】

緩衝液交換の方法であって、

請求項 17 ~ 39 のいずれか一項に記載の薄膜複合膜を第 1 の緩衝溶液と接触させること；および

50

前記第 1 の緩衝溶液を第 2 の緩衝溶液で置き換えること
を含む方法。

【請求項 5 3】

ペプチドの精製方法であって、

請求項 1 7 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の薄膜複合膜を、1 つまたは複数のペプチドを
含む混合物と接触させること；および

サイズ選択的ろ過を介して 1 つまたは複数のペプチドを分離すること
を含む方法。

【請求項 5 4】

水から二価イオンを除去する方法であって、

請求項 1 7 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の薄膜複合膜を、二価イオンを含む水性混合物
と接触させること；および

サイズ選択的ろ過を介して前記水性混合物から二価イオンの一部または全てを除去するこ
と
を含む方法。

【請求項 5 5】

水から有機溶質を除去する方法であって、

請求項 1 7 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の薄膜複合膜を、有機溶質を含む水溶液と接触
させること；および

サイズ選択的ろ過を介して有機溶質を分離すること
を含む方法。

【請求項 5 6】

病原微生物を除去する方法であって、

請求項 1 7 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の薄膜複合膜を、1 つまたは複数の病原微生物
を含む混合物と接触させること；および

逆浸透を介して 1 つまたは複数の病原微生物を分離すること
を含む方法。

【請求項 5 7】

サイズ選択的分離の方法であって、

請求項 1 7 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の薄膜複合膜を、異なるサイズの 1 つまたは複
数の粒子を含む混合物と接触させること；および

サイズ選択的ろ過を介して 1 つまたは複数の粒子を分離すること
を含む方法。

【請求項 5 8】

食品を加工する方法であって、

請求項 1 7 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の薄膜複合膜を、不純な食品成分と接触させる
こと；および

サイズ選択的ろ過を介して前記不純な食品成分から汚染物質を分離すること
を含む方法。

【請求項 5 9】

プリント方法であって、

請求項 1 7 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の薄膜複合膜を 1 つまたは複数のインクと接触
させること；および

前記 1 つまたは複数のインクを物品の表面に塗布すること
を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0 0 0 1】

本出願は、2 0 2 1 年 4 月 2 2 日に出願された米国仮出願第 6 3 / 1 7 8 , 0 7 2 号
に対する優先権の利益を主張する；その内容は参照により組み込まれる。

10

20

30

40

50

【政府の支援】

【0002】

本発明は、米国エネルギー省（United States Department of Energy）によって授与された認可番号第DE-FE0031851号および米国国立科学財団（National Science Foundation）によって授与された認可番号第1553661号の下、米国政府の支援によりなされた。米国政府は本発明に一定の権利を有する。

【背景技術】

【0003】

膜ろ過は、水の精製、再生および再利用の重要かつ有望な方法である。様々な孔径の膜を、単純に病原微生物を除去することから逆浸透（RO）による脱塩まで、幅広い目的のために使用することができる。膜はまた、食品、飲料、乳製品、およびバイオ／医薬品産業などの様々な産業において、効率的で単純なスケラブルな分離方法として役立つ。

【0004】

改善された選択性またはより良好な精度で溶質を分離する能力を有する膜は、いくつかの他のプロセスの経済的実行可能性およびエネルギー効率の改善をもたらす。例えば、硫酸アニオンと塩化物アニオンとの間の選択性が改善された膜は、より低い印加圧力で作動しながら、海洋油井における掘削流体として使用するための海水および廃水の組成を変化させることができる。極めて小さい孔径を有するが塩阻止率が低い膜は、困難な廃水流、特に食品産業からのものなどの有機物含有量が高い廃水流に対して、非常に改善された流出物品質をもたらすことができる。

【0005】

上述の膜プロセスの全てが、しばしば、膜表面への供給成分の吸着および蓄積による膜性能の劣化として定義されるファウリング（fouling）によって深刻な影響を受ける。膜の透過性が著しく低下し、膜選択性が変化することはよくあることである。ファウリング管理は、膜システムに関連するコストの重要な要素であり、エネルギー使用の増大、ダウンタイム（休止時間）、メンテナンスおよび化学薬品の使用を伴う定期的なクリーニング、ならびにより複雑なプロセスを必要とする。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本明細書では、調整可能なサイズに基づく有機小分子に対する選択性および溶存イオン間の選択性を有する膜を作製するように設計された架橋コポリマーネットワークが提供される。

【0007】

ある態様において、架橋コポリマーネットワーク（crosslinked copolymer network）であって、

複数の双性イオン性繰り返し単位と複数の第1のタイプの疎水性繰り返し単位とを含むコポリマー；

複数の架橋単位（crosslinking unit）；および

複数の架橋

を含み、各架橋単位は、第1の末端チオール部分および第2の末端チオール部分を含み；各疎水性繰り返し単位はアルケンを含み；各架橋は、（i）架橋単位の第1の末端チオール部分と、第1の疎水性繰り返し単位のアルケン、および（ii）架橋単位の第2の末端チオール部分と、第2の疎水性繰り返し単位のアルケンから形成される、架橋コポリマーネットワークが開示される。

【0008】

一態様では、多孔質基材と、本明細書に開示される架橋コポリマーネットワークを含む選択層とを含み、多孔質基材の平均有効孔径が選択層の平均有効孔径よりも大きく、選択層が多孔質基材の表面上に配置される、薄膜複合膜（thin film composite membra

10

20

30

40

50

ne) が開示される。

【0009】

ある態様では、本明細書に開示される架橋コポリマーネットワークを作製する方法であって、

複数の双性イオン性繰り返し単位と複数の第1のタイプの疎水性繰り返し単位とを含むコポリマーを提供するステップであって、各疎水性繰り返し単位はアルケンを含む、ステップ；

複数の架橋単位を提供するステップであって、各架橋単位は、第1の末端チオール部分および第2の末端チオール部分を含む、ステップ；

光開始剤を提供するステップ；

コポリマーと、複数の架橋単位と、光開始剤とを混合し、それによって混合物を形成するステップ；

前記混合物にUV光を照射し、それによって架橋コポリマーを形成するステップを含む方法が開示される。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1A】双性イオン性（プラス（+）およびマイナス（-）の荷電基で示される）ドメインおよび架橋性の疎水性（ストライプを有する円）ドメインの共連続ネットワーク（bicontinuous network）を生成するための分子自己組織化の概略図である。水およびより小さい溶質は双性イオン性チャンネルを通過できるが、より大きい溶質は保持される。

【図1B】架橋性双性イオン性ランダムコポリマー（ZAC）の合成スキーム、ならびにチオール-エンクリックケミストリーによるその架橋反応を示す。

【図1C】架橋性双性イオン性ランダムコポリマー（ZAC）の合成スキーム、ならびにチオール-エンクリックケミストリーによるその架橋反応を示す。

【図1D】共重合を示す構造-PAM-r-SBMAのNMRスペクトルである

【図1E】共重合を示す構造-PAM-r-SBMAのIRスペクトルである。

【図1F】関連するUV支援架橋（UV assisted cross-linking）の概略図である。

【図2A】コーティングされていないPS-35支持膜のSEM画像を示す。倍率7000倍。

【図2B】ランダム双性イオン性支持層と共に未架橋（TCZ-0）膜のSEM画像を示す。倍率7000倍。

【図2C】TFEに24時間浸漬した後の架橋（TCZ-40）膜のSEM画像を示す。倍率7000倍。架橋は、未架橋コポリマーを容易に溶解させる溶剤であるTFEに選択的層が溶解するのを防止した。

【図3A】共重合を示す構造-P（AM-r-TFEMA-r-MPC）のNMRスペクトルである。

【図3B】共重合を示す構造-P（AM-r-TFEMA-r-MPC）のIRスペクトルである。

【図4】異なる分子直径のアニオン性染料の阻止率を示す。

【図5】異なる分子直径のアニオン性染料の阻止率を示す。

【図6】2つの異なる染料（それぞれ0.05mM）であるシカゴスカイブルー（Chicago sky blue）6B（0.88nm）およびメチルオレンジ（0.79nm）を混合してダイアフィルトレーション実験の供給液とした際にモニターしたTCZ-40膜のサイズに基づく小分子分離能力を示す。

【図7A】TERP-C-0（未架橋）およびTERP-C-14（架橋）膜による様々なサイズのアニオン性染料の阻止率を示す、直径（nm）に対する阻止率（%）のグラフである。両方の膜は、シャープなサイズカットオフを示した。架橋膜は、未架橋膜よりも高い阻止率を示し、架橋がより小さい有効孔径をもたらすことを確認した。

【図7B】TERP-C-14の阻止性能を示す、直径（nm）に対する阻止率（%）のグラフである。

10

20

30

40

50

【図 7 C】TERP-C-14 による、2つの染料、シカゴスカイブルー 6 B (0.88 nm) およびメチルオレンジ (0.79 nm) の分画を示す吸光度対波長 (nm) のグラフであり、参照のために供給液、透過液、および各染料の UV スペクトルを記録した。メチルオレンジのみが TERP-C-14 膜を透過し、シカゴスカイブルー 6 B は完全に保持された。

【図 8 A】未架橋 TCZ-0 膜および架橋 TCZ 膜についての様々な印加圧力での 20 mM NaCl 塩の阻止性能を示す。

【図 8 A】未架橋 TCZ-0 膜および架橋 TCZ 膜についての様々な印加圧力での 20 mM Na₂SO₄ 塩の阻止性能を示す。

【図 8 A】未架橋 TCZ-0 膜および架橋 TCZ 膜についての様々な印加圧力での 20 mM MgSO₄ 塩の阻止性能を示す。

【図 9 A】架橋 TERP 膜についての様々な印加圧力での 20 mM Na₂SO₄ の阻止率を示す。

【図 9 B】架橋 TERP 膜についての様々な印加圧力での 20 mM NaCl の阻止率を示す。

【図 10 A】TCZ-30 を通した汚染物質溶液のデッドエンドろ過を示す。

【図 10 B】TCZ-40 を通した汚染物質溶液のデッドエンドろ過を示す。

【図 10 C】市販の膜 NP-30 を通した汚染物質溶液のデッドエンドろ過を示す。

【図 11 A】TCZ-40 を通した汚染物質溶液のデッドエンドろ過を示す。

【図 11 B】市販の膜 NP-30 を通した汚染物質溶液のデッドエンドろ過を示す。

【図 12 A】市販の膜 NP-30 についての水中油型エマルジョン溶液でのデッドエンドファウリングデータを示す、時間 (時間 (hr)) に対する J/J_0 のグラフである。プロットは、初期純水フラックス (J_0) によって正規化された所与の時点におけるフラックス (または透過流束) (J) の比として定義される正規化フラックスの変化を示す。初期水フラックス (青色) の安定化後、汚染物質溶液のろ過中の正規化フラックスをモニターする (丸)。次いで、膜を水で数回すすぎ、正規化水フラックスを再度測定する (コーン)。

【図 12 B】TERP-C-14 についてのデータを示す。TERP-C-14 膜は、汚染物質溶液への曝露中および曝露後にフラックス損失を示さないが、市販の膜は、顕著な (約 48%) 不可逆的フラックス損失を示す。汚染物質溶液は、1500 mg/L の水中油型 (9:1) エマルジョンから構成された。全ての膜について、 $J_0 = 2.75 \text{ L m}^{-2} \text{ hr}^{-1}$ 。

【図 13 A】10 mM CaCl₂ 溶液中の 1 g/L のウシ血清アルブミンによる市販の膜 NP-30 のファウリングを示す、時間 (時間 (hr)) に対する J/J_0 のグラフである。

【図 13 B】10 mM CaCl₂ 溶液中の 1 g/L のウシ血清アルブミンによる TERP-C-14 膜のデータを示す。TERP-C-14 膜は、汚染物質溶液への曝露中および曝露後にフラックス損失を示さなかったが、市販の NP-30 膜は、顕著な (約 27%) 不可逆的フラックス損失を示した。 $J_0 = 2.75 \text{ L m}^{-2} \text{ hr}^{-1}$ 。

【図 14 A】TFE に 24 時間浸漬した後のコーティングされていない PS-35 支持膜の SEM 断面画像である。倍率 7000 倍。

【図 14 B】TFE に 24 時間浸漬した後のキャストとしての未架橋 (TERP-C-0) 膜の SEM 断面画像である。倍率 7000 倍。

【図 14 C】TFE に 24 時間浸漬した後の架橋 TERP-C-14 膜の SEM 断面画像である。架橋が、未架橋コポリマーを容易に溶解させる溶剤である TFE に選択層が溶解するのを防止したことを示す。倍率 7000 倍。

【図 15】膜パーミアンスの減少に対する架橋時間の影響を示す、架橋時間 (分) に対するパーミアンスの減少 (%) のグラフである。

【図 16】実施例 17~20 で使用したポリマー、架橋剤、および光開始剤を示す。

【図 17】P (AM-r-SBMA) の自己組織化ナノ構造の明視野 TEM 画像を示す。

10

20

30

40

50

双性イオン性ドメインは Cu^{2+} イオンで陽性染色され、暗く見える。挿入図は、画像の高速フーリエ変換を示す。

【図18】ランダム双性イオン性コポリマーP (AM-r-SBMA)の未架橋(TCZ-0)および架橋(TCZ-40)フィルムのATR-FTIRスペクトルを示す。

【図19A】TCZ-0およびTCZ-40膜のXPSスペクトルを示す。サーベイスキャン(Survey Scan)を示す。

【図19B】TCZ-0およびTCZ-40膜のXPSスペクトルを示す。S 2p領域の高分解能スペクトルを示す。

【図20】膜パーミアンスの減少に対する架橋時間の影響を示す。

【図21A】PBS中の1 g/LのBSAによるTCZ-30膜のファウリングを示し、これは、汚染物質のろ過中(丸)および水ですすいだ後(三角および正方形)の正規化水フラックスの変化によって実証される。TCZ-30およびTCZ-40膜の両方とも無視できる程度である。

【図21B】PBS中の1 g/LのBSAによるTCZ-40膜のファウリングを示し、これは、汚染物質のろ過中(丸)および水ですすいだ後(三角および正方形)の正規化水フラックスの変化によって実証される。TCZ-30およびTCZ-40膜の両方とも無視できる程度である。

【図22】酸/塩基処理前後の膜TCZ-20の純水パーミアンスの比較を示す。膜を0.5 MのNaOHおよびHClにそれぞれ浸漬し、その後、純水パーミアンスを記録して、データを未処理TCZ-20と比較した。

【図23】タンパク質染色された市販のNP-30およびTCZ-40膜の画像を示す。NP-30は、我々のTCZ-40膜よりも多くのタンパク質吸着を示した。

【発明を実施するための形態】

【0011】

有効孔径を調整し、化学的、熱的および機械的安定性を改善し、ならびに追加の官能基を組み込むために、チオール-エンクリックケミストリーを使用する、特に膜選択層の形態での双性イオン含有両親媒性コポリマーの化学修飾が開示される。

【0012】

クリック架橋反応の一実施形態は、チオール(R-SH) + アルケン($\text{CH}_2=\text{CH-}$) $\rightarrow$ $\text{R-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ によって表され得る。この表現では、いったん形成されると、架橋はチオール基もアルケンも含まない；これがそれらの反応生成物である。言い換えれば、ジチオール含有化合物は、その構成チオールと少なくとも2つの疎水性繰り返し単位のアルケンとの反応により、架橋コポリマーネットワークの一部である架橋を形成する架橋試薬と考えることができる。

【0013】

本発明は、以下の少なくとも2つのタイプの繰り返し単位を含む特別に設計されたランダム双性イオン性コポリマー(rZAC)を利用する：

— 双性イオン性繰り返し単位(すなわち、等しい数の正および負の電荷基を保持する部分)

— アルケン基を含有する疎水性繰り返し単位(例えば、アリルメタクリレート)。

【0014】

材料は、架橋性でない追加の疎水性繰り返し単位を含むこともできる。疎水性繰り返し単位(または疎水性モノマー)と双性イオン性繰り返し単位(または親水性双性イオン性モノマー)との多彩な組み合わせによって調製されるrZACは、ミクロ相分離して、広い組成物範囲にわたって疎水性ドメインおよび双性イオン性ドメインの古典的な共連続ネットワーク(bicontinuous network)を形成する。親水性双性イオンナノドメインは、コポリマーの疎水性ドメインによって結合された、水および侵入するのに十分に小さい溶質の透過のための双性イオンナノチャンネルから構成されるネットワークとして形成される(図1A)。

【0015】

これらのコポリマーは、原子移動ラジカル重合（ATRP）またはラジカル付加開裂連鎖移動（radical addition fragmentation chain transfer）（RAFT）重合などのポリマー化学の分野で公知の方法によって合成される。本発明は、このrZACを薄膜複合（TFC）膜または薄膜に形成することを含む。薄膜は、rZACを所望の形状（例えば、多孔質支持体を覆うrZAC膜を含む、フリースタンディング薄膜またはTFC膜）に形成し；rZACを複数の架橋単位ならびに光開始剤に曝し（各架橋単位は、少なくとも2つの末端チオール部分、例えば、チオールまたはジチオールを含む）；フィルムにUV光を照射し、それによってチオール基とコポリマーの疎水性繰り返し単位のアルケン基との間の反応がもたらされることによって、調製される（図1B）。チオール-エンクリック反応と呼ばれるこの反応は、所望の官能基をrZACに付けるために使用することができる。好ましい一実施形態では、ジチオールが使用され、反応はコポリマーの架橋をもたらす。チオール-エン「クリック」化学は、非常に高い反応速度、高い転化率および選択的収率を特徴とする。これらの特徴により、高い収率と共に短い滞留時間が要求されるロールツーロールシステム（roll-to-roll system）における膜の後官能化のための良好な選択肢とされる。この反応の反応メカニズムは、膜の製造速度に合わせた時間スケールで、高い信頼性で広範囲の官能性の組み込みを許容する。報告されたチオール-エンクリック反応の時間スケールは、ロールツーロール製造およびスケールアップの主要なボトルネックを構成する。細孔直径を正確に調整するために数秒で自己組織化膜の効果的な架橋を達成するための迅速なチオール-エンクリック反応の使用が開示される。

10

20

30

40

50

【0016】

複合ろ過膜の選択層としてのrZACの使用も開示される。一実施形態において、rZACは、膜産業においてよく理解されている方法（例えば、ドクターブレードコーティング、スプレーコーティング）によって多孔質支持体上にコーティングされる。堆積の際、双性イオン性基は自己組織化してミクロ相分離ドメインまたは双性イオン性クラスターを生成すると予想される。次いで、少なくとも2つのチオール基（例えば、ジチオール、テトラチオール）を有する架橋試薬を用いるクリック反応を使用してrZAC層を架橋し、その架橋をもたらす。この架橋は、改善された熱的および化学的安定性をもたらす。重要かつ珍しく、架橋は、膜の有効孔径の変化をもたらし、約1nm程度に小さくし、小分子間および塩イオン間の選択性を可能にする。この反応の重要かつ予想外の特徴は、高い架橋度および膜選択性の大きな変化が、わずか約5〜40秒のUV曝露で達成され得ることである。このような短い時間スケールは、本技術のスケラビリティにとって重要であり、膜のための他のクリックベースの修飾方法に関して報告された時間スケールよりも著しく短い。最後に、得られた膜はファウリングに対して極めて耐性であり、水の脱塩および軟化、水からの金属イオンおよび有機汚染物質の除去、水に溶解した有機分子の分離、困難な廃水流の処理を含む廃水処理などの、多くの分野における有用性を高める。

