



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0131298
 (43) 공개일자 2015년11월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B01J 20/291 (2006.01) *B01D 15/42* (2006.01)
C07K 1/16 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
B01J 20/291 (2013.01)
B01D 15/42 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7029525
- (22) 출원일자(국제) 2014년03월07일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년10월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2014/001022
- (87) 국제공개번호 WO 2014/140860
 국제공개일자 2014년09월18일
- (30) 우선권주장
 61/781,321 2013년03월14일 미국(US)
- (71) 출원인
나트릭스 세퍼레이션즈, 인코포레이티드
 캐나다 온타리오 엘7엘 6에이8 벌링تون 유니트 6
 5295 존 루카스 드라이브
- (72) 발명자
라게브, 암로
 캐나다 온타리오 엘5에이 4에이5 미시사우가 미시
 사우가 밸리 불리바드 #1020-1423
- (74) 대리인
박장원

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 부식 조건 하에 안정한 크로마토그래피 막

(57) 요 약

크로마토그래피에 사용되기 위한 복합재 및 사용 방법이 개시된다. 본 발명의 복합재는 결합능, 유량 또는 회수 백분율과 같은 그들의 성능 특성을 부식 조건 (예컨대, 1 M NaOH에서 24 시간) 하에서 유지한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 복합재 또는 막은 지지체 부재를 통해 뚫려있는 다수의 포어를 포함하는 지지체 부재; 및 가교된 겔을 포함한다. 중요한 것은 상기 가교제와 모노머가 백본 에스테르 결합을 함유하지 않는다는 것이다. 본 발명의 복합재들은 생물학적 분자 또는 생물학적 이온을 분리 또는 정제하는데 이용될 수 있다.

(52) CPC특허분류
C07K 1/16 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

지지체 부재를 통해 뚫려있는 다수의 포어를 포함하는 지지체 부재; 및
모노머와 가교제로부터 유래된 폴리머를 포함하는 가교된 겔로서; 상기 모노머는 에스테르 작용기를 포함하지 않고; 상기 가교제는 에스테르 작용기를 포함하지 않는 것인 가교된 겔;
을 포함하는 복합재에 관한 것으로서,
상기 가교된 겔은 지지체 부재의 포어 내에 위치하는 것인 복합재.

청구항 2

제1항에 있어서, 가교된 겔은 마크로다공성인 것인 복합재.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 모노머는 아크릴산, 아크릴아미드, N-아크릴옥시숙신이미드, N,N-디에틸아크릴아미드, N,N-디메틸아크릴아미드, N-[3-(N,N-디메틸아미노)프로필]메타크릴아미드, N,N-디메틸아크릴아미드, 메타크릴아미드, N-이소프로필아크릴아미드, 스티렌, 4-비닐파리딘, 비닐설휠산, N-비닐-2-피롤리디논(VP), 아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설휠산, N-(히드록시메틸)아크릴아미드, N-(이소부톡시메틸)아크릴아미드, N-(히드록시에틸)아크릴아미드, N-(3-메톡시프로필)아크릴아미드, 2-아크릴아미도글리콜산, N-비닐포름아미드, N-[트리스(히드록시메틸)메틸]아크릴아미드, 3-아크릴로일아미노-1-프로판올, 스티렌설휠산, (3-아크릴아미도프로필)트리메틸암모늄 할라이드, 디알릴디메틸암모늄 할라이드, 4-비닐-N-메틸파리디늄 할라이드, 비닐벤질-N-트리메틸암모늄 할라이드, o메타크릴옥시에틸트리메틸암모늄 할라이드, N-아크릴아미도 폴리에틸렌이민, N-메타크릴아미도 폴리에틸렌이민, N-아크릴아미도 4-암 아민-말단형 폴리(에틸렌 옥사이드), N-메타크릴아미도 4-암 아민-말단형 폴리(에틸렌 옥사이드), N-아크릴아미도 트리메틸올프로판 트리스[폴리(프로필렌 글리콜) 아민-말단형] 에테르, N-아크릴아미도 아민-말단 폴리(N-이소프로필아크릴아미드), N-메타크릴아미도 아민-말단 폴리(N-이소프로필아크릴아미드), N-아크릴아미도 폴리-L-아르기닌 염산염, N-메타크릴아미도 폴리-L-아르기닌 염산염, N-아크릴아미도 폴리(에틸렌 글리콜) 비스(아민), N-메타크릴아미도 폴리(에틸렌 글리콜) 비스(아민), N-아크릴아미도 폴리(알릴아민 염산염), N-메타크릴아미도 폴리(알릴아민 염산염), N-아크릴아미도 폴리(디메틸아민-코-에피클로로히드린-코-에틸렌디아민), N-메타크릴아미도 폴리(디메틸아민-코-에피클로로히드린-코-에틸렌디아민), 또는 디아세톤 아크릴아미드인 것인 복합재.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 모노머는 아민-함유 화합물 및 아크릴로일 클로라이드, 3-에톡시아크릴로일 클로라이드, 4-메톡시신나모일 클로라이드, 또는 3-아크릴로일-1,3-옥사졸리딘-2-온. 특정 구체예에서, the 아민-함유 화합물 is 폴리에틸렌이민, 4-암 아민-말단형 폴리(에틸렌 옥사이드), 트리메틸올프로판 트리스[폴리(프로필렌 글리콜)], 아민 말단형] 에테르, 아민-말단 폴리(N-이소프로필아크릴아미드), 폴리-L-아르기닌 염산염, 폴리(에틸렌 글리콜) 비스(아민), 폴리(에틸렌 글리콜) 비스(아민), N-아크릴아미도 폴리(알릴아민 염산염), 또는 폴리(디메틸아민-코-에피클로로히드린-코-에틸렌디아민)으로부터 유도된 것인 복합재.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 모노머는 N,N-디에틸아크릴아미드, N,N-디메틸아크릴아미드, N-이소프로필아크릴아미드, 아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설휠산, N-(히드록시메틸)아크릴아미드, N-(이소부톡시메틸)아크릴아미드, N-(히드록시에틸)아크릴아미드, N-(3-메톡시프로필)아크릴아미드, 2-아크릴아미도글리콜산, N-비닐포름아미드, N-[트리스(히드록시메틸)메틸]아크릴아미드, 3-아크릴로일아미노-1-프로판올, 또는 디아세톤 아크릴아미드인 것인 복합재.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 가교된 겔은 1종 이상의 모노머와 가교제로부터 유도된 폴리머를 포함하되; 상기 모노머 중 어느 것도 에스테르 관능성을 포함하지 않는 것인 복합재.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 교차결합제는 비스아크릴아미도아세트산, 2,2-비스[4-(2-아크릴옥시에톡시)페닐]프로판, 2,2-비스(4-메타크릴옥시페닐)프로판, 1,4-부탄디올 디비닐 에테르, 1,4-디아크릴로일 피페라진, 디알릴프탈레이트, N,N'-도데카메틸렌비스아크릴아미드, 디비닐벤젠, 글리세롤 트리스(아크릴옥시프로필) 에테르, N,N'-헥사메틸렌비스아크릴아미드, 트리에틸렌 글리콜 디비닐 에테르, 디알릴 디글리콜 카보네이트, 폴리(에틸렌 글리콜) 디비닐 에테르, N,N'-디메타크릴로일피페라진, 디비닐 글리콜, N,N'-메틸렌비스아크릴아미드, N,N'-에틸렌비스(아크릴아미드), N,N'-(1,2-디히드록시에틸렌)비스-아크릴아미드, N,N'-헥사메틸렌비스(메타크릴아미드), N,N'-옥타메틸렌비스아크릴아미드, N,N'-디메타크릴로일피페라진, 1,3,5-트리아크릴로일헥사히드로-1,3,5-트리아진, 및 디비닐벤젠으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 복합재.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 교차결합제는 N,N'-메틸렌비스아크릴아미드, N,N'-헥사메틸렌비스(메타크릴아미드), 1,3,5-트리아크릴로일헥사히드로-1,3,5-트리아진, 또는 디비닐벤젠인 것인 복합재.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 복합재는 막인 것인 복합재.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서, 지지체 부재는 공극 부피(void volume)를 가지고; 상기 지지체 부재의 공극 부피는 실질적으로 가교된 마크로다공성 겔로 충전되어 있는 것인 복합재.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 하나의 항에 있어서, 지지체 부재의 두께는 약 10 μm 내지 약 1000 μm 인 것인 복합재.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 있어서, 지지체 부재는 폴리올레핀인 것인 복합재.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 있어서, 지지체 부재는 폴리설휘, 폴리에테르설휘, 폴리페닐렌옥사이드, 폴리카보네이트, 폴리에스테르, 셀룰로스 및 셀룰로스 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리머 재료를 포함하는 것인 복합재.

청구항 14

어떤 물질을 포함하는 제1 유체를 제1 유속으로 제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 기재된 복합재와 접촉 시킴으로써, 상기 물질의 일부를 상기 복합재 상에 흡착 또는 흡수시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 제1 유체는 분획화된 항체, 응집된 항체, 숙주 세포 단백질, 폴리뉴클레오타이드, 내독소 또는 바이러스를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 제1 유체의 유체 흐름 경로는 실질적으로 복합재의 마크로포어를 통과하는 것인 방법.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 하나의 항에 있어서,

제2 유체를 상기 복합재 상에 흡착 또는 흡수된 물질과 제2 유속으로 접촉시킴으로써, 복합재로부터 상기 물질의 제1 부분을 방출시키는 단계

를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 제2 유체의 유체 흐름 경로는 실질적으로 복합재의 마크로포어를 통과하는 것인 방법.

청구항 19

제14항 내지 제18항 중 어느 하나의 항에 있어서, 물질은 생물학적 물질 또는 생물학적 이온인 것인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 생물학적 분자 또는 생물학적 이온은 인간 및 동물 기원의 알부민, 리소자임, 바이러스, 세포, γ-글로불린, 인간 및 동물 기원의 면역글로불린, 재조합 및 천연 기원의 단백질, 합성 및 천연 기원의 폴리펩타이드, 인터류킨-2 및 그의 수용체, 효소, 모노클로날 항체, 트립신 및 그의 저해제, 시토크롬 C, 미오글로불린, α-키모트립시노겐, 재조합 인간 인터류킨, 재조합 융합 단백질, 핵산 유도된 생성물, 합성 및 천연 기원의 DNA 및 합성 및 천연 기원의 RNA로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 생물학적 분자 또는 생물학적 이온은 리소자임, hIgG, 미오글로불린, 인간 혈청 알부민, 대두 트립신 저해제, 트랜스퍼링, 에놀라제, 오브알부민, 리보뉴클리아제, 달걀 트립신 저해제, 시토크롬 c, 어넥신 V, 또는 α-키모트립시노겐인 것인 방법.

청구항 22

제14항 내지 제21항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제1 유체는 완충액인 것인 방법.

청구항 23

제14항 내지 제22항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제1 유체 중의 물질의 농도는 약 0.2 mg/mL 내지 약 10 mg/mL인 것인 방법.

청구항 24

제14항 내지 제23항 중 어느 하나의 항에 있어서,

복합재를 세척하는 단계; 및

전술한 단계들을 반복하는 단계

를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 복합재는 염기성 용액으로 세척되는 것인 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, 복합재는 제4 유체로 세척되고; 제4 유체는 수산화나트륨을 포함하는 것인 방법.

청구항 27

어떤 물질과 원치 않는 재료를 포함하는 제1 유체를 제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 기재된 복합재와 제1 유속으로 접촉시킴으로써, 상기 복합재 상에 상기 원치 않는 재료의 일부를 흡착 또는 흡수시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 원치 않는 재료는 분획화된 항체, 응집된 항체, 숙주 세포 단백질, 폴리뉴클레오타이드, 내독소 또는 바이러스를 포함하는 것인 방법.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 제1 유체의 유체 흐름 경로는 실질적으로 복합재의 마크로포어를 통과하는 것인 방법.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 하나의 항에 있어서, 물질은 생물학적 분자 또는 생물학적 이온인 것인 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 생물학적 분자 또는 생물학적 이온은 알부민, 리소자임, 바이러스, 세포, 인간 및 동물 기원의 γ-글로불린, 인간 및 동물 기원의 면역글로불린, 재조합 및 천연 기원의 단백질, 합성 및 천연 기원의 폴리펩타이드, 인터류킨-2 및 그의 수용체, 효소, 모노클로날 항체, 트립신 및 그의 저해제, 시토크롬 C, 미오글로빈, 미오글로불린, α-키모트립시노겐, 재조합 인간 인터류킨, 재조합 융합 단백질, 핵산 유도된 생성물, 합성 및 천연 기원의 DNA, 및 합성 및 천연 기원의 RNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 생물학적 분자 또는 생물학적 이온은 리소자임, hIgG, 미오글로빈, 인간 혈청 알부민, 대두 트립신 저해제, 트랜스퍼링, 에놀라제, 오브알부민, 리보뉴클리아제, 달걀 트립신 저해제, 시토크롬 c, 어넥신 V, 또는 α-키모트립시노겐인 것인 방법.

발명의 설명**기술 분야****관련 출원**

[0001] 이 출원은 2013년 3월 14일 출원된 미국 가특허출원 제 61/781,321호에 기초한 우선권 주장 출원으로서; 상기 출원의 내용 전체가 본 발명에 참조 통합되었다.

배경기술

[0003] 많은 제약업체와 제약 가공업체에 있어서 부식성 세척 용액의 사용은 세척/위생 기준요건을 만족하기 때문에, 분리 또는 크로마토그래피 매질의 중요한 한 가지 특징은 수산화나트륨 또는 기타 알칼리금속 수산화물이나 알칼리토금속 수산화물을 함유하는 것과 같은 부식성 용액(caustic solution)과의 공용성이다. 이에 더해, 분리 또는 크로마토그래피 매질이 염기성 pH를 포함하는 광범위한 작업 조건 하에서 사용가능할 것이 중요한 요소가 된다. 이러한 조건에서 유용한 매질은 상이한 면역학적 바이오 분자들의 pI와 같은 고유의 특성이 다채로운 일련의 표적 분자들을 분리하는데 이용될 수 있다.

[0004] 불행하게도, 현재 이용가능한 많은 크로마토그래피 막들은 염기성 용액에 노출될 경우 품질 저하 또는 비가역적인 변형을 일으키기 쉽다. 뿐만 아니라, 염기에 대한 노출 정도 (예컨대 시간 및 농도)에 심해질 수록 이들의 크로마토그래피 성능도 크게 저하된다. 특히, 에스테르 결합을 갖는 폴리머로 만들어진 막들은 알칼리성 가수분해에 취약하다. 아크릴레이트 모노머는 염기성 조건 하에서 가수분해를 일으키는 것으로 알려져 있으므로, 아크릴레이트 모노머로 만들어진 폴리머들 역시도 염기성 용액에 의해 가수분해될 것으로 예측하는 것이 합리적이다. 이러한 가수분해는 막의 통합 구조와 화학적 성질 양자 모두를 변형시킨다. 심하게 가수분해된 막은 정제능 감소 뿐만 아니라 결합능과 투과능의 변형도 나타내게 된다.

[0005] 염기성 조건에 대해 개선된 안정성을 나타내는 분리 또는 크로마토그래피 매질 및 방법이 요구되고 있다. 이를 매질은 높은 선택성과 높은 유속을 나타내야 할 뿐만 아니라, 낮은 배압을 나타내야 하고, 저렴해야 하며, 긴 컬럼-수명, 짧은 프로세스-시간 및 전반적인 작업 유연성을 나타내야만 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

발명의 개요

[0006] 특정 구체예에서, 본 발명은,

[0008] 지지체 부재를 통해 뚫려있는 다수의 포어를 포함하는 지지체 부재; 및

[0009] 모노머와 가교제로부터 유래된 폴리머를 포함하는 가교된 겔로서; 상기 모노머는 에스테르 작용기를 포함하지 않고; 상기 가교제는 에스테르 작용기를 포함하지 않는 것인 가교된 겔;

[0010] 을 포함하는 복합재에 관한 것으로서,

[0011] 상기 가교된 겔은 지지체 부재의 포어 내에 위치하는 것인 복합재에 관한 것이다.

[0012] 특정 구체예에서, 본 발명은 모노머가 아크릴산, 아크릴아미드, N-아크릴옥시숙신이미드, N,N-디에틸아크릴아미드, N,N-디메틸아크릴아미드, N-[3-(N,N-디메틸아미노)프로필]메타크릴아미드, N,N-디메틸아크릴아미드, 메타크릴아미드, N-이소프로필아크릴아미드, 스티렌, 4-비닐피리дин, 비닐설휠산, N-비닐-2-피롤리디논 (VP), 아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설휠산, N-(히드록시메틸)아크릴아미드, N-(이소부톡시메틸)아크릴아미드, N-(히드록시에틸)아크릴아미드, N-(3-메톡시프로필)아크릴아미드, 2-아크릴아미도글리콜산, N-비닐포름아미드, N-[트리스(히드록시메틸)메틸]아크릴아미드, 3-아크릴로일아미노-1-프로판올, 스티렌설휠산, (3-아크릴아미도프로필)트리메틸암모늄 할라이드, 디알릴디메틸암모늄 할라이드, 4-비닐-N-메틸피리디늄 할라이드, 비닐벤질-N-트리메틸암모늄 할라이드, o메타크릴옥시에틸트리메틸암모늄 할라이드, N-아크릴아미도 폴리에틸렌이민, N-메타크릴아미도 폴리에틸렌이민, N-아크릴아미도 4-암 아민-말단형 폴리(에틸렌 옥사이드), N-메타크릴아미도 4-암 아민-말단형 폴리(에틸렌 옥사이드), N-아크릴아미도 트리메틸올프로판 트리스[폴리(프로필렌 글리콜) 아민-말단형] 에테르, N-아크릴아미도 아민-말단 폴리(N-이소프로필아크릴아미드), N-메타크릴아미도 아민-말단 폴리(N-이소프로필아크릴아미드), N-아크릴아미도 폴리-L-아르기닌 염산염, N-메타크릴아미도 폴리-L-아르기닌 염산염, N-아크릴아미도 폴리(에틸렌 글리콜) 비스(아민), N-메타크릴아미도 폴리(에틸렌 글리콜) 비스(아민), N-아크릴아미도 폴리(알릴아민 염산염), N-메타크릴아미도 폴리(알릴아민 염산염), N-아크릴아미도 폴리(디메틸아민-코-에피클로로히드린-코-에틸렌디아민), N-메타크릴아미도 폴리(디메틸아민-코-에피클로로히드린-코-에틸렌디아민), 또는 디아세톤 아크릴아미드인 것인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0013] 특정 구체예에서, 본 발명은 어떤 물질을 포함하는 제1 유체(fluid)를 제1 유속으로 전술한 복합재 중 어느 하나와 접촉시킴으로써, 상기 물질의 일부를 상기 복합재 상에 흡착 또는 흡수시키는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0014] 특정 구체예에서, 본 발명은 어떤 물질 및 원치 않는 재료를 포함하는 제1 유체를 제1 유속으로 전술한 복합재 중 어느 하나와 접촉시킴으로써, 상기 원치 않는 재료의 일부를 상기 복합재 상에 흡착 또는 흡수시키는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

발명의 상세한 설명

개관

[0015] 특히 멀티사이클 모드로 구동시 청정하고도 안전한, 바이오-분리 공정에 대한 수요가 증가일로에 있다. 바이오 약물 생산 공정에서 가장 대중적인 위생화 단계들 중 한 가지는 사이클 사이에 매질을 위생처리 하기 위해 부식성 용액(예컨대 수성 수산화나트륨 또는 기타 알칼리 금속 수산화물, 또는 알칼리토 수산화물)을 사용하는 것이다. 이에 더해, 부식성 용액은 다음 분리 사이클 개시에 앞서 매질로부터 흡착된 분자를 확실하게 완전히 제거하도록 하는 스트리핑 단계에서 사용될 수도 있다. 따라서, 분리 매질의 부식 안정성은 필수적이다. 개선된 재료는 가혹한 부식 조건을 견뎌낼 수 있는 한편, 다양한 분리 조건 하에서 필요한 유연성을 유지할 수 있을 것이다.

[0018] 가교제로서 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트 (TRIM-A) 및 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설휠산 (AMPS) 모

노머로 만들어진 통상적인 S 막 (강 양이온 교환막)을 1 M 수산화나트륨 용액에 24 시간 침지시키자 막 투과능이 완전히 사라졌다 (즉, 막을 통한 물의 유량이 제로로 급강하하였다). 에스테르 작용기를 갖는 C 막 (약 양이온 교환)을 동일한 염기성 조건 하에 처하게 하자, 투과능(유량) 테스트에서 나타난 바와 같이, 투과능에 있어서 이와 비슷한 열화(劣化)가 관찰되었다. 실시예 2 참조.

[0019] 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 모노머 및 가교제들 대신 아크릴아미드 및 메타크릴아미드 모노머 및 가교제들을 포함한 상이한 포뮬라들에 따라 새로운 설폰(S) 관능화된 매질 막들을 만들었다.

[0020] 특정 구체예에서, 본 발명은 가교된 마크로다공성 겔을 포함하는 복합재에 관한 것으로, 여기서 상기 가교된 마크로다공성 겔은 S 관능화 모노머로서 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설폰산 (AMPS)을, 그리고 가교제로서 N,N'-메틸렌비스(아크릴아미드) (Bis)를 이용하여 제조하였다. 특정 구체예에서, 투과능 또는 결합능은 복합재를 만들기 위한 상이한 용매 시스템을 이용하여 튜닝할 수 있다. 특정 구체예에서, 복합재 또는 막의 투과능은 부식성 용액에 장기간 노출(예컨대, 1 M NaOH에 24 시간 노출) 후에도 변함없이 유지된다.

[0021] 특정 구체예에서, 본 발명은 가교된 마크로다공성 겔을 포함하는 복합재에 관한 것으로서, 여기서 상기 가교된 마크로다공성 겔은 S 관능화 모노머로서 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설폰산 (AMPS) 및 가교제로서 N,N'-메틸렌비스(아크릴아미드) (Bis), 및 2종의 부가적인 코-모노머, 즉, N-(히드록시메틸)아크릴아미드 (NHMAA) 및 N-(이소부톡시메틸)아크릴아미드 (NIBoMAA)를 이용하여 만들어진 것이다. 이 막들을 다시 시험하자 이들은 동일한 염기성 조건 하에 노출된 후에도 그의 투과능을 유지한 것으로 나타났다.

[0022] 특정 구체예에서, 본 발명은 가교된 마크로다공성 겔을 포함하는 복합재에 관한 것으로서, 여기서 상기 가교된 마크로다공성 겔은 S 관능화 모노머로서 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설폰산 (AMPS) 및 가교제로서 1,3,5-트리아크릴로일헥사하이드로-1,3,5-트리아진 (TACHTA)을 이용하여 만들어진 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 가교된 마크로다공성 겔을 포함하는 복합재에 관한 것으로서, 여기서 상기 가교된 마크로다공성 겔은 S 관능화 모노머로서 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설폰산 (AMPS) 및 가교제로서 N,N'-헥사메틸렌비스(메타크릴아미드)를 이용하여 만들어진 것이다. 이 막들의 성능을 시험하자 이 막들은 염기에 노출(1 M NaOH에서 24 시간)된 후에도 그의 성능을 유지한 것으로 나타났다.

[0023] 특정 구체예에서, 본 발명의 복합재들은 계속되는 작업 조건 하에서도 부식 안정성을 갖는 것으로 입증되었다. 막들을 매 사이클 개시시 부식 노출(0.5 M NaOH를 이용함)을 포함한 멀티사이클로 구동하였다 (40 사이클의 결합/용리). 그 결과 막들은 부식 열화에 대해 명백한 내성을 가지면서 성능을 유지한 것으로 나타났다.

[0024] 특정 구체예에서, 환경주사전자현미경(environmental scanning electron microscopy: ESEM)을 이용하여 시험하자, 상기 복합재들은 기질 섬유 내에 통합된 잘-연결된 겔 네트워크를 나타내었다.

[0025] 특정 구체예에서, 본 발명의 복합재들은 "결합-용리(bind-elute)" 및 "플로우-쓰루(flow-through)" 모드에서 효과적으로 사용될 수 있다.

[0026] 본 발명에서 "결합-용리 모드"라 함은 표적 단백질과 원치 않는 오염물 두 가지 모두가 크로마토그래피 지지체 또는 복합체에 결합하도록 완충액 조건이 수립된 크로마토그래피에 대한 운용 접근법을 의미한다. 다른 성분들로부터의 표적 단백질의 분획화(fractionation)는 표적 단백질과 오염물질이 별도로 용출되도록 조건을 변화시킴으로써 후속적으로 달성된다. 특정 구체예에서, 본 발명의 멀티모달 양이온-교환 막은 높은 전도성, 고용량 처리량 및 선택성으로 고도의 동적 결합능(dynamic binding capacities) 특성을 나타내는 "결합-용리 모드"에 이용될 수 있다. 특정 구체예에서, 용리액(eluent) 내의 표적 단백질의 양은 약 50% 내지 약 99%까지 감소된다. 특정 구체예에서, 용리액은 표적 단백질의 응집체에서 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%까지 감소된다.

[0027] 본 발명에서 "플로우-쓰루 모드"라 함은 본래의 온전한 표적 단백질이 적용시 막을 통해 통과하는 한편 오염물질은 선택적으로 체류하도록 완충액 조건이 수립된 크로마토그래피에 대한 운용적 접근법을 가리킨다. 특정 구체예에서, 본 발명의 멀티모달 음이온-교환 막은 DNA, 숙주 세포 단백질 (HCP), 용탈된 단백질 A, 바람직하지 못한 응집체 및 바이러스와 같은 핵심 오염물질들을 한번의 단계로 제거하기 위한 포스트-단백질 A 경제 프로세스에서 "플로우-쓰루 모드"로 이용될 수 있다.

예시적인 복합재들의 다양한 특징

겔의 조성

[0030] 특정 구체예에서, 겔은 1종 이상의 가교가능한 폴리머와 1종 이상의 가교제와의 반응을 통해 형성도리 수 있다.

특정 구체예에서, 가교된 젤은 1종 이상의 중합가능한 모노머와 1종 이상의 가교제와의 현장 반응(*in situ reaction*)을 통해 형성될 수 있다. 특정 구체예에서, 적절한 크기의 마크로포어를 갖는 가교된 젤이 형성된다.

[0031] 젤은 특이적인 관능성을 갖는 특이적인 모노머를 포함하도록 선택될 수 있다. 코폴리머 젤을 생산하기 위해 부가적인 모노머를 이들 모노머와 반응시킬 수도 있다.

다공성 지지체 부재 (Porous Support Member)

[0033] 몇몇 구체예에서, 다공성 지지체 부재는 평균 직경이 약 0.1 내지 약 50 μm 인 포어들을 함유한다.

