

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

B01D 69/02

B01D 67/00

# [12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95190383.7

[45]授权公告日 2000年10月18日

[11]授权公告号 CN 1057479C

[22]申请日 1995.3.3 [24]颁证日 2000.7.21

[21]申请号 95190383.7

[30]优先权

[32]1994.3.4 [33]US [31]08/206,114

[86]国际申请 PCT/IB95/00175 1995.3.3

[87]国际公布 WO95/23640 英 1995.9.8

[85]进入国家阶段日期 1996.1.3

[73]专利权人 USF 过滤和分离集团公司

地址 美国马里兰州

[72]发明人 杰罗姆·迪特尔

理查德·A·莫里斯

罗伯特·泽普夫

[56]参考文献

EP-A-036315 1981.9.23 B01D13/04

EP-A-037730 1981.10.14 B01D13/04

EP-A-247596 1987.12.2 B01D13/04

审查员 晏杰

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

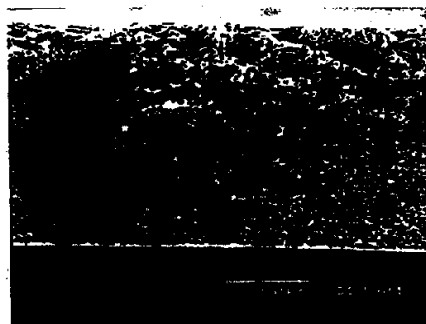
代理人 巫肖南

权利要求书 3 页 说明书 32 页 附图页数 12 页

[54]发明名称 聚合物膜及其制法和用途

[57]摘要

一种泡点在 3435—171769Pa(0.5—25psid)范围内的、具有优良流动特性的大孔径高度不对称聚合物膜。这种膜能用亚稳定分散液和均匀流延配方流延而成。合成技术包括将流延膜暴露于湿空气,以在暴露一侧产生大表面孔。



ISSN 1008-4274

## 权利要求书

---

1. 一种聚合物膜，包括第一多孔表面、第二多孔表面、和其间的具有厚度的支撑结构，该支撑结构限定了在第一表面和第二表面之间多孔流动通道，其中该流动通道从第一表面到支撑结构厚度的从该第一表面的 15 ~ 50 % 处的点具有基本恒定的平均直径，和从该点到第二表面逐渐增加的平均直径。

2. 权利要求 1 的膜，其中基本上所有的第一多孔表面的孔的直径都大于 1.2 微米。

3. 根据权利要求 1 的膜，其中聚合物是聚砜。

4. 根据权利要求 2 的膜，其中聚合物是聚砜。

5. 根据权利要求 1 的膜，其泡点不大于约 171769Pa (25 psid)。

6. 根据权利要求 2 的膜，其泡点不大于约 171769Pa (25 psid)。

7. 根据权利要求 3 的膜，其泡点不大于约 171769Pa (25 psid)。

8. 根据权利要求 4 的膜，其泡点不大于约 171769Pa (25 psid)。

9. 根据权利要求 5 的膜，其泡点为 3435Pa(5 psid)至 171769Pa(25 psid)。

10. 根据权利要求 6 的膜，其泡点为 3435Pa(5 psid)至 171769Pa(25 psid)。

11. 根据权利要求 7 的膜，其泡点为 3435Pa(5 psid)至 171769Pa(25 psid)。

12. 根据权利要求 8 的膜，其泡点为 3435Pa(5 psid)至



171769Pa(25 psid)。

13. 根据权利要求 9 的膜, 其泡点为 34354 - 103061Pa (5 psid 至 15 psid)。

14. 根据权利要求 10 的膜, 其泡点为 34354 - 103061Pa (5 psid 至 15 psid)。

15. 根据权利要求 11 的膜, 其泡点为 34354 - 103061Pa (5 psid 至 15 psid)。

16. 根据权利要求 12 的膜, 其泡点为 34354 - 103061Pa (5 psid 至 15 psid)。

17. 根据权利要求 1 - 16 任一项的膜, 其平均水流速为 0.66-3.67 cm/min/mPa (4.5 至 25 cm/min psid)。

18. 一种制备权利要求 1 的聚合物膜的方法, 包括

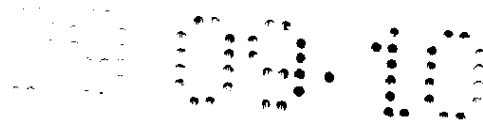
制备用于流延的组合物, 其中的组合物是在所选流延温度下包括富聚合物相和贫聚合物相的亚稳定流延分散液或在流延温度下包括聚合物、聚合物溶剂和聚合物非溶剂的均匀流延溶液;

在流延温度下将分散液流延成一薄层;

使流延层与孔形成气氛接触足够长的时间以形成大于 1.2 微米的表面孔;

用非溶剂急冷液急冷流延好的薄层, 使聚合物沉淀成一完整的膜, 所述非溶剂与溶剂是互溶的, 而与聚合物是不互溶的。

19. 利用包括权利要求 1 - 17 任一的聚合物膜的过滤元件制备一种诊断装置的用途, 该诊断装置包括能将基本不含颗粒但含有分析物的滤液传送到装置的分析物检测区的过滤元件。