【0017】

一態様では、複数の双性イオン性繰り返し単位と複数の第1のタイプの疎水性繰り返し単位とを含むコポリマー；複数の架橋単位；および複数の架橋；を含み、各架橋単位は、第1の末端チオール部分および第2の末端チオール部分を含み；各疎水性繰り返し単位はアルケンを含み；各架橋は、（i）架橋単位の第1の末端チオール部分と、第1の疎水性繰り返し単位のアルケン、および（ii）架橋単位の第2の末端チオール部分と、第2の疎水性繰り返し単位のアルケンから形成される、架橋コポリマーネットワークが開示される。換言すれば、形成された架橋コポリマーネットワークにおいて、各架橋単位は、第1の末端チオエーテル部分および第2の末端チオエーテル部分を含み；各架橋は、（i）第1の疎水性繰り返し単位のアルケンと反応した架橋試薬の第1の末端チオール部分、および（ii）第2の疎水性繰り返し単位のアルケンと反応した架橋試薬の第2の末端チオール部分から形成される。

【0018】

特定の実施形態において、双性イオン性繰り返し単位の各々は、独立して、スルホベタイン、カルボキシベタイン、ホスホリルコリン、イミダゾリウムアルキルスルホネート、

またはピリジニウムアルキルスルホネートを含む。特定の実施形態において、双性イオン性繰り返し単位の各々は、独立して、スルホベタインアクリレート、スルホベタインアクリルアミド、カルボキシベタインアクリレート、カルボキシベタインメタクリレート、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン、アクリロキシホスホリルコリン (acryloxy phosphorylcholine)、ホスホリルコリンアクリルアミド、ホスホリルコリンメタクリルアミド、カルボキシベタインアクリルアミド、3-(2-ビニルピリジニウム-1-イール)プロパン-1-スルホネート、3-(4-ビニルピリジニウム-1-イール)プロパン-1-スルホネート、またはスルホベタインメタクリレートから形成される。

【0019】

特定の実施形態では、疎水性繰り返し単位の各々は、独立して、スチレン、アルキルアクリレート、アルキルメタクリレート、アルキルアクリルアミド、アクリロニトリル、アリールアクリレート、アリールメタクリレート、およびアリールアクリルアミドから形成される。

10

【0020】

特定の実施形態において、コポリマーは、ポリ((アリルメタクリレート)-ランダム-(スルホベタインメタクリレート))、またはポリ((アリルメタクリレート)-ランダム-(2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン))である。

【0021】

特定の実施形態において、架橋コポリマーネットワークは、複数の第2のタイプの疎水性繰り返し単位をさらに含み、第2のタイプの疎水性繰り返し単位は、それぞれ独立して、アルキルアクリレート、アルキルメタクリレート、アルキルアクリルアミド、アクリロニトリル、アリールアクリレート、アリールメタクリレート、およびアリールアクリルアミドから形成される。特定の実施形態では、第2のタイプの疎水性繰り返し単位は、2, 2, 2-トリフルオロエチルメタクリレートから形成される。

20

【0022】

特定の実施形態では、複数の疎水性繰り返し単位は、炭素-炭素二重結合(アルケン)を含む。特定の実施形態では、架橋性部分は、アリル($\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$)、ビニル($-\text{CH}=\text{CH}_2$ もしくは $-\text{CH}=\text{CH}-$)、ビニルエーテル($-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$)、またはビニルエステル($-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$)を含む。

【0023】

特定の実施形態において、コポリマーは、ポリ(アリルメタクリレート-ランダム-トリフルオロエチルメタクリレート-ランダム-2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン)である。特定の実施形態では、コポリマーは、約3,000~約10,000,000ダルトン、約5,000~約9,000,000ダルトン、約10,000~約8,000,000ダルトン、約20,000~約7,000,000ダルトン、または約10,000~約10,000,000ダルトンの分子量を有する。例えば、約20,000~約9,000,000ダルトン、約30,000~約8,000,000ダルトン、約40,000~約7,000,000ダルトン、約50,000~約6,000,000ダルトン、約60,000~約5,000,000ダルトン、約70,000~約4,000,000ダルトン、約80,000~約3,000,000ダルトン、約90,000~約2,000,000ダルトン、約100,000~約1,000,000ダルトン、約20,000~約900,000ダルトン、約20,000~約800,000ダルトン、約20,000~約700,000ダルトン、約20,000~約600,000ダルトン、約20,000~約500,000ダルトン、約20,000~約400,000ダルトン、約20,000~約300,000ダルトン、約20,000~約200,000ダルトン、または約20,000~約100,000ダルトンの分子量を有する。特定の実施形態では、コポリマーは、約20,000~約500,000ダルトンの分子量を有する。

30

40

【0024】

特定の実施形態では、双性イオン性繰り返し単位および疎水性繰り返し単位は各々、コ

50

ポリマーの20～80重量%を構成する。特定の実施形態では、双性イオン性繰り返し単位はコポリマーの25～75重量%を構成し、疎水性繰り返し単位はコポリマーの25～75重量%を構成する。

【0025】

特定の実施形態において、コポリマーはポリ（（アリルメタクリレート）－ランダム－（スルホベタインメタクリレート））であり、双性イオン性繰り返し単位はコポリマーの25～75重量%を構成し、コポリマーは約20,000～約100,000ダルトンの分子量を有する。

【0026】

特定の実施形態において、コポリマーは、ポリ（（アリルメタクリレート）－ランダム－（トリフルオロエチルメタクリレート）－ランダム－（スルホベタインメタクリレート））であり、双性イオン性繰り返し単位はコポリマーの25～75重量%を構成し、コポリマーは約20,000～約100,000ダルトンの分子量を有する。

【0027】

特定の実施形態において、コポリマーは、ポリ（（アリルメタクリレート）－ランダム－（トリフルオロエチルメタクリレート）－ランダム－（メタクリロキシホスホリルコリン））であり、双性イオン性繰り返し単位はコポリマーの25～75重量%を構成し、コポリマーは約20,000～約100,000ダルトンの分子量を有する。

【0028】

ある特定の実施形態では、複数の架橋単位は、FG－CL－FGによって表され、FGは、リンカー－チオール部分であり、CLは、C₁～C₂₀二価脂肪族ラジカル、C₁～C₂₀二価ヘテロ脂肪族ラジカル、二価アリールラジカル、または二価ヘテロアリールラジカルである。特定の実施形態では、CLは、C₁～C₂₀二価脂肪族ラジカルまたはC₁～C₂₀二価ヘテロ脂肪族ラジカルである。特定の実施形態において、FG－CL－FGは、－S－（CH₂）₆－S－、または－S－（CH₂）₂－O－（CH₂）₂－O－（CH₂）₂－S－である。

【0029】

さらに別の態様では、多孔質基材と、本明細書に開示される架橋コポリマーネットワークを含む選択層とを含む薄膜複合膜であって、多孔質基材の平均有効孔径が選択層の平均有効孔径よりも大きく；選択層は、多孔質基材の表面上に配置される、薄膜複合膜が開示される。

【0030】

ある実施形態では、選択層は、約0.1nm～約2.0nmの平均有効孔径を有する。例えば、選択層は、約0.1nm～約1.8nm、約0.1nm～約1.6nm、約0.1nm～約1.4nm、約0.1nm～約1.2nm、約0.1nm～約1.0nm、約0.1nm～約0.8nm、約0.1nm～約0.6nm、約0.1nm～約0.4nm、約0.1nm～約0.2nm、約0.3nm～約2.0nm、約0.5nm～約2.0nm、約0.7nm～約2.0nm、約0.7nm～約1.2nm、約0.9nm～約2.0nm、または約1nm～約2.0nmの平均有効孔径を有する。ある実施形態では、選択層は、約0.1nm～約1.2nmの平均有効孔径を有する。ある実施形態では、選択層は、約0.7nm～約1.2nmの平均有効孔径を有する。

【0031】

ある実施形態では、選択層は、約10nm～約10μmの厚さを有する。例えば、約20nm～約9μm、約30nm～約8μm、約40nm～約7μm、約50nm～約6μm、約60nm～約5μm、約70nm～約4μm、約80nm～約3μm、約90nm～約2μm、または約100nm～約1μmの厚さを有する。ある実施形態では、選択層は、約100nm～約2μmの厚さを有する。

【0032】

ある実施形態では、薄膜複合膜は、荷電溶質および塩を阻止する。ある実施形態では、選択層は、95%超の硫酸イオン（SO₄²⁻）の阻止率を示す。ある実施形態では、選

10

20

30

40

50

択層は、35%未満の塩化物イオン (Cl^-) の阻止率を示す。特定の実施形態において、選択層は、50超の硫酸イオン (SO_4^{2-}) / 塩化物イオン (Cl^-) 分離係数を示す。特定の実施形態において、選択層は、約75の硫酸イオン (SO_4^{2-}) / 塩化物イオン (Cl^-) 分離係数を示す。

【0033】

特定の実施形態では、選択層は、同じカチオンを有する塩に対して異なるアニオン阻止率を示す。ある実施形態では、選択層は、 NaF 、 NaCl 、 NaBr 、 NaI 、 Na_2SO_4 、および NaClO_4 から選択される塩に対して異なるアニオン阻止率を示し、ある実施形態では、選択層は、異なるアニオン染料に対して異なる阻止率を示す。

【0034】

特定の実施形態において、選択層は、約10のシカゴスカイブルー6B / メチルオレンジ分離係数を示す。

【0035】

ある実施形態では、選択層は、約95%超のビタミンB12の阻止率を示す。特定の実施形態では、選択層は、約35%超のリボフラビンの阻止率を示す。

【0036】

特定の実施形態では、選択層は抗ファウリング特性（防汚性）を示す。特定の実施形態では、選択層は、油エマルジョンによるファウリングに対する耐性を示す。特定の実施形態において、選択層は、ウシ血清アルブミン溶液によるファウリングに対する耐性を示す。ある実施形態では、選択層は、塩素漂白剤に曝したときに安定である。特定の実施形態では、選択層は、非荷電有機分子間のサイズに基づく選択性を示す。ある実施形態では、選択層は、約1.5nm以上の水和直径 (hydrated diameter) を有する中性分子に対して>95%または>99%の阻止率を示す。

【0037】

さらに別の態様では、本明細書に開示される架橋コポリマーネットワークを作製する方法が開示され、その方法は、複数の双性イオン性繰り返し単位と複数の第1のタイプの疎水性繰り返し単位とを含むコポリマーを提供すること（各疎水性繰り返し単位はアルケンを含む）、および複数の架橋単位を提供すること（各架橋単位は、第1の末端チオール部分および第2の末端チオール部分を含む）；光開始剤を提供すること、およびコポリマー、複数の架橋単位、および光開始剤を混合し、それによって混合物を形成すること；およびこの混合物にUV光を照射し、それによって架橋コポリマーを形成すること；を含む。

【0038】

特定の実施形態では、混合物は溶剤をさらに含む。特定の実施形態において、溶剤はイソプロパノールとヘキサンの混合物である。特定の実施形態において、照射は室温で実施される。特定の実施形態において、光開始剤は2-フェニルアセトフェノンである。

【0039】

特定の実施形態において、照射は約10秒～約20分間実施される。特定の実施形態において、照射は約30秒間実施される。特定の実施形態において、照射は約60秒間実施される。特定の実施形態において、照射は約90秒間実施される。特定の実施形態において、照射は約120秒間実施される。

【0040】

さらに別の態様では、医薬品製造の方法であって、本明細書に開示される薄膜複合膜を、1つまたは複数の医薬化合物を含む混合物と接触させること；およびサイズ選択的ろ過を介して1つまたは複数の医薬化合物を分離することを含む方法が開示される。

【0041】

さらに別の態様では、テキスタイルの染色および加工の方法であって、本明細書に開示される薄膜複合膜を、1つまたは複数のテキスタイル染料を含む混合物と接触させること；およびサイズ選択的ろ過を介して1つまたは複数のテキスタイル染料を分離することを含む方法が開示される。

【0042】

10

20

30

40

50

さらに別の態様では、緩衝液交換の方法であって、本明細書に開示される薄膜複合膜を第1の緩衝溶液と接触させること；および第1の緩衝溶液を第2の緩衝溶液で置き換えることを含む方法が開示される。

【0043】

さらに別の態様では、ペプチドの精製方法であって、本明細書に開示される薄膜複合膜を、1つまたは複数のペプチドを含む混合物と接触させること；およびサイズ選択的ろ過を介して1つまたは複数のペプチドを分離することを含む方法が開示される。

【0044】

さらに別の態様では、水から二価イオンを除去する方法であって、本明細書に開示される薄膜複合膜を、二価イオンを含む水性混合物と接触させること；およびサイズ選択的ろ過を介して水性混合物から二価イオンの一部または全てを除去することを含む方法が開示される。

10

【0045】

さらに別の態様では、水から有機溶質を除去する方法であって、本明細書に開示される薄膜複合膜を、有機溶質を含む水溶液と接触させること；およびサイズ選択的ろ過により有機溶質を分離することを含む方法が開示される。

【0046】

さらに別の態様では、病原微生物 (disease-causing microorganism) を除去する方法であって、本明細書に開示される薄膜複合膜を、1つまたは複数の病原微生物を含む混合物と接触させること；および逆浸透を介して1つまたは複数の病原微生物を分離することを含む方法が開示される。

20

【0047】

さらに別の態様では、サイズ選択的分離の方法であって、本明細書に開示される薄膜複合膜を、異なるサイズの1つまたは複数の粒子を含む混合物と接触させること；およびサイズ選択的ろ過を介して1つまたは複数の粒子を分離することを含む方法が開示される。

【0048】

さらに別の態様では、食品を加工する方法であって、本明細書に開示される薄膜複合膜を不純な食品成分 (impure food ingredient) と接触させること；およびサイズ選択的ろ過を介して不純な食品成分から汚染物質を分離することを含む方法が開示される。

【0049】

さらに別の態様では、プリント方法であって、本明細書に開示される薄膜複合膜を1つまたは複数のインクと接触させること；および1つまたは複数のインクを物品の表面に塗布 (apply) することを含む方法が開示される。

30

【実施例】

【0050】

本明細書に記載される本発明がより完全に理解され得るように、以下の実施例が記載される。本出願に記載される実施例は、本明細書に提供される化合物、組成物、材料、デバイス、および方法を例示するために提供され、その範囲を限定するものとして決して解釈されるべきではない。

【0051】

材料

材料スルホベタインメタクリレート (SBMA、95%)、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC、97%)、2, 2, 2-トリフルオロエチルメタクリレート (TFEMA)、2, 2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノン (DMPA、99%)、N, N, N', N'', N'''-ペンタメチルジエチレントリアミン (PMDETA、99%)、1, 6-ヘキサジチオール (≥97%、FG)、α-α-ブロモイソ酪酸エチル (EBIB、98%)、CuBr₂ (99%)、硫酸ナトリウム、アシッドブルー45 (Acid blue 45)、ブリリアントブルーR、シカゴスカイブルー6B、ダイレクトレッド80 (Direct red 80)、メチルオレンジ、エチルオレンジおよび活性化酸化アルミニウム (塩基性、Brockmann I、標準グレード) は、Sigma-Ald

40

50

richから購入した。アリルメタクリレート（またはメタクリル酸アリル）（AMA、 $\geq 98.0\%$ ）、メタノール（ $> 99.8\%$ ）、アセトニトリル（ $\geq 99.5\%$ ）、イソプロピルアルコール（IPA、 99.5% ）、トリフルオロエタノール（TFE、 $\geq 99.0\%$ ）、塩化ナトリウム（ACS認定）、エタノールおよびリボフラビン（ 98% ）は、Fisher scientificから購入した。ビタミンB12はMP Biomedicalsから購入した。d4-メタノール（ 99.5% ）およびd6-DMSO（ 99.5% ）はCambridge Isotope Laboratories Incから購入した。アスコルビン酸はGBiosciencesから購入した。市販のナノろ過膜NP-30（パーミアンス： 1.75 LMH/b ）はSterlitechから入手した。限外ろ過支持膜であるUE-50は、Solecta membranesから得た。

10

【0052】

実施例1. ポリ（アリルメタクリレート）-ランダム-ポリ（スルホベタインメタクリレート）P（AM-r-SBMA）の合成

この実施例では、本発明の特定の膜の調製に使用される、ポリ（アリルメタクリレート）（AM）主鎖（backbone）および双性イオン性側基（side group）を有するランダムコポリマーを以下のように合成した。まず、2000 mLの三口丸底フラスコ中において、60 gのAMおよび40 gのSBMAを、750 mLの1：1のアセトニトリル：メタノールの存在下で混合した。その後、1.55 mmolの α -プロモイソ酪酸エチルを混合物に添加し、窒素環境下で激しく攪拌した。ATRP反応は、CuBr₂（0.0614 mmol）、アスコルビン酸（0.619 mmol）およびN, N, N', N'', N'''-ペンタメチルジエチレントリアミン（0.619 mmol）を含有する1：1のアセトニトリル：メタノール溶液（50 mL）を、モノマーと α -プロモイソ酪酸エチルの予め攪拌した溶液にカニユーレで移したときに開始された。モノマー混合物への触媒溶液の添加後、反応物の色は薄青色に変化した。反応は室温で20時間行った。その後、反応を停止させ、ロータリーエバポレーターを使用してポリマー溶液を濃縮した。最後に、残ったポリマー混合物を5：3（v/v）のヘキサン：エタノールの混合物に沈殿させた。得られたポリマーを1：1のアセトニトリル：メタノールに再溶解させ、さらにヘキサン：エタノール混合物に再沈殿させ、これを3回連続して行った、最後に、得られたポリマーを周囲温度で真空下において3日間乾燥させた。得られたコポリマーを、¹H NMR（図1D）およびIR分光法（図1E）によって特徴付けた。

20

30

【0053】

実施例2. P（AM-r-SBMA）からの薄膜複合膜の形成

本実施例では、実施例1に記載のポリマーを用いて膜を作製した。P（AM-r-SBMA）コポリマーをまず室温でTFE（5重量%）に溶解し、1 μm および0.45 μm フィルターの両方に連続的に通過させた。得られた最終ポリマー溶液を、密封バイアル中で終夜脱気した後、選択層をコーティングした。その後、市販の限外ろ過支持膜（Solecta製のPS35）をガラスプレートの上にテープで貼った。最後に、コポリマー溶液を用い、ワイヤー巻き計量ロッド（wire-wound metering rod (Gardco)）（Gardco）を使用して、選択層を支持膜の上にコーティングした。コーティング直後に、ガラスプレートを180°回転させ、予熱したオーブン（65°C）に12分間入れた。その後、乾燥TFE膜を直ちにDI水に一晩浸漬した。

40

【0054】

実施例3. チオール-エン架橋薄膜複合膜の合成

この実施例では、ランダムコポリマーPAM-r-SBMAの選択層を有する実施例2の膜を以下のように架橋した。未処理の膜（pristine membrane）（TCZ-0）の架橋は、UV支援チオール-エンクリックケミストリーによって行った。P（AM-r-SBMA）コポリマーでコーティングしたTCZ-0膜を、まず、それぞれ1重量%の1, 6-ヘキサンジチオールおよび2, 2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノンを含むイソプロパノール（20 mL）の溶液に10分間浸漬した。浸漬は、疎水性ドメイ

50

ンを光開始剤およびチオールで飽和させるために行った。次いで、大部分の溶液（90%）をガラス容器から取り出し、残りの溶液を有する膜を、10秒～40秒の範囲の異なる時間スケールで即時UV硬化（365nm、9W／バルブ、4つのバルブ）させた。UV硬化後、膜をガラス容器から取り出し、イソプロパノールおよびDI水で大規模に洗浄した。最後に、洗浄した膜を、任意の実験の前に脱イオン水中に保持した。

【0055】

膜の形態は、膜の凍結割断断面（freeze-fractured cross-section）のSEMイメージングによって決定した。

【0056】

図2A～2Cには、膜の3つの異なる試料のSEM画像が示されている。コーティング層は、図2Bおよび2Cについて観察することができる。図2AはコーティングされていないPS-35支持膜を表し、図2Bはランダム双性イオン性支持層と共に未架橋（TCZ-0）膜を表し、図2Cは架橋（TCZ-40）膜を表す。TCZ-40膜は、TFE中に24時間保持した後にSEMを撮影した。TFE溶剤に浸漬した後でさえもTCZ-40膜上に選択層が存在することは、膜が首尾よく架橋されたことを意味する。（図2A～2C）7000×倍率。