[0034] 몇몇 구체예에서, 다공성 지지체 부재는 부피 다공도(volume porosity)가 약 40% 내지 약 90%이다.

[0035] 특정 구체예에서, 다공성 지지체는 평평하다.

[0036] 특정 구체예에서, 다공성 지지체는 디스크-형상이다.

[0037] 많은 다공성 기질이나 막들이 지지체 부재로서 이용될 수 있다. 몇몇 구체예에서, 다공성 지지체 부재는 폴리머 재료로 만들어진다. 특정 구체예에서, 지지체는 염가로 구입가능한 폴리올레핀일 수 있다. 특정 구체예에서, 폴리올레핀은 폴리(에틸렌), 폴리(프로필렌), 또는 폴리(비닐리덴 디플루오라이드)일 수 있다. 열에 의해 유도된 상분리(thermally induced phase separation: TIPS), 또는 비용매 유도된 상분리에 의해 만들어지는 연장된 폴리올레핀 막을 예로 들 수 있다. 특정 구체예에서, 지지체 부재는 천연 폴리머, 예컨대 셀룰로스 또는 그의 유도체일 수 있다. 특정 구체예에서, 적절한 지지체는 폴리에테르설폰 막, 폴리(테트라플루오로에틸렌) 막, 나일론 막, 셀룰로스 에스테르 막, 또는 파이버글래스, 여과지를 포함한다.

[0038] 특정 구체예에서, 다공성 지지체는 직물 또는 부직물 섬유재, 예컨대 폴리프로필렌과 같은 폴리올레핀으로 이루어진다. 이러한 섬유상 직물 또는 부직물 지지체 부재는 포어 크기가 TIPS 지지체 부재보다 클 수 있고, 몇몇 경우 약 75 μm 에 달할 수 있다. 지지체 부재 내의 포어의 크기가 더 크면 마크로다공성 젤 중에 크기가 더 큰 마크로포어를 갖는 복합재를 형성할 수 있다. 예컨대 세라믹-기재의 지지체와 같은 비폴리머 지지체 부재도 사용할 수 있다. 다공성 지지체 부재는 다양한 형상과 크기를 취할 수 있다.

[0039] 몇몇 구체예에서, 지지체 부재는 막의 형상이다.

[0040] 몇몇 구체예에서, 지지체 부재는 약 10 내지 약 2000 μm , 약 10 내지 약 1000 μm , 또는 약 10 내지 약 500 μm 의 두께를 갖는다.

[0041] 다른 구체예에서, 복수개의 다공성 지지체 유닛을 예컨대 적층하여 결합시킬 수 있다. 한가지 구체예에서, 다공성 지지체 막들, 예컨대 2 내지 10개의 막들의 적층체를 다공성 지지체의 공극 내에 젤이 형성되기 전에 어셈블링할 수 있다. 다른 구체예에서, 단일 지지체 부재 유닛을 이용하여 복합재 막을 형성한 다음 이를 사용 전에 적층한다.

겔과 지지체 부재의 관계

[0043] 젤은 지지체 막 내에 고정되어 있을 수 있다. "고정되다(anchored)"라는 용어는 젤이 지지체 부재의 포어 내부에 유지됨을 의미하는 것으로 의도되는 것이지만, 이 용어가 반드시 젤이 지지체 부재의 포어에 화학적으로 결합되었다라는 의미로 한정되는 것은 아니다. 비록, 몇몇 경우, 젤은 지지체 부재의 포어 표면에 그래프트될 수 있기는 하지만, 젤은 실질적으로 지지체 부재에 화학적으로 그래프트되지 않고도, 지지체 부재의 구조적 구성 요소에 걸려들어 서로 와인딩됨으로써 젤에 부하되는 물리적 구속력에 의해 유지될 수 있다.

[0044] 지지체 부재의 포어를 접하는 젤 내에 마크로포어가 존재하기 때문에, 젤의 마크로포어는 지지체 부재의 포어보다 작은 것이 분명하다. 결과적으로, 복합재의 유동 특성과 분리 특성은 젤의 특성에 좌우되지만, 지지체 부재에 존재하는 포어의 크기가 젤의 마크로포어의 크기보다 크다면, 다공성 지지체 부재의 특성과는 대체로 무관하다. 복합재의 다공성은 지지체 부재를 젤로 충전함으로써 조절할 수 있는데, 상기 젤의 다공성은 모노머 또는 폴리머, 가교제, 반응 용매, 및 포로젠 (사용될 경우)의 특성과 양에 의해 부분적으로 또는 전적으로 좌우될 수 있다. 복합재의 특성은 전적으로는 아니라 하더라도 적어도 부분적으로는 젤에 의해 결정된다. 최종적인 결론은 본 발명이 복합재의 마크로포어-크기, 투과능 및 표면적을 제어할 수 있다는 것이다.

[0045] 복합재 중의 마크로포어의 수는 지지체 재료 중의 포어의 수에 의해 좌우되지 않는다. 복합재 중의 마크로포어의 수는 지지체 부재 중의 포어의 수보다 훨씬 많을 수 있는데, 이는 마크로포어가 지지체 부재 중의 포어보다 작기 때문이다. 전술한 바와 같이, 마크로다공성 젤의 포어 크기에 미치는 지지체 재료의 포어 크기의 영향을

대체로 무시해도 좋을만 하다. 한가지 예외는 지지체 부재가 포어 크기와 포어 크기 분포에서 큰 차이가 나고, 마크로다공성 겔의 포어 크기가 매우 작고 포어 크기 분포도 매우 좁은 경우이다. 이러한 경우, 지지체 부재의 다양한 포어 크기 분포가 마크로다공성 겔의 포어 크기 분포에 약하게나마 반영된다. 특정 구체예에서, 다소 좁은 포어 크기 범위를 갖는 지지체 부재가 이러한 상황에서 사용될 수 있다.

[0046] 특정 구체예에서, 본 발명은 복합재가 비교적 비독성인, 전술한 어느 하나의 복합재에 관한 것이다.

복합재의 제조

[0048] 특정 구체예에서, 본 발명의 복합재는 단일 공정법으로 제조할 수 있다. 특정 구체예에서, 이러한 방법들은 반응 용매로서 물 또는 기타 환경적으로 무해한 용매를 이용할 수 있다. 특정 구체예에서, 이러한 방법은 신속할 수 있기 때문에, 제조공정이 간단하고 및/또는 신속해질 수 있다. 특정 구체예에서, 복합재의 제조에 드는 비용이 저렴해질 수 있다.

[0049] 특정 구체예에서, 본 발명의 복합재는 2종 이상의 모노머, 1종 이상의 가교제, 1종 이상의 개시제 및 임의로 1종 이상의 포로젠을 1종 이상의 적절한 용매에서 혼합함으로써 제조할 수 있다. 특정 구체예에서, 얻어진 혼합물은 균질할 수 있다. 특정 구체예에서, 혼합물을 불균일할 수 있다. 특정 구체예에서, 혼합물을 이어서 적절한 다공성 지지체 내로 도입하여, 겔 형성 반응이 그 안에서 일어날 수 있다.

[0050] 특정 구체예에서, 겔 형성 반응에 적합한 용매로는 1,3-부탄디올, 디(프로필렌 글리콜) 프로필 에테르, N,N-디메틸아세트아미드, 디(프로필렌 글리콜) 디메틸 에테르, 1,2-프로판디올, 디(프로필렌 글리콜) 메틸 에테르 아세테이트 (DPMA), 물, 디옥산, 디메틸суль파이드 (DMSO), 디메틸포름아미드 (DMF), 아세톤, 에탄올, N-메틸피롤리돈 (NMP), 테트라하이드로퓨란 (THF), 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, N-메틸아세트아미드, 프로판올, 메탄올, 트리(에틸렌 글리콜) 디메틸 에테르, 트리(프로필렌 글리콜) 부틸 에테르, 트리(프로필렌 글리콜) 프로필 에테르, 또는 그의 혼합물을 들 수 있다. 특정 구체예에서, 고비점 용매가 사용될 수 있는 이는 이러한 용매들이 가연성을 줄여주고 제조를 쉽게 해주기 때문이다. 특정 구체예에서, 저독성 용매를 사용할 수 있으므로, 사용 후 쉽게 폐기될 수 있다. 이러한 용매의 예로는 디프로필렌글리콜 모노메틸 에테르 (DPM)를 들 수 있다.

[0051] 특정 구체예에서, 반응 혼합물에 포로젠을 첨가할 수 있는데, 여기서 포로젠은 광의로, 포어를 발생시키는 첨가제를 가리키는 것이다. 특정 구체예에서, 포로젠은 열역학적 빈용매(thermodynamically poor solvents) 및 추출 가능한 폴리머(예컨대, 폴리(에틸렌글리콜)), 계면활성제 및 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0052] 몇몇 구체예에서, 겔 형성반응의 성분들은 실온에서 자발적으로 반응하여 겔을 형성한다. 다른 구체예에서, 겔 형성 반응은 개시되어야만 한다. 특정 구체예에서, 겔 형성 반응은 예컨대 열 활성화 또는 UV 조사와 같은 공기 방법에 의해 개시될 수 있다. 특정 구체예에서, 이 반응은 광개시제 존재 하에 UV 조사에 의해 개시될 수 있다. 특정 구체예에서, 광개시제는 2-히드록시-1-[4-(2-히드록시에톡시)페닐]-2-메틸-1-프로판은 (Irgacure 2959), 2,2-디메톡시-2-페닐아세토페논 (DMPA), 벤조페논, 벤조인 및 벤조인 에테르, 예컨대 벤조인 에틸 에테르 및 벤조인 메틸 에테르, 디알콕시아세토페논 히드록시알킬페논, 및 α-히드록시메틸 벤조인 셀론산 에스테르로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 열활성화는 열개시제의 첨가를 필요로 할 수 있다. 특정 구체예에서, 열개시제는 1,1'-아조비스(시클로헥산카보니트릴) (VAZO[®] 촉매 88), 아조비스(이소부티로니트릴) (AIBN), 과황산칼륨, 과황산 암모늄 및 과산화벤조일로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0053] 특정 구체예에서, 겔형성 반응은 UV 조사에 의해 개시될 수 있다. 특정 구체예에서, 광개시제를 겔형성 반응의 반응물에 첨가하고, 모노머, 가교제 및 광개시제의 혼합물을 함유하는 지지체 부재를 수초 내지 수시간 동안 약 250 nm 내지 약 400 nm의 파장에서 UV 조사에 노출시킬 수 있다. 특정 구체예에서, 모노머, 가교제 및 광개시제의 혼합물을 함유하는 지지체 부재를 수초 내지 수시간 동안 약 350 nm의 파장에서 UV 조사에 노출시킬 수 있다. 특정 구체예에서, 모노머, 가교제 및 광개시제의 혼합물을 함유하는 지지체 부재를 약 10분간 약 350 nm에서 UV 조사에 노출시킬 수 있다. 특정 구체예에서, 가시광선 파장의 빛을 이용하여 중합을 개시할 수 있다. 특정 구체예에서, 지지체 부재를 통해 에너지가 침투할 수 있도록, 지지체 부재는 사용된 파장에서 흡수도가 낮아야만 한다.

[0054] 특정 구체예에서, 중합이 수행되는 속도는 마크로다공성 겔에서 얻어지는 폴리크로포어의 크기에 영향을 미칠 수 있다. 특정 구체예에서, 겔 중의 가교제의 농도가 충분한 농도로 증가하면, 겔의 구성성분들이 응집하기 시작해서 폴리머 밀도가 높은 영역과 폴리머가 거의 또는 전혀 없는 영역이 생기게 되는데, 여기서 수자의 영역을 본 발명에서 "마크로포어"라 칭한다. 이러한 메카니즘은 중합 속도에 의해 영향을 받을 수 있다. 특정 구체예에서, 중합은 광중합에서 낮은 광강도가 사용되는 경우처럼, 서서히 수행될 수 있다. 이 경우, 겔 성분들이 응집

하는데 시간이 더 많이 걸려서, 겔 내에 보다 큰 포어가 형성되게 된다. 특정 구체예에서, 고강도 광원이 사용되는 경우와 같이, 중합이 고속으로 이루어질 수 있다. 이 경우, 응집에 걸리는 시간이 보다 짧아서 크기가 작은 포어가 생긴다.

[0055] 특정 구체예에서, 일단 복합재가 제조되면, 이들을 다양한 용매로 세척하여 미반응 성분들과 지지체에 고정되지 않은 폴리머나 올리고머를 제거한다. 특정 구체예에서, 복합재를 세척하는데 적합한 용매로는 물, 아세톤, 메탄올, 에탄올, 프로판을 및 DMF를 들 수 있다.

복합재의 예시적 용도

[0057] 특정 구체예에서, 본 발명은 전술한 복합재 중 어느 하나의 가교된 겔을 통해 유체가 통과하는 방법에 관한 것이다. 결합 또는 분획화(fractionation) 조건을 알맞게 조절함으로써, 우수한 선택성이 얻어질 수 있다.

[0058] 특정 구체예에서, 본 발명은 예컨대, 용액으로부터의 단백질이나 면역글로불린과 같은 바이오분자의 분리 방법에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 단백질 또는 면역글로불린과 같은 바이오분자의 정제 방법에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 단백질 또는 모노클로날 항체를 높은 선택성으로 정제하는 방법에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 생물학적 분자 또는 생물학적 이온이 그의 생물학적 활성을 유지하는데 있어서 중요할 수 있는 그의 3차 또는 4차 구조를 유지하는, 방법에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 분리 또는 정제 될 수 있는 생물학적 분자 또는 생물학적 이온에는 단백질 예컨대 알부민, 예컨대 소 혈청 알부민, 및 리소자임이 포함된다. 특정 구체예에서, 분리될 수 있는 생물학적 분자 또는 생물학적 이온으로는 인간 및 동물 기원의 γ -글로불린, 면역글로불린 예컨대 인간 및 동물 기원의 IgG, IgM, 또는 IgE, 재조합 또는 천연 기원의 단백질, 예컨대 단백질 A, 피토크롬, 친할로겐성(halophilic) 프로테아제, 폴리(3-히드록시부티레이트) 데폴리머라제, 아콜레신-A 아실라제, 합성 또는 천연 기원의 폴리펩타이드, 인터류킨-2 및 그의 수용체, 효소 예컨대 포스파타제, 테히드로게나제, 리보뉴클리아제 A, 등, 모노클로날 항체, 항체의 단편, 트립신 및 그의 저해제, 다양한 기원의 알부민, 예컨대, α -락트알부민, 인간 혈청 알부민, 달걀 알부민, 오브알부민 등, 시토크롬 C, 면역글로불린, 미오글로불린, 재조합 인간 인터류킨, 재조합 융합 단백질, 핵산 유도된 생성물, 합성 및 천연 기원의 DNA 및 RNA, DNA 플라스미드, 렉틴, α -키모트립시노젠, 및 소분자를 포함하는 천연 생성물을 들 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명은 변이체, 불순물 또는 이와 연관된 오염물질로부터 항체 단편을 회수하는 방법에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 바이오분자 분리 또는 정제는 가교된 겔에서 실질적으로 일어날 수 있다. 특정 구체예에서, 바이오분자 분리 또는 정제는 실질적으로 가교된 마크로다공성 겔의 마크로포어에서 일어날 수 있다.

[0059] 특정 구체예에서, 본 발명은 물질의 가역적 흡착 방법에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 흡착된 물질은 겔을 통해 흐르는 액체를 변화시킴으로써 방출될 수 있다. 특정 구체예에서, 물질의 흡수와 방출은 가교된 겔의 조성을 변화시킴으로써 제어할 수 있다.

[0060] 특정 구체예에서, 본 발명은 완충된 용액으로부터의 복합재에 물질이 적용되리 수 있는 방법에 관한 것이다.

[0061] 특정 구체예에서, 본 발명은 염 수용액의 농도를 변화시킴으로써 물질을 용리시킬 수 있는 방법에 관한 것이다.

[0062] 특정 구체예에서, 본 발명은 높은 결합능을 나타내는 방법에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 10% 파과(breakthrough)에서 약 10 mg/mL_액, 약 20 mg/mL_액, 약 30 mg/mL_액, 약 40 mg/mL_액, 약 50 mg/mL_액, 약 60 mg/mL_액, 약 70 mg/mL_액, 약 80 mg/mL_액, 약 90 mg/mL_액, 약 100 mg/mL_액, 약 110 mg/mL_액, 약 120 mg/mL_액, 약 130 mg/mL_액, 약 140 mg/mL_액, 약 150 mg/mL_액, 약 160 mg/mL_액, 약 170 mg/mL_액, 약 180 mg/mL_액, 약 190 mg/mL_액, 약 200 mg/mL_액, 약 210 mg/mL_액, 약 220 mg/mL_액, 약 230 mg/mL_액, 약 240 mg/mL_액, 약 250 mg/mL_액, 약 260 mg/mL_액, 약 270 mg/mL_액, 약 280 mg/mL_액, 약 290 mg/mL_액, 약 300 mg/mL_액, 약 320 mg/mL_액, 약 340 mg/mL_액, 약 360 mg/mL_액, 약 380 mg/mL_액, 또는 약 400 mg/mL_액의 결합능을 나타내는 방법에 관한 것이다.

[0063] 특정 구체예에서, 결합이 일어나는 동안의 유속(제1 유속)은 약 0.1 내지 약 10 mL/분일 수 있다. 특정 구체예에서, 용리가 일어나는 동안의 유속(제2 유속)은 약 0.1 내지 약 10 mL/분일 수 있다. 특정 구체예에서, 제1 유속 또는 제2 유속은 약 0.1 mL/분, 약 0.5 mL/분, 약 1.0 mL/분, 약 1.5 mL/분, 약 2.0 mL/분, 약 2.5 mL/분, 약 3.0 mL/분, 약 4.0 mL/분, 약 4.5 mL/분, 약 5.0 mL/분, 약 5.5 mL/분, 약 6.0 mL/분, 약 6.5 mL/분, 약 7.0 mL/분, 약 7.5 mL/분, 약 8.0 mL/분, 약 8.5 mL/분, 약 9.0 mL/분, 약 9.5 mL/분, 또는 약 10.0 mL/분일 수 있다. 특정 구체예에서, 제1 유속 또는 제2 유속은 약 0.5 mL/분 내지 약 5.0 mL/분일 수 있다.

[0064] 물의 유량(water flux), Q_{H_2O} ($\text{kg}/\text{m}^2\text{h}$)은 다음 방정식을 이용하여 구하였다:

$$Q_{H_2O} = \frac{(m_1 - m_2)}{A \cdot t}$$

[0065] [0066] 식 중, m_1 은 t_1 에서 막을 통과하여 전달되는 물의 질량, m_2 는 t_2 에서 막을 통과하여 전달되는 물의 질량, A 는 단면적이고 t 는 시간 ($t_1 > t_2$)이다.

[0067] 특정 구체예에서, 용리 염 용액(제2 유체, 또는 제3 유체 또는 이후의 유체)에 첨가제를 첨가할 수도 있다. 특정 구체예에서, 첨가제를 저농도(예컨대, 약 2 M 미만, 약 1 M 미만, 약 0.5 M 미만, 또는 약 0.2 M 미만)로 첨가할 수 있다. 특정 구체예에서, 첨가제는 수-흔화성 알코올, 세제(detergent), 디메틸 셀록사이드, 디메틸 포름아미드, 또는 무질서염(chaotropic salt)의 수용액일 수 있다.

[0068] 특정 구체예에서, pH를 변화시키는 것은 이동상의 전도성을 변화시키지 않고 단백질을 용리시키는 유용한 용리 툴이다.

포어 크기 결정

SEM 및 ESEM

[0069] [0070] [0071] 가교된 마크로다공성 겔 중의 마크로포어들의 평균 직경은 많은 방법들 중 어느 하나에 의해 평가할 수 있다. 사용 가능한 한 가지 방법은 주사 전자 현미경(SEM)을 이용하는 것이다. SEM은 일반적으로 포어 크기 및 다공도를 결정하고 특히 막을 특징화하는데 있어서 잘 확립된 방법이다. 문헌 *Basic Principles of 막 Technology* by Marcel Mulder (© 1996) ("Mulder"), 특히 챕터 IV를 참조할 수 있다. Mulder는 막을 특징화하는 방법에 대한 개관을 제공하고 있다. 다공성 막에 있어서, 언급된 첫 번째 방법은 전자 현미경이다. SEM은 미세여파 막을 특징화하는데 있어서 매우 간단하고 유용한 기술이다. 최상층, 단면 및 바닥층에 대하여 선명하고 간명한 막의 사진을 얻을 수 있다. 이에 더해, 이러한 사진들로부터 다공도와 포어 크기 분포를 평가할 수 있다.

[0072] 환경 SEM((Environmental SEM: ESEM)은 습한 샘플의 경우, 샘플 챔버에서 가스 환경을 허락함으로써 샘플을 파괴시키지 않고, 이를 이미지화할 수 있는 기술이다. 환경 2차 검출기(environmental secondary detector: ESD)는 3 torr 내지 20 torr에서 기능 및 작동하는 가스 백그라운드를 필요로 한다. 이를 압력 제한은 샘플 챔버에서 습도를 변화시키는 능력을 제한한다. 예를 들어, 10 torr에서, 특정 온도에서의 상대 습도는 다음과 같다;

10 torr에서의 상대 습도 (%)	T (°C)
약 80	약 16
약 70	약 18
약 60	약 20
약 40	약 24
약 20	약 40
약 10	약 50
약 2	약 70
약 1	약 100

[0073] [0074] 이것은 다른 온도에서 샘플 챔버 내의 상대 습도를 가늠하는 가이드이다. 특정 구체예들에서, 이미지를 찍는 동안 샘플 챔버 내의 상대 습도는 약 1% 내지 약 99%이다. 특정 구체예들에서, 이미지를 찍는 동안 샘플 챔버 내의 상대 습도는 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 99%이다. 특정 구체예들에서, 이미지를 찍는 동안 샘플 챔버 내의 상대 습도는 약 45 %이다.

[0075] 특정 구체예들에서, 현미경은 나노미터급 해상도 및 최대 약 100,000X의 배율을 갖는다.

[0076] 특정 구체예들에서, 샘플 챔버 내의 온도는 약 1°C 내지 약 95°C이다. 특정 구체예들에서, 이미지를 찍는 동안의 샘플 챔버 내의 온도는 약 2°C, 약 3°C, 약 4°C, 약 5°C, 약 6°C, 약 7°C, 약 8 °C, 약 9°C, 약 10°C, 약 12 °C, 약 14°C, 약 16°C, 약 18 °C, 약 20°C, 약 25°C, 약 30°C, 약 35°C, 약 40°C, 약 45°C, 약 50°C, 약 55°C, 약 60°C, 약 65°C, 약 70°C, 약 75°C, 약 80°C, 또는 약 85°C이다. 특정 구체예에서, 이미지를 찍는 동안의 온

도는 약 5°C이다.

[0077] 특정 구체예들에서, 이미지를 찍는 동안 샘플 챔버 내의 압력은 약 0.5 torr 내지 약 20 torr이다. 특정 구체예들에서, 이미지를 찍는 동안 샘플 챔버 내의 압력은 약 4 torr, 약 6 torr, 약 8 torr, 약 10 torr, 약 12 torr, 약 14 torr, 약 16 torr, 약 18 torr, 또는 약 20 torr이다. 특정 구체예들에서, 이미지를 찍는 동안 샘플 챔버 내의 압력은 약 3 torr이다.

[0078] 특정 구체예들에서, 전자빔 소스로부터 샘플까지의 작업 거리는 약 6 mm 내지 약 15 mm이다. 특정 구체예들에서, 전자빔 소스로부터 샘플까지의 작업 거리는 약 6 mm, 약 7 mm, 약 8 mm, 약 9 mm, 약 10 mm, 약 11 mm, 약 12 mm, 약 13 mm, 약 14 mm, 또는 약 15 mm이다. 특정 구체예들에서, 전자빔 소스로부터 샘플까지의 작업 거리는 약 10 mm이다.

[0079] 특정 구체예들에서, 전압은 약 1 kV 내지 약 30 kV이다. 특정 구체예들에서, 전압은 약 2 kV, 약 4 kV, 약 6 kV, 약 8 kV, 약 10 kV, 약 12 kV, 약 14 kV, 약 16 kV, 약 18 kV, 약 20 kV, 약 22 kV, 약 24 kV, 약 26 kV, 약 28 kV, 또는 약 30 kV이다. 특정 구체예들에서, 전압은 약 20 kV이다.

[0080] 특정 구체예들에서, 평균 포어 직경은 복합재의 최상부 또는 바닥으로부터의 이미지들의 대표적인 샘플에서 포어 직경을 평가함으로써 측정될 수 있다. 본 발명이 속한 기술 분야의 당업자라면 습윤화된 막의 ESEM 이미지를 얻는 것과 관련한 다양한 실험 변수들을 잘 인식 및 숙지하여 그에 따라 적절히 실험을 설계할 수 있을 것이다.

모세관류 포로메트리 (Capillary Flow Porometry)

[0082] 모세관류 포로메트리는 다공성 물질의 포어 크기(들)을 측정하는데 사용되는 분석기술이다. 이 분석 기술에서는 습윤 액체를 이용하여 테스트 샘플의 포어를 채우고 비반응성 가스의 압력을 이용하여 포어로부터 액체를 축출한다. 샘플을 통한 유속과 가스 압력을 정확히 측정하여 포어 직경을 다음 방정식을 이용하여 구한다; 포어로부터 액체를 제거하는데 요구되는 가스 압력은 다음 방정식에 의해 포어의 크기와 관련이 있다:

$$D = 4 \times y \times \cos\theta / P$$

[0084] D = 포어 직경

[0085] y = 액체 표면장력

[0086] θ = 액체 접촉각

[0087] P = 미분 가스 압력

[0088] 이 방정식은 습윤 샘플로부터 액체를 축출하는데 필요한 압력이 포어 사이즈에 반비례함을 보여준다. 이 기술은 가압 하에서의 테스트 샘플의 포어로부터 액체의 흐름과 관련이 있기 때문에, "포어를 통한(through pores)" 특징화에 유용하다 (샘플의 한쪽으로부터 다른쪽으로의 유체 흐름을 가능케 하는 상호연결된 포어들). 이 방법으로는 다른 포어 유형 (폐색 포어 및 블라인드 포어)은 검출할 수 없다.