20. 利用包括权利要求 1 - 17 任一聚合物膜的水平传递速度大于每分钟 2 厘米的水平引导元件制备一种诊断装置的用途, 该诊断装置包括能将基本不含颗粒但含有分析物的样品从装置的样品接受区传送到装置的分析物检测区的水平引导元件。

21. 过滤装置, 包括权利要求 1 - 17 中任一项的聚合物膜。

# 说明书

## 聚合物膜及其制法和用途

本发明涉及微滤膜领域，它特别涉及由合成聚合物构成的微滤膜。

由相分离（转化）流延混合物制备的高度不对称聚合物膜在Wrasidlo的美国专利US 4,629,563和4,774,039及Zepf美国专利US 5,188,734和5,171,445中已有描述。这些文献在这里引入作为参考。Wrasidlo揭示的高度不对称整皮层膜具有高的流率和优良的截留性质，它是由在溶剂/非溶剂系统中的聚合物亚稳定两相分散液制备的。Zepf揭示的改进Wrasidlo型聚合物膜具有明显更多的尺寸更均匀皮层孔和显著提高的流率，同时降低了任何给定孔径的流动协方差。通过改进Wrasidlo方法得到了改进的Zepf膜。该方法包括降低流延和急冷温度，减少流延和急冷之间的环境的暴露。Zepf进一步告诉我们降低流延和急冷温度能使膜形成过程对配方和工艺参数的小的变化的灵敏性最小。

相转化聚合物膜通常是通过将含有分子量适当高的聚合物、溶剂、和非溶剂的溶液或混合物流延成薄膜、管、或中空纤维，再经如下的一个或多个机理使聚合物沉淀来制备，这些机理包括：(a) 蒸发溶剂和非溶剂，(b) 暴露于如水蒸汽的非溶剂蒸汽中，蒸汽吸收在暴露的表面，(c) 在非溶剂液体中急冷，通常是水，或(d) 热急冷热的薄膜使聚合物的溶解度大大地下降。

在流延混合物中的非溶剂对聚合物不必是完全惰性的，事实上它通常不是惰性的，而是溶胀剂。在Wrasidlo配方中，正如后面将要描述的一样，非溶剂的种类和浓度的选择是很重要的，它是决定混合物将是否要存在于相分离条件下的主要因素。

通常，非溶剂是主要的孔形成剂，其在混合物中的浓度在很大程度上影响最终膜中的孔径大小和孔径分布。聚合物的浓度也影响孔径大小，但不如非溶剂那样明显。然而，它影响强度和孔隙率（空隙体积）。在流延溶液（混合物）中除主要组分外，还可以有辅助组分，如表面活性剂或脱模剂。

聚砜特别适于形成高度不对称膜，特别在两相Wrasidlo配方中。这是一非均匀溶液，包括两个分开的相，其中一相是富含溶剂的低分子量聚合物在低浓度下（如7%）的清澈溶液，另一相是富含聚合物的高分子量聚合物在高浓度下的混浊（胶凝状的）溶液（17%）。两相含有相同的三种组分，它们是聚合物，溶剂，非溶剂，但其浓度和分子量分布根本不同。最重要的是两相互不相溶，如果让其静置，则分层。混合物必须恒速搅拌以维持其分散直到它被流延成薄膜。

正是流延混合物中非溶剂和其浓度产生了相分离，但不是所有的非溶剂都能产生相分离。可能具有类似于表面活性剂的作用的物质，通过调整某些大聚合物分子形成絮凝物或凝胶，然后分散在剩余的非胶凝的溶液中，能产生临界胶束浓度。如果静置，两相将相互分开，但每一相本身都将十分稳定。如果改变混合物的温度，就会发生相转移。加热产生更多的清晰相，冷却则相反。浓度的变化也有相同的效果，但有一临界浓度范围或窗口，在其内能存在相分

离系统，正如Wrasidlo所讨论的。Wrasidlo将这种在恒温下分散的聚合物/溶剂/非溶剂的相图的旋节线和双节曲线之间的区域定义为这一不稳定区，在这一区域内聚合物与溶剂不完全互溶。

由于聚合物的强疏水性和流延混合物的热力学不稳定条件，所以先存在两相，一相富含溶剂，另一相富含聚合物（当经历相转化时其它系统必须经过的条件），当急冷时，该不稳定的Wrasidlo混合物快速沉淀在界面形成致密的皮层，接着发展成高度不对称膜。在这里不对称是指跨越皮层（在流延中构成空气-溶液界面或急冷-溶液界面的膜的细孔侧）和亚结构(substructure)之间的横截面上的孔径的逐渐变化。这与反渗透和大多数超滤膜相反，这些超滤膜在皮层和亚结构之间有突然中断，在现有技术中也称之为不对称。

聚合物膜也可以用均匀的聚合物溶液来流延。这些配方的组成在Wrasidlo相图的旋节/双节区域的外侧。由均匀溶液流延的膜也可以是不对称的，尽管它们通常不具有与用相分离配方流延的膜那样高的不对称度。