【0057】

実施例4．ポリ（アリルメタクリレート-ランダム-ポリ（トリフルオロエチルメタクリレート）-ランダム-ポリ（2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン）[P（AMA-r-TFEMA-r-MPC）ターポリマー]の合成

まず、アリルメタクリレート（AMA）およびトリフルオロエチルメタクリレート（TFEMA）モノマーを、塩基性アルミナカラムを通して精製し、さらなる使用のために窒素下で維持した。11.81gの2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン（MPC）を1000mLの三口丸底フラスコ中の260mLのメタノールに溶解した。次に、11gのAMAおよび11.1gのTFEMAを添加し、完全に混合した。混合物から溶存酸素を除去するために、溶液を窒素で連続してパージした。 α -ブロモイソ酪酸エチル（0.48mmol）開始剤を反応混合物に添加し、窒素環境下で激しく攪拌した。 CuBr_2 、アスコルビン酸およびN，N，N'，N''，N''-ペンタメチルジエチレントリアミンを窒素パージ下でメタノールに溶解することにより、触媒溶液を別個の容器で調製した。モノマー：開始剤：触媒：配位子：還元剤の間のモル比は、402：1：0.0391：0.396：0.398を選択した。この触媒溶液を、カンニューレを用いてモノマーおよび α -ブロモイソ酪酸エチルの予め攪拌した溶液に移すと、反応が開始された。反応混合物は、モノマーと開始剤の混合物への触媒溶液の添加後に淡青色に変化した。反応を室温で20時間行い、その後、反応混合物を空気に曝すことによって反応を停止させた。ロータリーエバポレーターを使用してポリマー溶液を濃縮した。次いで、3：2（v／v）のイソプロパノール：ヘキサンの混合物中でポリマーを沈殿させた。得られたポリマーをメタノールに再溶解し、イソプロパノール：ヘキサンの混合物中で再沈殿させ、これを3回連続して行った。最後に、得られたポリマーを周囲温度で真空下において3日間乾燥させた。得られたコポリマーを、 ^1H NMR（図3A）およびIR（図3B）分光法によって特徴付けた。

【0058】

実施例5．P（AM-r-TFEMA-r-MPC）からの薄膜複合膜の形成

まず、実施例4からのP（AMA-r-TFEMA-r-MPC）ターポリマーを室温でメタノールに溶解し（4重量%）、1.2 μm のTitan 3、HPLCフィルター、GMF膜および0.45 μm のPTFE（ThermoScientific）に連続的に通した。選択層をコーティングする前に、得られたポリマー溶液を密封バイアル中で終夜脱気した。清浄なガラスプレートの上に、市販の限外ろ過支持膜（SterlitechのUE50）をテープで貼った。その後、脱気したポリマー溶液を、ワイヤー巻き計量ロッド（Gardco、#8、湿潤膜厚20 μm ）を用いて支持膜上に注意深くコーティングした。コーティングが完了すると、ガラスプレートを予熱したオーブン（80℃）

に4分間入れた。その後、乾燥TFC膜を直ちにDI水に一晩浸漬した。

【0059】

実施例6. チオール-エン架橋薄膜複合膜の合成

UV支援チオール-エンクリックケミストリーを用いて、実施例5に記載の膜の架橋を行った。P(AMA-r-TFEMA-r-MPC)ターポリマーで均一にコーティングされた実施例5からの膜を、まず、それぞれ2重量%の1,6-ヘキサンジチオールおよび2,2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノンを含む1:1のイソプロパノール:ヘキサン溶液(20mL)に20分間浸漬した。浸漬は、疎水性ドメインを光開始剤およびチオールで飽和させるために行った。次いで、大部分の溶液(約90%)をガラス容器から取り出し、残りの溶液を有する膜を、300秒~14分の範囲の異なる時間スケールで即時UV硬化(365nm、9W/バルブ、および4つのバルブ)させた。UV硬化後、膜をガラス容器から取り出し、イソプロパノール:ヘキサン混合物、続いてDI水で大規模に洗浄した。最後に、洗浄した膜を、任意の実験の前に脱イオン水中に保持した。

10

【0060】

膜の特徴付け

減衰全反射フーリエ変換赤外(ATR-FTIR)分光法、走査型電子顕微鏡法(SEM)、透過型電子顕微鏡法(TEM)、およびX線光電子分光法(XPS)を使用して、膜を特徴付けした。5kVで動作するPhenom G2 Pure Tabletop Scanning Electron Microscope(SEM)を使用して、膜の形態を特徴付けた。液体窒素を使用して、断面画像用の試料を凍結切断した。イメージングの前に、試料を金-パラジウムでスパッタコーティングした。

20

【0061】

コポリマーの自己組織化ナノ構造

透過型電子顕微鏡法(TEM)を使用して、ランダムコポリマーの自己組織化ナノ構造の形態を特徴付けした。TEM画像は、80keVで操作される明視野モードでのFEITechnai Spiritによって得られた。8%(w/v)コポリマー溶液をトリフルオロエタノール(TFE)溶液中で作製した。テフロン(登録商標)皿で蒸発させることによって、この溶液からフィルムをキャストした。2%塩化銅(II)(CuCl₂)水溶液を、双性イオン性ドメインの陽性染色のために4時間使用した。CuCl₂を選択する理由は、スルホベタインと銅の間の安定な錯体の形成であった。染色された膜を、Embed 812エポキシ樹脂中に2晩、頻繁なエポキシ置換で包埋し、ウルトラミクロトームを用いて切削した50nmの超薄切片を銅グリッド(200メッシュ、Electron Microscopy Sciences)上に置いた。Harvard CNSセンターのNicki Watsonが、TEM画像の取得を担当した。高速フーリエ変換分析は、ImageJソフトウェアを用いてTEM画像で行った。

30

【0062】

コポリマーの分子量

動的光散乱(DLS)を、Brookhaven Instruments Nanobrook ZetaPALS機器を使用して実施して、合成されたコポリマーのおおよその分子量を推定した。光源は、公称波長659nmの35mW赤色ダイオードレーザであった。まず、コポリマーを1mg/mLの濃度でTFEに溶解した。DLS測定は、90°の散乱角および25°Cの温度で行い、これをサーモスタットによって制御した。0.45mmのフィルターを使用して、光散乱実験の前に塵埃を除去した。試料溶液が安定化した時点で測定を行った。ジメチルホルムアミド(DMF)中のポリアクリロニトリル標準を、機器ソフトウェア(BIC Particle Solutions v.2.5)による有効流体力学的半径および相対分子量の計算に使用した。

40

【0063】

異なる膜のXPS

異なる膜の表面元素組成を評価するために、X線光電子分光法(XPS)を、単色Al

50

K α 源を使用する分光計で行った。サーベイスペクトルでは、10 eV～1350 eVの結合エネルギーを200 eVで通過させ、1 eVステップで5回のスキンの平均をとることによってスキンを完了した。高分解能スペクトルでは、S 2p、N 1s、O 1s、およびC 1s光電子線について50 eVの通過エネルギーで0.1 eVステップで平均10回のスキンをを行うことによってデータを収集した。

【0064】

コポリマーおよび膜のFTIR特性評価

ランダム双性イオン性コポリマーおよび対応する膜のフーリエ変換赤外（FTIR）スペクトルを、2 cm⁻¹の分解能および400～4000 cm⁻¹の広いスペクトル範囲を有するFTIR分光計による減衰全反射（ATR）技術を用いて記録した。

10

【0065】

コポリマーのNMRによる解析

合成したランダム双性イオン性コポリマーを、溶剤としてd-DMSO（内部参照としてテトラメチルシランを含む）を使用して、AVI 500 NMR分光計（500 MHz；Bruker、USA）による¹H NMR分光法によって特徴付けた。

【0066】

パーミアンス測定および単一溶質ろ過

膜ろ過実験は、1ガロン（gal）容量のリザーバに取り付けられた、4.1 cm²の有効ろ過面積を有する10 mlのAmicon 8010攪拌式デッドエンドろ過セル（Millipore）において直径25 mmの膜を使用して実施した。透過液の質量を、コンピューターに接続された電子天秤（Scout Pro）を用いてモニターした。43.5 psi（3バール）の膜間差圧（transmembrane pressure）を全てのろ過実験に利用した。ろ過中、濃度分極を最小限に抑えるために、攪拌プレートを用いてAmiconセルを連続的に攪拌した。最初に、フラックスが安定するまで、膜を通して脱イオン水をろ過した。その後、透過液質量を30秒間隔で所望の時間記録し、これを使用して膜透過フラックス（transmembrane flux）を決定した。フラックスは、膜面積によって正規化された膜を通る流速として定義される。パーミアンスは、印加された膜間圧力差を考慮するためにフラックスを正規化する膜特性であり、以下の式によって得られる：

20

【数1】

30

$$L_p = J / \Delta P = \frac{m}{\rho A \Delta P}$$

式中、L_pは膜パーミアンス（L m⁻² h⁻¹ bar⁻¹）であり、Jは膜を横切る水のフラックス（L m⁻² h⁻¹）であり、ΔPは膜間差圧（バール（bar））であり、mは質量流量として知られ、ρは透過液密度（1.0 g/mLと仮定）であり、Aは膜面積である。

【0067】

40

異なる染料および塩の阻止率を決定するために、10 mLの供給溶液を使用し、次いで2 mL超をろ過し、最後にさらなる分析のために透過液（permeate）を収集した。染料濃度の測定のために、UV-vis分光計（Genesys 10）を使用した。塩濃度の測定には、導電率計（高範囲、VWR）を用いた。まずストック供給溶液を用いて検量線を作成することによって、塩濃度と伝導率との関係を決定した。阻止率は、以下の式によって計算した：

【数2】

50

$$R = 100\% \left(1 - \frac{C_{\text{透過液}}}{C_{\text{供給液}}} \right)$$

ここで、 $C_{\text{透過液}}$ は透過液の濃度であり、 $C_{\text{供給液}}$ は供給液の濃度である。

【0068】

ファウリング実験

ファウリング実験は、パーミアンスと同じ装置を用いて行ったが、膜表面で同様の流体力学的条件を達成するために、全ての膜が $2.75 \text{ L/m}^2 \cdot \text{h} \cdot \text{bar}$ の初期水フラックスを有するように膜間差圧を調節した。3つの汚染物質溶液：（１） 1500 mg/L の水中油型エマルジョン（９：１の比の大豆油：DC193界面活性剤）、（２）PBS緩衝液（ $\text{pH} 7.4$ ）中の 1 g/L のウシ血清アルブミン、および（３） 10 mM の CaCl_2 中の 1 g/L のウシ血清アルブミン：を用いて実験を行った。各ファウリング実験において、まず、膜を通して脱イオン（DI）水を６時間ろ過し、純水フラックス（ J_0 ）を測定した。次いで、セルおよびリザーバを汚染物質溶液で満たした。所望の時間、汚染物質溶液をろ過した後、経時的に得られたフラックス（ J ）を計算した。セルおよびリザーバを洗浄のためにDI水で数回すすぎ、DI水で再度満たし、ファウリングの可逆性（最終パーミアンス）を決定した。

【0069】

酸および塩基安定性試験

まず、TCZ-20膜を 0.5 M の NaOH に２４時間注意深く浸漬した。その後、微量の塩基が膜表面から除去され得るように、膜をDI水で注意深く洗浄した。最後に、塩基処理後、純水パーミアンスおよびB12阻止率を試験し、塩基処理前のデータと比較した。塩基処理後に有意な変化が見られないことが観察され、これは、調製した膜の塩基安定性に関する適切なアイデアを提供する。また、酸安定性については、同じプロトコルに従ったが、唯一の例外は、 0.5 M の NaOH を使用する代わりに 0.5 M の HCl 溶液を使用したことである。この場合も、酸安定性試験後の純水パーミアンスまたはB12阻止率に有意な変化は見られない。

【0070】

膜の試験

P(AM-r-SBMA)コポリマーを用いた膜について：膜ろ過実験は、１ガロン（ gal ）リザーバに取り付けた 10 mL のAmicon 8010攪拌式デッドエンドろ過セル（Millipore）を用いて 4.1 cm^2 膜ディスク上で行った。透過液の重量を、コンピューターに接続された電子天秤（Ohaus Scout Pro）によってモニターした。膜パーミアンス（ L_p ）は、 $L_p = J / \Delta P$ （式中、 J は透過液の体積フラックスであり、 ΔP は適用された膜間差圧である）によって決定した。阻止率測定（塩および染料の両方）のために、 10 mL の供給溶液を入れて、ろ過し、約 2 mL の透過液を捨て、その後、分析のためにさらなる透過液画分を収集した。これは、信頼性のある安定した阻止率値をもたらすことが見出された。阻止率（ R ）は、 $R = (1 - C_P / C_F) \times 100\%$ によって決定され、式中、 C_F および C_P はそれぞれ、供給液濃度および透過液濃度である。ファウリング研究のために、本発明者らは最初に初期フラックスを決定し、膜を $18 \sim 20$ 時間ファウリングし、最後に最終フラックスを測定する前に膜を水で穏やかにすすいだ。

【0071】

P(AMA-r-TFEMA-r-MPC)ターポリマーを用いた膜について：膜ろ過実験は、上記のプロトコルを使用して、デッドエンド攪拌式セルろ過を使用して実施した。塩および染料の両方の阻止率を推定するために、セルに 10 mL の供給溶液を入れて、最初の約 $1.5 \sim 2 \text{ mL}$ の透過液を捨て、定常状態の阻止率を表すことが以前に示されて

いるその後の画分を分析のために収集した (Bengani-Lutz, et al., High Flux Membranes with Ultrathin Zwitterionic Copolymer Selective Layers with ~1 nm Pores Using an Ionic Liquid Cosolvent. ACS Applied Polymer Materials 1, 1954-1959, (2019))。ファウリング試験のために、まず、一定のパーミアンスに達するまで膜を通して脱イオン水をろ過した。次いで、汚染物質溶液を18~20時間ろ過し、パーミアンスをモニターした。最後に、セルおよび膜を脱イオン水で穏やかにすすぎ、最終純水フラックスを測定した。

【0072】

実施例7. 架橋P (AM-r-SBMA) 膜による染料の阻止率

本実施例では、実施例3に記載されるように調製された膜を、それらの有効孔径またはサイズカットオフを同定することを目的とした実験において使用した。染料分子は剛性であり、それらの濃度はUV-Vis分光法によって容易に測定されるので、染料分子を使用してこの特性を調べた。保持実験は、10mLのセル体積および4.1cm²の有効ろ過面積を有するAmicon 8010攪拌式デッドエンドろ過セル (Millipore) で実施した。試験は43.5psiで行った。濃度分極効果を最小限にするためにセルを攪拌し、純水を少なくとも1時間膜に通した後、セルを空にし、水中のプロープ染料の100mg/L溶液をセルに入れた。少なくとも1時間の平衡化期間の後、UV-可視分光光度法による分析に十分となるまで試料を収集した。セルを水で数回すすいだ。新しいプロープ染料に切り替える前に、透過液が完全に透明になるまで膜を通して純水をろ過した。図4は、実施例1に記載のコポリマーから作製された膜による、様々な負に荷電した染料の保持率を示す。これらのアニオン性染料のろ過に基づいて、膜のサイズカットオフは1~1.2nmであると推定される。さらに、これらの染料の阻止率は、その電荷ではなく、染料の分子サイズに直接関連する。したがって、そのような膜は、サイズ選択的分離のために使用され得る。図4は、異なる分子直径のアニオン性染料の阻止率を示す。表1は、有効孔径を試験する際に使用される染料の分子サイズおよび電荷、ならびに実施例3に記載される膜によるそれらの阻止を示す。

【0073】

【表1】

表1. 異なる直径のアニオン性染料の阻止

溶質名	計算直径 [nm]	電荷	λ[nm]
ブリリアントブルーR	1.11	-1	553
ダイレクトレッド80	1.08	-6	528
シカゴスカイブルー6B	0.88	-4	593
アシッドブルー45	0.84	-2	595
エチルオレンジ	0.82	-1	474
メチルオレンジ	0.79	-1	463

【0074】

実施例8. 架橋P (AM-r-TFEMA-r-MPC) 膜による染料の阻止

本実施例では、実施例6に記載されるように調製された膜を、それらの有効孔径またはサイズカットオフを同定することを目的とした実験において使用した。染料分子は剛性であり、それらの濃度はUV-Vis分光法によって容易に測定されるので、染料分子を使用してこの特性を調べた。保持実験は、10mLのセル体積および4.1cm²の有効ろ過面積を有するAmicon 8010攪拌式デッドエンドろ過セル (Millipore

e) で実施した。試験は 43.5 psi で行った。濃度分極効果を最小限にするためにセルを攪拌し、純水を少なくとも 1 時間膜に通した後、セルを空にし、100 mg/L のプロブ染料の水溶液をセルに入れた。少なくとも 1 時間の平衡化期間の後、UV-可視分光光度法による分析に十分になるまで試料を収集した。セルを水で数回すすいだ。新しいプロブ染料に切り替える前に、透過液が完全に透明になるまで、膜を通して純水をろ過した。図 5 は、実施例 4 に記載のコポリマーから作製された膜による、様々な負に荷電した染料の保持を示す。これらのアニオン性染料のろ過に基づいて、膜のサイズカットオフは 1 ~ 1.2 nm であると推定される。さらに、これらの染料の阻止率は、その電荷ではなく、染料の分子サイズに直接関連する。したがって、そのような膜は、サイズ選択的分離のために使用され得る。図 5 は、異なる分子直径のアニオン性染料の阻止率を示す。

10

【0075】

実施例 9. 架橋 P (AM-r-SBMA) 膜による小分子の分離

この実施例では、実施例 3 に記載されるように調製された膜を実験に使用して、それらの小分子分離能力を決定した。膜の小分子分離能力を推定するために、それぞれ 0.05 mM のアニオン性染料 (シカゴスカイブルー 6 B (0.88 nm) およびメチルオレンジ (0.79 nm)) の混合溶液を、TCZ-40 膜を通してろ過した。図 6 は、両方の染料、供給液、ならびに透過液についての UV スペクトルを示す。図から、透過液のスペクトルがシカゴスカイブルー 6 B のピーク (597 nm) を含まず、染料が完全に保持され、膜によって分離されたことを示すことが明らかである。しかし、メチルオレンジのピークは依然として観察することができ、これは、膜のサイズに基づく適切な分離効率を示唆する。図 6 は、2 つの異なる染料 (それぞれ 0.05 mM) であるシカゴスカイブルー 6 B (0.88 nm) およびメチルオレンジ (0.79 nm) を混合してダイアフィルトレーション実験用の供給液とした際にモニターした TCZ-40 膜のサイズに基づく小分子分離能力を示す。画像は、供給液、透過液、および参照用の各単一染料の UV スペクトルを示す。メチルオレンジのみが TCZ-40 膜を透過し、シカゴスカイブルー 6 B は完全に保持された。