[0089] 모세관류 포로메트리는 포어를 통해 가스가 흐르기 시작할 때 포어의 존재를 감지한다. 이것은 가스 압력이 포어의 가장 수축된 부분으로부터 액체를 축출하기에 충분히 높을 때에만 일어난다. 따라서, 이 방법을 이용하여 계산된 포어 직경은 가장 수축된 부분에서의 포어 직경이며 각각의 포어는 이 수축된 직경의 단일 포어로서 탐지된다. 최대 포어 직경 (버블 포인트라 칭해짐)은 습윤 샘플을 통해 최초로 흐르는데 필요한 최저 가스 압력에 의해 결정되며 평균 포어 직경은 이 평균 유압으로부터 계산된다. 이에 더해, 수축된 포어 직경 범위와 포어 크기 분포 두 가지 모두 이 기술을 이용하여 구할 수 있다.

[0090] 이 방법은 테스트 유체(예컨대 물, 완충액, 알코올)에 함침되는 소형 막 샘플(예컨대, 약 2.5 cm 직경)에 대해 수행될 수 있다. 인가되는 가스 압력은 약 0 내지 약 500 psi에서 선택가능하다.

포어 직경 결정을 위한 기타 방법

[0092] Mulder의 문헌에는 다공성 막의 평균 포어 크기를 특징화하는 방법이 설명되어 있는데, 여기에는 원자력 현미경 (atomic force microscopy: AFM)(164 페이지), 투과도 계산(169 페이지), 가스 흡착-탈착법 (173 페이지), 씨모포로메트리(176 페이지), 펌포로메트리(179 페이지) 및 액체 축출법(181 페이지)가 포함된다. Mulder의 문헌 및 그에 인용된 참고문헌들은 본 발명에 참조 통합된다.

예시적인 복합재

- [0094] 특정 구체예에서, 본 발명은
- [0095] 지지체 부재를 통해 뚫려있는 다수의 포어를 포함하는 지지체 부재; 및
- [0096] 모노머 또는 모노머들과 가교제로부터 유래된 폴리머를 포함하는 가교된 겔로서; 상기 모노머(들)는 에스테르 작용기를 포함하지 않고; 상기 가교제는 에스테르 작용기를 포함하지 않는 것인 가교된 겔;
- [0097] 을 포함하는 복합재에 관한 것으로서,
- [0098] 상기 가교된 겔은 지지체 부재의 포어 내에 위치하는 것인 복합재에 관한 것이다.
- [0099] 특정 구체예에서, 본 발명은 가교된 겔이 마크로다공성인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0100] 특정 구체예에서, 본 발명은 모노머가 카르보닐 모이어티를 포함하는 것인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 모노머가 카르복실레이트 모이어티를 포함하는 것인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0101] 특정 구체예에서, 본 발명은 모노머가 아크릴산, 아크릴아미드, N-아크릴옥시숙신아미드, N,N-디에틸아크릴아미드, N,N-디메틸아크릴아미드, N-[3-(N,N-디메틸아미노)프로필]메타크릴아미드, N,N-디메틸아크릴아미드, 메타크릴아미드, N-이소프로필아크릴아미드, 스티렌, 4-비닐파리딘, 비닐설폰산, N-비닐-2-페롤리디온 (VP), 아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설폰산, N-(히드록시메틸)아크릴아미드, N-(이소부톡시메틸)아크릴아미드, N-(히드록시에틸)아크릴아미드, N-(3-메톡시프로필)아크릴아미드, 2-아크릴아미도글리콜산, N-비닐포름아미드, N-[트리스(히드록시메틸)메틸]아크릴아미드, 3-아크릴로일아미노-1-프로판올, 스티렌설폰산, (3-아크릴아미도프로필)트리메틸암모늄 할라이드, 디알릴디메틸암모늄 할라이드, 4-비닐-N-메틸파리디늄 할라이드, 비닐벤질-N-트리메틸암모늄 할라이드, o메타크릴옥시에틸트리메틸암모늄 할라이드, N-아크릴아미도 폴리에틸렌이민, N-메타크릴아미도 폴리에틸렌이민, N-아크릴아미도 4-암 아민-말단형 폴리(에틸렌 옥사이드), N-메타크릴아미도 4-암 아민-말단형 폴리(에틸렌 옥사이드), N-아크릴아미도 트리메틸올프로판 트리스[폴리(프로필렌 글리콜) 아민-말단형] 에테르, N-아크릴아미도 아민-말단 폴리(N-이소프로필아크릴아미드), N-메타크릴아미도 아민-말단 폴리(N-이소프로필아크릴아미드), N-아크릴아미도 폴리-L-아르기닌 염산염, N-메타크릴아미도 폴리-L-아르기닌 염산염, N-아크릴아미도 폴리(에틸렌 글리콜) 비스(아민), N-메타크릴아미도 폴리(에틸렌 글리콜) 비스(아민), N-아크릴아미도 폴리(알릴아민 염산염), N-메타크릴아미도 폴리(알릴아민 염산염), N-아크릴아미도 폴리(디메틸아민-코-에피클로로히드린-코-에틸렌디아민), N-메타크릴아미도 폴리(디메틸아민-코-에피클로로히드린-코-에틸렌디아민), 또는 디아세톤 아크릴아미드인 것인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0102] 특정 구체예에서, 본 발명은 모노머가 아민-함유 화합물 및 아크릴로일 클로라이드, 3-에톡시아크릴로일 클로라이드, 4-메톡시신나모일 클로라이드, 또는 3-아크릴로일-1,3-옥사졸리딘-2-온으로부터 유래된 것인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 상기 아민-함유 화합물은 폴리에틸렌이민, 4-암 아민-말단형 폴리(에틸렌 옥사이드), 트리메틸올프로판 트리스[폴리(프로필렌 글리콜), 아민 말단형] 에테르, 아민-말단 폴리(N-이소프로필아크릴아미드), 폴리-L-아르기닌 염산염, 폴리(에틸렌 글리콜) 비스(아민), 폴리(알릴아민 염산염), 또는 폴리(디메틸아민-코-에피클로로히드린-코-에틸렌디아민)이다.
- [0103] 특정 구체예에서, 본 발명은 모노머가 N,N-디에틸아크릴아미드, N,N-디메틸아크릴아미드, N-이소프로필아크릴아미드, 아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설폰산, N-(히드록시메틸)아크릴아미드, N-(이소부톡시메틸)아크릴아미드, N-(히드록시에틸)아크릴아미드, N-(3-메톡시프로필)아크릴아미드, 2-아크릴아미도글리콜산, N-비닐포름아미드, N-[트리스(히드록시메틸)메틸]아크릴아미드, 3-아크릴로일아미노-1-프로판올, 또는 디아세톤 아크릴아미드인 것인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0104] 특정 구체예에서, 본 발명은 가교된 겔이 1종 이상의 모노머 및 가교제로부터 유래된 폴리머를 포함하되; 모노머들 중 어느 것도 에스테르 작용기를 포함하지 않는 것인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0105] 특정 구체예에서, 본 발명은 교차결합제가 비스아크릴아미도아세트산, 2,2-비스[4-(2-아크릴옥시에톡시)페닐]프로판, 2,2-비스(4-메타크릴옥시페닐)프로판, 1,4-부탄디올 디비닐 에테르, 1,4-디아크릴로일파페라진, 디알릴프탈레이트, N,N-도데카메틸렌비스아크릴아미드, 디비닐벤젠, 글리세롤 트리스(아크릴옥시프로필) 에테르, N,N'-헥사메틸렌비스아크릴아미드, 트리에틸렌 글리콜 디비닐 에테르, 디알릴 디글리콜 카보네이트, 폴리(에틸렌 글리콜) 디비닐 에테르, N,N'-디메타크릴로일파페라진, 디비닐 글리콜, N,N'-메틸렌비스아크릴아미드, N,N'-에틸렌비스(아크릴아미드), N,N'-(1,2-디히드록시에틸렌)비스-아크릴아미드, N,N'-헥사메틸렌비스(메타크릴아미드),

N,N'-옥타메틸렌비스아크릴아미드, *N,N'*-디메타크릴로일피페라진, 1,3,5-트리아크릴로일헥사히드로-1,3,5-트리아진, 및 디비닐벤젠으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0106] 특정 구체예에서, 본 발명은 교차결합제가 *N,N'*-메틸렌비스아크릴아미드, *N,N'*-헥사메틸렌비스(메타크릴아미드), 1,3,5-트리아크릴로일헥사히드로-1,3,5-트리아진, 또는 디비닐벤젠인 것인, 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0107] 특정 구체예에서, 본 발명은 가교된 겔이 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설폰산 (AMPS) 및 *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드)로부터 유래된 폴리머를 포함하는 것인, 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 가교된 겔이 약 20: 약 1의 중량비의 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설폰산 (AMPS) 및 *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드)로부터 유래된 폴리머를 포함하는 것인, 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 가교된 겔이 약 10: 약 1의 중량비의 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설폰산 (AMPS) 및 *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드)로부터 유래된 폴리머를 포함하는 것인, 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0108] 특정 구체예에서, 본 발명은 가교된 겔이 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설폰산 (AMPS), *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드), *N*-(히드록시메틸)아크릴아미드 (NHMAA), 및 *N*-(이소부톡시메틸)아크릴아미드로부터 유래된 폴리머를 포함하는 것인, 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 가교된 겔이 약 10: 약 2: 약 3: 약 0의 중량비의 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설폰산 (AMPS), *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드), *N*-(히드록시메틸)아크릴아미드 (NHMAA), 및 *N*-(이소부톡시메틸)아크릴아미드로부터 유래된 폴리머를 포함하는 것인, 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 가교된 겔이 약 8: 약 1: 약 0: 약 2의 중량비의 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설폰산 (AMPS), *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드), *N*-(히드록시메틸)아크릴아미드 (NHMAA), 및 *N*-(이소부톡시메틸)아크릴아미드로부터 유래된 폴리머를 포함하는 것인, 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 가교된 겔이 약 10: 약 2: 약 0: 약 2의 중량비의 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설폰산 (AMPS), *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드), *N*-(히드록시메틸)아크릴아미드 (NHMAA), 및 *N*-(이소부톡시메틸)아크릴아미드로부터 유래된 폴리머를 포함하는 것인, 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0109] 특정 구체예에서, 본 발명은 가교된 겔이 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설폰산 (AMPS) 및 1,3,5-트리아크릴로일헥사히드로-1,3,5-트리아진으로부터 유래된 폴리머를 포함하는 것인, 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 가교된 겔이 약 10: 약 1의 중량비의 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설폰산 (AMPS) 및 1,3,5-트리아크릴로일헥사히드로-1,3,5-트리아진으로부터 유래된 폴리머를 포함하는 것인, 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0110] 특정 구체예에서, 본 발명은 가교된 겔이 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설폰산 (AMPS) 및 *N,N'*-헥사메틸렌비스(메타크릴아미드)로부터 유래된 폴리머를 포함하는 것인, 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 가교된 겔이 약 10: 약 1의 중량비의 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설폰산 (AMPS) 및 *N,N'*-헥사메틸렌비스(메타크릴아미드)로부터 유래된 폴리머를 포함하는 것인, 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0111] 특정 구체예에서, 본 발명은 가교된 겔이 약 10 nm 내지 약 3000 nm의 평균 포어 직경을 갖는 마크로포어를 포함하는 것인, 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 마크로포어의 직경은 본 명세서에 설명된 기술에 의해 평가된다. 특정 구체예에서, 마크로포어의 직경은 모세관 모세관류 포로메트리 (capillary flow porometry)에 의해 계산된다.

[0112] 특정 구체예에서, 본 발명은 마크로포어의 평균 포어 직경이 약 25 nm 내지 약 1500 nm인 것인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0113] 특정 구체예에서, 본 발명은 마크로포어의 평균 포어 직경이 약 50 nm 내지 약 1000 nm인 것인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 마크로포어의 평균 포어 직경이 약 50 nm, 약 100 nm, 약 150 nm, 약 200 nm, 약 250 nm, 약 300 nm, 약 350 nm, 약 400 nm, 약 450 nm, 약 500 nm, 약 550 nm, 약 600 nm, 약 650 nm, 또는 약 700 nm인 것인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0114] 특정 구체예에서, 본 발명은 마크로포어의 평균 포어 직경이 약 300 nm 내지 약 400 nm인, 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.

- [0115] 특정 구체예에서, 본 발명은 복합재가 막(membrane)인 것인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0116] 특정 구체예에서, 본 발명은 지지체 부재가 공극 부피(void volume)를 가지고; 상기 지지체 부재의 공극 부피가 실질적으로 가교된 마크로다공성 젤로 충전되어 있는 것인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0117] 특정 구체예에서, 본 발명은 지지체 부재가 폴리머를 포함하되: 지지체 부재는 약 10 μm 내지 약 500 μm 두께이고; 지지체 부재의 포어는 평균 포어 직경이 약 0.1 μm 내지 약 25 μm 인 인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 지지체 부재의 부피 다공도는 약 40% 내지 약 90%이다.
- [0118] 특정 구체예에서, 본 발명은 지지체 부재의 두께가 약 10 μm 내지 약 1000 μm 인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 지지체 부재의 두께가 약 10 μm 내지 약 500 μm 인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 지지체 부재의 두께가 약 30 μm 내지 약 300 μm 인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 지지체 부재의 두께가 약 30 μm , 약 50 μm , 약 100 μm , 약 150 μm , 약 200 μm , 약 250 μm , 또는 약 300 μm 인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0119] 특정 구체예에서, 본 발명은 지지체 부재의 포어의 평균 포어 직경이 약 0.1 μm 내지 약 25 μm 인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 지지체 부재의 포어의 평균 포어 직경이 약 0.5 μm 내지 약 15 μm 인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 지지체 부재의 포어의 평균 포어 직경이 약 0.5 μm , 약 1 μm , 약 2 μm , 약 3 μm , 약 4 μm , 약 5 μm , 약 6 μm , 약 7 μm , 약 8 μm , 약 9 μm , 약 10 μm , 약 11 μm , 약 12 μm , 약 13 μm , 약 14 μm , 또는 약 15 μm 인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0120] 특정 구체예에서, 본 발명은 지지체 부재의 부피 다공도가 약 40% 내지 약 90%인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 지지체 부재의 부피 다공도가 약 50% 내지 약 80% 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 지지체 부재의 부피 다공도가 약 50%, 약 60%, 약 70%, 또는 약 80%인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0121] 특정 구체예에서, 본 발명은 지지체 부재가 폴리올레핀을 포함하는 것인 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0122] 특정 구체예에서, 지지체 부재가 폴리설휘, 폴리에테르설휘, 폴리페닐렌옥사이드, 폴리카보네이트, 폴리에스테르, 셀룰로스 및 셀룰로스 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리머 재료를 포함하는 것인 본 발명은 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0123] 특정 구체예에서, 상기 지지체 부재는 지지체 부재가 폴리머를 포함하는 직물 섬유 또는 부직포를 포함하되; 지지체 부재의 두께는 약 10 μm 내지 약 2000 μm 두께이고; 지지체의 포어는 평균 포어 직경이 약 0.1 μm 내지 약 25 μm 이며; 지지체 부재의 부피 다공도는 약 40% 내지 약 90%인 것인 본 발명은 전술한 복합재들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0124] 예시적인 방법
- [0125] 특정 구체예에서, 본 발명은:
- [0126] 어떤 물질을 포함하는 제1 유체를 제1 유속으로 전술한 복합재 중 어느 하나와 접촉시킴으로써, 상기 물질의 일부를 상기 복합재 상에 흡착 또는 흡수시키는 단계
- [0127] 를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0128] 특정 구체예에서, 제1 유체는 분획화된 항체, 응집된 항체, 숙주 세포 단백질, 폴리뉴클레오타이드, 내독소 또는 바이러스를 추가로 포함한다.
- [0129] 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유체의 유체 흐름 경로가 실질적으로 복합재의 마크로포어를 통과하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0130] 특정 구체예에서, 본 발명은:
- [0131] 제2 유체를 상기 복합재 상에 흡착 또는 흡수된 물질과 제2 유속으로 접촉시킴으로써, 복합재로부터 상기 물질의 제1 부분을 방출시키는 단계

- [0132] 를 추가로 포함하는 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0133] 특정 구체예에서, 본 발명은 제2 유체의 유체 흐름 경로가 실질적으로 복합재의 마크로포어를 통과하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0134] 특정 구체예에서, 본 발명은:
- [0135] 제3 유체를 상기 복합재 상에 흡착 또는 흡수된 물질과 제3 유속으로 접촉시킴으로써, 복합재로부터 상기 물질의 제2 부분을 방출시키는 단계
- [0136] 를 추가로 포함하는 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0137] 특정 구체예에서, 본 발명은 상기 물질이 생물학적 분자 또는 생물학적 이온인 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0138] 특정 구체예에서, 본 발명은 생물학적 분자 또는 생물학적 이온이 알부민, 리소자임, 바이러스, 세포, 인간 및 동물 기원의 γ -글로불린, 인간 및 동물 기원의 면역글로불린, 재조합 또는 천연 기원의 단백질, 합성 또는 천연 기원의 폴리펩타이드, 인터류킨-2 및 그의 수용체, 효소, 모노클로날 항체, 트립신 및 그의 저해제, 시토크롬 C, 미오글로빈, 미오글로불린, α -키모트립시노겐, 재조합 인간 인터류킨, 재조합 융합 단백질, 혼산 유도된 생성물, 합성 또는 천연 기원의 DNA, 및 합성 또는 천연 기원의 RNA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0139] 특정 구체예에서, 본 발명은 생물학적 분자 또는 생물학적 이온이 리소자임, hIgG, 미오글로빈, 인간 혈청 알부민, 대두 트립신 저해제, 트랜스퍼링, 애놀라제, 오브알부민, 리보뉴클리아제, 달걀 트립신 저해제, 시토크롬 c, 어넥신 V, 또는 α -키모트립시노겐인 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0140] 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유체가 완충액인 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유체 중의 완충액의 농도가 약 5 mM, 약 10 mM, 약 15 mM, 약 20 mM, 약 25 mM, 약 30 mM, 약 35 mM, 약 40 mM, 약 50 mM, 약 60 mM, 약 70 mM, 약 75 mM, 약 80 mM, 약 85 mM, 약 90 mM, 약 95 mM, 약 0.1 M, 약 0.11 M, 약 0.12 M, 약 0.13 M, 약 0.14 M, 약 0.15 M, 약 0.16 M, 약 0.17 M, 약 0.18 M, 약 0.19 M 또는 약 0.2 M인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유체의 pH가 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 3.5, 약 4, 약 4.5, 약 5, 약 5.5, 약 6, 약 7, 약 8, 또는 약 9인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0141] 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유체가 아세트산나트륨을 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유체가 구연산나트륨을 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유체가 2-(N-모르폴리노)에탄설휠산을 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0142] 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유체 중의 물질의 농도가 약 0.2 mg/mL 약 10 mg/mL인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유체 중의 물질의 농도가 약 0.2 mg/mL, 약 0.3 mg/mL, 약 0.4 mg/mL, 약 0.5 mg/mL, 약 0.6 mg/mL, 약 0.7 mg/mL, 약 0.8 mg/mL, 약 0.9 mg/L, 약 1 mg/mL, 약 1.2 mg/mL, 약 1.4 mg/mL, 약 1.6 mg/mL, 약 1.8 mg/mL, 약 2 mg/mL, 약 3 mg/mL, 약 4 mg/mL, 약 5 mg/mL, 약 6 mg/mL, 약 7 mg/mL, 약 8 mg/mL, 약 9 mg/mL, 또는 약 10 mg/mL인 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0143] 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유속이 최대 약 50 층 부피/분(bed volume/min)인 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0144] 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유속이 약 5 층 부피/분, 약 10 층 부피/분, 약 20 층 부피/분, 약 30 층 부피/분, 약 40 층 부피/분, 또는 약 50 층 부피/분인 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0145] 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유속이 약 0.5 mL/분 내지 약 2 mL/분인 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유속이 약 0.5 mL/분, 약 0.6 mL/분, 약 0.7 mL/분, 약 0.8 mL/분, 약 0.9 mL/분, 약 1 mL/분, 약 1.1 mL/분, 약 1.2 mL/분, 약 1.3 mL/분, 약 1.4 mL/분, 약 1.5 mL/분, 약 1.6 mL/분, 약 1.7 mL/분, 또는 약 1.8 mL/분인 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.
- [0146] 특정 구체예에서, 본 발명은 제2 유체가 완충액인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 제2 유체가 2-(N-모르폴리노)에탄설휠산 또는 아세트산나트륨을 포함하는 것인 전술한

방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 제2 유체가 2-(*N*-모르폴리노)에탄설폰산 또는 아세트산나트륨을 약 5 mM 내지 약 2M의 농도로 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 제2 유체가 2-(*N*-모르폴리노)에탄황산 또는 아세트산나트륨을 약 5 mM, 약 10 mM, 약 20 mM, 약 30 mM, 약 40 mM, 약 50 mM, 약 60 mM, 약 70 mM, 약 80 mM, 약 90 mM, 약 100 mM, 약 125 mM, 약 150 mM, 약 200 mM, 약 300 mM, 또는 약 400 mM의 농도로 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0147] 특정 구체예에서, 본 발명은 제2 유체의 pH가 약 4 내지 약 8인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 제2 유체의 pH가 약 4, 약 4.2, 약 4.4, 약 4.6, 약 4.8, 약 5, 약 5.2, 약 5.4, 약 5.5, 약 5.6, 약 5.7, 약 5.8, 약 5.9, 약 6, 약 6.2, 또는 약 6.4인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0148] 특정 구체예에서, 본 발명은 제2 유체가 염을 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 염이 글리신-HCl, NaCl, 및 NH₄Cl로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 제2 유체 중의 염 농도가 약 70 mM 약 2 M인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 상기 염 농도가 약 70 mM, 약 80 mM, 약 90 mM, 약 100 mM, 약 110 mM, 약 115 mM, 약 120 mM, 약 125 mM, 약 130 mM, 약 135 mM, 약 140 mM, 약 145 mM, 약 150 mM, 약 160 mM, 약 170 mM, 약 180 mM, 약 190 mM, 약 200 mM, 약 250 mM, 약 300 mM, 약 350 mM, 약 400 mM, 약 450 mM, 약 500 mM, 약 550 mM, 약 600 mM, 약 650 mM, 약 700 mM, 약 750 mM, 약 800 mM, 약 850 mM, 약 900 mM, 약 950 mM, 약 1 M, 약 1.1 M, 약 1.2 M, 약 1.3 M, 약 1.4 M, 약 1.5 M, 약 1.6 M, 약 1.7 M, 약 1.8 M, 약 1.9 M, 또는 약 2 M인 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0149] 특정 구체예에서, 본 발명은 제3 유체가 완충액인 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0150] 특정 구체예에서, 본 발명은:

[0151] 복합재를 세정하는 단계; 및

[0152] 전술한 단계들을 반복하는 단계

[0153] 를 추가로 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0154] 특정 구체예에서, 본 발명은 복합재를 염기성 용액으로 세정하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 복합재를 제4 유체로 세정하는 것을 포함하는 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것으로서; 상기 제4 유체는 수산화나트륨을 포함하는 것이다.

[0155] 특정 구체예에서, 본 발명은 실질적으로 모든 물질들이 복합재 상에 흡착 또는 흡수되는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0156] 특정 구체예에서, 본 발명은:

[0157] 어떤 물질과 원치 않는 재료를 포함하는 제1 유체를 전술한 복합재들 중 어느 하나와 제1 유속으로 접촉시킴으로써, 상기 원치 않는 재료의 일부를 복합재 상에 흡착 또는 흡수시키는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0158] 특정 구체예에서, 본 발명은, 상기 원치 않는 재료가 단편화된 항체, 응집된 항체, 숙주 세포 단백질, 폴리뉴클레오타이드, 내독소, 바이러스를 포함하는 것인, 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0159] 특정 구체예에서, 본 발명은 실질적으로 상기 원치 않는 재료의 전부가 복합재 상에 흡착되거나 흡수되는 것인, 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0160] 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유체의 유체 흐름 경로가 복합재의 마크로포어를 실질적으로 통과하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0161] 특정 구체예에서, 본 발명은 상기 물질이 생물학적 분자 또는 생물학적 이온인 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0162] 특정 구체예에서, 본 발명은 상기 생물학적 분자 또는 생물학적 이온이 알부민, 리소자임, 바이러스, 세포, 인간 및 동물 기원의 γ-글로불린, 인간 및 동물 기원의 면역글로불린, 재조합 및 천연 기원의 단백질, 합성 및 천연 기원의 폴리펩타이드, 인터류킨-2 및 그의 수용체, 효소, 모노클로날 항체, 트립신 및 그의 저해제, 시토크롬 C, 미오글로빈, 미오글로불린, α-키모트립시노겐, 재조합 인간 인터류킨, 재조합 용합 단백질, 혼산 유도

된 생성물, 합성 및 천연 기원의 DNA, 및 합성 및 천연 기원의 RNA로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0163] 특정 구체예에서, 본 발명은 생물학적 분자 또는 생물학적 이온이 리소자임, hIgG, 미오글로빈, 인간 혈청 알부민, 대두 트립신 저해제, 트랜스퍼링, 애놀라제, 오브알부민, 리보뉴클리아제, 달걀 트립신 저해제, 시토크롬 c, 어넥신 V, 또는 α -키모트립시노겐인 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0164] 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유체가 완충액인 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유체 중의 완충액의 농도가 약 20 mM, 약 30 mM, 약 40 mM, 약 50 mM, 약 60 mM, 약 70 mM, 약 75 mM, 약 80 mM, 약 85 mM, 약 90 mM, 약 95 mM, 약 0.1 M, 약 0.11 M, 약 0.12 M, 약 0.13 M, 약 0.14 M, 약 0.15 M, 약 0.16 M, 약 0.17 M, 약 0.18 M, 약 0.19 M 또는 약 0.2 M인 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0165] 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유체가 아세트산나트륨을 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유체가 구연산나트륨을 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유체가 인산나트륨, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 HCl, 또는 2-(N-모르폴리노)에탄설휠산을 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0166] 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유체가 염을 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 염이 글리신-HCl, NaCl, 및 NH₄Cl로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유체가 염화나트륨을 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유체가 염화나트륨을 약 10 mM 내지 약 600 mM의 농도로 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유체가 염화나트륨을 약 50 mM, 약 75 mM, 약 100 mM, 약 125 mM, 약 150 mM, 약 175 mM, 약 200 mM, 약 225 mM, 약 250 mM, 약 275 mM, 약 300 mM, 약 325 mM, 약 350 mM, 약 375 mM, 약 400 mM, 약 425 mM, 약 450 mM, 약 475 mM, 약 500 mM, 또는 약 525 mM의 농도로 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0167] 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유속이 약 0.5 mL/분 내지 약 2 mL/분인 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유속이 약 0.5 mL/분, 약 0.6 mL/분, 약 0.7 mL/분, 약 0.8 mL/분, 약 0.9 mL/분, 약 1 mL/분, 약 1.1 mL/분, 약 1.2 mL/분, 약 1.3 mL/분, 약 1.4 mL/분, 약 1.5 mL/분, 약 1.6 mL/분, 약 1.7 mL/분, 또는 약 1.8 mL/분인 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0168] 특정 구체예에서, 본 발명은 제1 유체가 청정화된 세포 배양 상등액인 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0169] 특정 구체예에서, 본 발명은:

[0170] 제1 모노머, 광개시제, 가교제, 및 용매를 조합함으로써 모노머 혼합물을 형성하되; 상기 제1 모노머는 에스테르 작용기를 포함하지 않고; 상기 가교제는 에스테르 관능기를 함유하지 않는 것인 단계;

[0171] 지지체 부재를 상기 모노머 혼합물과 접촉시킴으로써, 변형된 지지체 부재를 형성하는 단계로서; 여기서 상기 지지체 부재는 지지체 부재를 통해 뚫려 있는 복수개의 포어를 포함하고, 상기 포어의 평균 포어 직경은 약 0.1 내지 약 25 μm 인 것인 단계;

[0172] 상기 변형된 지지체 부재를 폴리머 시트로 커버함으로써, 커버된 지지체 부재를 형성하는 단계; 및

[0173] 상기 커버된 지지체 부재에 일정 시간 광조사함으로써 복합재를 형성하는 단계

[0174] 를 포함하는 복합재의 제조 방법에 관한 것이다.