提高膜表面孔径也已经公开过，请参看Fuji英国专利UK 2,199,786(以后称为Fuji)。现有技术告诉我们将流延的聚合物溶液暴露于湿空气以在膜表面下的一个点引起相转化，请看Fuji。按Fuji方法生产的膜具有这样的特征结构：在表面有相对大的孔径(即 $0.05 - 1.2 \mu\text{m}$ )，接着孔径逐渐缩小至表面下的相转化点，再接着打开孔直至得到扩展到流延表面的各向同性结构(即 $1 - 10 \mu\text{m}$ )。因此，Fuji膜可以看成从皮层表面到转化点具有反不对称，不对称逐渐扩展到各向同性结构。该专利清楚地告诉我们为延长膜的寿命使用的不对称性应当最小，请看第4页第7-29行。此外，Fuji膜通

常是用具有相对高粘度的配方制备的。例如聚合物的浓度通常非常高，在许多场合，膜是使用聚合物作为非溶剂来制备的，请参看第12页的实施例2和第15页的实施例3。

合成聚合物膜作为高截留、高渗透过滤器在食品、饮料工业的许多应用中以及在医学实验室中是有用的。如果这种膜的过滤范围能超过现存的Wrasidlo和Zepf型膜，则许多的这些操作在成本上会更有效，在经济上更有吸引力。

按本发明的第一方面，提供了一种包括第一表面、第二表面和其间的多孔支撑结构的聚合物膜，其中第一表面包括相对开孔结构，第二表面包括更开的多孔结构，并且其中该支撑结构具有高度不对称性，即至少50%，但不超过80%的支撑结构是不对称的。

按本发明的第二方面，提供了一种包括第一多孔表面、第二多孔表面和其间的有一定厚度的多孔支撑结构的聚合物膜，其中支撑结构从第一表面到支撑结构厚度的四分之一处的点具有基本为各向同性结构，和从该点到第二表面基本为不对称的结构。

按本发明的第三方面，提供了一种包括第一多孔表面、第二多孔表面和其间的有一定厚度的支撑结构的聚合物膜，支撑结构限定了第一和第二表面之间的流动通道，其中所述流动通道从第一表面到该支撑结构厚度的四分之一处的点具有基本上恒定的平均直径，和从该点到第二表面具有增加的平均直径。

按本发明的第四方面，提供了一种适于从悬浮液中分离液体组分的多孔聚合物膜，它包括位于膜的一面上的完整的多孔皮层，其中几乎所有皮层孔的直径都大于1.2微米，和位于皮层下具有不对称结构的膜的支撑区域。



按本发明的第五方面，提供了一种包括第一多孔表面、第二多孔表面和其间的有一定厚度的多孔支撑结构的改进的不对称聚合物，其改进之处在于从第一表面到支撑结构厚度的四分之一处的点的基本各向同性结构区域。

按本发明的第六方面，提供了一种制备具有相对大皮层孔径的、基本不对称结构和提高的流速的聚合物膜的方法，包括制备一种亚稳定流延分散液（该分散液在选定的流延温度下含有一个富聚合物相和一个贫聚合物相），在流延温度下将分散液流延成薄层，使流延的薄层与孔形成气氛（atmosphere）接触足够长的时间以形成大于1.2微米的表面孔，用非溶剂急冷液体急冷流延好的薄层以使聚合物沉淀为一张完整的膜（在所述急冷液体中溶剂是互溶的，而聚合物是基本不互溶的），从急冷液体中回收膜。

按本发明的第七方面，提供了一种制备具有相对大皮层孔径的、基本不对称结构和提高的流速的聚合膜的方法，包括制备一种均匀的流延溶液（它含有聚合物、聚合物溶剂和在流延温度下聚合物的非溶剂），在流延温度下将分散液流延成薄层，使流延的薄层与孔形成气氛接触足够长的时间以形成大于1.2微米的表面孔，和用非溶剂急冷液体急冷流延好的薄层以使聚合物沉淀为一张完整的膜（在所述急冷液体中的溶剂是互溶的，而聚合物是基本不互溶的），从急冷液体中回收膜，其中所述膜至少50%具有基本的不对称性。

按本发明的第八方面，提供了一种由上述方法制备的皮层完整的不对称聚砜膜，其表面孔的平均直径至少约1.2微米。

按本发明的第九方面，提供了一种制备皮层完整的高度不对称聚合物膜的改进的方法，其改进之处在于：使流延层与具有孔形成

气氛的气态气氛接触足够长的时间，以形成大于1.2微米的表面孔。

按本发明的第十方面，提供了一种改进的诊断装置，它有一个能将基本上不含颗粒、但含有分析物的滤液传送到该装置的分析物检测区的过滤元件，其改进之处在于该过滤元件包括一个前述的聚合物膜，所述膜的表面孔的平均直径大于约1.2微米，流速大于约0.66 cm/min/mPa (4.5 cm/min psid)。

按本发明的第十一方面，提供了一种改进的诊断装置，它有一个能将基本上不含颗粒、但含有分析物的样品从该装置的样品接受区传送到该装置的分析物检测区的水平吸收(wicking)元件，其改进之处在于该水平吸收元件包括一个前述的聚合物膜，所述膜的表面孔的平均直径大于约1.2微米，其水平传递流速大于约2 cm/min。