20

【0076】

実施例 10. 架橋 (AM-r-TFEMA-r-MPC) 膜による小分子の分離

本実施例では、実施例 6 に記載されるように調製された膜を実験に使用して、それらの小分子分離能力を決定した。小分子分離のための膜能力を推定するために、それぞれ 0.05 mM のアニオン性染料 (シカゴスカイブルー 6 B (0.88 nm) およびメチルオレンジ (0.79 nm)) の混合溶液を、TCZ-40 膜を通してろ過した。図 6 は、両方の染料、供給液、ならびに透過液についての UV スペクトルを示す。図から、透過液のスペクトルがシカゴスカイブルー 6 B のピーク (597 nm) を含まず、染料が完全に保持され、膜によって分離されたことを示すことが明らかである。しかし、メチルオレンジのピークは依然として観察することができ、これは、膜のサイズに基づく適切な分離効率を示唆する。図 7 C は、2 つの異なる染料 (それぞれ 0.05 mM) であるシカゴスカイブルー 6 B (0.88 nm) およびメチルオレンジ (0.79 nm) をダイアフィルトレーション実験のための供給液として混合した場合に、TERP-C-14 膜のサイズに基づく小分子分離能力をモニターしたことを示す。画像は、供給液、透過液、および参照用の各単一染料の UV スペクトルを示す。メチルオレンジのみが TERP-C-14 膜を透過し、シカゴスカイブルー 6 B は完全に保持された。図 7 A は、TERP-C-0 (未架橋) および TERP-C-14 (架橋) 膜による様々なサイズのアニオン性染料の阻止率を示す。両方の膜は、シャープなサイズカットオフを示した。架橋膜は、未架橋膜よりも高い阻止率を示し、架橋がより小さい有効孔径をもたらすことを確認した。図 7 B は、TERP-C-14 の阻止性能のみを示す。

30

40

【0077】

実施例 11. 架橋 P (AM-r-SBMA) 膜による塩の阻止

この実施例では、実施例 3 に記載されるように調製された膜を実験に使用して、それらの塩保持特性を決定した。保持実験は、10 mL のセル体積および 4.1 cm² の有効ろ

50

過面積を有するAmicon 8010攪拌式デッドエンドろ過セル(Millipore)で実施した。セルを450rpmで攪拌し、試験を異なる圧力、例えばそれぞれ2、3、4バール(bar)で行った。セルを攪拌して、濃度分極効果を最小限にした。純水を少なくとも1時間膜に通した後、セルを空にし、塩化ナトリウム(NaCl)、硫酸ナトリウム(Na_2SO_4)および硫酸マグネシウム(MgSO_4 、Aldrich)の20mM水溶液を別々にセルに入れた。少なくとも1時間の平衡化期間の後、標準伝導率プローブによる分析のために試料を収集した。セルを水で数回すすぎ、純水を膜に通した後、他の供給溶液に切り替えた。図8A~8Cは、未架橋TCZ-0膜および架橋TCZ膜についての、様々な印加圧力での20mM NaCl(図8A)、 Na_2SO_4 (図8B)および MgSO_4 (図8C)塩の阻止性能を示す。

10

【0078】

実施例12. 架橋P(AM-r-TFEMA-r-MPC)膜による塩の阻止

この実施例では、実施例6に記載されるように調製された膜を実験に使用して、それらの塩保持特性を決定した。保持実験は、10mLのセル体積および4.1cm²の有効ろ過面積を有するAmicon 8010攪拌式デッドエンドろ過セル(Millipore)で実施した。セルを450rpmで攪拌し、試験を異なる圧力、例えばそれぞれ3、4バールで行った。セルを攪拌して、濃度分極効果を最小限にした。純水を少なくとも1時間膜に通した後、セルを空にし、塩化ナトリウム(NaCl)および硫酸ナトリウム(Na_2SO_4)の20mM水溶液を別々にセルに入れた。少なくとも1時間の平衡化期間の後、標準伝導率プローブによる分析のために試料を収集した。セルを水で数回すすぎ、純水を膜に通した後、他の供給溶液に切り替えた。図9Aおよび9Bは、架橋TERP-C-X(X=5、10、12、14)膜についての様々な印加圧力での20mMの Na_2SO_4 (左)およびNaCl(右)塩の阻止性能を示す。

20

【0079】

実施例13. 油-水エマルジョンを用いた架橋P(AM-r-SBMA)膜によるファウリング試験

この実施例では、実施例3に記載されるように調製された膜を実験に使用して、それらの抗ファウリング特性(防汚性)を決定した。保持実験は、10mLのセル体積および4.1cm²の有効ろ過面積を有するAmicon 8010攪拌式デッドエンドろ過セル(Millipore)で実施した。セルを攪拌し、2.75Lm⁻²hr⁻¹のフラックスで試験を実施した。膜の純水パーミアンスを少なくとも6時間測定し、次いでセルを空にし、1500mg/Lの水中油型(9:1)エマルジョンから構成される汚染物質溶液を20時間ろ過した。最後に、再び純水パーミアンスを測定した。図10A~10Cは、TCZ-30(図10A)、TCZ-40(図10B)、および市販の膜NP-30(図10C)を通した汚染物質溶液のデッドエンドろ過を示す。画像は、初期水パーミアンス(三角および正方形)、続いて汚染物質溶液のパーミアンス(丸)を示した。次いで、膜を水で数回すすぎ、再び水パーミアンスを測定する(三角および正方形)。TCZ-30およびTCZ-40膜の場合、汚染物質溶液への曝露中および曝露後にフラックス損失は観察されなかったが、市販の膜は有意な(約48%)不可逆的フラックス損失を示す。汚染物質溶液は、1500mg/Lの水中油型(9:1)エマルジョンから構成された。 $J_0 = 2.75 \text{ L m}^{-2} \text{ h r}^{-1}$ 。

30

40

【0080】

実施例14. BSA/CaCl₂溶液を用いた架橋P(AM-r-SBMA)膜によるファウリング試験

この実施例では、実施例3に記載されるように調製された膜を実験に使用して、BSAタンパク質をろ過することによってそれらの抗ファウリング特性(防汚性)を決定した。保持実験は、10mLのセル体積および4.1cm²の有効ろ過面積を有するAmicon 8010攪拌式デッドエンドろ過セル(Millipore)で実施した。セルを攪拌し、2.75Lm⁻²hr⁻¹のフラックスで試験を実施した。最初に、膜の純水パーミアンスを少なくとも5時間膜を通して確認し、セルを空にし、10mMのCaCl₂溶

50

液中の 1 g/L のウシ血清アルブミンから構成される汚染物質溶液をセルに入れた。タンパク質のろ過を 18 時間行い、その後再び純水パーミアンスを確認した。純水パーミアンスの前に、セルを水で数回すすいだ。図 $11\text{A} \sim 11\text{B}$ は、 TCZ-40 (図 11A) および市販の膜 NP-30 (図 11B) を通した汚染物質溶液のデッドエンドろ過を示す。 TCZ-40 膜の場合、汚染物質溶液への曝露中および曝露後にごくわずかなフラックス損失が観察されたが、市販の膜は有意な (約 27%) 不可逆的フラックス損失を示す。汚染物質溶液は、 10 mM の CaCl_2 溶液中の 1 g/L のウシ血清アルブミンから構成された。 $J_0 = 2.75 \text{ L m}^{-2} \text{ hr}^{-1}$ 。

【0081】

実施例 15. 油-水エマルジョンを用いた架橋 P (AM-r-TFEMA-r-MPC) 膜によるファウリング試験

この実施例では、実施例 6 に記載されるように調製された膜を実験に使用して、それらの抗ファウリング特性 (防汚性) を決定した。保持実験は、 10 mL のセル体積および 4.1 cm^2 の有効ろ過面積を有する Amicon 8010 攪拌式デッドエンドろ過セル (Millipore) で実施した。セルを攪拌し、 $2.75 \text{ L m}^{-2} \text{ hr}^{-1}$ のフラックスで試験を実施した。膜の純水パーミアンスを少なくとも 6 時間測定し、次いでセルを空にし、 1500 mg/L の水中油型 ($9:1$) エマルジョンから構成される汚染物質溶液を 18 時間ろ過した。最後に、再び純水パーミアンスを測定した。図 12A および 12B は、市販の膜 NP-30 (図 12A) および TERP-C-14 (図 12B) を通した汚染物質溶液のデッドエンドろ過を示す。画像は、初期水パーミアンス (黒)、続いて汚染物質溶液のパーミアンス (赤) を示した。次いで、膜を水で数回すすぎ、再びパーミアンスを測定する (青色)。TERP-C-14 膜の場合、汚染物質溶液への曝露中および曝露後にフラックス損失は観察されなかったが、市販の膜は有意な (約 48%) 不可逆的フラックス損失を示す。汚染物質溶液は、 1500 mg/L の水中油型 ($9:1$) エマルジョンから構成された。 $J_0 = 2.75 \text{ L m}^{-2} \text{ hr}^{-1}$ 。

【0082】

実施例 16. BSA/CaCl₂ 溶液を用いた架橋 P (AM-r-TFEMA-r-MPC) 膜によるファウリング試験

この実施例では、実施例 6 に記載されるように調製された膜を実験に使用して、BSA タンパク質をろ過することによってそれらの抗ファウリング特性 (防汚性) を決定した。保持実験は、 10 mL のセル体積および 4.1 cm^2 の有効ろ過面積を有する Amicon 8010 攪拌式デッドエンドろ過セル (Millipore) で実施した。セルを攪拌し、 $2.75 \text{ L m}^{-2} \text{ hr}^{-1}$ のフラックスで試験を実施した。最初に、膜の純水パーミアンスを少なくとも 5 時間膜を通して確認し、セルを空にし、 10 mM の CaCl_2 溶液中の 1 g/L のウシ血清アルブミンから構成される汚染物質溶液をセルに入れた。タンパク質のろ過を 20 時間行い、その後再び純水パーミアンスを確認した。純水パーミアンスの前に、セルを水で数回すすいだ。図 13A および 13B は、市販の膜 NP-30 (図 13A) とともに、膜 TERP-C-14 (図 13B) を通した汚染物質溶液のデッドエンドろ過を示す。TERP-C-14 膜の場合、汚染物質溶液への曝露中および曝露後にフラックス損失は観察されなかったが、市販の膜は有意な (約 27%) 不可逆的フラックス損失を示す。汚染物質溶液は、 10 mM の CaCl_2 溶液中の 1 g/L のウシ血清アルブミンから構成された。 $J_0 = 2.75 \text{ L m}^{-2} \text{ hr}^{-1}$ 。

【0083】

実施例 17. P (AM-r-TFEMA-r-MPC) の非水性架橋

架橋技術: $1:1$ のイソプロパノール:ヘキサン混合物 (20 mL) 中の 2 重量%の光開始剤および架橋剤 (図 16 参照) の溶液に膜を 20 分間浸漬し、次いで、膜がガラス容器の内側にあり、その面がガラスプレートで覆われている状態で 30 秒間 UV 硬化させた。

10

20

30

40

	架橋前	架橋後
パーミアンス	~ 7.7 L/m ² /h/bar	~ 4.3 L/m ² /h/bar
VB12 の阻止率	~ 82%	~ 97.01%
リボフラビンの阻止率	~ 25.4%	~ 38.1%

【 0 0 8 4 】

10

実施例 18. P (AM-r-TFEMA-r-MPC) の非水性架橋

架橋技術：1：1のイソプロパノール：ヘキサン混合物（20 mL）中の2重量%の光開始剤および架橋剤（図16参照）の溶液に膜を20分間浸漬し、次いで、膜がガラス容器の内側にあり、その面がガラスプレートで覆われている状態で60秒間UV硬化させた。

	架橋前	架橋後
パーミアンス	~ 7.83 L/m ² /h/bar	~ 1.42 L/m ² /h/bar
VB12 の阻止率	~ 81.2%	~ 98.24%
of リボフラビンの阻止率	~ 22.91%	~ 57%

20

【 0 0 8 5 】

実施例 19. P (AM-r-TFEMA-r-MPC) の非水性架橋

架橋技術：1：1のイソプロパノール：ヘキサン混合物（20 mL）中の2重量%の光開始剤および架橋剤（図16参照）の溶液に膜を20分間浸漬し、次いで、膜がガラス容器の内側にあり、その面がガラスプレートで覆われている状態で90秒間UV硬化させた。

30

	架橋前	架橋後
パーミアンス	~ 7.98 L/m ² /h/bar	~ 1.14 L/m ² /h/bar
VB12 の阻止率	~ 79.1%	~ 98.34%
of リボフラビンの阻止率	~ 28.3%	~ 58.1%

【 0 0 8 6 】

40

実施例 20. P (AM-r-TFEMA-r-MPC) の非水性架橋

架橋技術：1：1のイソプロパノール：ヘキサン混合物（20 mL）中の2重量%の光開始剤および架橋剤（図16参照）の溶液に膜を20分間浸漬し、次いで、膜がガラス容器の内側にあり、その面がガラスプレートで覆われている状態で120秒間UV硬化させた。

50

	架橋前	架橋後
パーミアンス	~ 7.43 L/m ² /h/bar	~ 0.56 L/m ² /h/bar
VB12 の阻止率	~ 79%	~ 99.88%
of リボフラビンの阻止率	~ 24.6%	~ 67%

10

【0087】

膜の合成および架橋 (P (AMA-r-TFEMA-r-MPC))

ここで表される統計的／ランダムコポリマーは、3つの異なるモノマーの組み合わせである：双性イオン性モノマーである、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC)；高疎水性のモノマーである、トリフルオロエチルメタクリレート (TFEMA)；および、チオール-エンクリック反応を容易に受けることができるC-C二重結合を有する疎水性モノマーである、アリルメタクリレート (AM) (図1B)。AMA単位に存在する二重結合は、ジチオールの存在下でチオール-エンクリック反応によって架橋され得る (図1B)。この架橋反応は、疎水性ドメインには優先的に分配されるが、双性イオン性ドメインには分配されない溶剤中で行われる。溶剤はまた、TFEMA／AMAドメインを可塑化し、官能基の移動性を十分に高めて架橋反応を可能にする。架橋された疎水性ドメインはより剛性であり、水に浸漬した際に双性イオン性ドメインの膨潤を制限する。したがって、水中の未架橋コポリマー選択層よりも、架橋ZAC系膜において有効孔径が小さくなる。

20

【0088】

P (AMA-r-TFEMA-r-MPC) ターポリマーは、電子移動により活性化剤が再生する原子移動ラジカル重合 (the activator regenerated by electron transfer atom transfer radical polymerization) (ARGET-ATRP) によって首尾よく合成された (図1B)。この制御された重合反応は、ほぼ排他的に反応性の高いメタクリレート基のみを重合させ、反応性の低いアリル側基をほとんどそのまま残す。ターポリマー中のアリル二重結合 ($\delta = 5.3$ ppm; $\delta = 5.8$ ppm) の存在を、P (AMA-r-TFEMA-r-MPC) の¹H NMR (図3A) およびIR (図3B) 分析によって確認した。調製されたコポリマーは白色固体であり、トリフルオロエタノール (TFE) およびメタノールに可溶である。

30

【0089】

P (AMA-r-TFEMA-r-MPC) を市販の支持膜 (Sterlitech、UE50) 上にコーティングして、TFC膜を形成した。これを達成するために、P (AMA-r-TFEMA-r-MPC) をメタノールに溶解して4重量%溶液を形成し、次いでこれをワイヤー巻き計量ロッド (wire-wound metering rod) を使用することによって支持膜の上部にコーティングした。このコーティングされた膜を、80℃に予熱したオープンに4分間入れた。最後に、膜をオープンから取り出し、蒸留水に一晩浸漬した。この薄膜複合 (TFC) 膜は、いかなる架橋もなしに製造された場合、TERP-C-0と呼ばれる。TFEMAおよびMPCミクロ相のランダムコポリマーは分離して、約1.3 nmの無秩序な共連続ドメイン (bicontinuous domain) を形成する (Bengani-Lutz, et al., Self-Assembling Zwitterionic Copolymers as Membrane Selective Layers with Excellent Fouling Resistance: Effect of Zwitterion Chemistry. ACS Applied Materials & Interfaces 9, 20859-20872, (2017))。AMAと、類似の双性イオン性モノマーであるスルホベタインメタクリレート (SBMA) とのコポリマーも非常に類似の形態を形成した (Lounder, et al., Zwitterionic Ion-Selective Membranes with Tunable Subnanometer Pores and Excelle

40

50

nt Fouling Resistance. Chemistry of Materials 33, 4408-4416, (2021))。したがって、キャストすると、P (AMA-r-TFEMA-r-MPC) は自己組織化して同様の形態を形成し、疎水性TFEMA/AMAリッチドメインによって一緒に保持された、これらの「ナノチャネル」に適合するのに十分小さい水および溶質の透過を可能にするMPCリッチナノドメインのネットワークをもたらすことが予想された(図1A)。これらのTFC膜の形成後、疎水性AM繰り返し単位を、ジチオールとのチオール-エンクリック反応を用いて架橋した(図1B)。未架橋TERP-C-0膜を、各2重量%の2,2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノン(DMPA、光開始剤)および1,6-ヘキサジチオールを含有するイソプロパノール:ヘキサン混合物の溶液に20分間浸漬した。その後、300秒~14分の範囲の様々な時間、膜をUV光に曝露した。膜をそれぞれ、TERP-C-5、TERP-C-10、TERP-C-12、およびTERP-C-14と標識し、最後の2桁がUV硬化時間を指定する(表2)。UV硬化中、光開始剤であるDMPAは、1,6-ヘキサジチオールからラジカルを生成し、これは次いで、AM繰り返し単位のアリル二重結合と反応した。これは、疎水性ドメインの架橋をもたらし、剛性を高め、水性環境における双性イオン性ナノチャネルの膨潤を、反応の程度に関連する程度まで防止した。

【0090】

【表2】

表2. 様々なUV曝露時間でのTCZ膜の製造条件、パーミアンス、およびブローブ溶質の阻止率

名称	UV 時間 (分)	パーミアンス (L/m ² .h.bar)	VB12 阻止率 (%)	リボフラビン 阻止率 (%)
TERP-C-0	0	6.66 ± 0.45	87.5	18
TERP-C-5	5	1.26 ± 0.20	98.7	65.4
TERP-C-10	10	0.89 ± 0.03	99.4	70
TERP-C-12	12	0.63 ± 0.06	99.7	75.6
TERP-C-14	14	0.39 ± 0.07	99.8	78.7

【0091】

架橋TFC膜および未架橋TFC膜の形態を、走査型電子顕微鏡(SEM)イメージングによって調べた(図14A~14C)。TERP-C-0およびTERP-C-14膜の両方において、支持膜の上部に薄い選択層が明確に見える。この層の厚さは、コーティングプロセスを改善することによって潜在的にさらに減少させることができ、最大50倍高い膜パーミアンスをもたらすことができる。重要なこととして、図2Cは、未架橋P(AMA-r-TFEMA-r-MPC)を容易に溶解させる溶剤であるTFEにTERP-C-14膜を浸漬した後に得た。選択層が視覚的に変化しないという事実は、架橋がこの層の溶剤安定性を改善することを示す。これは、耐溶剤性ナノろ過および有機溶剤ナノろ過(OSN)を含む、さらなる用途における架橋ZAC膜の将来の潜在的な使用に対する扉を開く。

【0092】

膜のパーミアンスおよび選択性

新しく製造された膜の性能を、デッドエンド攪拌式セルろ過を使用して特徴付けた(表3)。未架橋TERP-C-0膜は、以前のZACベースの膜と同様に、6.66 ± 0.45 L/m².h.barの純水パーミアンスを示した。膜の純水パーミアンスは、架橋時間の増加と共に減少し、様々な溶質の阻止率の急激な上昇を伴った(表3)。300秒

～14分までのUV硬化時間の漸進的な増加は、未架橋膜と比較して純水パーミアンスの約93%の減少をもたらす（図15）。この現象は、利用可能なAMA基のほとんどが、その所与の時間枠において首尾よく架橋されたことを意味する。これらの反応時間は、これらのアリル基の光重合などの他の架橋化学よりも著しく短い。

【0093】

膜の選択性は、関連分野における最終性能および用途を決定するための最も重要なパラメータの1つと考えられている。架橋膜の選択性に対するUV照射の影響を、2つの中性小分子溶質、ビタミンB12（VB12；ストークス直径（Stokes diameter）1.48 nm）およびリボフラビン（ストークス直径 約1 nm）の阻止率を追跡することによってまずスクリーニングした。未架橋TERP-C-0膜は、それぞれ87.5%および18%のビタミンB12およびリボフラビンの阻止率を示し、これは以前の研究と一致した。UV曝露時間の増加は、両方の溶質の阻止率の上昇をもたらし、12～14分後に安定化し、パーミアンスデータと一致した（表3）。