[0175] 특정 구체예에서, 본 발명은 상기 복합재를 제2 용매로 세척함으로써, 세척된 복합재를 형성하는 단계를 더 포함하는 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 상기 제2 용매는 물이다.

[0176] 특정 구체예에서, 본 발명은 복합재 또는 세척된 복합재를 염 용액과 접촉시키는 단계를 더 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0177] 특정 구체예에서, 염 용액은 염화나트륨을 포함한다. 특정 구체예에서, 염 용액은 염화나트륨을 약 0.05 N 약 5 N의 농도로 포함한다. 특정 구체예에서, 염 용액은 염화나트륨을 약 0.06 N, 약 0.07 N, 약 0.08 N, 약 0.09

N, 약 0.1 N, 약 0.11 N, 약 0.12 N, 약 0.13 N, 약 0.14 N, 약 0.15 N, 약 0.18 N, 약 0.2 N, 약 0.22 N, 약 0.24 N, 약 0.26 N, 약 0.28 N, 약 0.3 N, 약 0.32 N, 약 0.34 N, 약 0.36 N, 약 0.38 N, 약 0.4 N, 약 0.42 N, 약 0.44 N, 약 0.46 N, 약 0.48 N, 약 0.5 N, 약 0.6 N, 약 0.7 N, 약 0.8 N, 약 0.9 N, 약 1 N, 약 1.5 N, 약 2 N, 약 2.5 N, 약 3 N, 약 3.5 N, 약 4 N, 약 4.5 N, 또는 약 5 N의 농도로 포함한다.

[0178] 특정 구체예에서, 본 발명은 커버된 지지체 부재로부터 과량의 모노머 혼합물을 제거하는 단계를 더 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0179] 특정 구체예에서, 본 발명은 모노머 혼합물이 아크릴아미드, N-아크릴옥시숙신아미드, N,N-디에틸아크릴아미드, N,N-디메틸아크릴아미드, N-[3-(N,N-디메틸아미노)프로필]메타크릴아미드, N,N-디메틸아크릴아미드, 메타크릴아미드, N-이소프로필아크릴아미드, 스티렌, 4-비닐피리딘, 비닐설폰산, N-비닐-2-페롤리디논(VP), 아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설폰산, N-(히드록시메틸)아크릴아미드, N-(이소부톡시메틸)아크릴아미드, N-(히드록시에틸)아크릴아미드, N-(3-메톡시프로필)아크릴아미드, 2-아크릴아미도글리콜산, N-비닐포름아미드, N-[트리스(히드록시메틸)메틸]아크릴아미드, 3-아크릴로일아미노-1-프로판올, 스티렌설폰산, (3-아크릴아미도프로필)트리메틸암모늄 할라이드, 디알릴디메틸암모늄 할라이드, 4-비닐-N-메틸피리디늄 할라이드, 비닐벤질-N-트리메틸암모늄 할라이드, o메타크릴옥시에틸트리메틸암모늄 할라이드, N-아크릴아미도 폴리에틸렌이민, N-메타크릴아미도 폴리에틸렌이민, N-아크릴아미도 4-암 아민-말단형 폴리(에틸렌 옥사이드), N-메타크릴아미도 4-암 아민-말단형 폴리(에틸렌 옥사이드), N-아크릴아미도 트리메틸올프로판 트리스[폴리(프로필렌 글리콜) 아민-말단형] 에테르, N-아크릴아미도 아민-말단 폴리(N-이소프로필아크릴아미드), N-메타크릴아미도 아민-말단 폴리(N-이소프로필아크릴아미드), N-아크릴아미도 폴리-L-아르기닌 염산염, N-메타크릴아미도 폴리-L-아르기닌 염산염, N-아크릴아미도 폴리(에틸렌 글리콜) 비스(아민), N-메타크릴아미도 폴리(에틸렌 글리콜) 비스(아민), N-아크릴아미도 폴리(알릴아민 염산염), N-메타크릴아미도 폴리(알릴아민 염산염), N-아크릴아미도 폴리(디메틸아민-코-에파클로로히드린-코-에틸렌디아민), N-메타크릴아미도 폴리(디메틸아민-코-에파클로로히드린-코-에틸렌디아민), 또는 디아세톤 아크릴아미드를 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0180] 특정 구체예에서, 본 발명은 모노머 혼합물이 아민-함유 화합물 및 아크릴로일 클로라이드, 3-에톡시아크릴로일 클로라이드, 4-메톡시신나모일 클로라이드, 또는 3-아크릴로일-1,3-옥사졸리딘-2-온을 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 상기 아민-함유 화합물은 폴리에틸렌이민, 4-암 아민-말단형 폴리(에틸렌 옥사이드), 트리메틸올프로판 트리스[폴리(프로필렌 글리콜), 아민 말단형] 에테르, 아민-말단 폴리(N-이소프로필아크릴아미드), 폴리-L-아르기닌 염산염, 폴리(에틸렌 글리콜) 비스(아민), 폴리(알릴아민 염산염), 또는 폴리(디메틸아민-코-에파클로로히드린-코-에틸렌디아민)이다.

[0181] 특정 구체예에서, 본 발명은 모노머 혼합물이 비스아크릴아미도아세트산, 2,2-비스[4-(2-아크릴옥시에톡시)페닐]프로판, 2,2-비스(4-메타크릴옥시페닐)프로판, 1,4-부탄디올 디비닐 에테르, 1,4-디아크릴로일페페라진, 디알릴프탈레이트, N,N-도데카메틸렌비스아크릴아미드, 디비닐벤젠, 글리세롤 트리스(아크릴옥시프로필) 에테르, N,N'-헥사메틸렌비스아크릴아미드, 트리에틸렌 글리콜 디비닐 에테르, 디알릴 디글리콜 카보네이트, 폴리(에틸렌 글리콜) 디비닐 에테르, N,N'-디메타크릴로일페페라진, 디비닐 글리콜, N,N'-메틸렌비스아크릴아미드, N,N'-(1,2-디히드록시에틸렌)비스-아크릴아미드, N,N'-헥사메틸렌비스(메타크릴아미드), N,N'-옥타메틸렌비스아크릴아미드, N,N'-디메타크릴로일페페라진, 1,3,5-트리아크릴로일헥사히드로-1,3,5-트리아진, 또는 디비닐벤젠을 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0182] 특정 구체예에서, 본 발명은 모노머 혼합물이 N,N'-메틸렌비스아크릴아미드, N,N'-헥사메틸렌비스(메타크릴아미드), 1,3,5-트리아크릴로일헥사히드로-1,3,5-트리아진, 또는 디비닐벤젠을 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0183] 특정 구체예에서, 본 발명은 모노머 혼합물이 모노머를 2종 이상 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 모노머 혼합물이 제2 모노머를 더 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0184] 특정 구체예에서, 본 발명은 복합재가 전술한 복합재들 중 어느 하나인 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0185] 특정 구체예에서, 본 발명은 모노머가 용매 중에 집합적으로(collectively) 약 6% 내지 약 38% (w/w)로 존재하

는 것인, 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0186] 특정 구체예에서, 본 발명은 모노머가 용매 중에 집합적으로 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29%, 약 30%, 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 또는 약 38% (w/w)의 양으로 존재하는 것인, 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0187] 특정 구체예에서, 본 발명은 광개시제가 모노머의 총 중량에 대해 약 0.1% (w/w) 약 2.5% (w/w)의 양으로 모노머 혼합물 내에 존재하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0188] 특정 구체예에서, 본 발명은 광개시제가 모노머의 총 중량에 대해 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5% 약 0.6%, 약 0.8%, 약 1.0%, 약 1.2%, 또는 약 1.4% (w/w)의 양으로 모노머 혼합물 내에 존재하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0189] 특정 구체예에서, 본 발명은 광개시제가 1-[4-(2-히드록시에톡시)-페닐]-2-히드록시-2-메틸-1-프로판-1-온, 2,2-디메톡시-2-페닐아세토페논, 벤조페논, 벤조인 및 벤조인 에테르, 디알콕시아세토페논, 히드록시알킬페논, 및 α-히드록시메틸 벤조인 셀폰산 에스테르으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0190] 특정 구체예에서, 본 발명은 용매가 1,3-부탄디올, 디(프로필렌 글리콜) 프로필 에테르, N,N-디메틸아세트아미드, 디(프로필렌 글리콜) 디메틸 에테르, 1,2-프로판디올, 디(프로필렌 글리콜) 메틸 에테르 아세테이트 (DPMA), 물, 디옥산, 디메틸설폭사이드 (DMSO), 디메틸포름아미드 (DMF), 아세톤, 에탄올, N-메틸파리디논 (NMP), 테트라히드로퓨란 (THF), 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, N-메틸아세트아미드, 프로판올, 트리(프로필렌 글리콜) 프로필 에테르, 트리(프로필렌 글리콜) 부틸 에테르, 디(프로필렌 글리콜) 프로필 에테르, 또는 메탄올을 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0191] 특정 구체예에서, 본 발명은 용매가 N,N-디메틸아세트아미드를 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 용매가 N,N-디메틸아세트아미드를 약 15% 약 44 중량%의 양으로 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 용매가 N,N-디메틸아세트아미드를 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29%, 약 30%, 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 약 38%, 약 39%, 약 40%, 약 42%, 또는 약 44 중량%의 양으로 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0192] 특정 구체예에서, 본 발명은 용매가 디(프로필렌 글리콜) 메틸 에테르 아세테이트를 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 용매가 디(프로필렌 글리콜) 메틸 에테르 아세테이트를 약 15% 약 80 중량%의 양으로 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 용매가 디(프로필렌 글리콜) 메틸 에테르 아세테이트를 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29%, 약 30%, 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 약 38%, 약 39%, 약 40%, 약 42%, 약 44%, 약 46%, 약 48%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 또는 약 80 중량%의 양으로 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0193] 특정 구체예에서, 본 발명은 용매가 1,3-부탄디올을 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 용매가 1,3-부탄디올을 약 0.5% 약 6 중량%의 양으로 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 용매가 1,3-부탄디올을 약 0.5%, 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 또는 약 5 중량%의 양으로 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0194] 특정 구체예에서, 본 발명은 용매가 물을 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 용매가 물을 약 0.5% 약 6 중량%의 양으로 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 용매가 물을 약 0.5%, 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 또는 약 5 중량%의 양으로 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0195] 특정 구체예에서, 본 발명은 용매가 디(프로필렌 글리콜) 디메틸 에테르를 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 용매가 디(프로필렌 글리콜) 디메틸 에테르를 약 1% 내지 약 75 중량%의 양으로 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 용매가 디(프로필렌 글리콜) 디메틸 에테르를 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약

65%, 약 70%, 또는 약 75 중량%의 양으로 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0196] 특정 구체예에서, 본 발명은 용매가 트리(프로필렌 글리콜) 부틸 에테르를 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 용매가 트리(프로필렌 글리콜) 부틸 에테르를 약 3% 내지 약 60 중량%의 양으로 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 용매가 트리(프로필렌 글리콜) 부틸 에테르를 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 또는 약 60 중량%의 양으로 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0197] 특정 구체예에서, 본 발명은 용매가 디(프로필렌 글리콜) 프로필 에테르를 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 용매가 디(프로필렌 글리콜) 프로필 에테르를 약 1% 내지 약 30 중량%의 양으로 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 본 발명은 용매가 디(프로필렌 글리콜) 프로필 에테르를 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 또는 약 30 중량%의 양으로 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0198] 특정 구체예에서, 본 발명은 용매 중에 교차결합제가 약 0.3% 내지 약 4% (w/w)의 양으로 존재하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0199] 특정 구체예에서, 본 발명은 교차결합제가 용매 중에 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.7%, 약 1.8%, 약 1.9%, 약 2%, 약 2.2%, 약 2.4%, 약 2.6%, 약 2.8%, 약 3%, 약 3.2%, 약 3.4%, 약 3.6%, 약 3.8%, 또는 약 4% (w/w)의 양으로 존재하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0200] 특정 구체예에서, 본 발명은 커버된 지지체 부재가 약 350 nm에서 광조사되는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0201] 특정 구체예에서, 본 발명은 상기 기간이 약 1 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 30 분, 약 45 분, 또는 약 1 시간인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0202] 특정 구체예에서, 본 발명은 상기 복합재가 마크로포어를 포함하는 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

[0203] 특정 구체예에서, 본 발명은 마크로포어의 평균 포어 직경이 포어의 평균 직경보다 작은 것인 전술한 방법들 중 어느 하나에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0204] 도 1은 S 막 포뮬라 A1-1의 환경주사전자현미경(ESEM) 이미지를 나타낸다.

도 2는 S 막 포뮬라 A1-4의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 3은 S 막 포뮬라 A2-3의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 4는 S 막 포뮬라 A2-9의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 5는 S 막 포뮬라 A3-2의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 6은 S 막 포뮬라 A3-5의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 7은 S 막 포뮬라 B2의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 8은 S 막 포뮬라 B3의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 9는 S 막 포뮬라 C1-3의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 10은 S 막 포뮬라 C1-4의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 11은 S 막 포뮬라 D1의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 12는 S 막 포뮬라 D3의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 13은 아크릴레이트 가교제를 이용하여 만들어진 S막의 부식 안정성 평가 결과를 표로 나타낸 것이다.

도 14는 아크릴레이트 가교제를 이용하여 만들어진 C 막 (약 양이온 교환)의 부식 안정성 평가 결과를 표로 나타낸 것이다.

도 15는 용매 시스템 A1에서 AMPS 모노머 및 Bis 가교제로 만들어진 다양한 막들의 성분 및 이들의 wt%를 표로 나타낸 것이다.

도 16은 AMPS 모노머 및 Bis 가교제로 만들어진 막에 대한 부식 안정성 평가 결과를 표로 나타낸 것이다. BC = 결합능.

도 17은 용매 시스템 A2에서 AMPS 모노머 및 Bis 가교제로 만들어진 다양한 막들의 성분 및 이들의 wt%를 표로 나타낸 것이다.

도 18은 AMPS 모노머 및 Bis 가교제로 만들어진 막에 대한 부식 안정성 평가 결과를 표로 나타낸 것이다. BC = 결합능.

도 19는 용매 시스템 A3에서 AMPS 모노머 및 Bis 가교제로 만들어진 다양한 막들의 성분 및 이들의 wt%를 표로 나타낸 것이다.

도 20은 AMPS 모노머 및 Bis 가교제로 만들어진 막에 대한 부식 안정성 평가 결과를 표로 나타낸 것이다. BC = 결합능.

도 21은 AMPS 모노머, Bis 가교제, 및 부가적인 아크릴아미드 가교제들로 만들어진 다양한 막들의 성분 및 이들의 wt%를 표로 나타낸 것이다.

도 22는 AMPS 모노머, Bis 가교제, 및 부가적인 아크릴아미드 가교제들로 만들어진 막들에 대한 부식 안정성 평가 결과를 표로 나타낸 것이다. BC = 결합능.

도 23은 AMPS 모노머 및 TACHTA 가교제로 만들어진 다양한 막들의 성분 및 이들의 wt%를 표로 나타낸 것이다.

도 24는 AMPS 모노머 및 TACHTA 가교제로 만들어진 막들에 대한 부식 안정성 평가 결과를 표로 나타낸 것이다. BC = 결합능.

도 25는 AMPS 모노머 및 HMBis 가교제로 만들어진 다양한 막들의 성분 및 이들의 wt%를 표로 나타낸 것이다.

도 26은 AMPS 모노머 및 HMBis 가교제로 만들어진 막들에 대한 부식 안정성 평가 결과를 표로 나타낸 것이다. BC = 결합능.

도 27은 40 사이클의 사용 후 Bis 가교제로 만들어진 막의 결합능과 회수율을 나타낸 도면이다. 각 사이클은 결합/용리 프로세스의 개시 무렵 염기성 용액에 막을 노출시키는 것을 포함하였다.

도 28은 40 사이클의 사용 후 HMBis 가교제로 만들어진 막의 결합능과 회수율을 나타낸 도면이다. 각 사이클은 결합/용리 프로세스의 개시 무렵 염기성 용액에 막을 노출시키는 것을 포함하였다.

도 29는 NaOH에 노출된 C 막의 유량 및 결합능을 표로 나타낸 것이다. *85 mM 아세트산나트륨, pH 5.0.

도 30은 AA 모노머, NIBOMAA 코-모노머 및 Bis 가교제로 만들어진 다양한 막들의 성분 및 이들의 wt%를 표로 나타낸 것이다.

도 31은 NaOH에 노출 후 도 30에 설명된 막들의 유량 및 결합능을 표로 나타낸 것이다.

도 32는 C 막 포뮬라 1-A2의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 33은 C 막 포뮬라 1-A4의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 34는 AA 모노머, NMOPAA 코-모노머 및 Bis 가교제로 만들어진 다양한 막들의 성분 및 이들의 wt%를 표로 나타낸 것이다.

도 35는 NaOH에 노출 후 도 34에 설명된 막들의 유량 및 결합능을 표로 나타낸 것이다.

도 36은 C 막 포뮬라 1-B6의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 37은 C 막 포뮬라 1-B8의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 38은 AA 모노머, NIPAA 코-모노머 및 Bis 가교제로 만들어진 다양한 막들의 성분 및 이들의 wt%를 표로 나타

낸 것이다.

도 39는 NaOH에 노출 후 도 38에 설명된 막들의 유량 및 결합능을 표로 나타낸 것이다.

도 40은 C 막 포뮬라 1-C4의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 41은 C 막 포뮬라 1-C7의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 42는 AA 모노머, NIBoMAA 및 NHEAA 코-모노머 및 Bis 가교제로 만들어진 다양한 막들의 성분 및 이들의 wt%를 표로 나타낸 것이다.

도 43은 NaOH에 노출 후 도 42에 설명된 막들의 유량 및 결합능을 표로 나타낸 것이다.

도 44는 C 막 포뮬라 2-A1의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 45는 C 막 포뮬라 2-A4의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 46은 AA 모노머, NIBoMAA 및 NNDMAA 코-모노머 및 Bis 가교제로 만들어진 다양한 막들의 성분 및 이들의 wt%를 표로 나타낸 것이다.

도 47 NaOH에 노출 후 도 46에 설명된 막들의 유량 및 결합능을 표로 나타낸 것이다.

도 48은 C 막 포뮬라 2-B1의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 49는 C 막 포뮬라 2-B5의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 50은 AA 모노머, NIPAA 및 NHEAA 코-모노머 및 Bis 가교제로 만들어진 다양한 막들의 성분 및 이들의 wt%를 표로 나타낸 것이다.

도 51은 NaOH에 노출 후 도 50에 설명된 막들의 유량 및 결합능을 표로 나타낸 것이다.

도 52는 C 막 포뮬라 2-C1의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 53는 C 막 포뮬라 2-C2의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 54는 AA 모노머, NIBoMAA 및 NNDMAA 코-모노머 및 Bis 가교제로 만들어진 다양한 막들의 성분 및 이들의 wt%를 표로 나타낸 것이다.

도 55는 NaOH에 노출 후 도 54에 설명된 막들의 유량 및 결합능을 표로 나타낸 것이다.

도 56은 C 막 포뮬라 3-A1의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 57은 C 막 포뮬라 3-A2의 ESEM 이미지를 나타낸다.

도 58은 AA 및 AAGA 모노머, NNDMAA 코-모노머 및 Bis 가교제로 만들어진 막의 성분 및 이들의 wt%를 표로 나타낸 것이다.

도 59는 NaOH에 노출 후 도 58에 설명된 막들의 유량 및 결합능을 표로 나타낸 것이다.

도 60은 AA 모노머, NMoPAA 코-모노머 및 Bis 가교제로 만들어진 막의 성분 및 이들의 wt%를 표로 나타낸 것이다.

도 61은 NaOH에 노출 후 도 60에 설명된 막들의 유량 및 결합능을 표로 나타낸 것이다.

도 62는 AA, NMoPAA, 및 Bis로 만들어진 C 막 1-B6에 대한 IgG 포획(capture)의 10% 파과에서의 결합능 및 % 희수율 (하부 데이터 포인트들, 우축)을 나타낸 도면이다.

도 63은 AA, NIBoMAA, NHEAA, 및 Bis로 만들어진 막 2-A4에 대한 IgG 포획(capture)의 10% 파과에서의 결합능 및 % 희수율 (하부 데이터 포인트들, 우축)을 나타낸 도면이다.

도 64는 본 발명의 어떤 복합재들의 10% 파과 (DBC_{10%WT})시의 평균 포어 직경, 유량, 및 동적 결합능을 표로 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예

[0206] 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하기 위해 하기 실시예들을 제공한다. 그러나, 각 실시예에 기재된 상세내용은 설명 목적을 위해 선택된 것일 뿐 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 일반적으로 하기 실시예들은 달리 언급하지 않는 한 유사한 조건 하에 수행되었다.

[0207] 실시예 1 - 일반적인 재료 및 방법

[0208] 화학물질 (*Aldrich*사로부터 구입):

[0209] 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설폰산 (AMPS), N-(히드록시메틸)아크릴아미드 용액 (H₂O 중 48%), N-(이소부톡시메틸)아크릴아미드, N,N'-헥사메틸렌비스(메타크릴아미드), 1,3,5-트리아크릴로일헥사하이드로-1,3,5-트리아진, N,N'-디메틸아세트아미드 (DMAc), 디(프로필렌 글리콜) 디메틸 에테르, 이성질체 혼합물(DPM), 디(프로필렌 글리콜)메틸 에테르 아세테이트 (DPMA), 트리(프로필렌 글리콜) 부틸 에테르 이성질체 혼합물, 디(프로필렌 글리콜) 프로필 에테르, 이성질체 혼합물. (±)-1,3-부탄디올 (Budiol), 4-(2-히드록시에톡시)페닐-(2-히드록시-2-프로필)케톤 (IRGACURE 2959). 아세트산나트륨(sod.) 삼수화물, 아세트산(빙초산), 2-(N-모르폴리노)에탄설폰산 (MES).

[0210] 단백질:

[0211] 폴리클로날 임무노 g-글로불린 IgG (Equitech Inc.), 난 리소자임 (Sigma-Aldrich).

[0212] 막 제조하기:

[0213] 모노머들과 가교제(들)을 Irgacure 개시제와 함께 특수한 용매 혼합물에 첨가하고, 모든 성분들이 용액 시스템 내에 적절히 용해되도록 이 혼합물을 충분히 오래 교반하였다. 7" x 7" 지지체 기재 시트(폴리프로필렌)을 폴리에틸렌 시트 상에 놓고, 15 g의 폴리머 용액을 기재 시트에 도입한 다음, 침지된 기재를 다른 폴리에틸렌 시트로 커버하였다. 과량의 용액과 여하한 기포를 제거하기 위해 시트를 손으로 둥글게 원을 그리듯 가볍게 눌렀다.

[0214] 밀폐된 챔버에서 상기 시트 샌드위치에 10분간 UV 광조사(~350 nm)하여 중합 공정을 개시하였다. 이어서 얻어진 막을 폴리에틸렌 시트 커버로부터 떼어 내어 역삼투압수로 세척하고, 염 용액 (2 M NaCl - 30분)에 침지한 다음 교반하면서 역삼투압수 (2-3 회)로 세척하였다. 오븐(50°C)에서 30분간 놓아 두거나 또는 주변 환경에서 공기 중에 ~ 16 시간 동안 자유로이 매달아 두는 방법으로, 상기 청정한 막을 건조시켰다.

[0215] 결합능 측정:

[0216] a) IgG 결합: 25-mm 막 디스크를 25-mm Natrix-SS 홀더에 넣고 20 mL의 결합 완충액 (20 mM 구연산나트륨, pH 5.0)을 통과시켜 평형을 달성하였다. 이어서 유출액(effluent)의 UV 흡수도가 주입 용액의 10% 초과시까지 결합 완충액 중 0.5 mg/mL 폴리클로날 IgG (Equitech Inc.)의 단백질 용액을 통과시킨 다음, 10-15 mL의 완충액을 셀(cell)을 통해 통과시켜 미결합 단백질을 세척하였다. 용리 단계에서, 10 mL의 용리 완충액 (20 mM 아세트산나트륨, 1 M NaCl, pH 5.0)을 통과시킴으로써, 결합된 IgG를 용리시켰다.

[0217] b) 리소자임 결합: 25-mm 막 디스크를 25-mm Natrix-SS 홀더에 넣고 20 mL의 결합 완충액 (10 mM MES, pH 5.5)을 통과시켜 평형을 달성하였다. 이어서 유출액의 UV 흡수도가 주입 용액의 흡수도 10% 초과시까지 결합 완충액 중 0.5 mg/mL 폴리클로날 IgG (Equitech Inc.)의 단백질 용액을 통과시킨 다음, 10-15 mL의 완충액을 셀(cell)을 통해 통과시켜 미결합 단백질을 세척하였다. 용리 단계에서, 10 mL의 용리 완충액 (20 mM 아세트산나트륨, 1 M NaCl, pH 5.0)을 통과시킴으로써, 결합된 IgG를 용리시켰다.

[0218] 이어서 유출액(effluent)의 UV 흡수도가 주입 용액의 10% 초과시까지 결합 완충액 중 0.5 mg/mL 리소자임 (달걀로부터 수득)의 단백질 용액을 통과시킨 다음 10-15 mL의 완충액을 셀을 통해 통과시켜 미결합 단백질을 세척하였다. 용리 단계에서, 결합된 단백질을, 10 mL의 용리 완충액 (10 mM MES, 1 M NaCl, pH 5.5)을 통과시킴으로써 용리시켰다.