按本发明的第十二方面，提供了一种包括一前述聚合物膜的过滤装置。

在本发明的优选方案中，聚合物是聚砒，优选地，本发明的膜或按本发明生产或使用的膜的泡点优选不大于约171769Pa (25 psid)，优选约3435至约171769Pa (0.5至约25 psid)，进一步优选约34354至约103061Pa (5至约15 psid)。此外，本发明的膜或按本发明生产或使用的膜的平均水流速为约0.66至3.67cm/min/mPa(4.5至25cm/min psid)。

图1是按本发明用聚砒分散液(Wrasidlo-型)制备的开孔(open)膜的一系列扫描电镜图像，该膜的泡点为54966Pa (8 psid)。图1a是膜的皮层表面外貌图。图1b是膜的流延面的外貌图。图1c是膜的横截面的外貌图。

图2是按本发明用聚砒分散液(Wrasidlo-型)制备的开孔膜的一系列扫描电镜图像，该膜的泡点为75578Pa (11 psid)。图2a是膜的



皮层表面的外貌图。图2b是膜的流延面的外貌图。图2c是膜的横截面的外貌图。

图3是按本发明用聚砜分散液(Wrasidlo-型)制备的开孔膜的一系列扫描电镜图像, 该膜的泡点为109932 Pa (16 psid)。图3a是膜的皮层表面的外貌图。图3b是膜的流延面的外貌图。图3c是膜的横截面的外貌图。

图4是按本发明用均匀聚砜成分制备的膜的一系列扫描电镜图像, 图4a是膜的皮层表面的外貌图。图4b是膜的流延面的外貌图。图4c是膜的横截面的外貌图。

图5是按Zepf方法制备的细孔聚砜膜的一系列扫描电镜图像, 该膜的泡点值为65。图5a是膜的皮层表面的外貌图。图5b是膜的流延面的外貌图。图5c是膜的横截面的外貌图。

图6是显示液体在一系列具有不同BTS (泡点) 值的膜中水平迁移时前沿移动速率的曲线。

图7是显示具有不同泡点的聚砜膜在10秒钟传送的不含红细胞的血浆滤液的体积的曲线。

本发明提供了一种具有大孔的改进的不对称聚砜膜, 这种膜具有改进的流速和引导(毛细)性能, 同时还保持了良好的分离能力。孔径和间接流速通过泡点按常规测定, 泡点是将空气泡推过润湿膜的最小压力。Zepf型聚合物膜的泡点通常大于171769Pa (25 psid)。与此相比较, 本发明的膜的泡点小于约171769Pa(25 psid), 在3435至171769Pa (0.5至25 psid), 优选在13741至137415Pa(2至20 psid), 更优选在34354至103061Pa (5至15 psid)的范围内。

此外, 与Wrasidlo和Zepf膜相比, 本发明的膜具有相对大的表层孔, 例如, 本发明膜的皮层孔径的平均值通常超过 $1.2\mu\text{m}$ , 更通

常的是2-3 $\mu\text{m}$ 甚至更大。与此相反，Wrasidlo和Zepf膜的平均孔径小于1.2 $\mu\text{m}$ ，通常小于0.35 $\mu\text{m}$ 。

另外，与Wrasidlo和Zepf的常规(classical)不对称结构相反，本发明的膜通常包括不超过该膜的80%的范围内的不对称性。在优选的实施方案中，在该膜剩余的20%的范围内，膜通常具有各向同性区域。

已发现本发明的改进膜在过滤应用上具有重要的优点。例如，本发明的膜在传统的过滤应用上，如啤酒、葡萄酒的过滤及水处理应用上是有用的。此外，本发明的膜在诊断和生物应用，如生物传感器的制备上也是有用的。

本发明的膜除了能用Wrasido'563和'039以及zepf'734和'445专利中描述的相分离混合物来制备外，还可以用均匀流延溶液来制备。

在本发明的膜的生产中，通常是将流延膜暴露于空气以在被暴露侧产生大表面孔，接下来再用标准非溶剂急冷（即在水中）。表面孔的直径除随空气湿度变化外还随暴露时间的长短而变化。在暴露于空气的过程中，空气中的任何水蒸汽使聚合物在暴露的液膜表面区域上和下面沉淀。令人意外地是，观察到在该表面上和在该表面下方形成了这样一个区域，在该区域里形成了具有相对大孔径的通常为各向同性的结构。在这一区域下边可观察到常规的不对称性。通常湿度越大表面孔越大，相反湿度越低表面越致密。