10

【0094】

P（AMA-r-TFEMA-r-MPC）は、いかなる官能基も有さず、本質的に静電的に中性である。その結果、その選択性は溶質の電荷に大きく影響されることはなく、ほとんどサイズに基づく選択性を示すと予想された。TERP-C-0およびTERP-C-14膜のサイズ選択的性質を検証するために、様々な数の負電荷を有する異なる染料の阻止率を調査した（表3；図7A）。この染料のセットは以前に使用されており、ZACベースの膜選択性の良好な予測因子であることが示された。この特定の研究では、これらの染料の多くのストークス半径が文献に一貫して報告されていないため、分子体積から推定された計算直径を使用した。これらの計算された直径は、各分子の分子体積を計算し（Molecular Modeling Pro）、次いで同じ体積の球の直径を計算することによって推定された。したがって、それは、幾何学的形状または水和を考慮しない著しい過小評価であるが、それは信頼でき、ZACベースの膜による溶質の阻止曲線を予測することが確立されている。未架橋膜TERP-C-0および高度に架橋された（高架橋）TERP-C-14は共に一貫した阻止率を示し、各染料の阻止率はアニオン性電荷の数とは無関係にそのサイズと結びついている（図7A）。これは、電荷が選択性に有意な影響を及ぼさないことを意味する。全ての染料のTERP-C-14による阻止率は、未架橋TERP-C-0の阻止率と比較して高く、架橋時の有効孔径の減少をさらに確認した。

20

30

【0095】

【表3】

表3. ろ過実験で使用したアニオン性染料の名称、サイズ、電荷、および吸収波長

溶質名	計算直径 [nm]	電荷	λ [nm]
ブリリアントブルーR	1.11	-1	553
ダイレクトレッド 80	1.08	-6	528
シカゴスカイブルー6B	0.88	-4	593
アシッドブルー45	0.84	-2	595
エチルオレンジ	0.82	-1	474
メチルオレンジ	0.79	-1	463

40

【0096】

小分子混合物の分離についてのTERP-C-14膜の能力を実証するために、2つの

50

染料（メチルオレンジ（ 0.79 nm ）およびシカゴスカイブルー6B（ 0.88 nm ））の等モル混合物（ 0.05 mM ）をろ過した。 597 nm における特徴的なUV-可視スペクトルピークがないことから明らかであるように（図7C）、透過液中にシカゴスカイブルー6Bの痕跡は見られず、膜が染料を完全に保持できることを示唆する。メチルオレンジは依然として膜を透過することができ、この溶液混合物の分画を実証した。

【0097】

高度に架橋されたTERP-C-14膜の有効孔径が非常に小さいことから、立体効果とイオン-双性イオン相互作用の組み合わせにより優れたアニオン選択性を示すこれらの架橋r-ZAC膜のイオン分離能力を試験することにした。3バールおよび4バールの膜間差圧で 20 mM 溶液を使用したナトリウムの一価および二価アニオン塩、具体的にはNaClおよび Na_2SO_4 の阻止率を測定した（図9Aおよび9B）。未架橋TERP-C-0膜は、他の未架橋ZACに関する以前の報告³⁷と一致して、非常に低い塩除去率（ $<10\%$ ）を示した。わずか5分のUV曝露で、塩阻止率は顕著に上昇し、 Na_2SO_4 について約 95% 、NaClについては約 20% であった。より長いUV硬化は、両方の塩について、漸進的であるがゆっくりと阻止率の上昇をもたらした。14分間の架橋は、 Na_2SO_4 の阻止率を 98% まで高め、NaClの阻止率を 32% まで高めた。より短いUV曝露でさえも、高い塩選択性を有する膜をもたらすことができ、迅速かつスケラブルな製造を可能にする。

【0098】

ファウリング耐性（Fouling resistance）

ファウリングは、多くの重要な用途における膜の長期使用に対する最大の障害の1つである。ファウリングは、膜表面への様々な供給成分の蓄積および吸着によって広く定義され、性能損失をもたらす。定期的な洗浄および膜交換によるファウリングの管理は、膜操作のコストの最大の要因の1つである。このため、新しい膜材料についてファウリング耐性が強く望まれる。様々なZAC選択層を有する膜は、ファウリングに対する優れた耐性を示し、非常に困難な供給液であっても不可逆的なファウリングに完全に抵抗する。結果として、様々な汚染物質溶液によるファウリングに対するこれらのチオール-エン架橋ZAC膜の耐性が検証された。最先端の市販のナノろ過膜（NP-30）もベンチマークとして使用した。

【0099】

ファウリング耐性を特徴付けるために、デッドエンドろ過実験を実施した。各実験において、最初に、フラックスが安定するまで脱イオン水をろ過することによって、初期純水パーミアンスを測定した。次いで、代表的な汚染物質溶液を20時間ろ過する。その後、膜およびろ過セルを脱イオン水で数回洗浄した。最後に、脱イオン水を再度ろ過し、物理的な洗浄方法のみでのパーミアンス減少の可逆性を決定した。ファウリングの可逆性を検証するために純水パーミアンスを再度測定した。開示された架橋膜は、油滴の高い除去の程度を示した。供給溶液は、油滴による光散乱によって半透明で灰色がかかった色であることが観察された。

【0100】

研究した汚染物質の第1のタイプは、水中油型エマルジョンであった。石油ガス産業は、大量の油性廃水を生成し、それは、精製廃水、フラック水（frac water）、および随伴水（produced water）の形態で常に生成される。これらのタイプの流れをシミュレートするために、9:1比のダイズ油対DC193界面活性剤を使用して調製した 1.5 h/L の水中油型エマルジョンを使用した。市販のNF膜およびTERP-C-14の両方が油を効果的に除去し、予想通り透明な透過液を生成した。市販のナノろ過（NP-30）膜（図12A）は、顕著なファウリングを示し、汚染物質ろ過中のその初期フラックスのほぼ約 48% を損なった。この不可逆的なフラックス損失は、単純な物理的洗浄プロセスによって回復可能ではなかった。このデータは、今日市場に出回っている最先端の膜の典型的なものである。対照的に、TERP-C-14架橋膜は、油エマルジョンのろ過中であっても有意なフラックス損失を示さなかった。汚染溶液のろ過後、単純な水洗いで

、純水フラックスはその初期値と同じように見えた。この傾向は驚くべきことであり、架橋膜の優れた抗ファウリング特性（防汚特性）を示すが、一方、ほとんどの報告された膜はろ過工程中に少なくともいくらかのフラックス損失を示す傾向がある。

【0101】

第2シリーズのファウリング実験は、表面上に容易に吸着するその強い傾向のために膜のファウリング傾向を特徴付けるためにしばしば使用される周知のタンパク質であるウシ血清アルブミン（BSA）を用いて行った。BSAおよび他のタンパク質によるファウリングの程度は、イオン強度、pH、および他の溶液特性を含む溶液組成によって大きく影響される。この実験のために、10 mMのCaCl₂（pH：6.4）中の1 g/LのBSA溶液を使用した。カルシウムイオンは、膜材料に共通の様々なアニオン性基との錯体形成を通じてゲル形成をもたらすことができ、溶液のファウリング傾向を高める。したがって、この溶液は、膜にとって特に困難な汚染物質を構成すると予想される。

【0102】

図13Aおよび13Bは、NP-30（図13A）およびTERP-C-14（図13B）による10 mM CaCl₂溶液中の1 g/LのBSA（ウシ血清アルブミン）タンパク質のデッドエンドろ過を示す。油性水実験と同様に、市販のナノろ過NP-30膜は、汚染物質のろ過中にその初期フラックスの約27%を損なった。この不可逆的なフラックス損失は、純水ですすいだ後に回復しなかった。対照的に、TERP-C-14膜を通したこのBSA溶液のろ過中にフラックスの減少は見られなかった。このファウリング運転の前後の水フラックスは同じであった。これは、これらの双性イオン性膜の改善されたファウリング耐性をさらに実証する。

【0103】

膜の製造および架橋（P（AM-r-SBMA））

この研究における架橋性ZACは、双性イオン性モノマーであるスルホベタインメタクリレート（SBMA）と、チオール-エン反応を受けることができるその側基におけるC=C二重結合を特徴とする疎水性モノマーであるアリルメタクリレート（AM）との統計的／ランダムコポリマーであった。ジチオールとのチオール-エン反応により、AM単位が架橋される（図1C、図1F）。この架橋反応は、特に疎水性ドメインに優先的に分配される溶剤／可塑剤中で実施される場合、水に浸漬された際に双性イオン性ドメインの膨潤を防止する。その結果、水中の架橋ZACベースの膜の有効孔径は、その未架橋対応物の有効孔径よりも小さい。疎水性相を架橋するために必要とされる時間スケールは、ロールツーロール製造（roll-to-roll manufacturing）において実施するには長すぎた。

【0104】

電子移動により活性化剤が再生する原子移動ラジカル重合（ARGET-ATRP）を使用して、P（AM-r-SBMA）を合成した（図1C）。この制御された重合反応スキームにおけるアリル基のより低い反応性は、アリル側基を無傷に保ちながら、そのより反応性のメタクリレート基を介してのみAMを重合することを可能にした。ARGET-ATRPは、水およびプロトン性種を除去する必要なく、低温で設計されたポリマーおよびコポリマーの合成を可能にするロバストな重合技術であるため、この合成スキームは非常にスケラブルである。¹H NMRは、P（AM-r-SBMA）の構造中におけるアリル二重結合（ $\delta = 5.3 \text{ ppm}$ ； $\delta = 5.8 \text{ ppm}$ ）の活性な存在を確認した（図1D）。コポリマーの全SBMA含有量は、このスペクトルから47重量%であると計算された。これは、反応混合物中の我々のSBMAの含有量と密接に一致する。10%の比較的低い転化率を考えると、コポリマーと反応混合物の組成との間の密接な一致は、ポリマー主鎖に沿ったAMおよびSBMA繰り返し単位のほぼランダムな配置を意味する。溶液が架橋ゲルを形成しないことを確実にするために、この低い転化率を提示されたデータセットにおいて使用したが、AMおよび双性イオン性モノマーを含む類似の架橋性コポリマーを用いたその後の実験において、ゲル化なしに50%を超える転化率が達成されている。これは、この技術を、ほとんどの特殊ポリマー製品を大幅に上回る環境への影響なしに、このコポリマーの信頼できるスケラブルな合成に将来使用し得ることを示す。調製さ

れたコポリマーは、トリフルオロエタノール（T F E）およびジメチルスルホキシド（D M S O）に可溶性白色固体である。

【0105】

P（A M - r - S B M A）の一般的な溶剤への溶解度が低いため、そのモル質量を測定するためのゲル浸透クロマトグラフィー（G P C）の使用が制限された。コポリマーの相対分子量を推定するために、T F E 中のコポリマーの希釈溶液に対して動的光散乱（D L S）を行った。コポリマーは、ジメチルホルムアミド中のポリアクリロニトリル標準に基づいて、 $2.6 \times 10^6 \text{ g/mol}$ のモル質量に対応する $60.8 \pm 1 \text{ nm}$ の有効流体力学半径を示した。ここで表される分子量は、同等の流体力学半径を有するポリマーセグメントの相対値であると述べるのが重要である。ポリマー鎖の凝集およびポリマー-溶剤相互作用は、絶対モル質量と流体力学半径との間の関係に大きく影響するが、G P C によって計算される相対モル質量も同様の制限を受ける。したがって、この比較的高い相対モル質量は、合成されたコポリマーが長鎖ポリマーであることを裏付ける。

10

【0106】

合成された Z A C、P（A M - r - S B M A）の自己組織化ナノ構造の形態を、T E M を使用して特徴付けた。スルホベタイン基と銅（I I）イオンが安定な錯体を形成するので、2%の C u C l₂ 水溶液に4時間浸漬することによって陽性染色して、双性イオン性ナノドメインを染色した。図17の明視野T E M 画像に見られるように、P（A M - r - S B M A）は自己組織化して疎水性（明るい）ナノドメインおよび双性イオン性（暗い）ナノドメインの相互接続した共連続ネットワークを形成する。暗い双性イオン性ドメインは相互に連結しており、水の透過を可能にするフィルムを貫通するパーコレーション（浸透）ネットワークを示している。高速フーリエ変換（F F T）分析（図17、挿入図）は、 1.4 nm の平均ドメインサイズを示す。この形態は、他の Z A C について観察されるものに類似する。

20

【0107】

P（A M - r - S B M A）を市販の支持膜（S o l e c t a、P S - 35）上にコーティングして、T F C 膜を形成した。この目的のために、P（A M - r - S B M A）をT F E に溶解して5重量%溶液を形成し、これをワイヤー巻き計量ロッドを用いて支持体の上部にコーティングした。このコーティングされた膜を、65℃に予熱したオーブンに12分間入れた。最後に、膜をオーブンから取り出し、直ちにD I 水に一晩浸漬した。このT F C 膜は、架橋なしで製造され、T C Z - 0 と呼ばれる。キャストすると、Z A C の自己組織化により、双性イオン性ナノドメインのネットワークが形成され、これは、疎水性A M リッチドメインによって一緒に保持された、双性イオン性ナノチャンネルに入るのに十分に小さい水および溶質の透過を可能にする（図17）。

30

【0108】

これらのT F C 膜の形成後、疎水性A M 繰り返し単位を、ジチオールとのチオール-エングリック反応を用いて架橋した（図1C）。未架橋T C Z - 0 膜を、各1重量%のD M P A（光開始剤）および1, 6-ヘキサジチオールを含有するI P A の溶液に10分間浸漬した。その後、10～40秒の範囲の様々な時間、膜をU V 光に曝露した。膜は、それぞれT C Z - 10、T C Z - 20、T C Z - 30、およびT C Z - 40として識別され、最後の2桁が秒単位のU V 硬化時間を指定する。U V 硬化中、D M P A は、光開始剤として作用し、1, 6-ヘキサジチオール上にラジカルを生成し、次いで、それがA M 繰り返し単位のアリル二重結合と反応した（図1F）。これは、疎水性ドメインの架橋をもたらし、剛性を高め、水性環境における双性イオン性ナノチャンネルの膨潤を防止するが、それは反応の程度によって決定される。

40

【0109】

選択層の架橋は、A T R - F T I R 分光法を用いて選択層の化学組成を分析することによって確認した（図18）。C - O - C および - S O₃ - 伸縮（stretching）に関連する約1050および約1070～1090 c m⁻¹でのシャープなピークを含む、S B M A 基および主鎖に対応するほとんどのピークが、予想通りT C Z - 0 膜とT C Z - 40膜

50

で類似したままであった。スペクトル間の主な差は、 $-CH=C$ 変角 (blending) に関するピーク ($985 \sim 1004 \text{ cm}^{-1}$) の強度であった。TCZ-0と比較してTCZ-40膜のピーク強度が低いことは、UV硬化時のチオール-エン架橋によるアリル二重結合の消費に起因し得る。

【0110】

これら2つの膜の表面元素組成を、XPSを用いてさらに特徴付けた(図19A~19B)。O1s、N1s、C1s, およびS2pの特徴的ピークは、両方の膜のサーベイスペクトルに存在し(図19A)、選択層の元素組成とよく一致している。S2p領域についての高分解能スペクトル(図19B)は、硫黄基の周囲の結合構造のより深い特徴付けを可能にした。TCZ-0膜は、SBMA繰り返し単位上の SO_3^- 基から生じる1つのみのS2pピーク(168.2 eV)を示した。架橋TCZ-40膜のスペクトルは、2つの異なるS2pピークを示し、一方は 163.5 eV 、もう一方は 168.2 eV であった。追加のピークは、チオール-エンクリック反応で形成されたチオエーテル基($R-S-R$)と関連していた。これらの結果は、予想される架橋反応をさらに裏付ける。

【0111】

コーティングされた膜の形態をSEM画像化によって調べた(図2A~2C)。支持膜の上部の薄い選択層は、TCZ-0およびTCZ-40膜の両方において明確に見ることができる。この層は、ポリマーが支持体の細孔に部分的に浸透して物理的アンカーを形成することによって、ならびに分子間相互作用によって、支持体に接着する。ポリスルホン は、UV照射するとコポリマー中のアリル基と反応し得るフリーラジカルを生成することが知られているので、架橋の際、支持体と層との間にいくらかの化学結合がある可能性もある。この層の厚さは、潜在的に、コーティングプロセスを改善することによってさらに減少させることができ、他のZAC膜化学で実証されるように、最大50倍高い膜パーミ

【0112】

アンスをもたらす。未架橋P($AM-r-SBMA$)を容易に溶解する溶剤であるTFEに膜を浸漬した。選択層が視覚的に変化しないという事実は、架橋がこの層の溶剤安定性を改善することを示す。これは、耐溶剤性ナノろ過および有機溶剤ナノろ過(OSN)を含む、さらなる用途における架橋ZAC膜の将来の潜在的な使用に対する扉を開く。

【0113】

膜の透過性および選択性

デッドエンド攪拌式セルろ過実験を用いて膜性能を特徴付けた(表4)。

【表4】

表4. 様々な UV 曝露時間での TCZ 膜の製造条件、パーミアンس、およびプローブ溶質の阻止率

名称	UV 曝露 時間 [秒]	パーミアンス [L/m ² .h.bar]	VB12 阻止率 [%]	リボフラビン 阻止率 [%]
TCZ-0	0	5.5 ± 0.9	82.1 ± 0.3	32.9 ± 0.2
TCZ-10	10	3.7 ± 0.3	94.5 ± 0.2	47.3 ± 0.1
TCZ-20	20	2.3 ± 0.3	96.3 ± 0.1	54.2 ± 0.2
TCZ-30	30	1.5 ± 0.4	99.5 ± 0.1	73.5 ± 0.1
TCZ-40	40	1.2 ± 0.2	99.7 ± 0.1	74.2 ± 0.1

【0114】

未架橋TCZ-0膜の平均パーミアンスは $5.5 \pm 0.9 \text{ L m}^{-2} \cdot \text{h} \cdot \text{bar}$ であっ

た。P (AM-r-SBMA) の疎水性ドメインの架橋は、溶質の阻止率の上昇に伴う水パーミアンスの減少によって実証されるように、有効孔径の減少をもたらす。10秒から40秒へのUV硬化時間の増加は、未架橋の系と比較して、約80%のパーミアンスの減少をもたらす(図20)、わずか約30~40秒の暴露時間で変化がプラトーになる。この傾向は、1分未満で利用可能なAM基の完全に近い架橋を意味し、これらのアリル基の光重合などの他の架橋化学を使用する場合に必要とされるよりも1桁少ない。

【0115】

膜の最も重要なパラメータの1つは、膜の選択性である。UV照射時間がこれらの膜の選択性にどのように影響を及ぼすかを特徴付けるための初期スクリーニングとして、2つの中性小分子溶質、ビタミンB12 (VB12; ストックス直径 1.48 nm) およびリボフラビン (ストックス直径 約1 nm) をプローブとして使用した。TCZ-0膜によるビタミンB12およびリボフラビンの阻止率はそれぞれ82%および33%であり、これは以前の研究と一致した。両方の溶質の阻止率は、曝露時間の増加と共に上昇し、30~40秒後に再び安定化し、パーミアンスの結果と一致した(表4)。

10

【0116】

未架橋ZAC膜の選択性は、溶質サイズによって支配される。合成された双性イオン性コポリマーは、静電的に中性であるので、膜の選択性は、溶質電荷によって大きく影響されることはなく、ほぼ同様の幾何学形状の荷電溶質と中性溶質は、低い塩阻止率とともに阻止曲線を共有する。TCZ-0およびTCZ-40膜のサイズに基づく選択性を特徴付けるために、様々な負に荷電した染料の阻止率を測定した(表1)。ここで使用された計算直径は、ストックス直径ではなく、molecular Modelling Proソフトウェアを使用して取得された、分子体積から計算された分子サイズの推定値であることに留意されたい。この尺度は、水和または分子幾何学的効果を考慮しないため、実際のストックス直径の過小評価であるが、信頼でき、ZACベースの膜による溶質の阻止特性を予測することが証明されている。