[0219] c) 멀티사이클 IgG 결합: Akta Explorer (GE) 기기를 이용하여 실험을 실시하였다. 25-mm 막 디스크를 25-mm Natrix-SS 홀더에 놓고 기기에 연결하였다. 5 mL의 수산화나트륨 용액 (0.5 mL)을 1 mL/분의 유속으로 막에 통과시켰다. 이어서, 젤 내 pH 수준을 회복시키기 위해 200 mM (pH 5.0) 아세트산나트륨 완충액 10 mL를 1 mL/분의 유속으로 막에 통과시키고, 이어서 30 mL의 결합 완충액 (20 mM 구연산나트륨, pH 5.0)을 통과시켜 평형을 달성하였다. 이어서 결합 완충액 중 0.5 mg/mL 폴리클로날 IgG (Equitech Inc.)의 단백질 용액 16-18 mL를, 유출액의 UV 흡수도가 주입 용액의 그것의 10% 초과할 때까지 통과시킨 다음 10 mL의 완충액을 셀을 통해 통과시켜 미결합 단백질을 세척하였다. 용리 단계에서, 10 mL의 용리 완충액 (20 mM 아세트산나트륨, 1 M NaCl, pH

5.0)을 통과시킴으로써 결합된 IgG를 용리시켰다. 통과, 세척 및 용리 분획들을 수집하여 UV 흡수도 (280 nm에서)를 측정함으로써 포획 및 용리된 단백질의 양을 구하고 이로부터 회수율 %를 평가할 수 있다.

[0220] 포어 크기 측정

[0221] 실험 절차:

[0222] CapWin 소프트웨어 (V.6)에 의해 구동되는 CFP-1500-AE Capillary Flow Porometer (Porous Materials Inc., Ithaca NY)를 이용하여 막 포어 크기 (즉, 직경)를 측정하였다. 중류수를 테스트 용액으로서 사용하였다.

[0223] 소형 디스크 막(2.5-cm 직경)을 중류수에 10분간 침지시킨 다음, 2매의 미리 적신 여과지 디스크(Whatman 5 - 70 mm) 사이에서 가볍게 쥐어 짜서 과량의 물을 제거하고, 적셔진 막의 두께를 마이크로미터를 이용하여 구하였다. 이어서 이 막 디스크를 2.5-cm 스테인레스 강 메쉬 지지체 디스크 상에놓았다. 테스트 막이 장착된 지지체 디스크를 지정 홀더에 놓되, 막이 위로 향하게 하였다. 이어서 홀더에 금속 커버를 살짝 올려 놓고 0-200 psi의 압력 범위에서 테스트를 실시하였다.

[0224] 다공도 측정 데이터(Porometry data):

[0225] 몇몇 막 포뮬레이션 샘플(포뮬라 상세는 도 34 및 도 38에 나타나 있다)에 대해 포어 크기 측정을 실시하였다. 하기의 각각의 막 포뮬라 2-3개 샘플들을 시험하였다. 평균 플로우-쓰루 포어 크기 측정을 실시하여 10% 파과에서 대응하는 인간 IgG 동적 결합능 (DBC) 및 완충 용액 유량과 함께 제시하였다. 모든 엔트리들은 평균 측정값 ± 표준편차이다. 도 64 참조.

[0226] 실시예 2 - 아크릴레이트 가교제를 이용하여 만든 막들의 부식 안정성

[0227] 전형적인 S 막 (강 양이온 교환) 중합 혼합물은 1.695 g (11.3 wt%)의 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설폰산 (AMPS), 0.194 g (1.29 wt%)의 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트 (TRIM-A), 0.03 g (0.2 wt%) Irgacure 개시제, 3.923 g (26.15 wt%) N,N'-디메틸아세트아미드 (DMAc), 8.874 g (59.16 wt%) 디(프로필렌 글리콜)메틸 에테르 아세테이트 (DPMA), 및 0.285 g (1.9 wt%)의 탈이온수(D.I. water)로 구성된다.

[0228] S 및 C 막 (여기서 막 중의 가교된 마크로다공성 겔은 아크릴레이트계 가교제로 가교됨)의 막 쿠톤(직경 77 cm)을 실온에서 4시간 및 24 시간 동안 1 M 및 0.1 M의 수산화나트륨 용액에 침지시킨 다음, 유량 및 몇몇 경우 결합능을 측정하였다(물 및/또는 완충액 용액을 이용함).

[0229] 도 13 및 도 14에 도시된 바와 같이, 측정 결과는 수산화나트륨에 대한 노출로 인해 유량 감소에 의해 나타내지는 바와 같이, 막 투과능이 감소한 것으로 나타났다. 막에 미치는 염기의 열화 효과는 노출 시간 및/또는 염기 용액 농도 증가와 함께 증폭되었다.

[0230] 실시예 3 - AMPS & Bis 가교제를 이용하여 만들어진 염기에 안정한 막

[0231] 기본적으로 관능성 모노머로서 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설폰산 (AMPS) 및 가교제로서 N,N'-메틸렌비스 (아크릴아미드) (Bis)에 기초한 포뮬라들에서 몇몇 용매 시스템들을 시험하였다. Irgacure (2959)를 광개시제로서 사용하여 UV 조사와 함께 중합을 개시하였다.

[0232] A1 용매 시스템

[0233] 이 용매 시스템은 N,N'-디메틸아세트아미드 (DMAc), 디(프로필렌 글리콜)메틸 에테르 아세테이트 (DPMA), 1,3 부탄디올 (1,3-Budiol), 및 탈이온수 (D.I.)를 포함한다. 약간의 성분 변화를 가하여 이 용매 시스템에 기초한 포뮬라들을 도 15에 수록하였다.

[0234] 각 포뮬라의 중합 혼합물을 조성하고 사용하기 전에 잘 혼합하여 막을 주조하였다 (전술한 바와 같음). 각 막들의 쿠톤의 초기 유량(용질로서 역삼투압수를 이용함)을 측정한 다음 쿠톤을 실온에서 1M 수산화나트륨에 24 시간 침지시킨 후, 막을 물로 풀려상한 후 유량을 다시 측정하고, 유량 비(전 및 후의)를 계산하였다. 단백질 결합능(IgG 및/또는 리소자임) 역시도 전술한 바와 같이 측정하였다.

[0235] 도 16에 도시된 바와 같이, 시험 결과는, 상이한 유량 및 결합능을 초래한 포뮬라 성분들의 다양성에도 불구하고, 막 유량은 장기간 부식성 용액에 노출된 후에도 영향을 받지 않았음과, 부식에 노출된 후 그의 투과능을 완전히 상실한 오리지널 S 막 포뮬라(실시예 2)에 비해, 새로운 막은 그의 본래의 투과능을 유지하였음을 보여준다.

[0236] 용매 시스템 A2

[0237] 이 용매 시스템은 *N,N'*-디메틸아세트아미드 (DMAc), 디(프로필렌 글리콜) 디메틸 에테르, 이성질체 혼합물 (DPM), 트리(프로필렌 글리콜) 부틸 에테르 이성질체 혼합물 (TPGBE) 및 탈이온수 (D.I.)를 포함한다. 이 용매 시스템에 기초한 포뮬라들은 도 17에 따라 조성하였고 전술한 바와 같이 막을 주조 및 중합시켰다.

[0238] 각 막들의 쿠폰(직경 7.7 cm)의 초기 유량을 용질로서 역삼투압수를 이용하여 측정하였다. 이어서 막 쿠폰들을 실온에서 1M 수산화나트륨에 24 시간 침지시킨 후, 막을 역삼투압수로 풀러싱한 후 유량을 다시 측정하였다. 유량 비(전 및 후의)를 계산하여 유량 변화를 입증하였다. 단백질 결합능(IgG 및/또는 리소자임) 역시도 전술한 바와 같이 측정하였다.

[0239] 도 18에 도시된 바와 같이, 시험 결과 다시 다양한 양의 모노머와 가교제로 만들어진 막들은 포뮬라 성분들이 시사하는 바와 같이 막 투과능의 다양성에도 불구하고, 부식 안정성을 갖는 것으로 입증되었으며, 각각의 막은 염기 노출 후에도 그의 본래의 투과능을 유지할 수 있었다.

[0240] 용매 시스템 A3

[0241] 이 용매 시스템은 *N,N'*-디메틸아세트아미드 (DMAc), 디(프로필렌 글리콜) 디(프로필렌 글리콜) 디메틸 에테르, 이성질체 혼합물 (DPM), 트리(프로필렌 글리콜) 프로필 에테르 이성질체 혼합물 (DPGPE) 및 탈이온수 (D.I.)를 포함한다. 상기 시스템에서와 같이, 전술한 내용에 따라 막 포뮬라들 (도 19)을 제조하고 잘 혼합한 다음 주조 및 제조하였다.

[0242] 각 막들의 쿠폰(직경 77 cm)의 초기 유량을 용질로서 역삼투압수를 이용하여 측정하고, 막 쿠폰들을 실온에서 1M 수산화나트륨에 24 시간 침지시키고, 쿠폰들을 역삼투압수로 완전히 풀러싱 처리하여 유량을 다시 측정한 다음 유량 비 (염기 노출 전 및 후)를 계산하였다. 이전 시스템들과 유사하게, 앞서 설명된 방법에 따라, 단백질 결합능 (IgG 및/또는 리소자임) 역시도 측정하였다.

[0243] 도 20에 도시된 바와 같이, 측정 결과, 각 막의 투과능이 부식성 용액에 대한 노출에 의해 영향을 받지 않은 것으로 나타남에 따라, 각 막들은 그의 초기 투과능과 관계없이, 부식 안정성을 갖는 것으로 확인되었다. 모노머 함량, 가교도 및 용매 시스템의 혼용성에 의해 주로 제어되는 막 투과능의 다양성에도 불구하고, 각각의 포뮬라에 의해 염기 노출 후에도 그의 본래 투과능을 유지할 수 있는 막들을 수득할 수 있었다.

[0244] 실시예 4 - AMPS, Bis, 및 부가적인 아크릴아미드 코-모노머로 만들어진 염기-안정성 막

[0245] 이들 일련의 예에서는 기본적으로 메틸아크릴아미드 유도체들인 2 가지 부가적인 코-모노머, 즉, *N*-(히드록시메틸)아크릴아미드 (NHMAA) 및 *N*-(이소부톡시메틸)아크릴아미드 (NIBoMAA)을, 관능성 모노머로서 2-아크릴아미드-2-메틸-1-프로판설폰산 (AMPS) 및 가교제로서 *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드) (Bis)에 기초한 막 겔 포뮬라들에 포함시켰다. 샘플에 UV를 조사하면서 Irgacure (2959)를 포뮬라에 첨가하여 중합 반응을 개시한다. 이 용매 시스템은 *N,N'*-디메틸아세트아미드 (DMAc), 디(프로필렌 글리콜)메틸 에테르 아세테이트 (DPMA), 및 탈이온수 (D.I.)를 포함하였다. 각 겔 포뮬라의 조성을 도 21에 나타내었다.

[0246] 전술한 실시예들과 유사하게, 각 막의 막 결합능(IgG 및/또는 리소자임에 대해)을 측정한 다음 막의 초기 유량을 측정한 후 막을 실온에서 1M 수산화나트륨 용액에 24 시간 정적 침지시킨 후 제거하고, 물로 풀러싱한 다음 유량을 다시 측정하여 유량 비 (후/전)를 계산하였다.

[0247] 도 22에 도시된 바와 같이, 3종의 모든 포뮬라들은 고도로 부식성인 용액에 장기간 노출된 후에도 그들의 투과능에 영향을 받지 않음에 따라, 안정성을 갖는 것으로 입증되었다. 이 실시예들은 아크릴아미드 가교제와 모노머를 포뮬라에 사용할 경우 부식에 안정한 겔 및 막을 만들 수 있음을 다시 보여준다.

[0248] 실시예 5 - 다른 아크릴아미드 가교제들로 만들어진 염기에 안정한 막

[0249] 이들 일련의 예에서는 새로운 가교제들을 이용하여 부식 안정성 막을 만들었다. 겔 포뮬라에 *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드) (Bis) 가교제 대신 시클릭 가교제 1,3,5-트리아크릴로일헥사히드로-1,3,5-트리아진, 및 이관능성 *N,N'*-헥사메틸렌비스(메타크릴아미드) 가교제를 이용하였다.

[0250] 1,3,5-트리아크릴로일헥사히드로-1,3,5-트리아진 (TACHTA) 가교제를 이용한 막

[0251] 관능성 모노머로서 2-아크릴아미드-2-메틸-1-프로판설폰산 (AMPS), 가교제로서 1,3,5-트리아크릴로일헥사히드로-1,3,5-트리아진, 및 광개시제로서 Irgacure (2959)를 포함하는 막을 만들었다. 이 용매 시스템은 *N,N'*-디메틸

아세트아미드 (DMAc) 및 다음 용매들을 1종 이상 포함한다: 디(프로필렌 글리콜)메틸 에테르 아세테이트 (DPMA), 1,3-부탄디올 (1,3-Budiol), 디(프로필렌 글리콜) 디메틸 에테르, 이성질체 혼합물 (DPM), 트리(프로필렌 글리콜) 부틸 에테르 이성질체 혼합물 (TPGBE) 및 탈이온수 (D.I.). 각 젤 포뮬라의 조성을 도 23에 나타내었다.

[0252] 이전의 실시예들과 유사하게, 이들 막들의 결합능(표적 분자로서 IgG 및/또는 리소자임을 이용함)을 구하였다. 이에 더해, 각각의 막들의 초기 유량을 7.7 cm 직경의 쿠퍼 및 용질로서 역삼투압수를 이용하여 측정한 다음, 막 쿠퍼들을 실온에서 1 M 수산화나트륨 용액에 24 시간 침지시킨 후, 이들을 제거하고, 물로 풀려싱한 다음, 각 막의 유량을 다시 측정하고 유량 비 (후/전)를 계산하였다.

[0253] 도 24에 도시된 바와 같이, 측정 결과, 고농도 부식성 물질에 노출되어도 유량이 크게 영향을 받지 않은 것으로 나타남에 따라, 포뮬라 변화에도 불구하고 모든 막들은 그들의 투과능을 유지할 수 있었던 것으로 입증되었다. 기본적으로 트리-아크릴아미드 가교제인 TACHTA를 사용한 결과 내구성 있고 부식에 안정한 막을 얻을 수 있음이 명백하다.

[0254] *N,N'-헥사메틸렌비스(메타크릴아미드) (HMBis) 가교제를 이용하여 제조된 막*

[0255] 관능성 모노머로서 2-아크릴아미도-2-메틸-1-프로판설폰산 (AMPS), 가교제로서 *N,N'*-헥사메틸렌비스(메타크릴아미드) 및 광개시제로서 Irgacure (2959)를 포함하는 막을 제조하였다. 용매 시스템은 *N,N'*-디메틸아세트아미드 (DMAc) 및 다음 용매들 중 1종 이상을 포함하였다: 디(프로필렌 글리콜)메틸 에테르 아세테이트 (DPMA), 디(프로필렌 글리콜) 디메틸 에테르, 이성질체 혼합물 (DPM), dri(프로필렌 글리콜) 프로필 에테르 이성질체 혼합물 (DPGPE), 트리(프로필렌 글리콜) 부틸 에테르 이성질체 혼합물 (TPGBE), 및 탈이온수 (D.I.). 각 젤 포뮬라의 조성을 도 25에 나타내었다.

[0256] 각각의 막에 대하여, 단백질 결합능 (표적 분자로서 폴리클로날 IgG를 이용함)을 측정하였다. 전술한 바와 같이, 7.7 cm 직경의 쿠퍼 및 용질로서 역삼투압수를 이용하여 각 막의 초기 유량을 측정하였다. 막들의 쿠퍼들을 실온에서 24 시간 1 M 수산화나트륨 용액에 침지시킨 다음, 이들을 제거하고, 방대한 양의 물로 풀려싱한 다음 각 막의 유량을 다시 측정하여 유량 비 (후/전)를 구하였다.

[0257] 도 26에 도시된 바와 같이, 시험 결과 모든 막들은, 포뮬라의 변동과 투과능 및 결합능의 변동에도 불구하고, 부식성 용액에 노출된 후에도 초기 성능을 유지한 것으로 입증되었다. 따라서, 가교제로서 *N,N'*-헥사메틸렌비스(메타크릴아미드)를 이용함으로써 막 젤에 개선된 부식 안정성을 부여하는 것이 가능하다.

[0258] 실시예 6 - 부식에 안정한 S 막 멀티사이클 성능

[0259] 아크릴아미드 및 메타크릴아미드 가교제들로 만들어진 S 막의 부식 안정성을 입증하기 위해, Bis 가교제를 이용하여 만들어진 막 (포뮬라 A3-2) 및 가교제로서 HMBis를 이용한 막 샘플 (D-2)에 대해, 매 결합/용리 사이클 시작 무렵에 염기성 용액을 막에 흘려 통과시키는 염기성 용액(0.5 M NaOH) 노출을 포함하는 멀티사이클 가동 실험을 총 40회 사이클에 걸쳐 연속 실시하였다.

[0260] 도 27 및 도 28에 도시된 바와 같이, 2종의 막들은 전체 사이클에 걸쳐 결합능과 회수율 (>95)이 모두 변함없이 유지됨에 따라, 강력한 성능과 지속성을 보여주었다.

[0261] 실시예 7 - NaOH에 노출시 안정한 C 막들

[0262] 다른 유형의 젤 막들에 대해 앞서 설명한 바와 같이, 현재 일반적으로 사용되는 C 막은 2가지 주요 부분, 즉: 가교된 폴리(메트)아크릴레이트 젤, 및 불활성 부직 섬유 기질(폴리프로필렌)으로 구성된다. 이 막의 통상적인 형태에 사용되는 모노머와 가교제는 2-카르복시에틸아크릴레이트 (CEA), 2-히드록시에틸메타크릴레이트 (HEMA), 및 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트 (TRIM-A)이다. 이들 모든 성분들은 알칼리 조건 하에 불안정할 것으로 예상되는, 에스테르 결합을 갖는다. 사실상, 에스테르 결합을 갖는 아크릴레이트 모노머는 염기성 조건 하에 가수분해될 수 있는데 이것은 에스테르 결합을 갖는 폴리머 젤을 염기성 가수분해 및 분해에 더욱 취약하게 만든다.

[0263] 모노머와 가교제 분자들이 알칼리성 가수분해 반응을 통해 분해됨에 따라, 더 많은 카르복실산/카르복실레이트 및 히드록실 말단기들이 젤 매트릭스 내로 유입되고, 이것은 팽윤성 및 투과능과 같은 젤의 화학적 및 물리적 성질을 변경시키게 된다. 이로 인해 결국 막의 크로마토그래피 성능에 영향이 미쳐지고, 사이클이 진행될 수록 결합능, 투과능, 및 생성물 순도가 변화된다.

[0264] 막의 부식 안정성을 확보하기 위해, 모든 모노머 및 가교제는 염기성 용액에 노출시에도 화학적으로 안정한 대체물로 대체되어야 한다. 염기성 용액에서의 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 성분들의 불안정성은 부식 조건의 가수분해에 민감한 이들의 에스테르 결합에 기인하는 것이므로, 에스테르 결합을 보다 안정하고 부식에 내성을 가진 *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드) (Bis)와 같은 아크릴아미드 결합으로 대체시킴으로써, 보다 복원성 있고 내구력 있는 막을 만들 수 있고 부식성 용액에서의 막 안정성을 현저히 증강시킬 수 있다.

[0265] 실험 섹션:

[0266] 화학물질 (*Aldrich*):

[0267] 2-히드록시에틸메타크릴레이트 (HEMA), 2-카르복시에틸아크릴레이트 (CEA), 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트 (TRIM-A), 2-아크릴아미도글리콜산 일수화물 (AAGA), 아크릴산 (AA), *N*-(이소부톡시메틸)아크릴아미드 (NIBoMAA), *N*-(히드록시에틸)아크릴아미드 용액 (97%) (NHEAA), *N,N*-디메틸아크릴아미드 (NNDMAA), *N*-(3-메톡시프로필)아크릴아미드 (NMOPAA), *N*-이소프로필아크릴아미드 (NIPAA 또는 NIPAM), *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드) (Bis), 1,3,5-트리아크릴로일헥사하이드로-1,3,5-트리아진 (TACHTA), *N,N'*-디메틸아세트아미드 (DMAc), 디(프로필렌 글리콜) 디메틸 에테르, 이성질체 혼합물 (DPM), 디(프로필렌 글리콜)메틸 에테르 아세테이트 (DPMA), 디(프로필렌 글리콜) 메틸 에테르 (97%) (DPGME), 4-(2-히드록시에톡시)페닐-(2-히드록시-2-프로필)케톤 (IRGACURE 2959), 아세트산나트륨 삼수화물, 아세트산(빙초산).

[0268] 단백질:

[0269] 폴리클로날 임유노 g- 글로불린 IgG (Equitech Inc.).

[0270] 막 제조하기:

[0271] 모노머들과 가교제(들)을 Irgacure 개시제와 함께 특수한 용매 혼합물에 첨가하고, 모든 성분들이 용액 시스템 내에 적절히 용해되도록 이 혼합물을 충분히 오래 교반하였다. 7" x 7" 지지체 기재 시트(폴리프로필렌)을 폴리에틸렌 시트 상에 놓고, 15 g의 폴리머 용액을 기재 시트에 도입한 다음, 침지된 기재를 다른 폴리에틸렌 시트로 커버하였다. 과량의 용액과 여하한 기포를 제거하기 위해 시트를 손으로 등글게 원을 그리듯 가볍게 눌렀다. 밀폐된 챔버에서 상기 시트 샌드위치에 10분간 UV 광조사(~350 nm)하여 중합 공정을 개시하였다. 이어서 얻어진 막을 폴리에틸렌 시트 커버로부터 떼어 내어 역삼투압수로 세척하고, 염 용액 (2 M NaCl - 30분)에 침지한 다음 교반하면서 역삼투압수 (2-3 회)로 세척하였다. 오븐(50°C)에서 30분간 놓아 두거나 또는 주변 환경에서 공기 중에 ~ 16 시간 동안 자유로이 매달아 두는 방법으로, 상기 청정한 막을 건조시켰다.

[0272] 결합능 측정:

[0273] a) IgG 결합: 25-mm 막 디스크를 25-mm Natrix-SS 홀더에 넣고 20 mL의 결합 완충액 (85 mM 구연산나트륨, pH 5.0)을 통과시켜 평형을 달성하였다. 이어서 유출액(effluent)의 UV 흡수도가 주입 용액의 10% 초과시까지 결합 완충액 중 0.5 mg/mL 폴리클로날 IgG (Equitech Inc.)의 단백질 용액을 통과시킨 다음, 10-15 mL의 완충액을 셀(cell)을 통해 통과시켜 미결합 단백질을 세척하였다. 용리 단계에서, 10 -14 mL의 용리 완충액 (85 mM 아세트산나트륨, 1 M NaCl, pH 5.0)을 통과시킴으로써 결합된 IgG를 용리시켰다.

[0274] b) 멀티사이클 IgG 결합: Akta Explorer 100 기기 (GE)를 이용하여 실험을 실시하였다. 25-mm 막 디스크를 25-mm Natrix-SS 홀더에 놓고 기기에 연결하였다. 5 mL의 수산화나트륨 용액 (0.5 mL)을 1 mL/분의 유속으로 막에 통과시켰다. 이어서, 평형 달성을 위해 20 mL의 결합 완충액 (85 mM 구연산나트륨, pH 5.0)을 통과시켜 평형을 달성하였다. 이어서, 결합 완충액 중 0.5 mg/mL 폴리클로날 IgG (Equitech Inc.)의 단백질 용액 (26-30 mL)를 통해 통과시켜 유출액의 UV 흡수도가 주입 용액의 그것의 10% 초과할 때까지 통과시킨 다음 14 mL의 완충액을 셀을 통해 통과시켜 미결합 단백질을 세척하였다. 용리 단계에서, 10-14 mL의 용리 완충액 (85 mM 아세트산나트륨, 1 M NaCl, pH 5.0)을 통과시킴으로써 결합된 IgG를 용리시켰다. 통과, 세척 및 용리 분획들을 수집하여 UV 흡수도 (280 nm에서)를 측정함으로써 포획 및 용리된 단백질의 양을 구하고 이로부터 회수율 %를 평가할 수 있다.

[0275] 아크릴레이트 가교제를 이용한 전형적인 C 막 포뮬라

[0276] 전형적인 C 막 포뮬라는 2.07 g (13.8 wt%)의 2-카르복시에틸아크릴레이트 (CEA), 0.245 g (1.63 wt%)의 2-히드록시에틸메타크릴레이트 (HEMA), 0.536 g (3.57 wt%)의 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트 (TRIM-A), 0.047 g (0.31 wt%) irgacure 개시제, 3.6 g (24 wt%) *N,N'*-디메틸아세트아미드 (DMAc), 8.135 g (54.23 wt%)의 디(프로필렌 글리콜)메틸 에테르 아세테이트 (DPMA), 및 0.369 g (2.46 wt%)의 탈이온수로 구성된다.