### 本发明开孔膜的结构

本发明的聚合物膜具有高度的不对称性，同时还有相对大的皮层孔。传统的测定不对称性和孔径的方法是扫描电镜(SEM)。图1至

3显示了按本发明制备的膜的横截面、皮层表面、和下表面， 这些方面的特征可以与图5所示的常规Wrasidlo型细孔膜比较。

除膜的不对称性和开孔结构外， 本发明的膜独特地具有从皮层表面延伸到膜的亚结构内的一个点的各向同性区域。典型的是， 这一各向同性区域延伸通过膜厚度的至少20%。

在没有SEM数据时， 不对称性可以按照Kesting, synthetic Polymer Membranes: A Structural Perspective, 第275页 (John Wiley & Sons, 第2版(1985))所描述的， 将一滴墨水或染料加到膜的致密表面， 并使染料除在表面上铺开外还穿过该膜来粗略地估计。被染料覆盖的面积的比例粗略地表示了不对称性或其程度。孔径也可以用微孔测量 (porometry) 分析法和用单独测量泡点来估计， 泡点越高表面孔越致密。传统不对称膜的表面孔是最致密的。在本发明的膜中， 最致密的孔位于皮层和不对称区域之间。微孔测量包括在湿膜上渐进升压， 并与用干膜所获得的气体流速比较， 得到孔径的数据和泡点。对于这一分析， 可使用Coulter 0204型微孔测量仪。

正如所提到的， 本发明的膜包括一个大体上为各向同性的区域和一个基本上为不对称的区域。这里所用的各向同性 (或各向同性区域) 是指从皮层往下到部分支撑结构中孔径大体上是恒定的区域， 正如用SEM所看到的一样。此外， 各向同性区域可以作为一个具有平均直径基本相等的流动通道的区域而被观察到。本发明的膜的皮层孔的平均皮层尺寸或直径通常大于 $1.2\mu\text{m}$ 。在各向同性区域， 这一皮层孔径通常限定了整个各向同性区域中的平均孔径。例如， 在优选膜中， SEM建议平均皮层孔径为 $2\mu\text{m}$ 的膜在整个各向同性区域内的平均孔径为 $2\mu\text{m}$ 或更大。皮层孔径为 $3\mu\text{m}$ ,  $4\mu\text{m}$ ,  $5\mu\text{m}$ 等的膜

中可以看到类似的结构。然而，各向同性区域包括明显的各向同性的孔径分布也是合适的。可预料在各向同性区域内实际孔径是可变的（如任何膜一样）。

通常，各向同性区域从膜的皮层延伸至支撑亚结构穿过大于约15%的膜厚度。更优选的是各向同性区域延伸穿过大于20%，25%或甚至30%，或更多的膜厚度。在特别优选的方案中，各向同性区域延伸穿过大于约25%的膜厚度。例如，在125 $\mu\text{m}$ 的膜中，各向同性区域从皮层延伸穿入支撑亚结构大于约25 $\mu\text{m}$ 。

事实上，在这里所用的不对称或各向异性（此处为不对称区域）是指类似于按Wrasidlo和Zepf方法制备的膜中公开的和具有的不对称程度。从这种意义上来说，本发明的膜具有大于约1.2 $\mu\text{m}$ 的平均皮层孔径，而在相反的一侧，即在流延中与支撑纸（paper）或带相邻的一侧，SEM显示的平均孔径比平均皮层孔径至少大2倍。因此，皮层孔径与流延面孔径的比大于约2:1。在特别优选的方案中，是3:1，4:1，5:1或甚至6:1或更高。而且，这种不对称性仅在不对称区域才是连续梯度变化的。

应当注意到，上面提及的不对称性比是仅仅相对于在表面测到的不对称性。当用扫描电镜从横截面上观察不对称区域、上述流延表面的平均孔径时，事实上本发明的膜的不对称性更大。请参看如图1c、2c和3c。如果是这样的话，本发明的膜不对称性大于约10:1，或20:1可能高达100:1，甚至200:1。

还应当注意到，仔细查看皮层孔可以发现各向同性区域的孔径稍大于皮层的孔径。结合上面观察到的基于表面-表面分析与横截面分析对比的不对称性，这一事实表明在两个表面都发生了“成皮”

(Skinning)。不必指望任何特别的理论或操作模式来限定，对于本发明的膜中看到的成皮现象有三种似乎可能的解释。第一种解释是，当流延薄膜暴露于空气时水蒸汽开始胶凝薄膜，在顶部区域形成最初的膜，但并不是所有的聚合物在这一短时间内都胶凝。因此，当薄膜遇到急冷液时，剩余未沉淀的聚合物形成了皮层。第二种或者可能是更好的、简单的解释，即由于表面能固有的差别（类似于水滴或肥皂泡使表面对体积的比率最小）表面的收缩使孔变小。或第三种解释是，由于化学势梯度大，存在聚合物向表面的轻微的迁移。

此外，由于事实上本发明的膜的泡点通常大于在各向同性区域或皮层所看到的孔径的预计值，所以似乎在各向同性区域和不对称区域之间的孔径上一定存在某种限制。出人意料的是，传统原理(reasoning)暗示皮层下面的孔应当比皮层上的孔小。事实上，它们随浓度逐渐变小，即“反不对称性”。扩散是一个缓慢过程。因此，在皮层下面产生或形成的孔遇到较少的水蒸汽，所以比较小。

Fuji膜表现出与传统原理一致，从皮层至到膜的很小浓度处的转化点具有“反不对称性”。与此相反，在本发明的膜中皮层下面的孔等于或大于皮层上的孔，并且在这一区域内保持各向同性的或均匀的孔分布。