20

【0117】

図4は、TCZ-0およびTCZ-40膜による異なるアニオン性染料の阻止率を示す。異なる電荷を有する異なるアニオン性染料の阻止率は、膜TCZ-0およびTCZ-40の両方について単一の阻止曲線に適合し(図4)、これは、先に論じたように、限定された電荷効果を暗示している。TCZ-40膜は、TCZ-0膜よりも高い程度まですべての染料を阻止し、有効孔径の減少をさらに裏付ける。これらの染料の最終阻止率はすべて85%超であり、立体効果および双性イオン-イオン相互作用に基づく塩阻止を潜在的に示し得る非常に小さい細孔を意味する。

30

【0118】

TCZ-40膜が染料混合物を分離する能力を実証するために、本発明者らは、同じ濃度(0.05 mM)で、2つの染料、シカゴスカイブルー6B(0.88 nm)およびメチルオレンジ(0.79 nm)の混合物を含有する溶液をろ過した。得られた透過液は、シカゴスカイブルー6Bを含まず、これは、597 nmにおけるこの染料の特徴的なピークを欠くUV-可視スペクトルによって記録された(図6)。メチルオレンジは依然として膜を透過し、この混合物の分画を示した。

40

【0119】

化学洗浄にしばしば使用される強酸および強塩基におけるこれらの膜の安定性を試験した。チオール-エン架橋ZAC膜の1つであるTCZ-20のパーミアンスおよびビタミンB12の阻止率は、0.5 M NaOHまたは0.5 M HClのいずれかに24時間浸漬した後、測定可能な変化を示さなかった(図22)。これにより、これらの選択層の化学的安定性が確認される。これらの膜は、架橋性ZACポリ(アリルメタクリレート-ランダム-スルホベタインメタクリレート)(P(AM-r-SBMA))から製造された選択層を特徴とし、その化学構造を図1Cに示す。UV曝露時間>5分で変化を観察する; 曝露時間のさらなる増加は、より小さい細孔サイズをもたらす。この研究の重要な特徴は、新しい架橋化学、ジチオールとのチオールエンクリックケミストリーを利用して、

50

UV曝露時間を数秒まで減少させることである。わずか10秒間の架橋は、細孔径の有意な変化をもたらし、10～40秒の間の曝露時間の変化は、有効細孔径、塩除去率、および一価／二価イオン選択性をさらに調整することを示した。得られた膜は、多くの最新技術の膜と比較して、高い $\text{Cl}^-/\text{SO}_4^{2-}$ 選択性を示した（表5）。

【0120】

【表5】

表5. 他の膜に対する高度に架橋されたP(AMA-r-SBMA)膜(TCZ-X)の $\text{Cl}^-/\text{SO}_4^{2-}$ 選択性の比較。

全ての膜を室温で試験した。供給溶液組成物は個々の塩溶液を指す。

膜	Cl^- 阻止率	SO_4^{2-} 阻止率	供給液成分
TCZ-X (本発明)	28.6	83.2	Cl^- : 20 mM NaCl SO_4^{2-} : 20 mM Na_2SO_4
RCP ミセル[1]	16.6	30.5	Cl^- : 10 mM NaCl SO_4^{2-} : 10 mM Na_2SO_4
ZCNT/PA [2]	9	-	Cl^- : 70 mM NaCl SO_4^{2-} : 70 mM Na_2SO_4
ZNP/PA [3]	9.3	-	Cl^- : 1000 ppm NaCl SO_4^{2-} : 1000 ppm Na_2SO_4
GO/TMC [4]	19	46	Cl^- : 20 mM NaCl SO_4^{2-} : 10 mM Na_2SO_4
荷電 PEO [5]	52	89	Cl^- : 10 mM NaCl SO_4^{2-} : 10 mM Na_2SO_4
PRP/TMC [6]	7-10	5-20	Cl^- : 2g/L NaCl SO_4^{2-} : 2g/L MgSO_4
mMSN/PA [7]	29	80	Cl^- : 5 mmol/L NaCl SO_4^{2-} : 5 mmol/L Na_2SO_4
MPD-HOMCs/TMC [8]	50	87	Cl^- : 2000 ppm NaCl SO_4^{2-} : 2000 ppm Na_2SO_4
NFG ^a	10	50	NaCl/ MgSO_4 (供給液は未報告)

^a ナノろ過(NF)膜 - フラットシート膜; <https://www.sterlitech.com/nanofiltration-nf-membrane.htm>

【0121】

本明細書で言及されるように、TCZ-40による最小プローブ染料の阻止率でさえ非常に高い。これは、選択性を示し得る極めて小さい細孔を意味する。最近の研究で論じたように、高度に架橋されたZAC選択層を有する膜は、立体効果ならびに双性イオン-イオン相互作用に関連するアニオン選択性を示す。したがって、本明細書で論じるチオール-エン架橋膜における塩イオン間の選択性を予想することは合理的である。この仮説を試験するために、本発明者らは、2～4バールの膜間差圧で20mM溶液を使用して、様々な塩、具体的にはNaCl、 MgSO_4 、および Na_2SO_4 の阻止率を測定した（図8A～8C）。未架橋TCZ-0膜は、非常に低い塩阻止率（全ての塩について<20%）および1に非常に近い分離係数を示し（表6）、これは、以前の未架橋ZAC膜と一致した。UV硬化は、4つの塩全ての阻止率の上昇をもたらしたが、これらの変化におけるパ

ターンは、各塩の性質に依存した。わずか 10 秒の UV 曝露において、本発明者らは、架橋による塩阻止率の有意な上昇を観察した。このような選択性の迅速な調整は、この系に特有であり、チオール-エン化学における高い反応速度ならびに ZAC ベースの膜における特有の分離機構によって可能になる。

【0122】

【表 6】

表 6. 異なる印加圧力に対する高度に架橋された P(AMA-r-SBMA)膜(TCZ-X)の NaCl/Na₂SO₄ 分離係数の比較

膜の名称	2 パールの圧力	3 パールの圧力	4 パールの圧力
TCZ-0	1.0	1.1	1.2
TCZ-10	3.1	3.3	3.2
TCZ-20	3.4	3.4	3.6
TCZ-30	3.6	3.5	3.7
TCZ-40	3.8	3.7	4.3

10

【0123】

20

全ての膜を室温で試験した。分離係数は、Cl⁻イオンの通過率 (passage rate) と SO₄²⁻イオンの通過率との比として定義され、次式により算出される：

【数 3】

$$\text{分離係数} = \frac{100 - R_{\text{NaCl}}}{100 - R_{\text{Na}_2\text{SO}_4}}$$

式中、R_{NaCl} は NaCl の阻止率であり、R_{Na₂SO₄} は Na₂SO₄ イオンの阻止率である。言い換えれば、高い分離係数は、同じ対イオンが存在する場合に、塩化物のより低い阻止率、および硫酸塩のより高い阻止率に対応する。

30

【0124】

最短時間での最も顕著な変化は Na₂SO₄ であり、その 2 パールでの阻止率はわずか 10 秒の曝露で約 4 % から約 70 % に上昇した。Na₂SO₄ の阻止率は、さらなる架橋で顕著には上昇せず、40 秒後に 78 % の阻止率であった。興味深いことに、Na₂SO₄ の阻止率は、MgSO₄ の阻止率よりも一貫して高かったが、この差は、10 および 20 秒の最短露光時間についてより顕著であった。MgSO₄ の阻止率はまた、パーミアンスおよび有機溶質阻止率の傾向と同様に、より緩やかに上昇し、30 ~ 40 秒後に比較的安定した。サイズに基づく選択性は、これらの傾向に寄与するが、架橋 ZAC 膜が、ある状況下では、同様の電荷およびサイズのイオン間で選択性を示すことができるという事実は、双性イオン-イオン相互作用も重要な役割を果たすことを意味する。言い換えれば、イオンのサイズとそれらの SBMA に対する親和性の両方が選択性に影響を及ぼす。この場合、傾向の差異は、双性イオン性ナノチャネルへのカチオン分配の差異から生じる可能性があり、これはまた、電気的中性に起因して硫酸塩の透過性に影響を及ぼす。より高い架橋度では、マグネシウムの阻止率はサイズ排除のために上昇する。

40

【0125】

NaCl の阻止率は、Na₂SO₄ および MgSO₄ の阻止率よりも、架橋時間による上昇ははるかに少なく、40 秒の架橋後に最大 29 % に達した。その結果、NaCl / Na₂SO₄ 分離係数は照射時間の増加と共に増加した (表 6)。最大のジャンプは 10 秒

50

以内に観察され、分離係数は40秒までにほぼプラトーになった。結果として、これらのチオール-エン架橋膜は、迅速かつ容易な製造とともに、高度に調整可能な一価／二価イオン選択性を有する。例えば、より短い時間架橋された膜（例えば、TCZ-10）は、限定されたカチオン分離で二価アニオンを除去することができるが、一方、高度に架橋された膜（例えば、TCZ-40）を使用して、比較的低いNaCl阻止率で全ての二価イオンを選択的に除去することができる。

【0126】

ファウリング耐性

膜表面上の供給成分の吸着および蓄積に関連するファウリングは、多くの用途における膜のより広範な使用を妨げる最も重要な障壁の1つである。したがって、新規な膜は、その表面への有機汚染物質の吸着を防止することによってファウリングに抵抗する必要がある。ZAC膜は、それらの表面を覆う高度に水和した双性イオン性基の存在により、比類のないファウリング耐性を示すことが証明されている。

10

【0127】

本発明者らは、様々な汚染物質によるファウリングに対するこれらのチオール-エン架橋ZAC膜の耐性を試験した。市販の最新技術のナノろ過膜（NP-30）も、本発明者らの架橋膜とファウリングデータを比較するためのベンチマークとして使用した。

【0128】

本発明者らは、チオール-エン架橋ZAC膜TCZ-40を、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）中のタンパク質ウシ血清アルブミン（BSA）の溶液に浸漬することを含む静的ファウリング実験を行った。BSAは、表面に容易に吸着する傾向があるため、膜のファウリング傾向を試験するために頻繁に使用される。この溶液中での24時間後、膜を取り出し、DI水ですすいだ。次いで、膜に吸着したタンパク質をGelcode Blue Safe Protein Stainを用いて染色した。汚れたNP30膜の濃い青色は顕著なタンパク質吸着を示したが、TCZ-40膜では青色染色はあったとしてもほとんど観察されなかった（図23）。これは、架橋ZAC膜TCZ-40が、あったとしてもタンパク質ファウリングが最小限であり、この単純化された系においてさえ、ファウリング耐性に関して市販の膜を上回ることを示した。

20

【0129】

静的ファウリング実験は有望であるが、運転中の膜のファウリングははるかに複雑である。ファウリングは、供給液に応じて広範囲の化学種で生じる可能性があり、ろ過中の濃度分極および流体力学は、ファウリング傾向をさらに高める。したがって、我々のファウリング分析の大部分は、ろ過セル内に汚染物質が徐々に蓄積するためファウリングの最悪のシナリオとしばしば考えられる、デッドエンド攪拌式セルろ過実験を利用した。本発明者らはまた、複数の汚染物質をスクリーニングした。

30

【0130】

選択した第1の汚染物質は水中油型エマルジョンであった。石油ガス産業によって、随伴水、フラック水、および精製廃水の形態で、大量の油性廃水が定期的に生成される。これらの廃水流の適切な処分は、依然として重大な課題である。したがって、このような油性廃水流を代表するために選択された、大豆油とDC193界面活性剤の比率が9：1である1.5 g/Lの水中油型エマルジョンを用いて、当社の架橋膜2種（TCZ-30およびTCZ-40）に挑戦した。

40

【0131】

図10A～10Cは、TCZ-30（図10A）、TCZ-40（図10B）、および市販のナノろ過膜NP-30（図10C）について、デッドエンド攪拌式セルろ過モードで実施した水中油型エマルジョンファウリング実験からのデータを示す。それぞれの場合において、脱イオン水をろ過して初期純水パーミヤンスを決定した後、汚染物質溶液を20時間ろ過した。次いで、ろ過セルおよび膜を水で数回すすいで、清浄な水での順方向フラッシュによる物理的洗浄をシミュレートした。その後、再度、純水パーミヤンスを測定し、ファウリングの可逆性を調べた。3つの膜はすべて、供給液および透過液の外観によ

50

って示されるように、油滴の高い除去率を示した。供給液は液滴による光散乱により半透明で灰色がかったが、透過液は透明であった。図 10 A（挿入図）は、TCZ-30 膜についてこれを示す。他の 3 つの膜からの透過液も同様であった。

【0132】

ファウリング実験中、TCZ-30 および TCZ-40 膜は両方とも、汚染物質のろ過中であってもフラックスの有意な減少を示さなかった。水洗後、純水フラックスは初期値と同じままである。ほとんどの膜はろ過ステップ中に少なくともいくつかのフラックスの減少を示すので、この性能は例外的である。市販の NP-30 膜から得られたデータ（図 10 C）は、最先端技術の代表的なものである。この膜は著しくファウリングし、汚染物質のろ過中にその初期フラックスのほぼ約 48 % を失った。この損失は、物理的洗浄プロセスによって可逆的ではなかった。

10

【0133】

本発明者らはまた、BSA を含む 2 つの供給液を用いてファウリング実験を実施した。BSA および他のタンパク質のファウリングポテンシャルは、イオン強度および pH を含む溶液特性に大きく依存する。したがって、本発明者らは、2 つの異なるマトリックス中の 1 g / L の BSA 溶液を調製した。第 1 の溶液は、PBS（リン酸緩衝生理食塩水）に溶解した BSA を含み、これは文献における初期ファウリングスクリーニングのための非常に一般的な系である。さらなる課題として、本発明者らは、10 mM の CaCl_2 （pH : 6.4）中の 1 g / L の BSA 溶液を調製した。カルシウムイオンは、複数のアニオンとの錯体形成によってゲルを形成する傾向を有し、溶液の高いファウリング傾向をもたらす。

20

【0134】

図 21 A ~ 21 B は、TCZ-30（図 21 A）および TCZ-40（図 21 B）による PBS 中の 1 g / L の BSA タンパク質のデッドエンドろ過を示す。両方の膜を通して汚染物質溶液を 18 時間ろ過した。いずれの膜についても汚染物質ろ過中にフラックスの減少は観察されなかった。穏やかな水洗の後、不可逆的なフラックス損失は測定されなかった。この現象は、これらの ZAC 膜の非常に優れたファウリング耐性を明らかに示す。

【0135】

さらに、本発明者らはまた、上記のより困難なタンパク質溶液である 10 mM の CaCl_2 溶液中の 1 g / L の BSA を 20 時間使用して、これらの膜のファウリングを研究した（図 11 A ~ 11 B）。TCZ-40 膜は、20 時間にわたる汚染物質のろ過中にごくわずかなフラックスの減少を示し、これは、単純な水洗後に完全に回復した。対照的に、市販の NP-30 は、汚染物質のろ過中にほぼ 27 % のその初期フラックスの減少を示した。この不可逆フラックス損失は、水洗後に回復しなかった。

30

【0136】

これらの実験は、たとえ困難な供給液であっても、この新しい膜ファミリーが示すファウリング耐性の程度が向上していることを実証する。汚染物質のろ過中の最小限の膜フラックス損失は、物理的洗浄、すなわち水ですすぐことによって容易に回復させることができる。ファウリング性の高い供給液のデッドエンドろ過中であっても膜フラックスがほとんど保持されるこのファウリング耐性の程度に匹敵するのは他の ZAC ベースの膜のみであり、最新技術を大きく上回っている。

40

【0137】

調製した ZAC 膜の選択性を調整するために、迅速なチオール-エンクリック架橋戦略を開発した。これは、ロールツーロールの工業的スケールアップのための効率的なスケラブルな様式で、高度に架橋された ZAC 膜の比較的迅速な製造を容易にする。これは、自己組織化ナノろ過膜の多孔性を大幅に変化させるためにチオール-エンクリックケミストリーを幅広くスケラブルに使用できることを実証する。5 ~ 14 分の間の UV 曝露時間の増加は、イオンおよび小分子の高い阻止率を示し、0 ~ 300 秒の間で顕著な変化が見られたことから、より短い時間スケールでも反応速度が超高速であることが検証された。最大架橋膜である TERP-C-14 は、極めて優れた一価 / 二価選択性を示した。一

50

方、作製した架橋膜によって、長期運転に必要な驚異的な抗ファウリング特性が示された。油／水エマルジョンのデッドエンドろ過またはB S Aタンパク質の阻止は、不可逆的フラックス損失を示さなかった。これらの重要な知見は、軟水化、生体分子の分離、繊維廃水処理、および石油掘削のための海水からの硫酸塩除去などに及ぶ、様々な産業のためのこれらの高度に架橋されたZ A Cベースの膜の潜在的な使用を裏付ける。さらに、チオール-エンクリックケミストリーの多用途性および官能基寛容性は、広範囲の用途のための新規クラスの架橋ランダム双性イオン性コポリマー膜を設計および作製することを可能にした。

【0138】

参照による組み入れ

本明細書で言及される全ての米国およびP C T特許公報ならびに米国特許は、あたかも各個々の特許公報または特許が具体的かつ個別に参照により組み込まれることが示されるかのように、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。矛盾する場合、本明細書の任意の定義を含めて本出願が優先する。

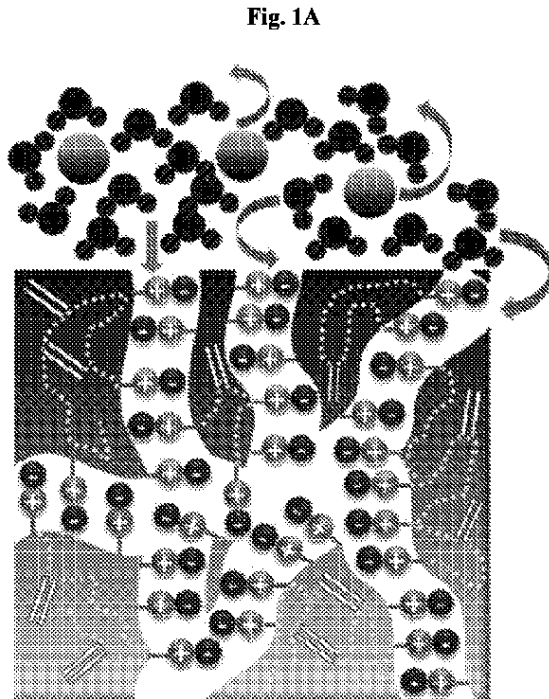
【0139】

他の実施形態

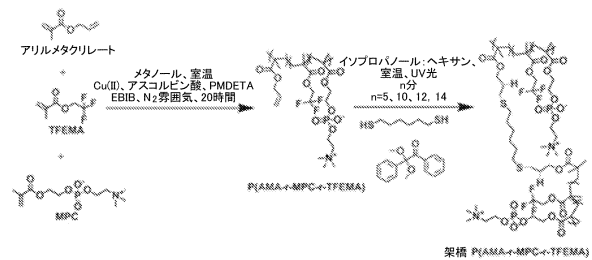
当業者は、単なる日常的な実験を使用して、本明細書に記載される特定の実施形態に対する多くの等価物を認識するかまたは確認することができるであろう。本明細書に記載される本実施形態の範囲は、上記の説明に限定されることを意図するものではなく、添付の特許請求の範囲に記載される通りである。当業者は、以下の特許請求の範囲で規定される本発明の精神または範囲から逸脱することなく、この説明に対する様々な変更および修正を行うことができることを理解するであろう。