- [0277] A. 막에 미치는 염기 용액의 효과 및 가수분해 입증
- [0278] C 막의 막 쿠톤들(직경 77 cm)을 1 M, 및 0.1 M 농도의 수산화나트륨 용액에 4시간 및 24 시간 동안 침지시킨 다음, 유량 및 몇몇 경우 결합능을 측정하였다 (물 및/또는 완충액 용액을 이용함).
- [0279] 그 결과, 하기 표에서, 유량 감소가 가리키는 바와 같이, 유량 가수산화나트륨 용액이 막 투과능을 감소시킨 것으로 나타났다. 막에 미치는 염기의 이러한 열화(劣化) 효과는 염기 용액에 대한 노출 시간 및/또는 염기 용액의 농도가 증가됨에 따라 더욱 증폭되었다. 도 29 참조.
- [0280] B. 부식에 안정한 C 막의 제조
- [0281] 1) 아크릴산, Bis 가교체, 및 1종의 아크릴아미드 코-모노머를 이용하여 만들어진 막
- [0282] 이 클래스의 막 포뮬라들은 관능성 모노머로서 아크릴산 모노머 (AA), 및 1종의 추가 아크릴아미드 코-모노머, 그리고 가교체로서 *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드) (Bis)에 기초한다. Irgacure (2959)를 광개시제로서 이용하여 UV 조사하여 중합을 개시하였다.
- [0283] 포뮬라 그룹 1-A
- [0284] 이 그룹은 카르복실 관능성 모노머로서 아크릴산, 코-모노머로서 *N*-(이소부톡시메틸)아크릴아미드 (NIBOMAA), 및 가교체로서 *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드) (Bis)에 기초한다. 용매 시스템은 *N,N'*-디메틸아세트아미드 (DMAc), 디(프로필렌 글리콜)메틸 에테르 아세테이트 (DPMA), 디(프로필렌 글리콜) 디메틸 에테르 (DPM), 및 탈이온수 (D.I.)를 포함한다. 이들 일련의 화학물질 세트에 기초한 포뮬라들의 다양한 성분들을 도 30에 나타내었다.
- [0285] 각 포뮬라의 중합 혼합물을 조성하고 사용 전에 잘 혼합하여 막을 주조하였다 (전술한 바와 같음). 각 막들의 쿠톤의 초기 유량(용질로서 아세테이트 완충액을 사용함)을 측정한 다음 쿠톤을 1 M 수산화나트륨에서 24시간 침지한 후, 막을 물로 플러싱하고 다시 유량을 측정하여, 유량 비(전 및 후)를 계산하였다. 단백질 결합능 (단백질 포획 모델로서 IgG를 이용) 역시도 전술한 바와 같이 측정하였다.
- [0286] 도 31에 도시된 바와 같이, 시험 결과는, 상이한 유량 및 결합능을 초래한 포뮬라 성분들의 변화에도 불구하고, 막 유량은 장기간 부식성 용액에 노출된 후에도 영향을 받지 않았음과, 부식에 노출된 후 그의 투과능을 완전히 상실한 오리지날 S 막 포뮬라에 비해, 새로운 막은 그의 본래의 투과능을 유지하였음을 보여준다.
- [0287] 도 32 및 도 33도 참조할 것.
- [0288] 포뮬라 그룹 1-B
- [0289] 이 그룹은 카르복실 관능성 모노머로서 아크릴산, 및 코-모노머로서 *N*-(3-메톡시프로필)아크릴아미드 (NMOPAA), 및 가교체로서 *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드) (Bis)에 기초한다. 용매 시스템은 *N,N'*-디메틸아세트아미드 (DMAc), 디(프로필렌 글리콜)메틸 에테르 아세테이트 (DPMA), 디(프로필렌 글리콜) 디메틸 에테르 (DPM), 및 탈이온수 (D.I.)를 포함한다. 이 용매 시스템에 기초한 포뮬라들을 도 34에 따라 조성하고 전술한 바와 같이 주조 및 중합시켰다.
- [0290] 각 막들의 쿠톤(직경 7.7 cm)의 초기 유량을 용질로서 아세트산나트륨 완충액 (85 mM, pH 5)을 이용하여 측정하였다. 이어서 막 쿠톤들을 1 M 수산화나트륨에 24 시간 침지시킨 후, 막을 역삼투압수로 플러싱하고 유량을 다시 측정하였다. 유량 비(전 및 후)를 계산하여 유량 변화를 입증하였다. 단백질 결합능을 앞서 개략된 바와 같이 측정하였다.
- [0291] 도 35에 도시된 바와 같이, 이 결과들은 다양한 양의 모노머와 가교체로 이렇게 만들어진 막들이 부식 안정성을 나타내고, 포뮬라 성분들이 가리키는 것처럼 막 투과능의 다양성에도 불구하고, 각각의 막이 강염기에 장기간 노출된 후에도 그의 투과능을 유지할 수 있었음을 입증해준다.
- [0292] 도 36 및 도 37 역시도 참조할 것.
- [0293] 포뮬라 그룹 C
- [0294] 이 그룹은 카르복실 관능성 모노머로서 아크릴산, 코-모노머로서 *N*-이소프로필아크릴아미드 (NIPAA), 및 가교체로서 *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드) (Bis)에 기초한다. 용매 시스템은 *N,N'*-디메틸아세트아미드 (DMAc), 디(프로필렌 글리콜)메틸 에테르 아세테이트 (DPMA), 디(프로필렌 글리콜) 디메틸 에테르 (DPM), 및 탈이온수

(D.I.)를 포함한다. 전술한 시스템들에서와 같이, 도 38에 따라 막 포뮬라들을 제조하고 잘 혼합한 다음 반응 혼합물을 이용하여 주조하여 앞서 개략된 바와 같이 막들을 제조하였다.

[0295] 각 막들의 쿠큰(직경 77 cm)의 초기 유량을 용질로서 아세테이트 완충액 (85 mM, pH 5)을 이용하여 측정하고, 막 쿠큰을 1 M 수산화나트륨에 24 시간 침지시킨 후, 쿠큰들을 역삼투압수로 철저히 플러싱시키고 완충액을 이용하여 유량을 다시 측정한 다음 유량 비 (노출 전 및 노출 후)를 계산하였다. 전술한 시스템들과 유사하게, 상기 설명된 방법에 따라 단백질 결합능 역시도 측정하였다.

[0296] 도 39에 도시된 바와 같은 결과는, 각 막의 투과능이 그의 초기 투과능과 관계없이 부식성 용액에 장기간 노출되어도 영향을 받지 않음에 따라, 당해 막이 부식 안정성을 가짐을 확인해주었다. 모노머 함량, 가교도 및 용매 시스템 혼용성에 의해 주로 제어되는 막 투과능의 다양성에도 불구하고, 각 포뮬라는 염기 노출 후에도 그의 본래의 투과능을 유지할 수 있는 막을 결과시켰다.

[0297] 도 40 및 도 41 역시도 참조할 것.

[0298] 2) 아크릴산, Bis 가교제, 및 2종의 상이한 아크릴아미드 코-모노머를 이용하여 만든 부식에 안정한 C 막

[0299] 이들 일련의 예에서는, 하이드로겔 관능성에 책임이 있는 아크릴산에 더해, 2종의 코-모노머를 사용하여 하이드로겔을 조성하였다.

[0300] 포뮬라 그룹 2-A

[0301] 이 서브그룹에서는, 아크릴산을, 기본적으로 메틸아크릴아미드 유도체들인 N-(이소부톡시메틸)아크릴아미드 (NIBoMAA) 및 N-(히드록시에틸)아크릴아미드 (NHEAA)를 이용하여 조성하고, 가교제로서 N,N'-메틸렌비스(아크릴아미드) (Bis)를 포함시켰다. 이 포뮬라에 Irgacure (2959)를 첨가하여 샘플에 UV 조사와 함께 중합을 개시하였다. 용매 시스템은 전술한 예들에서 사용된 것과 유사하였으며, N,N'-디메틸아세트아미드 (DMAc), 디(프로필렌글리콜)메틸 에테르 아세테이트 (DPMA), 디(프로필렌 글리콜) 디메틸 에테르 (DPM), 및 탈이온수 (D.I.)를 포함하였다. 각 겔 포뮬라의 조성을 도 42에 나타내었다.

[0302] 각 막의 결합능과 초기 유량(아세테이트 완충액을 사용함) 두 가지 모두를 구한 후에 막을 1 M 수산화나트륨 용액에 24 시간 동안 정적 침지시킨 후, 제거하고, 물로 플러싱시킨 다음 유량을 다시 검사하고, 유량 비(후/전)를 계산하였다.

[0303] 도 43에 도시된 바와 같이, 모든 포뮬라들은 고도로 부식성인 용액에 장기간 노출된 후에도 그들의 투과능에 영향을 받지 않음에 따라 안정한 것으로 입증되었다. 이 예들은 다시금, 포뮬라에 아크릴아미드 가교제와 모노머 사용되는 한, 부식에 안정한 겔과 막을 만들 수 있음을 보여주었다.

[0304] 도 44 및 도 45 역시도 참조할 것.

[0305] 포뮬라 그룹 2-B

[0306] 이 일련의 예들에서는, 아크릴산 및 N-(이소부톡시메틸)아크릴아미드 (NIBoMAA)를 가교제로서 N,N'-메틸렌비스(아크릴아미드) (Bis) 및 N,N-디메틸아크릴아미드 (NNDMAA)와 함께 조성하였다. Irgacure (2959)를 포뮬라에 첨가하여 UV 조사와 함께 중합 반응을 개시하였다. 이 용매 시스템은 N,N'-디메틸아세트아미드 (DMAc), 디(프로필렌 글리콜)메틸 에테르 아세테이트 (DPMA), 디(프로필렌 글리콜) 디메틸 에테르 (DPM), 및 탈이온수 (D.I.)를 포함하였다. 도 46은 이 세트에서 각 겔 포뮬라의 조성을 나타낸다.

[0307] 전술한 막 샘플들과 유사하게, 막을 1 M 수산화나트륨 용액에서 24 시간 침지시켜 부식 환경에 노출시킨 후 각 막에 대해 각 막의 결합능과 완충액 유량 두 가지 모두를 구하고, 유량 비(후/전)를 계산하였다.

[0308] 도 47에 도시된 바와 같이, 모든 포뮬라들은 부식성 용액에 장기간 노출된 후에도 그의 투과능에 영향을 받지 않아 부식에 안정한 것으로 다시 확인되었다. 이 예들은 포뮬라에 아크릴아미드 가교제와 모노머 사용되고 에스테르 결합 아크릴레이트 모노머가 포함되지 않는 한, 부식에 안정한 겔과 막을 만들 수 있음을 보여준다.

[0309] 도 48 및 도 49 역시도 참조할 것.

[0310] 포뮬라 그룹 2-C

[0311] 이들 일련의 예에서는, 아크릴산을 N-이소프로필아크릴아미드 (NIPAA) 및 N-(히드록시에틸)아크릴아미드 (NHEAA)과 함께 조성하고, 가교제로서 N,N'-메틸렌비스(아크릴아미드) (Bis)를 포함시켰다. Irgacure (2959)를 포뮬라에 첨가하고 샘플에 UV를 조사하여 중합을 개시하였다. 용매 시스템은 전술한 예들에서 사용된 것과 유사

하였으며, *N,N'*-디메틸아세트아미드 (DMAc), 디(프로필렌 글리콜)메틸 에테르 아세테이트 (DPMA), 디(프로필렌 글리콜) 디메틸 에테르 (DPM), 및 탈이온수 (D.I.)를 포함하였다. 각 젤 포뮬라의 조성을 도 50에 나타내었다.

[0312] 도 51에 도시된 바와 같이, 모든 포뮬라들은 고도로 부식성인 용액에 장기간 노출된 후에도 그의 투과능에 변화를 보이지 않음에 따라 부식에 안정한 것으로 입증되었다.

[0313] 도 52 및 도 53도 참조할 것.

[0314] 3) 부가적인 아크릴아미드 가교제들로 만들어진 부식에 안정한 C 막

[0315] 이들 일련의 예에서는, 시클릭 가교제 1,3,5-트리아크릴로일헥사히드로-1,3,5-트리아진 (TACHTA), 및 *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드) (Bis) 가교제들을 젤 포뮬라에 함께 사용하여 부식에 안정한 C 막을 만들었다.

[0316] 이 막 젤 포뮬라들은 관능성 모노머로서 아크릴산, 및 가교제로서 *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드) (Bis) 및 1,3,5-트리아크릴로일헥사히드로-1,3,5-트리아진 (TACHTA)에 기초한다. 이 포뮬라들은 또한 *N*-(이소부톡시메틸)아크릴아미드 (NIBoMAA) 및 *N,N'*-디메틸아크릴아미드 (NNDMAA)를 코-모노머로서 포함한다. Irgacure (2959)를 광개시제로서 포뮬라에 첨가한다. 용매 시스템은 전술한 예들에 사용된 것과 유사하였으며, *N,N'*-디메틸아세트아미드 (DMAc), 디(프로필렌 글리콜)메틸 에테르 아세테이트 (DPMA), 디(프로필렌 글리콜) 디메틸 에테르 (DPM), 및 탈이온수 (D.I.)를 포함하였다. 각 젤 포뮬라의 조성을 도 54에 나타내었다.

[0317] 다른 예들에서 행하여진 것처럼, 이들 막들의 결합능(IgG를 이용함)을 구하였다. 이에 더해, 각 막들의 초기 유량을 7.7 cm 직경의 쿠퐁과 용질로서 아세트산나트륨 완충액 (85 mM, pH 5)을 이용하여 구한 다음, 막 쿠퐁을 1 M 수산화나트륨 용액에 24 시간 침지시킨 후, 쿠퐁들을 제거하고, 물로 플러싱시킨 후 각 막의 유량을 완충액을 이용하여 다시 측정하여 유량 비(후/전)를 계산하였다.

[0318] 도 55에 도시된 바와 같이, 시험 결과 부가적인 가교제로서 TACHTA를 이용하여 만들어진 막들은 부식성 용액에 장기간 노출된 후에도 그들의 투과능을 유지할 수 있었다. 따라서 아크릴아미드 가교제들을 이용하면 내구성 있고 부식에 안정한 막을 얻을 수 있음이 명백하다.

[0319] 도 56 및 도 57 역시도 참조할 것.

[0320] 4) 카르복실 아크릴아미드 모노머를 이용하여 만든 부식에 안정한 C 막

[0321] 이 예에서는, 카르복실 관능성 모노머로서 아크릴산 및 2-아크릴아미도글리콜산, 코-모노머로서 *N,N'*-디메틸아크릴아미드 (NNDMAA), 및 가교제로서 *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드) (Bis)를 이용하여 막을 만들었다. 이 예에서 용매 시스템은 도 58에 개시된 바와 같이 *N,N'*-디메틸아세트아미드 (DMAc), 디(프로필렌 글리콜)메틸 에테르 아세테이트 (DPMA), 디(프로필렌 글리콜) 메틸 에테르 (DPGME), 및 탈이온수 (D.I.)를 포함하였다.

[0322] 부식 노출 전 후의 막 결합능 및 유량 변화를 시험하자 막이 부식 안정성을 갖는 것으로 나타났으며, 포뮬라에 사용된 성분들이 염기성 용액에 노출되어도 안정하다면, 안정한 막을 만들 수 있다. 도 59 참조.

[0323] 5) 상이한 용매 시스템들로 만들어진 부식에 안정한 C 막

[0324] 이들 일련의 예에서는, 카르복실 관능성 모노머로서 아크릴산을, 및 코-모노머로서 *N*-(3-메톡시프로필)아크릴아미드 (NMoPAA)을, 그리고 가교제로서 *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드) (Bis)을 이용하여 막을 만들었다. 이 예에서 용매 시스템은 *N,N'*-디메틸아세트아미드 (DMAc), 디(프로필렌 글리콜) 디메틸 에테르 (DPM), 및 탈이온수 (D.I.)를 포함하였다. 도 60 참조.

[0325] 결과적인 막들을 시험하자 다시금 각각의 막이 부식성 용액에 장기간 노출되어도 영향을 받지 않았음과, 상이한 용매 시스템 및 포뮬라 변화가 투과능과 결합능 관점에서 막 성능에 변화를 일으킬 수 있지만, 젤을 만드는데 사용되는 모노머와 화학적 성질에 의해서만 영향을 받을 뿐 용매 시스템에 의해서는 영향을 받지 않는 그의 부식 안정성에는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 도 61 참조.

[0326] 6) 부식에 안정한 C 막 멀티사이클 성능

[0327] 아크릴아미드 모노머 및 가교제들로 만들어진 C 막의 부식 안정성을 입증하기 위해, 2종의 막을 매 결합/용리 사이클 시작 무렵에 염기성 용액(0.5 M NaOH)을 막을 통해 통과시키는 노출 단계를 포함하는 멀티사이클을 가동 실험을 총 45회 사이클에 걸쳐 연속 실시하였다. 한 가지 막 포뮬라 (1-B6)는 카르복실 관능성 모노머로서 아크릴산, 그리고 코-모노머와 가교제로서 각각 *N*-(3-메톡시프로필)아크릴아미드 (NMoPAA) 및 *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드)에 기초한 것이다. 또 다른 막 포뮬라 (2-A4)는 아크릴산, 그리고 코-모노머로서 *N*-(이소부톡시메틸)

아크릴아미드 (NIBoMAA) 및 *N*-(히드록시에틸)아크릴아미드 (NHEAA), 그리고 가교제로서 *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드)에 기초한 것이다.

[0328] 도 62 및 도 63에 도시된 바와 같이, 두 가지 막들은 모두 매 사이클마다 수산화나트륨 (0.5 M)의 강염기 용액에 45 사이클 연속으로 노출되었음에도 불구하고 결합능과 회수율 (>95)을 유지함에 따라, 내구성 있는 성능과 지속성을 갖는 것으로 나타났다.

토론

[0329] 양이온 교환막 C의 겔 부분은 카르복실레이트기들로 이온화될 수 있는 카르복실기들을 함유하며, 이들은 표적 바이오분자들과 표면 간의 이온성 상호반응에 참여하는 음전하를 제공하므로 막의 결합능에 책임이 있다.

[0330] 어떤 용액 pH 및 전도도에서, 카르복실기들의 일부는 산 형태인 반면 나머지는 이온화된 형태이다. 전하를 띤 상태에서, 친수성 카르복실레이트기들은 주변의 물 분자를 끌어당기는데 이로 인해 막 겔 팽윤에 크게 기여하게 된다. 따라서, 막이 높은 pH 용액에 노출될 경우, 투과성이 감소할 것으로 예상된다. 그러나, 용액 pH를 낮은 값으로 이동시키거나, 용액의 이온 함량을 증가시킴으로써 (예컨대 염을 첨가하여) 이러한 작용을 역전시킬 수 있는데, 이에 따라 전하가 차단되고 팽윤이 최소화된다. 이것은 어째서 순수한 물에 비해 pH 5의 아세테이트 완충 용액을 막에 통과시킬 경우 유량이 대개 더 많은지를 설명해준다. 이러한 가역적인 효과는 막의 통합성과 막 구조가 보존되고 화학적 분해가 일어나지 않을 경우에만 작동된다.

[0331] 전형적인 C 막은 가교제로서 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트 (TRIM-A) 및 2-히드록시에틸메타크릴레이트 (HEMA) 모노머 및 2-카르복시에틸아크릴레이트 (CEA)으로 만들어진다. 이 막을 1 M 수산화나트륨 용액에 24 시간 침지시키자 막을 통한 물과 완충액의 유량이 제로로 급락함에 따라, 막 투과성이 완전히 사라졌다. 이 보다 낮은 염기 용액 (예컨대 0.1 M NaOH)을 사용한 경우에조차, 막은 오로지 제한된 시간 동안만 관용할 수 있었고 부식에 안정한 기간이 연장되지 않았다.

[0332] 분자 수준에 미치는 이전의 연구로부터 나타난 바와 같이, 아크릴레이트 모노머 갓분해는 염기성 용액에서 일어난다. 막이 염기성 조건에 노출될 경우, 에스테르 결합이 가수분해를 일으켜 카르복실레이트기와 히드록실기가 발생되고, 이것은 다시 겔의 물리화학적 성질을 변경시키는 것으로 여겨진다.

[0333] 겔 막들이 알칼리성 용액에 노출되면, 에스테르 결합이 가수분해되어 히드록실기 뿐만 아니라 카르복실레이트기도 발생된다. 새롭게 생성된 카르복실레이트기들은 겔 매질을 보다 음전하를 띠게 만들어 팽윤을 일으키고, 이러한 프로세스는 가교제의 알칼리성 가수분해에 의해 가교도가 저하됨에 따라 겔의 구조 뿐만 아니라, 그의 통합성에도 영향을 미친다.

[0334] S 막의 경우 기능하는 것으로 입증된 동일한 접근법에 따라, 겔의 염기에 민감한 성분들을, 에스테르 결합과 같은 가수분해가능한 결합을 포함하지 않는, 염기에 보다 내성이 있는 성분들로 대체함으로써 겔의 부식 안정성을 증강시킬 수 있고, 염기성 용액에 대한 혹독하고도 장기간의 노출도 견딜 수 있다. 아미드 결합은 염기성 조건에서 에스테르 결합에 비해 가수분해에 덜 민감한 것으로 알려져 있으므로, 아크릴아미드 모노머 및 가교제를 사용하여 부식에 안정한 새로운 C 막들을 조성하였다.

[0335] 일련의 첫 번째 세트의 예들에서는, 염기성 용액에 의해 분해되지 않는 아크릴산과, 여러가지 아크릴아미드 모노머, 예컨대 *N*-(이소부톡시메틸)아크릴아미드 (NIBoMAA), *N*-(3-메톡시프로필)아크릴아미드 (NMoPAA), 및 *N*-이소프로필아크릴아미드 (NIPAA), 그리고 가교제로서 *N,N'*-메틸렌비스(아크릴아미드) (Bis)를 이용하여 막 겔 폴리머들을 만들었다.

[0336] 포뮬라의 다양성과 이들의 구조로 인한 모노머의 여러가지 친수 특성에도 불구하고, 이들 성분들을 이용하여 효과적으로 작동하면서도 염기성 용액에 대한 가혹한 노출(1 M NaOH에서 24 시간)에도 견딜 수 있는 막 겔을 만들 수 있었다.

[0337] 뿐만 아니라, 일련의 두 번째 세트의 예들에서는, 다양한 투과능 및 결합능 범위를 제공하는 포뮬라에 2종 이상의 아크릴아미드 코-모노머를 성공적으로 혼입시켜, 부식성 용액에 장기간 노출시켜 안정성을 시험한 경우에도, 모두 내구성 있는 것으로 입증된 겔 막을 만들 수 있었다.

[0338] 그 밖의 예들 역시도 포뮬라에 부가적인 가교제와 기타 카르복실 아크릴아미드 모노머를 첨가시킬 수 있음과, 얹어진 막이 여전히 염기성 용액에 대한 강도 높은 노출도 견딜 수 있음을 보여주었다. 심지어는 새로운 용매 시스템 내로 이동할 수도 있으며 막의 부식 안정성에 영향을 미치지 않을 것이다.

[0340]

가혹한 작업 조건 동안의 부식 안정성을 더욱 입증하기 위해, 상이한 성분들의 2 가지 막의 크로마토그래피 성능을 연장된 멀티사이클에 걸쳐 시험하였다. 각각의 막을, 매 사이클 수행 초기에 부식 조건에 노출(0.5 M NaOH를 이용함)시키는 것을 포함하는 멀티사이클(45회의 결합/용리 사이클)을 이용하여 시험하였다. 시험 결과 이들 2 가지 막들은 모두 부식에 의한 품질저하(열화) 효과에 대해 명백히 내성을 가지면서 그의 성능을 매우 잘 유지하는 것으로 나타났다. 따라서 이들 막들은 부식성 위생화 단계를 필요로 하는 모든 바이오-분리 프로세스를 잘 견뎌내어 성공적으로 이러한 프로세스에서 작동할 수 있음이 명백하다.

[0341]

막의 겔 부분에서 에스테르 결합을 갖는 모노머와 가교제들을 아미드 결합을 갖는 대체 모노머 및 가교제로 바꿈으로써 부식에 안정한 막들을 얻을 수 있는데, 이는 이러한 대체가 (i) 기저의 화학구조 안정성 및 (ii) 부식 조건 하에서의 성능 지속성을 증가시켜주기 때문이다.

[0342]

참조문헌 통합

[0343]

본 명세서에 인용된 모든 미국 특허 및 미국 특허출원 공보들은 본 발명에 참조 통합된다.

[0344]

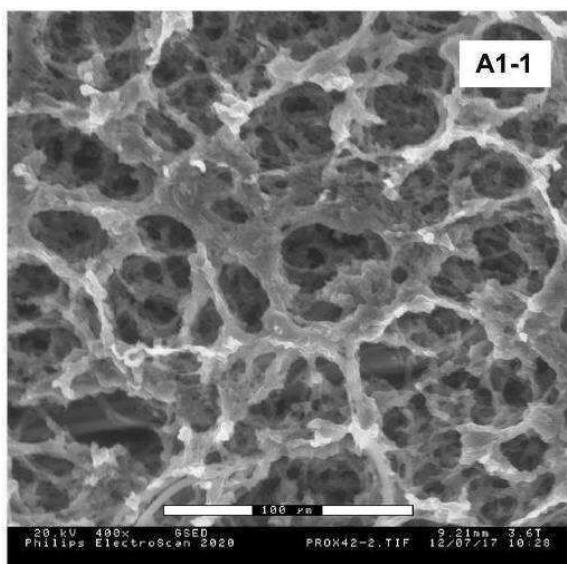
동등물

[0345]

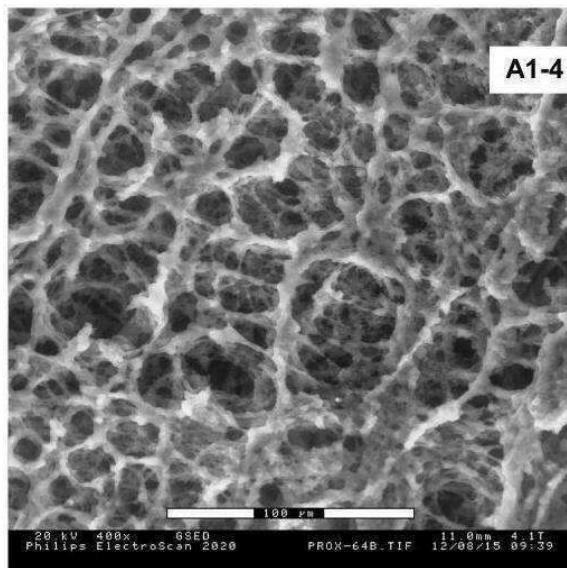
통상의 기술자라면 일상적인 실험으로도 전술한 본 발명의 특정 구체예에 대한 많은 동등물(equivalents)을 구할 수 있음을 인식하거나 알 수 있을 것이다. 이러한 동등물 역시 하기 청구범위에 의해 포괄되는 것으로 의도된다.