因此，本发明的膜各向同性区域是由空气中的水蒸汽与聚合物薄膜之间的“干燥过程”相互作用产生的，或至少是由它所引发的(initiated)，它引起了均匀的或各向同性性的形成。这一点类似于混有酯的纤维素或硝酸纤维素膜。然而，似乎溶剂或非溶剂的蒸发是可以忽略的，所以在急冷时，急冷液体急速注入并固定了各向同性区，而且产生并固定了不对称区域。

考虑到在各向同性区和不对称区之间孔径分布的可能的限制（正如上面所述，它可能有助于解释在微孔分析中所观察到的较致密的孔（即孔径最大 $1.0\mu\text{m}$ ，平均 $0.8\mu\text{m}$ ）的解释），可能有一个类似于Wrasidlo和Zepf膜中皮层形成的内部“成层”过程。对这种可能性的支持是Michaels美国专利US 3,615,024的第2栏第43-54行中作出的，其中指出当水往流延薄膜里渗透受到变致密了的皮层限制时，就会产生梯度孔结构，皮层是在第一种情况下形成的。或者，正如上文中所讨论的，当各向同性区域的膜表现出肉眼可见各向同性时，可能实际上具有一个能解释微孔测量数据的孔分布和比根据大孔径所预测的要高的泡点。

因此，正如上面所述，本发明膜的结构明显不同于常规的不对称性，本发明的膜从皮层到表面下一个点基本上是非不对称的（即是各向同性的），在这里定义为各向同性区域。所以不对称区域发生在不到膜厚度的75%的范围内。而在常规或传统的不对称性中，如在Wrasidlo和Zepf膜中，不对称区域存在于膜的整个，或基本的整个厚度内。与此相反。在Fuji膜中，皮层下面的区域具有反或逆不对称性，其下具有轻微的传统的不对称性。可以预料Fuji流延配方的较高粘度能得到这种结构。

因此，通俗地讲，从膜的整个厚度内的流动通道的结构来看，本发明的膜能看作具有一漏斗(funnel)结构。例如，满足让液体从流延期间未暴露的表面流入膜内的孔是非常大的。这是一个不对称区域，它相应于漏斗的圆锥部分。当液体流过膜时，孔径和流道逐渐缩小，直到最后液体进入孔径和流道都基本恒定的各向同性区域，然后穿过皮层流出，各向同性区域相当于漏斗的喷口(spout)。





用Wrasidlo型分散液制备的本发明的典型的开孔膜的结构如图1至3所示。膜的皮层表面孔的平均直径为 $3\mu\text{m}$  (图1a), 流延面的平均孔径为 $20\mu\text{m}$  (图1b), 和在横截面上, 具有含有孔径为约 $3\mu\text{m}$ 的、从皮层延伸穿过膜厚约25%的各向同性区域, 接着是一个不对称区域, 该区域的孔径从各向同性区域的末端到流延表面为约 $3\mu\text{m}$ 到约 $20\mu\text{m}$  (图1c)。基于观察, 不对称程度估计约为6:1。图中的特定膜的泡点为54966Pa(8 psid)。图2和3中所示的膜具有十分相似的结构, 但其泡点分别为75578和109932Pa(11和16 psid)。

本发明的膜也可以用均匀溶液来制备。可以制备这些膜, 使之具有与用Wrasidlo混合制备的那些相同的泡点, 但是它们趋于需要较长的时间暴露于空气, 并没有象用Wrasidlo型配方制备的膜那样高的不对称性。图4显示了用扫描电镜看到的用均匀聚砒溶液制备的膜的结构, 包括膜的皮层表面 (图4a), 流延表面 (图4b), 和横截面 (图4c), 该特定膜的泡点为82449Pa (12 psid)。

在用Wrasidlo型配方的生产方法的操作中, 水蒸汽在流延薄膜的暴露表面起作用, 在表面和在表面下延伸的区域都产生了相当大的孔, 同时, 接下来的水急冷使剩余的薄膜转变为高度不对称结构。在这一处理中, 由于薄膜可以暴露于湿空气一秒钟中或更长的时间, 尽管不是必须的, 但还是应小心选择相对于相分离而言相当稳定的Wrasidlo混合物, 例如, 选择能在传统的流延过程中产生孔径为 $0.45\mu\text{m}$ 或 $0.2$ 或更小的不对称膜的配方。

作为实例的膜是用聚砒聚合物在选择溶剂/非溶液系统中形成的; 然而, 用来流延本发明的膜的聚合物是无数的, 所以所建议的配方仅仅提供作为例子。

## 配方

这些膜的流延配方包括聚合物、溶剂和非溶剂，可用的聚合物包括任何能形成膜的聚合物。在本发明的方法中特别有用的聚合物包括聚砒、聚酰胺、包括聚偏氟乙烯的聚偏卤乙烯、聚碳酸酯、包括聚烷基丙烯腈的聚丙烯腈、和苯乙烯。也可以用聚合物的混合物。优选的聚合物是热塑聚碳酸酯、AMOCO P-3500聚芳基砒、尼龙6/T（聚对苯二甲酰己二胺）、和聚偏氟乙烯。特别优选的聚合物是AMOCO P-3500聚芳基砒。