【図面】

【図1A】



【図1B】



10

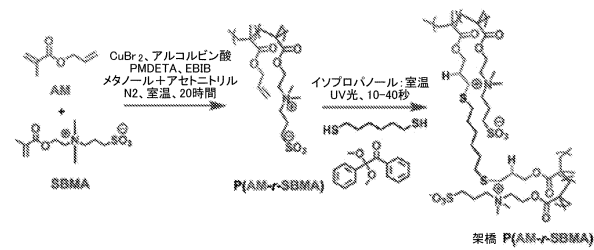
20

30

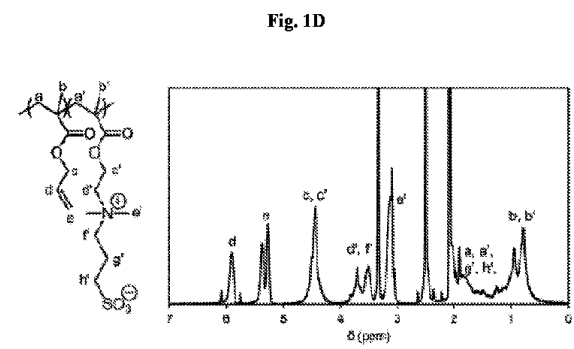
40

50

【図 1 C】

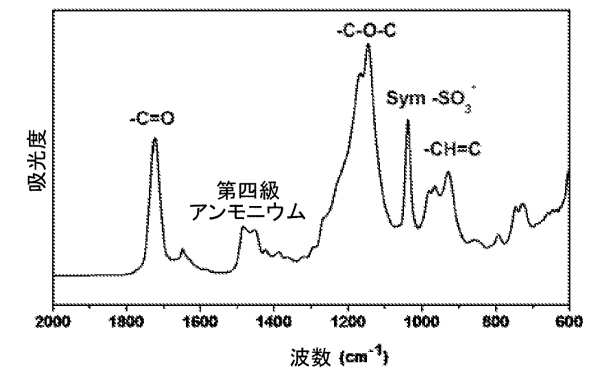


【図 1 D】

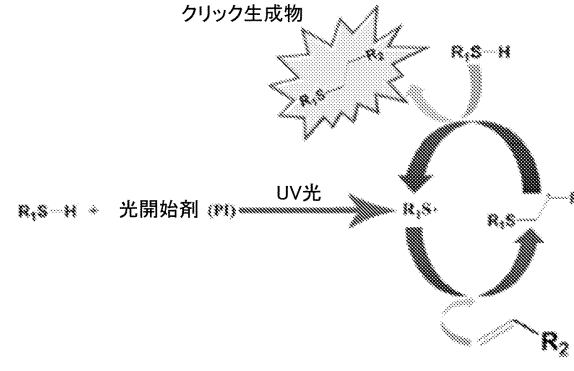


10

【図 1 E】



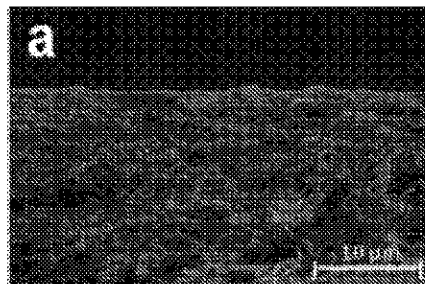
【図 1 F】



20

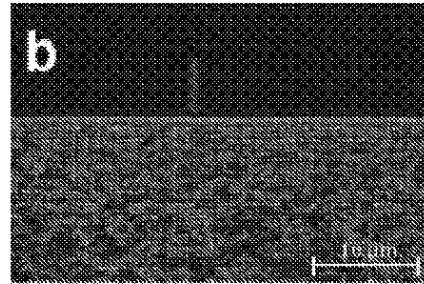
【図 2 A】

Fig. 2A



【図 2 B】

Fig. 2B

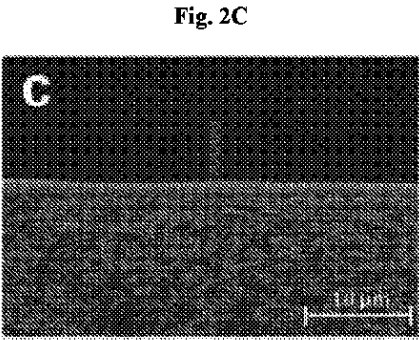


30

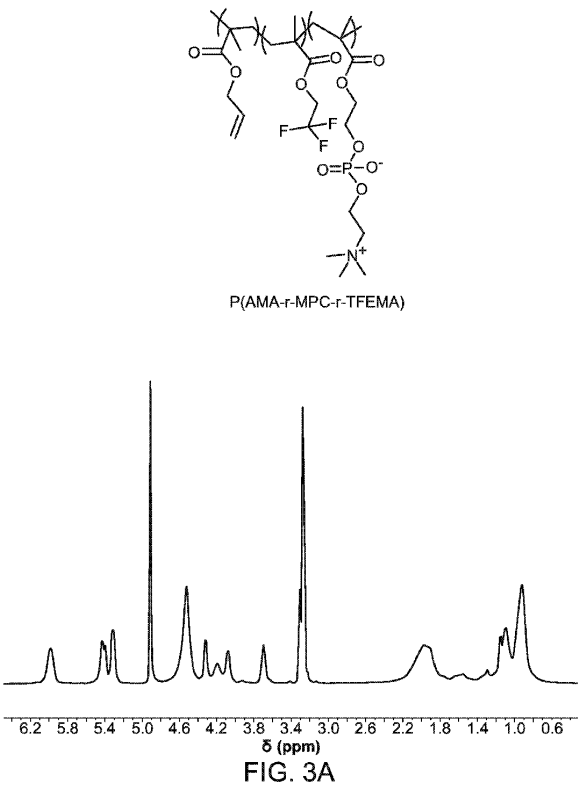
40

50

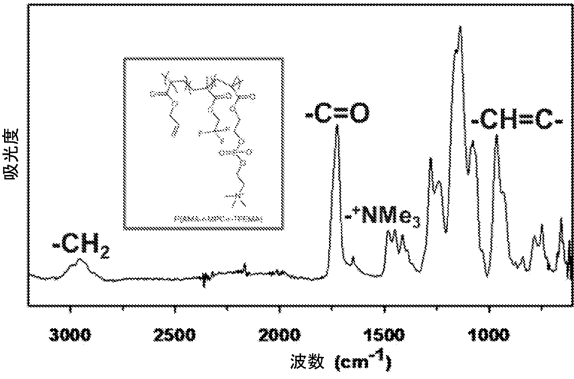
【図 2 C】



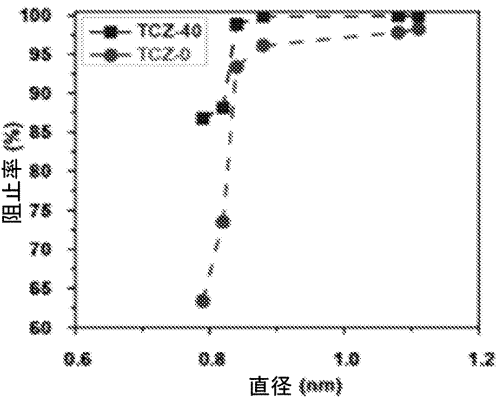
【図 3 A】



【図 3 B】



【図 4】



10

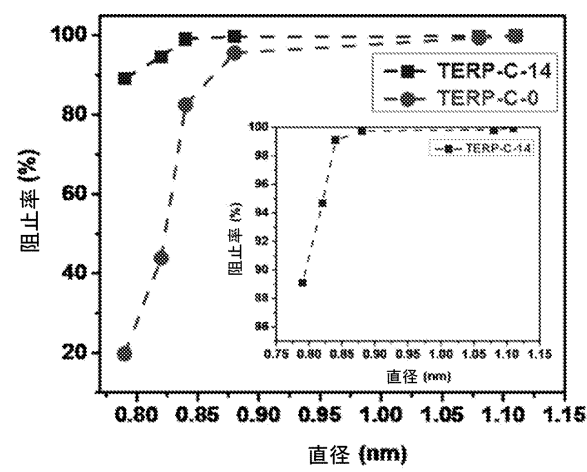
20

30

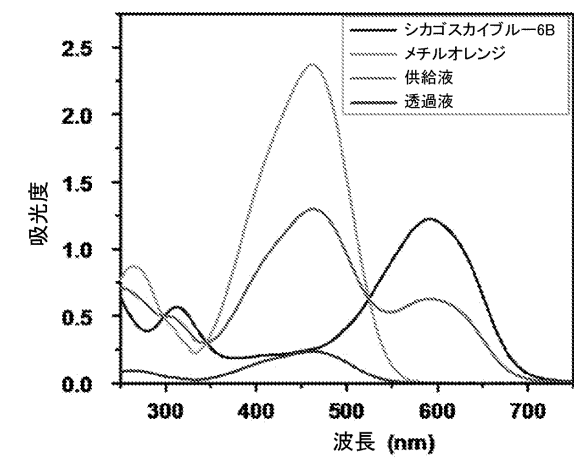
40

50

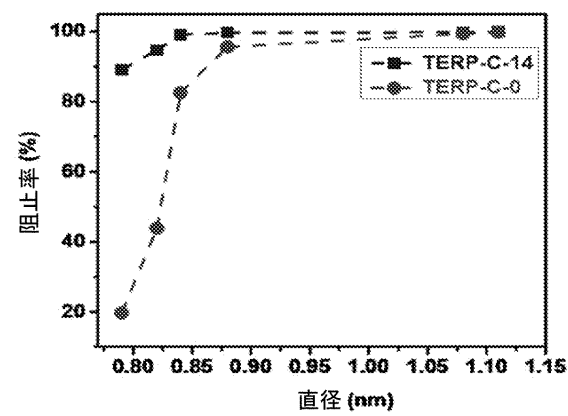
【図 5】



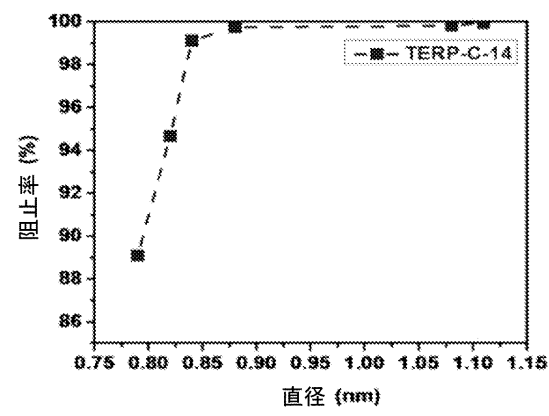
【図 6】



【図 7 A】



【図 7 B】



10

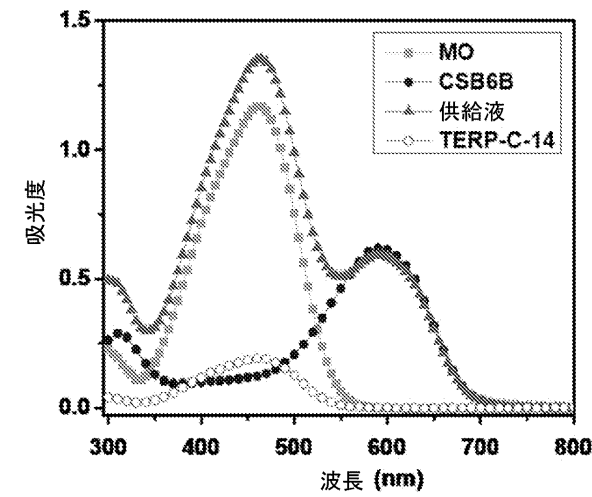
20

30

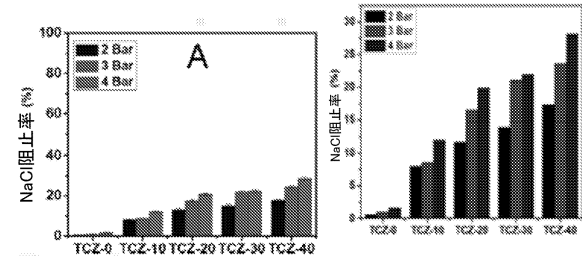
40

50

【図 7 C】

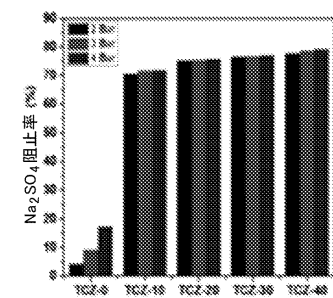


【図 8 A】

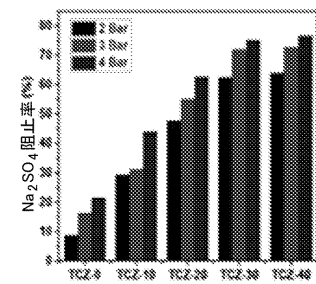


10

【図 8 B】



【図 8 C】



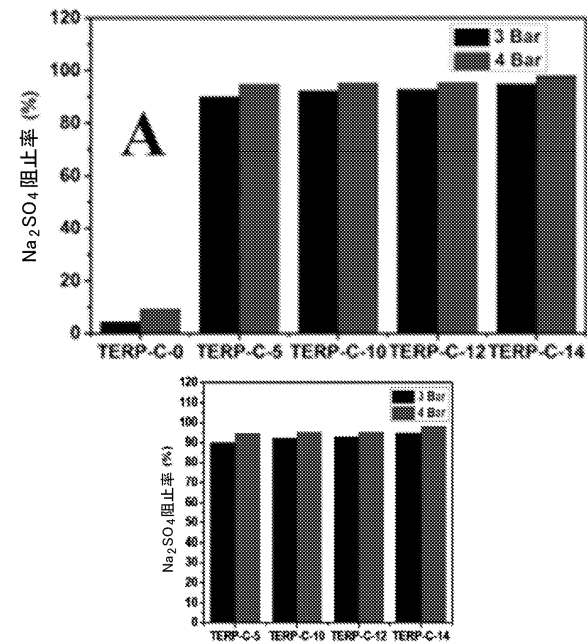
20

30

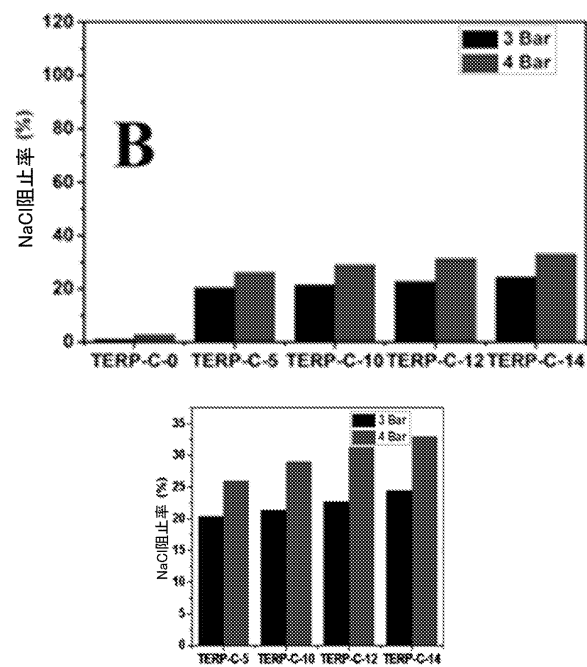
40

50

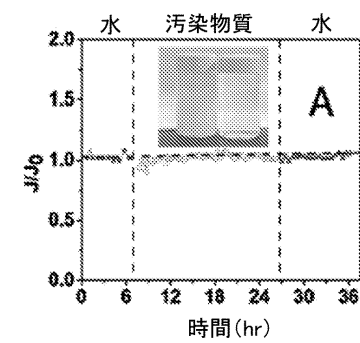
【図 9 A】



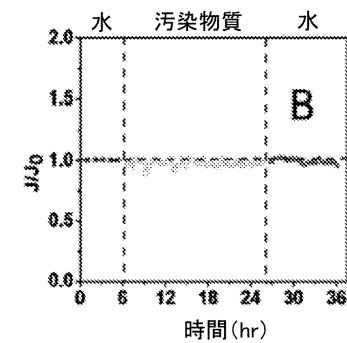
【図 9 B】



【図 10 A】



【図 10 B】



10

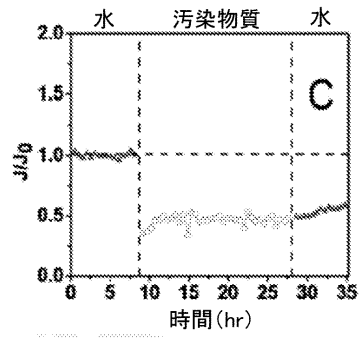
20

30

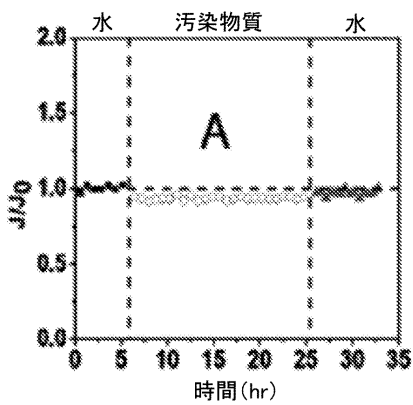
40

50

【図 1 0 C】

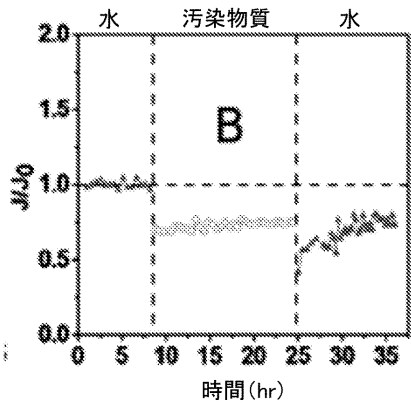


【図 1 1 A】

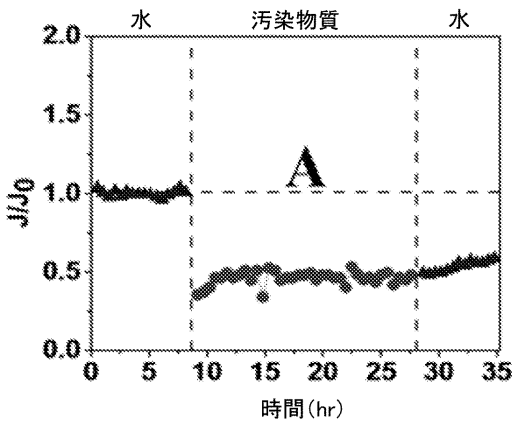


10

【図 1 1 B】



【図 1 2 A】



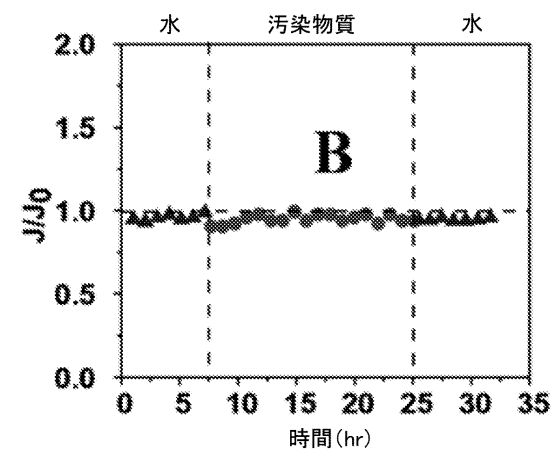
20

30

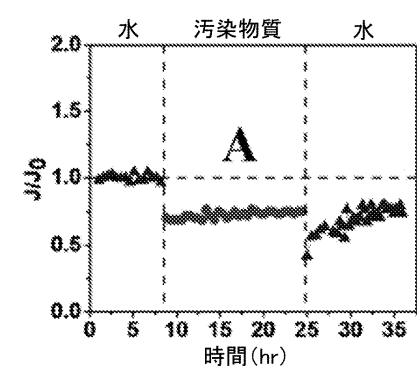
40

50

【図 1 2 B】

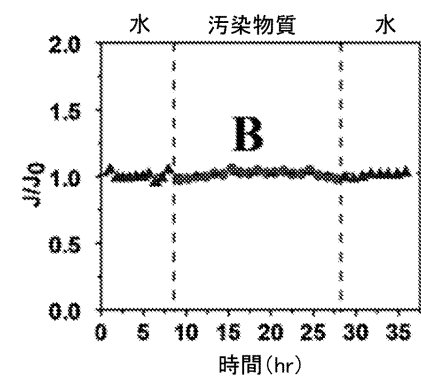


【図 1 3 A】



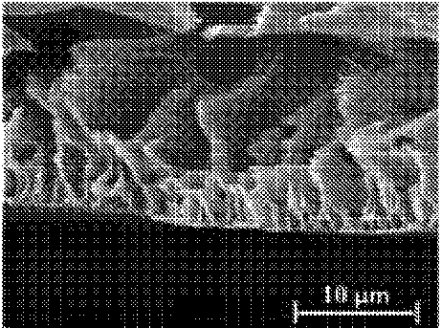
10

【図 1 3 B】



【図 1 4 A】

Fig. 14A



20

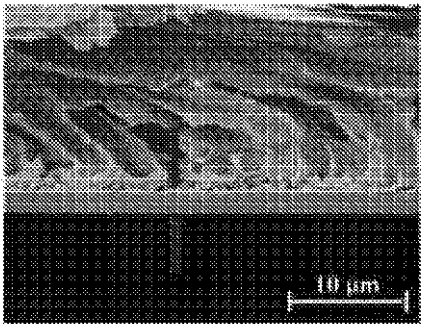
30

40

50

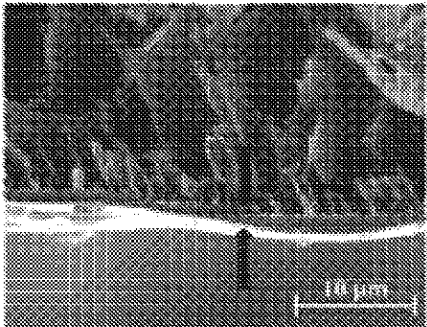
【図 1 4 B】

Fig. 14B

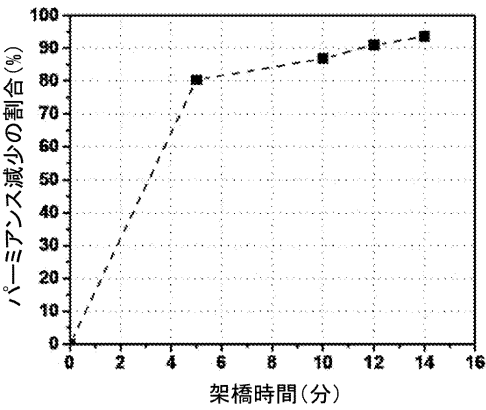


【図 1 4 C】

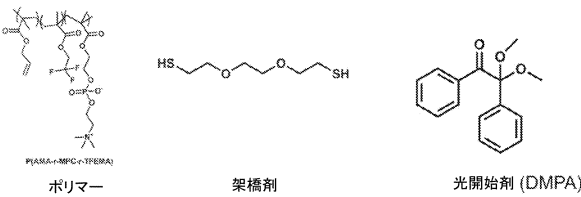
Fig. 14C



【図 1 5】



【図 1 6】



10

20

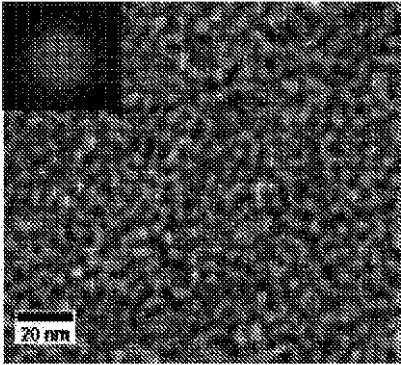
30

40

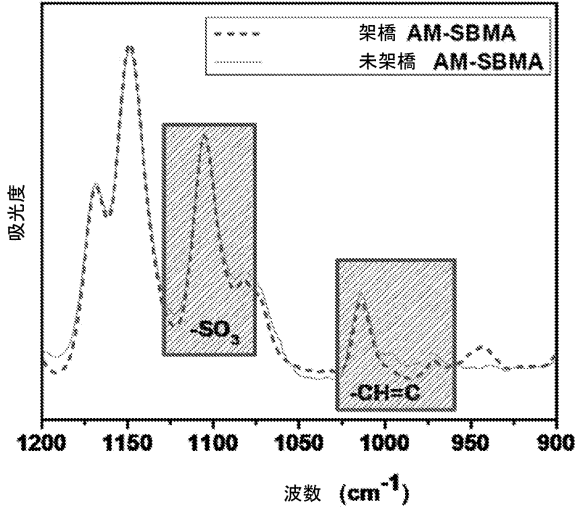
50

【図 1 7】

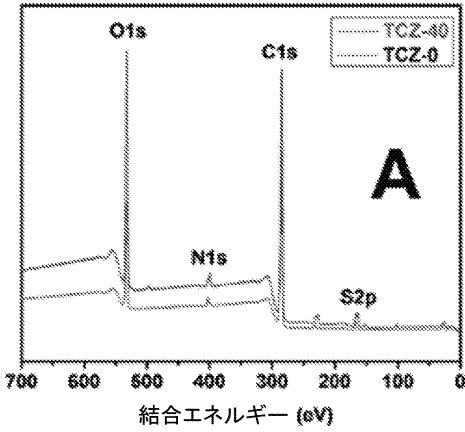
Fig. 17



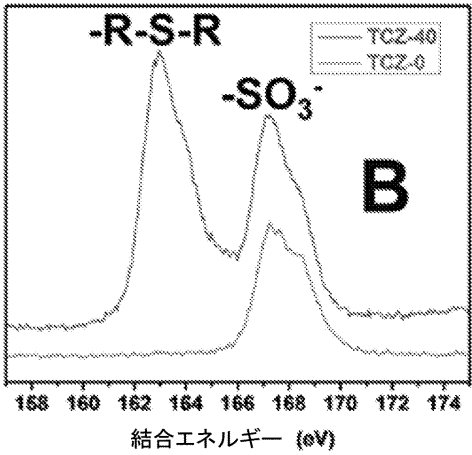
【図 1 8】



【図 1 9 A】



【図 1 9 B】



10

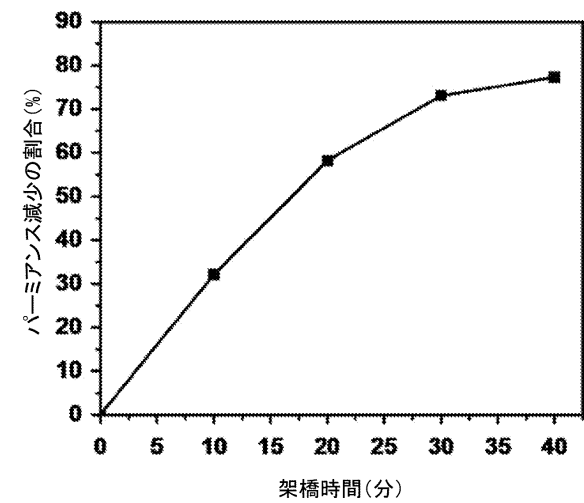
20

30

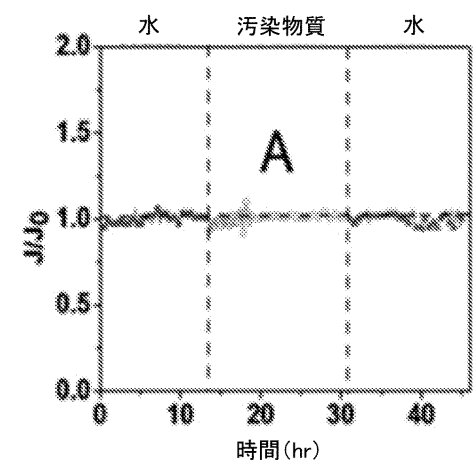
40

50

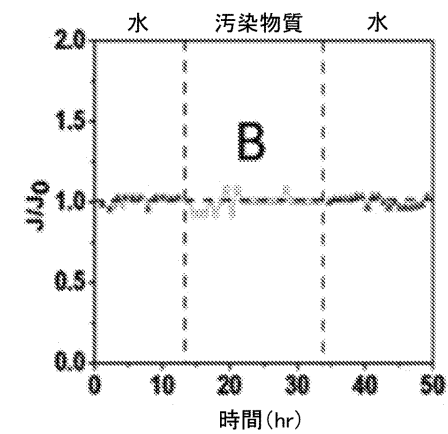
【図 2 0】



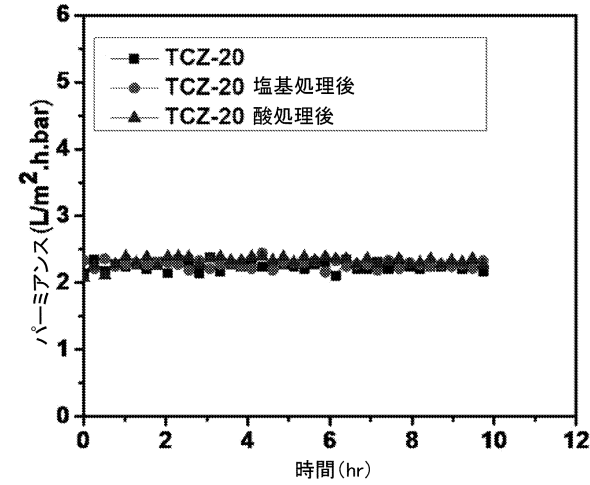
【図 2 1 A】



【図 2 1 B】



【図 2 2】



10

20

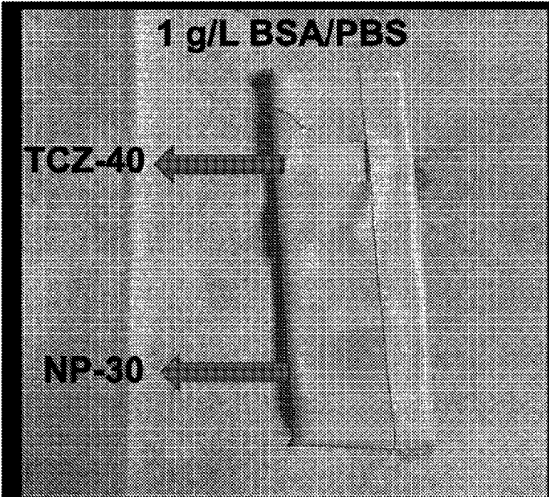
30

40

50

【 図 2 3 】

Fig. 23



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/25981

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - B01D 67/00; B01D 69/02; B01D 69/12; B01D 71/68 (2022.01)

CPC - B01D 67/0011; B01D 67/0013; B01D 67/0016; B01D 67/003

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)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History documentElectronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ---	US 2017/0266350 A1 (University of Washington) 21 September 2017 (21.09.2017) Entire document, especially para [0010]; [0013]; [0020]-[0021]; [0063]; [0066]; [0082]; [0086]; [0102]; [0148]; [0158]	1-4 17-22
Y	US 9,352,286 B2 (GlobalFoundries Inc.) 31 May 2016 (31.05.2016) Entire document, especially Abstract, col 2 ln 5-8; col 5 ln 40-43; col 15 ln 4-8; col 25 ln 4-31; col 33 ln 21-22; col 37 ln 69-61	17-22
A	US 2010/0143288 A1 (Matyjaszewski et al.) 10 June 2010 (10.06.2010) Entire document	1-4, 17-22
A	US 8,124,693 B2 (Kennedy et al.) 28 February 2012 (28.02.2012) Entire document	1-4, 17-22
A	US 8,545,983 B2 (Jiang et al.) 1 October 2013 (01.10.2013) Entire document	1-4, 17-22
A	US 9,340,636 B2 (The Regent of the University of Colorado, A Body Corporate) 17 May 2016 (17.05.2016) Entire document	1-4, 17-22

☐ 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

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 June 2022

Date of mailing of the international search report

SEP 02 2022

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Kari Rodriguez

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/25981

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 5-16, 23-39, 44-59
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- See Extra Sheet -

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-4, 17-22

30

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/25981

Continuation of:

Box III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I: Claims 1-4 and 17-22 directed to a crosslinked copolymer network, comprising: a copolymer, comprising a plurality of zwitterionic repeat units, and a plurality of a first type of hydrophobic repeat units; a plurality of crosslinking units; and a plurality of crosslinks; wherein each crosslinking unit comprises a first terminal thiol moiety and a second terminal thiol moiety; each hydrophobic repeat unit comprises an alkene; and each crosslink is formed from (i) the first terminal thiol moiety of a crosslinking unit and the alkene of a first hydrophobic repeat unit, and (ii) the second terminal thiol moiety of the crosslinking unit and the alkene of a second hydrophobic repeat unit; and a thin film composite membrane, comprising a porous substrate, and a selective layer comprising a crosslinked copolymer network, wherein an average effective pore size of the porous substrate is larger than an average effective pore size of the selective layer; and the selective layer is disposed on a surface of the porous substrate.

Group II: Claims 40-43 directed to a method of making a crosslinked copolymer network, the method comprising: providing a copolymer comprising a plurality of zwitterionic repeat units, and a plurality of a first type of hydrophobic repeat units; wherein each hydrophobic repeat unit comprises an alkene, and providing a plurality of crosslinking units; wherein each crosslinking unit comprises a first terminal thiol moiety and a second terminal thiol moiety; providing a photo initiator, and admixing the copolymer, the plurality of crosslinking units, and the photo initiator, thereby forming a mixture; and irradiating the mixture with UV light, thereby forming a crosslinked copolymer.

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I requires a thin film composite membrane, comprising a porous substrate, and a selective layer comprising a crosslinked copolymer network, not specifically required by Group II.

Group II requires a method of making a crosslinked copolymer network, the method comprising: irradiating a mixture with UV light, thereby forming a crosslinked copolymer, not specifically required by Group I.