도면

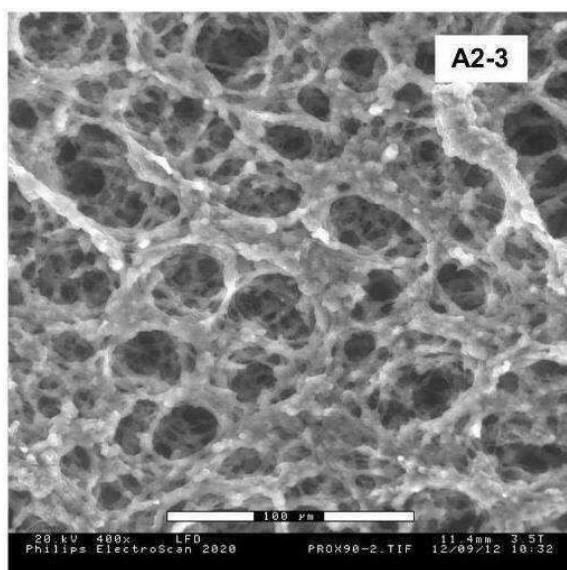
도면1



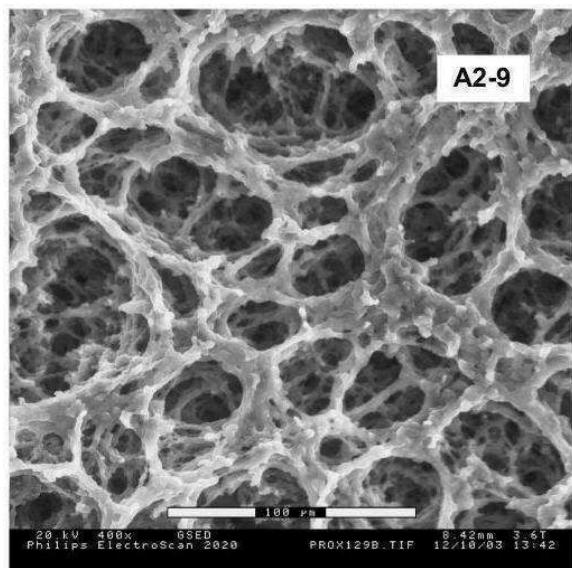
도면2



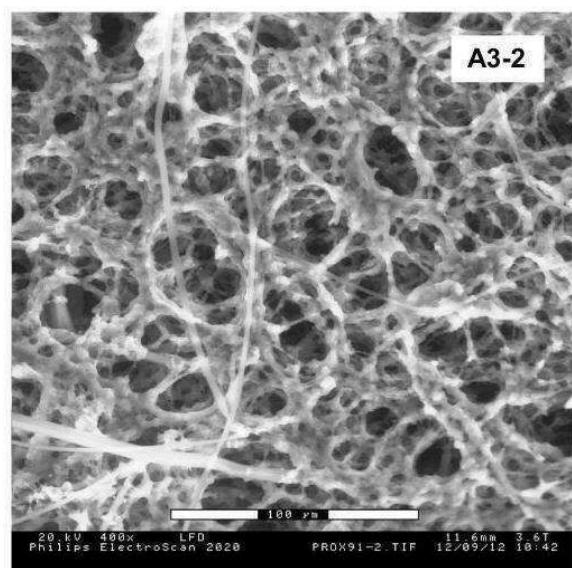
도면3



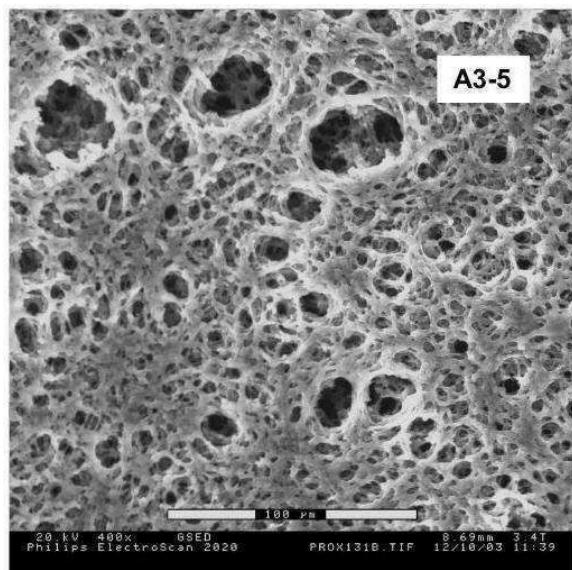
도면4



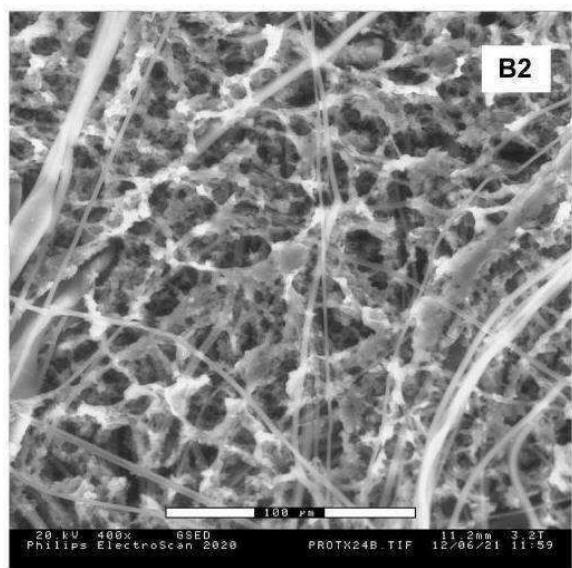
도면5



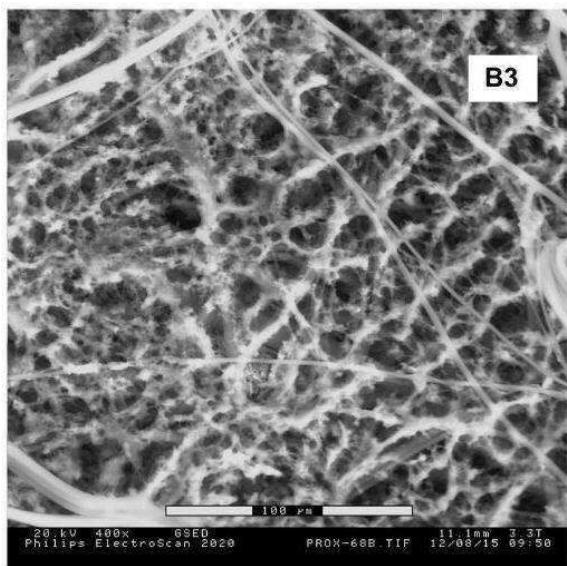
도면6



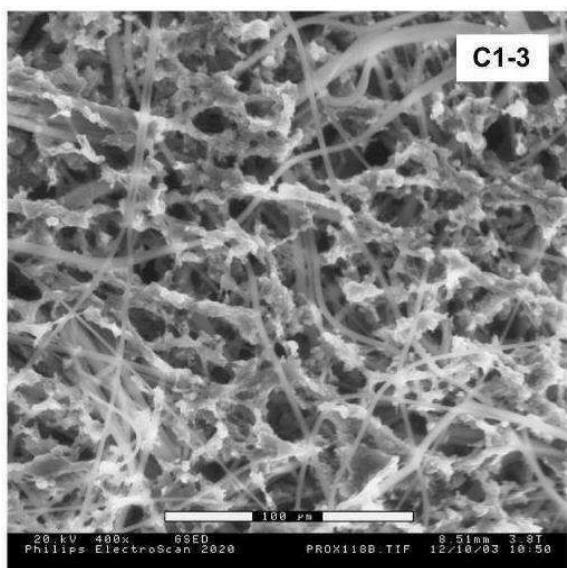
도면7



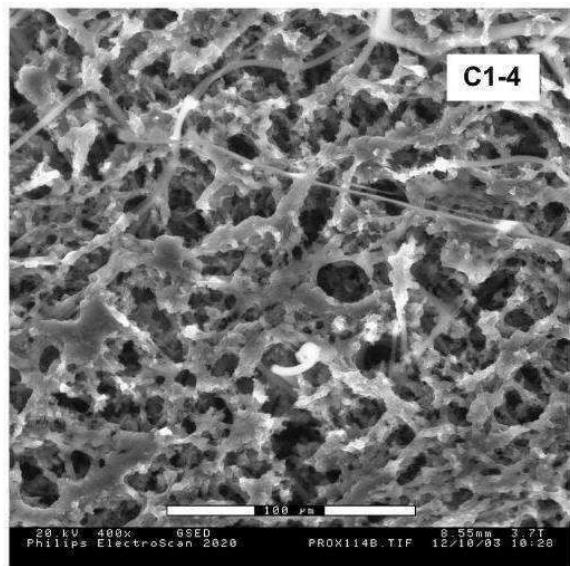
도면8



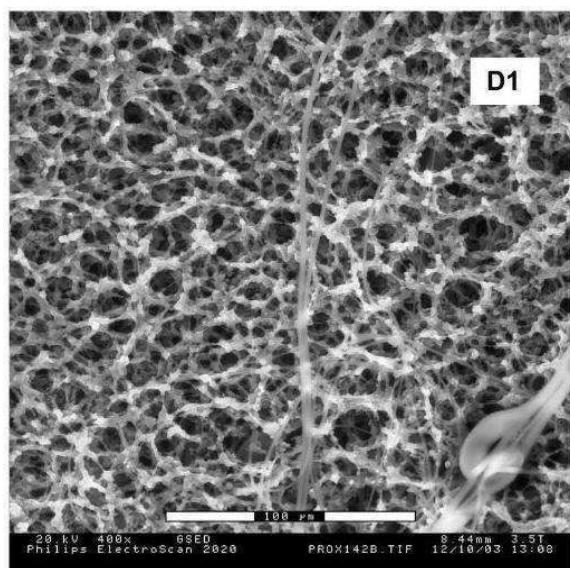
도면9



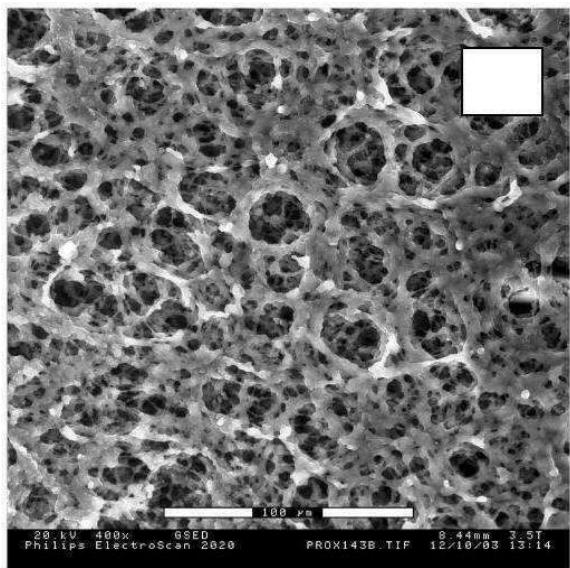
도면10



도면11



도면12



도면13

화학 처리	시간 (h)	용액	유량 (Kg/m ² .h)	결합능 10% B.T.(mg/mL)
1.0 M NaOH	4	역삼투압수	-	-
0.5 M NaOH	4	역삼투압수	-	-
0.1 M NaOH	4	역삼투압수	574	-
0.1 M NaOH	24	역삼투압수	139	-

도면14

화학 처리	시간 (h)	용액	유량 (Kg/m ² .h)	결합능 10% B.T.(mg/mL)
1.0 M NaOH	4	역삼투압수	0	NA
		완충액*	0	NA
0.1 M NaOH	4	역삼투압수	166	NA
		완충액	1514	99
0.1 M NaOH	24	역삼투압수	0	NA
		완충액	190	NA

도면15

포뮬라	wt%							총계
	AMPS	DMAc	Bis	DPMA	1,3-Budiol	탈이온수	IRGACURE	
A1-1	9.06	24.40	0.87	62.75	1.16	1.57	0.17	100
A1-2	9.34	26.45	0.78	58.61	2.07	2.59	0.16	100
A1-3	8.62	22.66	1.11	60.81	3.87	2.76	0.17	100
A1-4	8.24	21.20	0.88	64.78	2.94	1.77	0.18	100

도면16

포뮬라	유량 (kg/m ² .h)			BC (mg/mL)		
	초기	1 M NaOH 중 24h 침지 후	유량 비 (후/전)	(리소자임)	(IgG)	
A1-1	1067	1159	1.09	108.8	57.7	
A1-2	759	846	1.12	103.9	65.8	
A1-3	1303	1471	1.13	70.7	57.3	
A1-4	1555	1646	1.06	79.6	53.4	

도면17

포뮬라	wt%							총계
	AMPS	DMAc	Bis	DPM	TPGBE	탈이온수	IRGACURE	
A2-1	9.33	24.88	0.93	40.42	23.01	1.24	0.19	100
A2-2	10.77	23.45	0.95	31.69	31.69	1.27	0.19	100
A2-3	9.73	25.17	0.86	45.77	17.16	1.14	0.17	100
A2-4	10.44	24.57	0.92	18.43	43.00	2.46	0.18	100
A2-5	9.56	26.43	0.84	50.62	11.25	1.12	0.17	100
A2-6	10.57	23.01	0.93	6.22	55.97	3.11	0.19	100
A2-7	9.49	24.72	0.84	40.49	23.14	1.16	0.17	100
A2-8	9.65	24.62	1.00	39.92	23.29	1.33	0.20	100
A2-9	9.29	28.63	0.83	53.44	6.36	1.27	0.19	100
A2-10	8.77	27.64	0.90	42.07	18.03	2.40	0.18	100

도면18

포뮬라	유량 (kg/m ² .h)			BC (mg/mL)	
	초기	1 M NaOH 에서 24h 침지 후	유량 비 (후/전)	(리소자임)	(IgG)
A2-1	1733	1872	1.08	103.9	46.9
A2-2	829	810	0.98	169.8	64.3
A2-3	1149	1213	1.06	132.5	59.1
A2-4	1178	1162	0.99	109.2	58.9
A2-5	1346	1379	1.02	115.1	53.1
A2-6	1078	1135	1.05	98.3	58.5
A2-7	877	920	1.05	201.1	74.4
A2-8	1581	1680	1.06	102.7	52.2
A2-9	1379	1504	1.09	120.1	54.6
A2-10	2083	2172	1.04	81.9	NA

도면19

포뮬라	wt%						총계
	AMPS	DMAc	Bis	DPM	DPGPE	탈이온수	
A3-1	10.32	23.06	0.91	39.44	22.45	3.64	0.18 100
A3-2	11.35	28.04	1.00	53.40	4.67	1.34	0.20 100
A3-3	9.88	28.33	0.99	55.99	3.29	1.32	0.20 100
A3-4	9.91	28.49	1.02	54.27	4.75	1.36	0.20 100
A3-5	9.22	27.15	0.95	56.82	4.42	1.26	0.19 100
A3-6	9.58	29.53	0.98	52.49	4.59	2.62	0.20 100
A3-7	8.81	30.66	0.98	52.19	4.57	2.61	0.20 100

도면20

포뮬라	유량 (kg/m ² .h)			BC (mg/mL)	
	초기	1 M NaOH 에서 24h 침지 후	유량 비 (후/전)	(리소자임)	(IgG)
A3-1	976	981	1.01	117.1	56.1
A3-2	1031	1039	1.01	146.8	58.4
A3-3	1286	1378	1.07	109.2	48.5
A3-4	1124	1185	1.05	113.6	NA
A3-5	1609	1789	1.11	104.5	52.3
A3-6	1247	1352	1.08	97.5	NA
A3-7	1522	1742	1.14	NA	53.4

도면21

포뮬라	wt%								총계
	AMPS	DMAc	Bis	DPMA	NHMAA	NIBoMAA	탈이온수	IRGA-CURE	
B1	9.73	24.63	1.87	60.47	3.12	0.0	0.0	0.19	100
B2	9.69	24.53	1.86	60.25	0.0	1.55	1.93	0.19	100
B3	7.65	22.37	1.18	64.74	0.0	2.06	1.82	0.18	100

도면22

포뮬라	유량 (kg/m ² .h)			BC (mg/mL)	
	초기	1 M NaOH 에서 24h 침지 후	유량 비 (후/전)	(리소자임)	(IgG)
B1	811	850	1.05	102.7	74.7
B2	1072	1154	1.08	72.1	53.9
B3	1679	1766	1.05	67.7	46.8

도면23

포뮬라	wt%								총계
	AMPS	DMAc	TACHTA	DPMA	1,3-Budiol	DPM	TPGBE	탈이온수	
C1-1	11.04	28.56	1.23	57.12	0.0	0.0	0.0	1.85	0.19 100
C1-2	9.45	24.56	1.57	62.97	0.0	0.0	0.0	1.26	0.19 100
C1-3	9.27	31.77	0.99	0.0	0.0	56.26	0.0	1.56	0.15 100
C1-4	9.73	27.90	1.30	0.0	0.0	46.07	12.98	1.82	0.19 100
C1-5	9.18	25.70	0.81	0.0	3.06	42.83	16.52	1.71	0.18 100

도면24

포뮬라	유량 (kg/m ² .h)			BC (mg/mL)	
	초기	1 M NaOH 에서 24h 침지 후	유량 비 (후/전)	(리소자임)	(IgG)
C1-1	919	950	1.03	85.5	54.7
C1-2	1481	1552	1.05	NA	36.9
C1-3	2167	2337	1.08	59.1	44.4
C1-4	1599	1671	1.05	65.4	44.3
C1-5	803	830	1.03	98.2	67.1

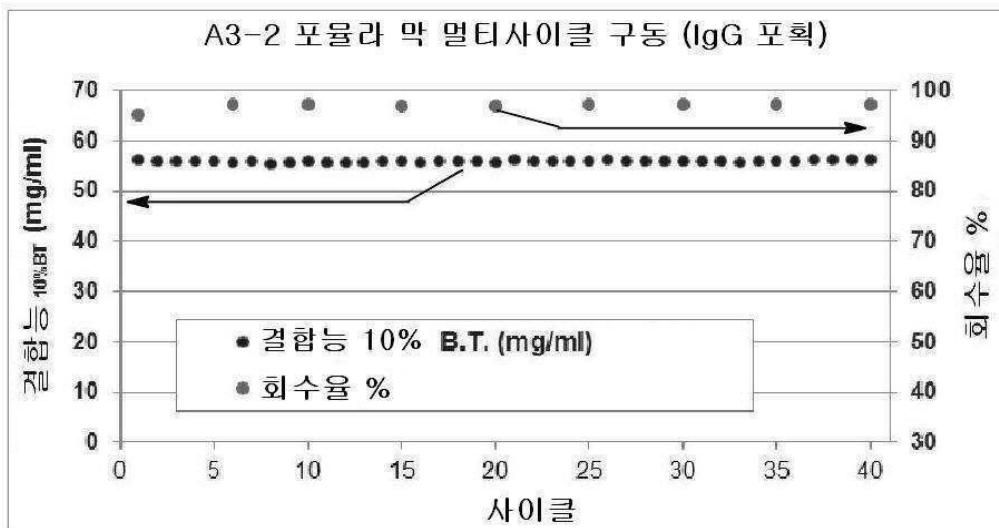
도면25

포뮬라	wt%								
	AMPS	DMAc	HBisMA	DPMA	DPM	DPGPE	TPGB E	탈이온 수	IRGACURE
D1	9.77	27.91	1.40	59.32	0.0	0.0	0.0	1.40	0.21
D2	10.65	26.61	1.33	59.88	0.0	0.0	0.0	1.33	0.20
D3	10.08	26.43	1.39	0.0	55.63	4.87	0.0	1.39	0.21
D4	11.31	27.94	1.33	0.0	53.23	4.66	0.0	1.33	0.20
D5	10.95	28.33	1.29	0.0	48.29	0.0	9.66	1.29	0.19
D6	10.67	26.37	1.26	0.0	30.13	0.0	30.13	1.26	0.19

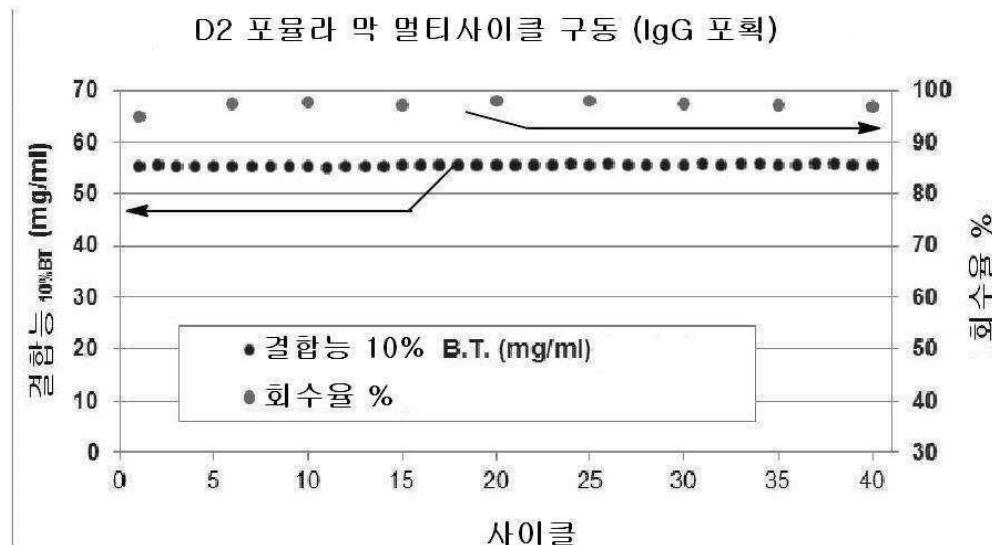
도면26

포뮬라	유량 (kg/m ² .h)			BC (mg/mL)
	초기	1 M NaOH에서 24h 침지 후	유량 비 (후/전)	
D1	2288	2437	1.07	48.8
D2	1512	1524	1.01	58.4
D3	3124	3449	1.10	39.6
D4	1426	1499	1.05	50.3
D5	1801	1854	1.03	48.6
D6	1793	1762	0.98	49.9

도면27



도면28



도면29

화학 처리	시간 (h)	용액	유량 (Kg/m ² .h)	결합능 10% B.T.(mg/mL)
1.0 M NaOH	4	역삼투압수	0	NA
		완충액*	0	NA
0.1 M NaOH	4	역삼투압수	166	NA
		완충액	1514	99
0.1 M NaOH	24	역삼투압수	0	NA
		완충액	190	NA

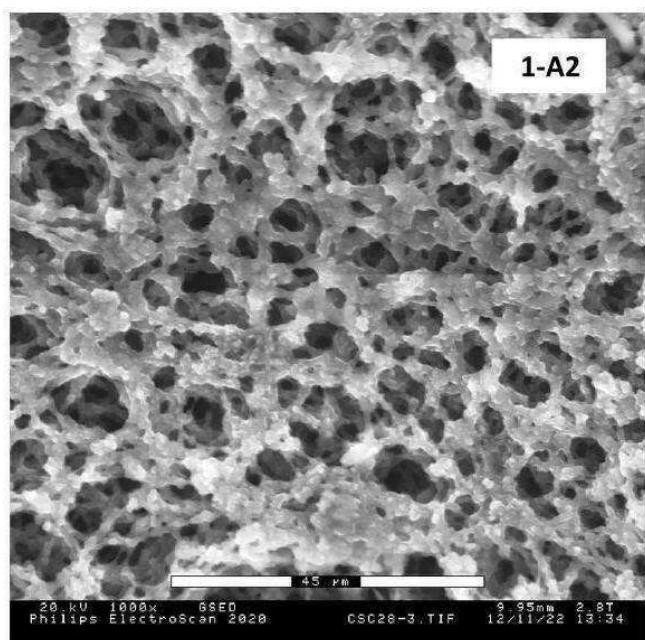
도면30

포뮬라	wt%								총계
	AA	NIBoMAA	Bis	DMAc	DPMA	DPM	탈이온수	IRGA-CURE	
1-A1	10.36	3.05	2.74	27.42	24.38	27.42	4.27	0.37	100
1-A2	9.55	3.18	2.86	28.64	22.28	28.64	4.46	0.38	100
1-A3	9.46	3.78	3.15	28.37	22.07	28.37	4.41	0.38	100
1-A4	10.30	2.98	3.63	32.54	19.32	27.04	3.80	0.39	100

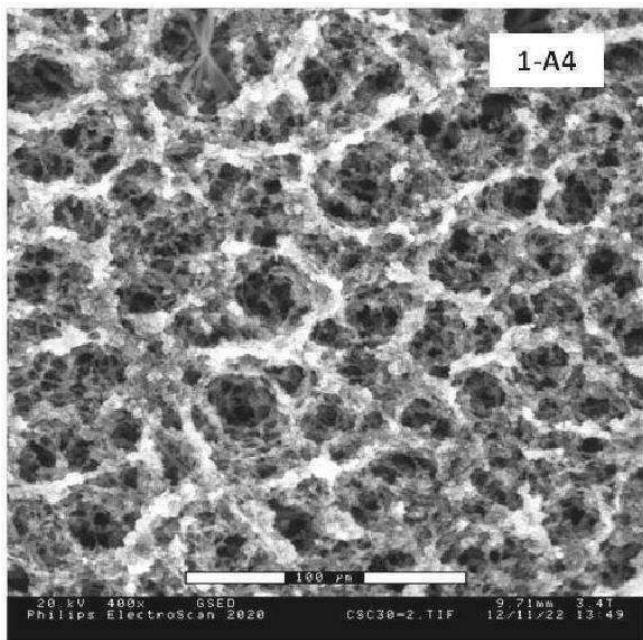
도면31

포뮬라	유량 (kg/m ² .h)			BC (mg/mL) (IgG)
	Initial	After 24 h soak in 1 M NaOH	유량 비 (후/전)	
1-A1	1337	1911	1.43	111.6
1-A2	2430	3022	1.24	119.2
1-A3	2111	2730	1.29	105.8
1-A4	2150	2718	1.26	121.8

도면32



도면33



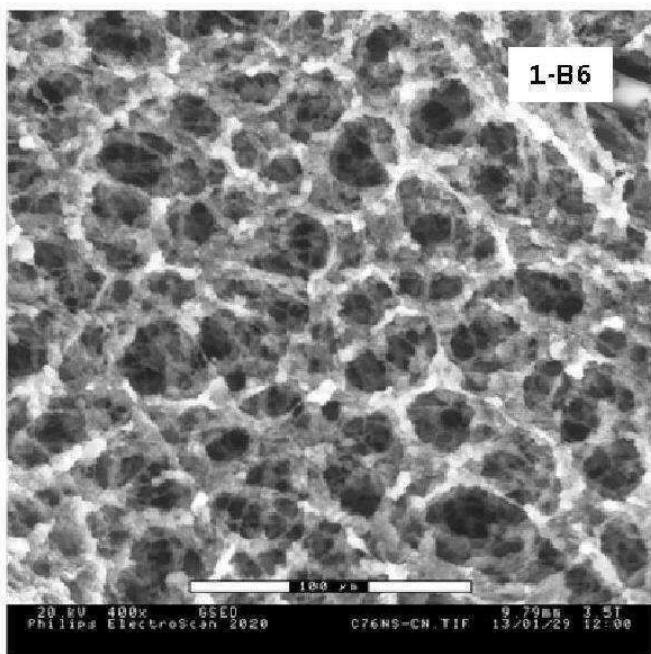
도면34

포뮬라	wt%								총계
	AA	NMoPAA	Bis	DMAc	DPMA	DPM	탈이온수	IRGA-CURE	
1-B1	9.55	3.18	2.86	28.64	22.28	28.64	4.46	0.38	100
1-B2	9.98	3.45	3.33	28.43	21.78	28.43	4.23	0.36	100
1-B3	11.10	2.94	2.94	26.13	22.86	29.39	4.25	0.39	100
1-B4	10.22	2.87	2.55	31.93	19.16	28.74	4.15	0.38	100
1-B5	10.47	2.86	2.86	31.73	19.04	28.55	4.12	0.38	100
1-B6	10.37	3.14	3.14	26.40	22.00	30.17	4.40	0.38	100
1-B7	10.82	2.86	3.18	28.64	19.10	30.55	4.46	0.38	100
1-B8	10.44	2.85	3.16	31.63	18.98	28.46	4.11	0.38	100