能够用在本发明中优选的溶剂包括偶极非质子传递溶剂，如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二噁烷、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砒、氯仿、四甲基脲、或四氯乙烷。其它聚合物/溶剂组合公开在Mchaels的美国专利US 3,615,024中。

合适的非溶剂包括醇类，如甲醇、乙醇、异丙醇、戊醇、己醇、庚醇和辛醇；烷烃、如己烷、丙烷、硝基丙烷、庚烷和辛烷；和酮类、醚类和酯类，如丙酮、丁醚、乙酸乙酯和乙酸戊酯。

按Zepf方法制备Wrasidlo型膜配方，在这里引入作为参考。通常，在流延温度下将聚合物溶解到溶剂中，控制非溶剂的量使配方的浊度满足Zepf所指导的光学密度的要求。

均匀流延配方的组成可以位于相图的旋节/双节区域外侧。有用的均匀配方是任何这样混合物：其聚合物浓度至少足够能得到足够完整性和机械强度的膜，但不至于使混合物太粘而不能流延。通常均匀流延配方含有约7-28%的聚合物或聚合物的混合物和0-30%的非溶剂(W/V)，余量为溶剂。溶剂和非溶液也可以是混合物。

在液体急冷系统中，液体相对于聚合物应当是惰性的，优选与

流延溶液中的溶剂是互溶的。优选的急冷液是水。

所流延的膜是疏水性的。然而在配方中、急冷液中或在漂洗液中添加表面活性剂或润湿剂以提高膜的亲水性是合适的。优选的试剂是多羟基纤维素、十二烷基磺酸钠、乙氧基醇、甘油醚、和非离子碳氟化合物表面活性剂，如Zonyl™型(DuPont)的那些。表面活性剂在溶液中的浓度并不重要，可以以百分之零点几到超过百分之十。

### 膜的流延方法

本发明的膜可以用常规的方法来流延，其中将流延分散液或溶液在一无孔支撑物上刮铺成一层，急冷后膜能与该无孔支撑物分离。该膜可以人工地（即手工地倾注、流延或刮铺到浇铸表面，并将急冷液施加到该表面）或自动地（即倾注、流延到一移动床上）流延。优选的支撑物是覆盖有聚乙烯的纸。在流延过程中，特别是在自动流延中，可以使用机械涂铺器。机械涂铺器有刮胶刀，“刮浆刀”，或喷雾/加压系统。优选的涂铺器是一挤出模头或槽式涂布机，该涂铺器还包括一个腔室，流延配方可以在压力下通过一个窄缝引入或压出。在实施例1-3中的膜是用刀间间隙为约250至450微米，通常是300微米刮浆刀流延的。在急冷步骤后，典型的膜产品厚度为105-145微米。

流延步骤后，将分散液急冷。在优选的方案中，急冷是通过将在移动床上的流延膜移动到急冷液中，即一个浴器中。最普通的急冷液是水，其温度通常是或接近流延温度。在该浴器中，急冷操作使聚合物沉淀下来，并能产生具有所要求的孔径的“皮层”和具有特征结构的支撑区域。所得到的膜通常被洗涤去除夹带的溶剂，可以被干燥消除余量的溶剂、稀释剂、和急冷液，并回收膜。



通常在本发明膜的制备过程中，流延好的薄膜应在空气中暴露足够长的时间以诱导形成大表面孔，这一点正如上面所描述的。暴露时间越短，湿度必须越高，反之亦然。总的湿度是一个重要的因素。对于相同的效果，环境温度越高，相对湿度可以越低。流延混合物和急冷浴的温度也是重要的参数。通常是混合物的温度越高，膜越致密。急冷的温度越高，膜的开孔越大。

#### 用Wrasidlo型配方制备大开孔膜

初始尝试是按在Wrasidlo和Zepf专利中建立的膜形成理论，通过改进相转化配方，来生产一种Zepf的专利中描述的孔径大于 $0.45 \mu\text{m}$ 的聚砜膜(BTS-25)，即通过降低聚合物的浓度和提高非溶剂的浓度来提高流延配方的光学密度和还提高急冷温度。流延薄膜也在急冷前短暂暴露于湿空气。可以预计光学密度为1.800的流延配方与光学密度为0.600的相比能形成其开孔比能买到的不对称膜更大的膜。确实，所生产的膜开孔十分大。渗透实验显示该膜的泡点为27483Pa (4 psid)，水流速为 $2.57 \text{ cm/min/mPa}$  ( $17.7 \text{ cm/min psid}$ )，平均流动孔径为 $2.0 \mu\text{m}$ 。

更优选的膜是用标准0.2微米聚砜膜(BTS 45)型的，分散相Wrasidlo型相转化配方来形成，并且在Zepf的实施例2所指导的较低下温度流延。0.176的低流延指标表示流延分散液相对稳定。流延薄膜在急冷前短暂地暴露于湿空气中。流延好的膜在质量上与标准产品是可比的，具有高度不对称亚结构，而且还具有54966Pa (8 psid)的泡点和 $2.92 \text{ cm/min/mPa}$  ( $19.9 \text{ cm/min psid}$ )的水流速。微孔分析显示平均流道孔径为 $0.9 \mu\text{m}$ ，而不是孔径为 $0.2 \mu\text{m}$ 、泡点为309184Pa (45 psid)的用标准的BTS-45配方以常用方式流延的膜。扫描电镜图象(图1)显示它具有高度不对称结构，没有任何大的孔隙。