Common Technical Features:

Groups I and II share the technical feature of a crosslinked copolymer network, comprising: a copolymer, comprising a plurality of zwitterionic repeat units, and a plurality of a first type of hydrophobic repeat units; a plurality of crosslinking units; and a plurality of crosslinks; wherein each crosslinking unit comprises a first terminal thiol moiety and a second terminal thiol moiety; each hydrophobic repeat unit comprises an alkene; and each crosslink is formed from (i) the first terminal thiol moiety of a crosslinking unit and the alkene of a first hydrophobic repeat unit, and (ii) the second terminal thiol moiety of the crosslinking unit and the alkene of a second hydrophobic repeat unit.

However, these shared technical features do not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is obvious over US 2017/0266350 A1 to University of Washington (hereinafter "University"). University discloses a crosslinked copolymer network (Abstract - "...Functionalized zwitterionic and mixed charge polymers and copolymers, methods for making the polymers and copolymers, hydrogels prepared from the functionalized zwitterionic and mixed charge polymers and copolymers..."; para [0020] - "...In certain of the hydrogel embodiments that include crosslinks formed by a crosslinking agent, it will be appreciated that the nature of crosslinking can be varied..."), comprising: a copolymer (para [0010] - "...In one aspect, the invention provides functionalized zwitterionic polymers and copolymers..."; para [0013] - "...It will be appreciated that the zwitterionic polymers and mixed charge copolymers may further include other constitutional units (e.g., the zwitterionic polymers can be copolymers)..."), comprising a plurality of zwitterionic repeat units (para [0063] - "...In a third embodiment, the invention provides a method for forming a hydrogel, comprising reacting a first polymer, a second polymer, and a crosslinking agent to provide a hydrogel... wherein the polymeric branches comprise first constitutional units selected from the group consisting of zwitterionic constitutional units..."; para [0066] - "...In certain of these embodiments, the first constitutional units are zwitterionic constitutional units..."; para [0068] - "...The star polymer was prepared by ATRP from the tetrafunctional core having the radical initiator groups and carboxybetaine methacrylate-therapeutic agent monomers..."; see instant claim 3), and a plurality of a first type of hydrophobic repeat units (para [0013] - "...Suitable other constitutional units include constitutional units that include functional groups for imparting reactivity to the copolymers, or other groups to impart desired properties to the copolymer (e.g., hydrophobic group)..."; para [0148] - "...Representative polymer backbones include... vinyl monomers (e.g., acrylate, methacrylate, acrylamide, methacrylamide, styrene)..."; para [0158] - "...Representative hydrophobic counter ions include carboxylates..."; see instant claim 4); a plurality of crosslinking units and a plurality of crosslinks (para [0020] - "...In certain of the hydrogel embodiments that include crosslinks formed by a crosslinking agent, it will be appreciated that the nature of crosslinking can be varied..."; wherein each crosslinking unit comprises a first terminal thiol moiety and a second terminal thiol moiety (para [0021] - "...In certain of the hydrogel embodiments that include crosslinks formed by a crosslinking agent, the first functional group is a thiol, the second functional group is a thiol..."), but does not further specifically disclose wherein each hydrophobic repeat unit comprises an alkene; each crosslink is formed from (i) the first terminal thiol moiety of a crosslinking unit and the alkene of a first hydrophobic repeat unit, or (ii) the second terminal thiol moiety of the crosslinking unit and the alkene of a second hydrophobic repeat unit...

-- See Extra Sheet --

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 22/25981

Continuation of:

Box III: Observations where unity of invention is lacking

...However, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to create the crosslinked copolymer network wherein each hydrophobic repeat unit comprises an alkene, as University discloses that "click" chemistry may be utilized to selectively react with certain functional groups, including alkenes and thiols (see University, para [0021] - "...In other of the hydrogel embodiments that include crosslinks formed by a crosslinking agent, the first and third functional groups and the second and third functional groups are click chemistry reactive pairs. In certain of these embodiments, the first and third functional groups are selected from... an azide and an alkene, a thiol and a maleimide..."; para [0102] - "...By virtue of their functionalized terminal ends, the polymers of the invention can be converted to further functionalized polymers useful for making hydrogels of the invention, by complimentary coupling chemistries (e.g., click chemistries, thiol exchange reactions, reductive reactions, and other chemistries known in the art)..."); and each crosslink is formed from (i) the first terminal thiol moiety of a crosslinking unit and the alkene of a first hydrophobic repeat unit, and (ii) the second terminal thiol moiety of the crosslinking unit and the alkene of a second hydrophobic repeat unit, as hydrophobic compounds are known to exhibit therapeutic and/or antimicrobial activity (see University, para [0158] - "...Other suitable counter ions include hydrophobic counter ions and counter ions having therapeutic activity (e.g., an antimicrobial agent)...").

As the shared technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered common technical features that would otherwise unify the groups. Therefore, Groups I-II lack unity under PCT Rule 13.

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
B 0 1 D 71/80 (2006.01)	B 0 1 D 71/80	
B 0 1 D 71/74 (2006.01)	B 0 1 D 71/74	
C 0 8 F 220/34 (2006.01)	C 0 8 F 220/34	
A 2 3 L 5/20 (2016.01)	A 2 3 L 5/20	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,J
P,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,N
A,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,
TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 5 5 メドフォード メイン ストリート 5 6 2

F ターム (参考)	4B035 LC05 LP22
	4D006 GA06 MA21 MA31 MB06 MB11 MB19 MB20 MC24 MC28 MC37
	MC38 MC39 MC69 MC81 NA04 NA42 PA01 PB24 PB27 PB52 PB55
	PB70 PC11 PC41 PC80
	4J030 BA03 BA04 BA42 BB06 BB07 BC43 BG23
	4J100 AL08P AL08R AL75Q BA32P BA51H BA56P BA64P BB18R CA04 CA05
	CA31 FA08 GC07 HA37 HA53 HC70 HE22 JA15