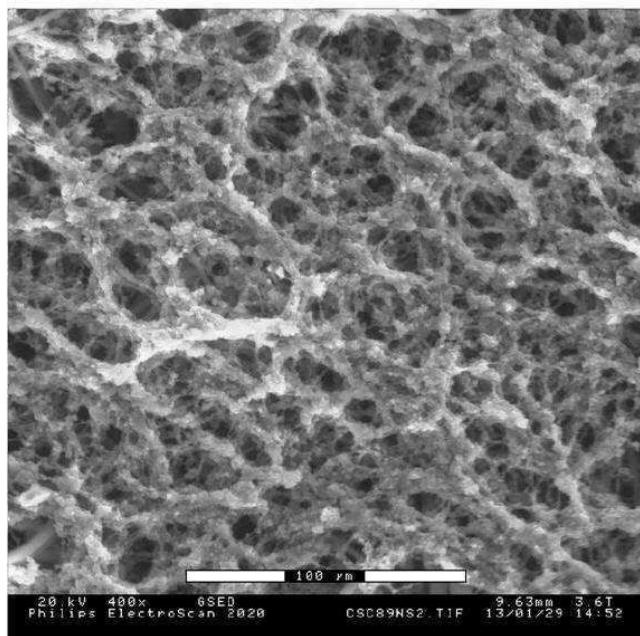
도면35

포물라	유량 ($\text{kg}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$)			BC (mg/mL)
	초기	1 M NaOH 에서 24h 침지 후	유량 비 (후/전)	
1-B1	3356	3832	1.14	74.4
1-B2	2585	3105	1.20	105.3
1-B3	1813	2067	1.14	113
1-B4	1683	2110	1.25	113
1-B5	1847	2095	1.13	123.7
1-B6	2034	2246	1.10	110.5
1-B7	3487	3994	1.15	92.3
1-B8	3056	3587	1.17	102.7

도면36



도면37



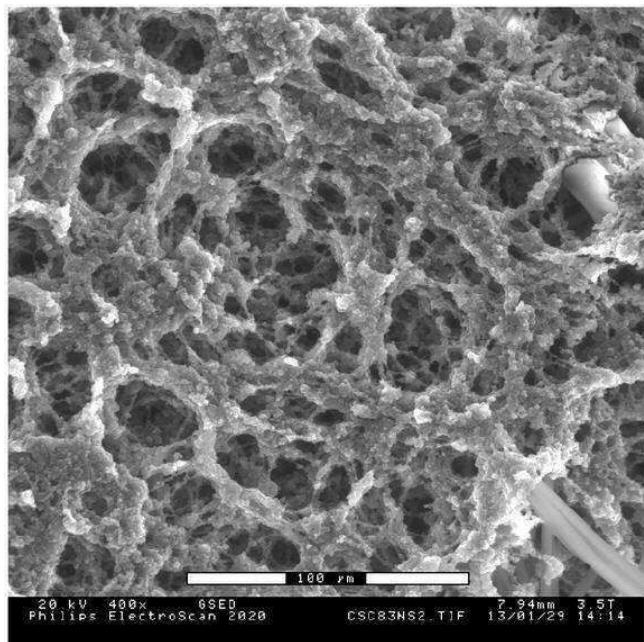
도면38

포뮬라	wt%							총계
	AA	NIPAA	Bis	DMAc	DPMA	DPM	탈이온수	
1-C1	9.87	3.18	2.86	28.64	22.28	28.64	4.14	0.38 100
1-C2	10.22	2.87	2.87	28.74	22.35	28.74	3.83	0.38 100
1-C3	9.90	2.78	2.78	27.85	21.66	30.94	3.71	0.37 100
1-C4	10.79	2.86	2.86	28.55	22.21	28.55	3.81	0.38 100
1-C5	11.14	2.95	2.95	36.04	6.55	36.04	3.93	0.39 100
1-C6	11.57	3.21	3.53	32.13	16.07	28.92	4.18	0.39 100
1-C7	10.17	2.86	2.67	28.61	22.25	28.61	4.45	0.38 100
1-C8	10.15	2.86	2.86	28.55	22.21	28.55	4.44	0.38 100

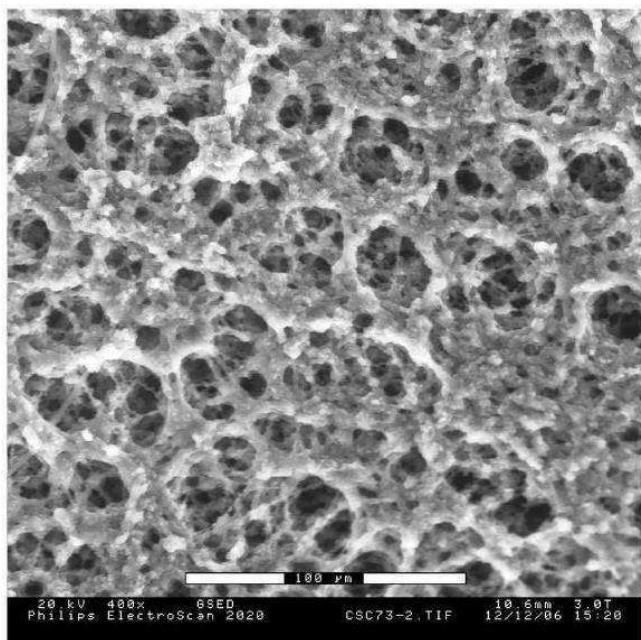
도면39

포뮬라	유량 ($\text{kg}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$)			BC (mg/mL) (IgG)
	초기	1 M NaOH 에서 24h 침지 후	유량 비 (후/전)	
1-C1	2909	3199	1.10	90.3
1-C2	2876	3098	1.08	103.7
1-C3	3431	3813	1.11	84.0
1-C4	2166	2624	1.21	102.8
1-C5	1417	1503	1.06	117.5
1-C6	1782	1943	1.09	113.5
1-C7	1717	2013	1.17	119.7
1-C8	1500	1664	1.11	123.2

도면40



도면41



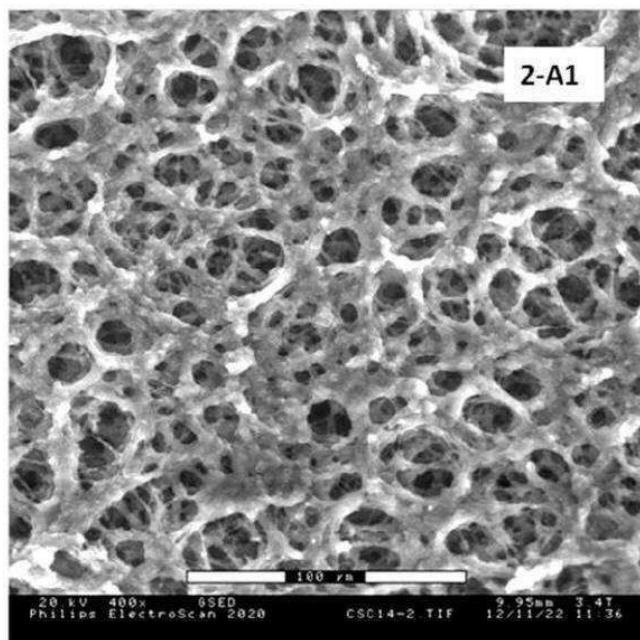
도면42

포뮬라	wt%									총계
	AA	NIBoMAA	NHEAA	Bis	DMAc	DPMA	DPM	탈이온 수	IRGA-CURE	
2-A1	7.81	3.12	1.56	1.87	24.98	31.23	24.98	4.06	0.37	100
2-A2	7.86	3.14	0.94	1.89	25.14	31.43	25.14	4.09	0.38	100
2-A3	7.27	3.16	0.95	1.90	25.30	31.63	25.30	4.11	0.38	100
2-A4	7.78	3.11	1.56	2.18	24.91	31.13	24.91	4.05	0.37	100
2-A5	7.91	3.16	2.21	2.85	25.30	28.46	25.30	4.43	0.38	100

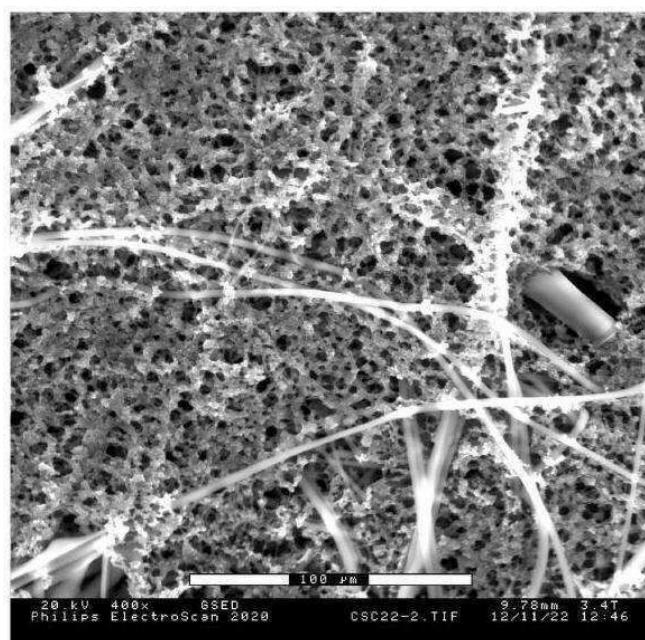
도면43

포뮬라	유량 ($\text{kg}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$)			BC (mg/mL)
	초기	1 M NaOH에서 24h 침지 후	유량 비 (후/전)	
2-A1	1053	1246	1.18	140.1
2-A2	1005	1424	1.42	134.7
2-A3	1823	2360	1.29	107.8
2-A4	1825	2207	1.21	116
2-A5	2182	2719	1.25	92.7

도면44



도면45



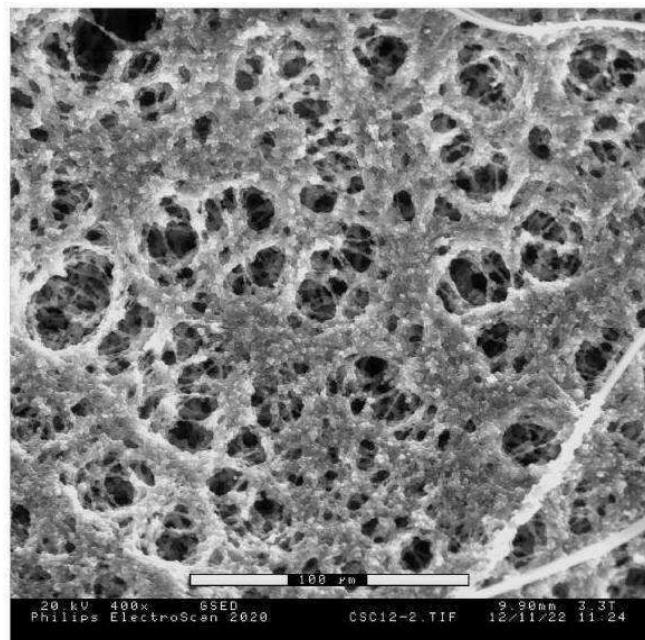
도면46

포뮬라	wt%								총계
	AA	NIBoMAA	NNDMAA	Bis	DMAc	DPMA	DPM	탈이 온수	
2-B1	6.33	3.16	1.58	1.90	25.30	31.63	25.30	4.43	0.38 100
2-B2	7.18	3.12	1.87	1.87	24.98	31.23	24.98	4.37	0.37 100
2-B3	6.98	2.54	1.59	1.59	25.38	31.73	25.38	4.44	0.38 100
2-B4	6.31	4.73	3.15	2.21	25.22	28.37	25.22	4.41	0.38 100
2-B5	7.96	3.18	1.91	2.55	25.46	28.64	25.46	4.46	0.38 100
2-B6	6.27	3.13	4.70	2.82	25.06	25.06	28.20	4.39	0.38 100

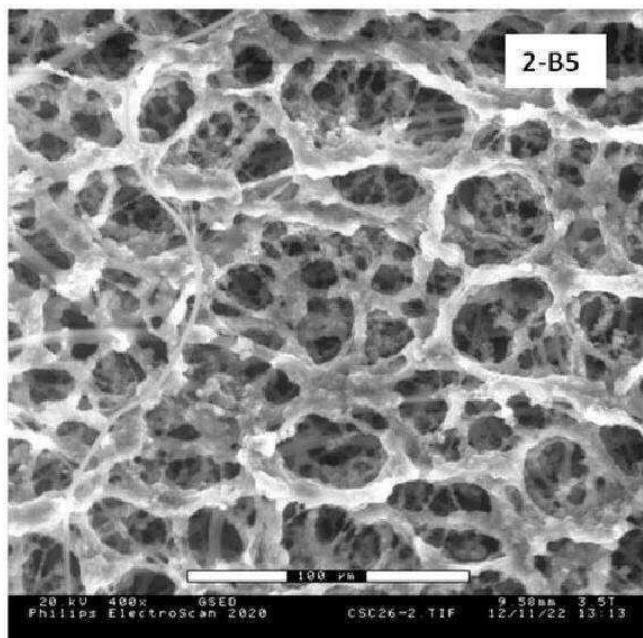
도면47

포뮬라	유량 (kg/m ² .h)			BC (mg/mL) (IgG)
	초기	1 M NaOH에서 24h 침지 후	유량 비 (후/전)	
2-B1	3452	3568	1.03	101.8
2-B2	2207	2882	1.31	111.6
2-B3	2078	2761	1.33	110.5
2-B4	1933	2073	1.07	100.1
2-B5	3913	4679	1.20	92.8
2-B6	5185	6177	1.19	46.3

도면48



도면49



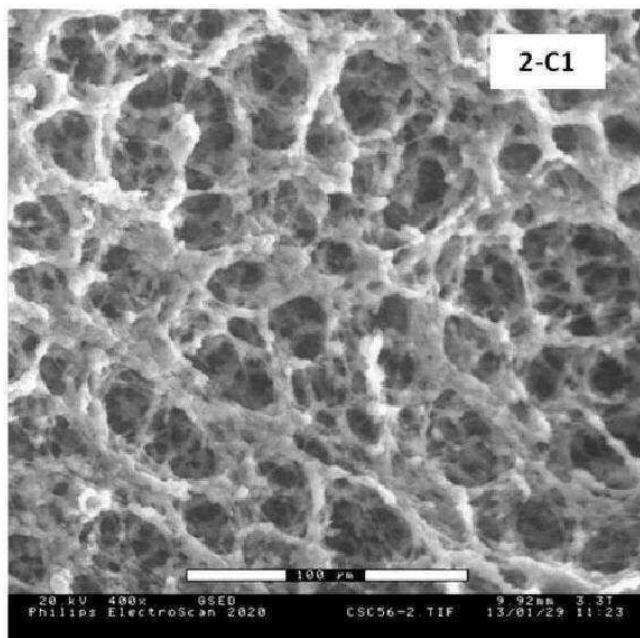
도면50

포뮬라	wt%								총계
	AA	NIPAA	NHEAA	Bis	DMAc	DPMA	DPM	탈이온수	
2-C1	7.91	2.21	0.95	2.21	25.30	31.63	25.30	4.11	0.38 100
2-C2	7.83	2.51	1.57	2.19	25.06	31.33	25.06	4.07	0.38 100
2-C3	9.87	1.98	1.24	2.96	27.18	22.24	29.65	4.45	0.44 100
2-C4	7.86	2.20	1.57	2.20	25.14	28.28	28.28	4.09	0.38 100

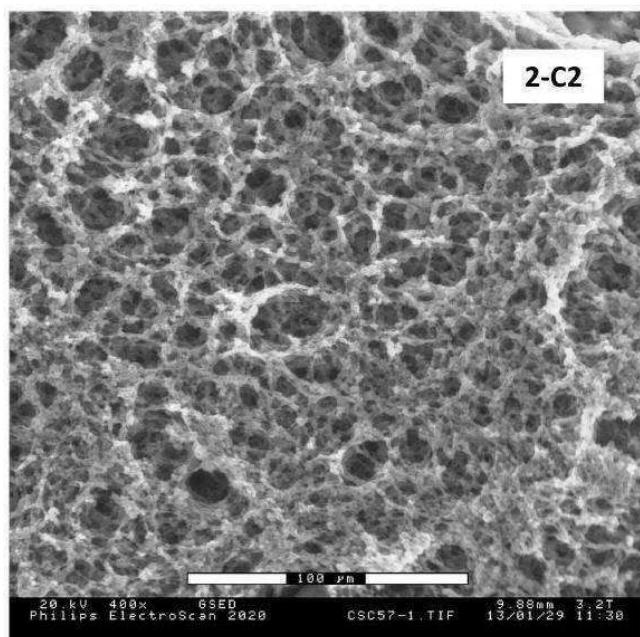
도면51

포뮬라	유량 (kg/m ² .h)			BC (mg/mL) (IgG)
	초기	1 M NaOH에서 24h 침지 후	유량 비 (후/전)	
2-C1	2807	3286	1.17	81.7
2-C2	1934	2225	1.15	89.2
2-C3	2247	2567	1.14	81.7
2-C4	2064	2476	1.20	91.8

도면52



도면53



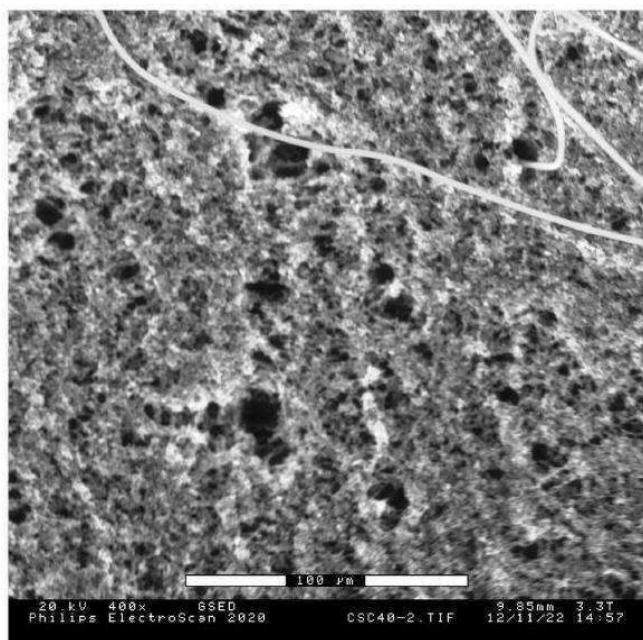
도면54

포물라	wt%										총계
	AA	NIBoM AA	NN DMAA	Bis	TACHTA	DMAc	DPMA	DPM	탈이 온수	IRGA-CURE	
3-A1	8.46	3.26	1.95	1.95	1.30	29.30	26.04	22.79	4.56	0.39	100
3-A2	8.46	3.25	1.95	1.30	2.05	29.27	26.02	22.76	4.55	0.39	100

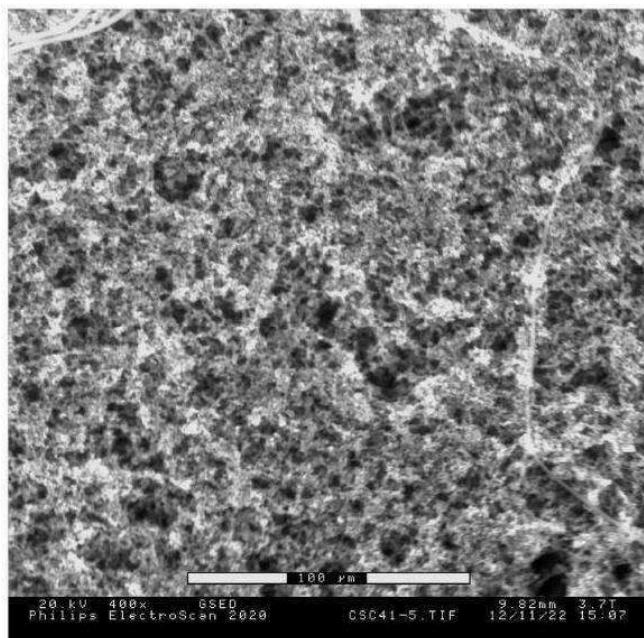
도면55

포뮬라	유량 ($\text{kg}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$)			BC (mg/mL) (IgG)
	초기	1 M NaOH 에서 24h 침지 후	유량 비 (후/전)	
3-A1	3697	4271	1.16	98.1
3-A2	4267	4835	1.13	94.9

도면56



도면57



도면58

포뮬라	wt%								총계	
	AAGA	AA	NNDMAA	Bis	DMAc	DPMA	DPGME	탈이온수		
4-A1	3.23	3.23	3.23	1.29	29.11	6.47	51.75	1.29	0.39	100

도면59

포뮬라	유량 (kg/m ² .h)				BC (mg/mL)	
	초기	1 M NaOH에서 24h 침지 후	유량 비 (후/전)	(IgG)		
4-A1	648	724	1.12	80.3		

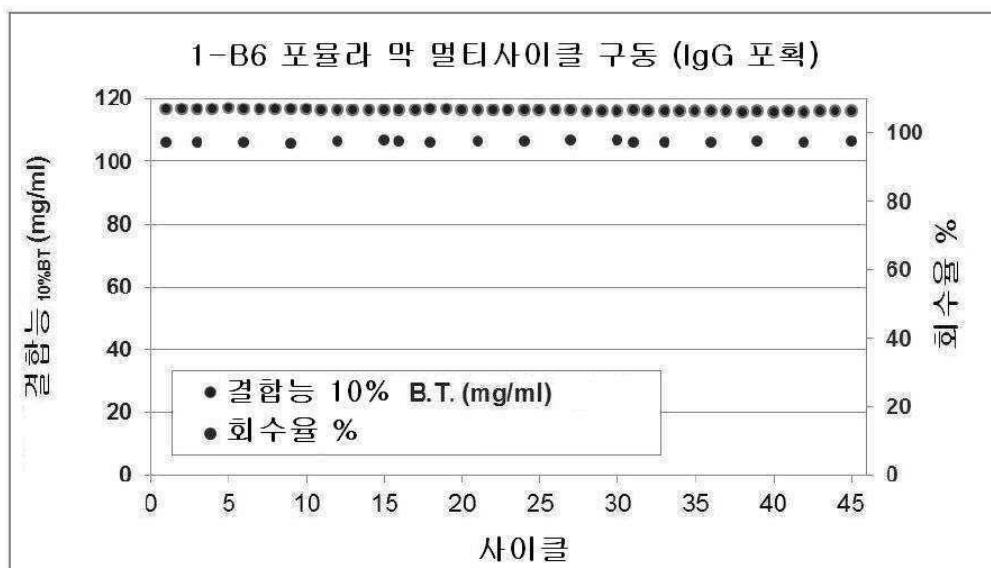
도면60

포뮬라	wt%							총계
	AA	NMoPAA	Bis	DMAc	DPM	탈이온수	IRGA-CURE	
5-A1	11.07	3.35	3.35	33.53	43.59	4.69	0.40	100
5-A2	11.95	3.32	3.32	33.20	43.16	4.65	0.40	100
5-A3	11.66	3.33	3.33	33.31	43.30	4.66	0.40	100
5-A4	11.36	3.34	3.34	33.42	43.45	4.68	0.40	100
5-A5	11.66	3.33	3.33	29.98	46.64	4.66	0.40	100

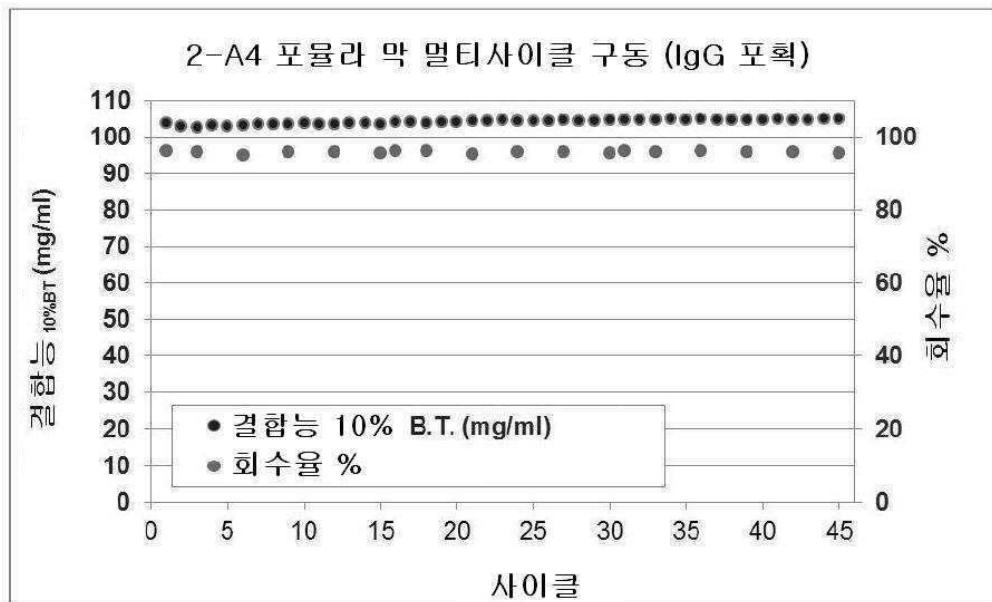
도면61

포뮬라	유량 ($\text{kg}/\text{m}^2 \cdot \text{h}$)			BC (mg/mL)
	초기	1 M NaOH에서 24h 침지 후	유량 비 (후/전)	
5-A1	2326	2597	1.12	101.5
5-A2	1373	1536	1.12	128.5
5-A3	1492	1670	1.12	124.6
5-A4	1775	1981	1.12	122.9
5-A5	2315	2560	1.11	107.3

도면62



도면63



도면64

포뮬라	평균 포어 직경 (μm)	유량 ($\text{kg}/\text{m}^2\text{h}$)	$\text{DBC}_{10\%BT}$ (mg/mL)
1-B7	0.63 ± 0.12	2364 ± 38	98.9 ± 0.9
1-B8	0.65 ± 0.04	3054 ± 105	97.8 ± 3.1
1-C1	0.55 ± 0.07	2633 ± 253	98.7 ± 2.8
1-C2	0.62 ± 0.05	2648 ± 271	99.2 ± 1.0
1-C7	0.60 ± 0.02	1840 ± 14	116.9 ± 0.7