## 用均匀组合物制备大开孔膜

实施例8描述了通过将用均匀溶液流延好的薄膜在水中急冷之前暴露于湿空气制备具有大表面开孔和高流速的膜的方法。当暴露于湿空气的时间最短时，用含有9%聚合物、72%的溶剂和19%的非溶剂的均匀溶液流延得到了高度不对称膜，孔径为 $0.2\mu\text{m}$ 或更致密，泡点大于 $309184\text{Pa}$ (45 psid)。在按实施例所描述的湿空气暴露下，产生的膜的平均泡点为约 $82449\text{Pa}$ (12 psid)，水流速为约 $1.23\text{ cm/min/mPa}$ (8.4 cm/min psid)。

实施例9描述了用各种均匀配方改变暴露于空气的时间制备膜的方法。如配方不变，延长对环境的暴露，所得到的膜在致密的一侧具有大的表面孔径达 $8\mu\text{m}$ ，水的流速大于 $2.79\text{ cm/min/mPa}$ (19 cm/min/psid)，相应的泡点为 $20612 - 27483\text{Pa}$ (3-4 psid)。这些膜都是不对称的，在开孔一侧的孔径超过 $100\mu\text{m}$ 。请参看附录1。

在最初的实验中用2-甲氧基乙醇作为非溶剂；然而，用聚乙二醇(PEG 400)和聚乙基吡咯烷酮(PVP 10,000)成功地代替总非溶剂浓度中多达25%的浓度。有趣的是在这种情形中PVP 10,000作为共溶剂也很好地起作用。

在实验中，在流延板上方约 $30.48\text{cm}$ 处测定空气的温度和湿度。在流延前，在流延板上方约 $2.5\text{cm}$ 处用皮托管(Pitot tube)记录空气的流动速度。

比较附录1中的实验1和2，可以看出湿度效果的良好实例。在第一个实验中，空气是停滞的；在其它可比条件下，在第二个实验中，空气是流动的。该膜的泡点仅为一半，水的流动速度提高了1.7倍。可以理解，低的暴露湿度导致了膜具有低的渗透性能和高泡点；当湿度较高(即60%)，并空气流动时，膜具有明显降低的



泡点(即27483Pa (4 psid))和相应较高的水流速度(高达3.02cm/min/mPa (20.6 cm/min/psid))。

湿空气运动扫过流延薄膜表面提高了孔径。然而,在其形成阶段,过度的空气流动会干扰液膜,并使产品变形。因此,我们相信空气的流动速度要足够高以连续地更新湿空气,但不能太快以致于损害其表面。优选以比流延速度稍快的速度流动。

均匀的配方比Wrasidlo型相分离配方具有较高的稳定性,从这一点看它是有利的,但后者得到的膜有更高的不对称性。

### 本发明开孔膜的应用

本发明的开孔聚合物膜能改进许多类型的分析装置的性能,特别是那些用来在一个步骤内从非均质流体样品中直接检测和测量各种分析物的装置。高度不对称开孔膜特别适于用来诊断是由于:

- (a)分级的孔(不对称)结构,在开孔侧的孔径大;
- (b)逐渐变小(但仍然非常大)的内部孔;
- (c)在皮层下方的各向同性区域;和
- (d)在“皮层”侧的大开孔,大是指和其它膜比较而言。

这些特征在水平和在垂直方向都产生了极好的毛细引导趋势,与致密多孔膜中液体前沿的移动速度相比,液体前沿以3-4倍的速度移动穿过这些膜。同时它们提供了过滤能力。例如,在血液样品分析中,血滴中血浆快速引导通过皮层,而红细胞被膜的网络过滤器所截留。血浆能从皮层侧回收并在膜的下方的分开层中进行分析。利用适当的化学试剂和嵌于膜中的酶,血浆能通过如比色法或库仑分析法快速分析出各种组分。此外,通过在膜中固定特殊抗体,可以束缚和测定各种分析物。膜上的非特性粘附(non specific binding)通过用本领域技术人员已知的,如人或牛的血清白蛋白的生

物惰性材料的溶液对膜的预处理来清除。精密的分析要求不存在液体样品中可溶组分对膜的非特性粘附。用表面活性剂涂敷的亲水性膜具有低的非特性粘附性能；然而，疏水性膜能在测试装置中，以传统方式封闭(blocked)得到低的非特性粘附。处理能力和水平/垂直毛细性能与疏水膜一样。分析过程的有效性能取决于已分离的流体样品的快速过滤或传递。

由硝酸纤维素，醋酸纤维素和其混合物，以及有时它们的聚合物掺和物组成的膜通常用作这些分析装置的多孔膜层。这些膜材料的机械强度是不令人满意的，经常易在处理，储存、和特别是在自动化的生产过程中破裂。由于在材料的聚酰胺表面存在大量的活性点，尼龙表现出良好的非特性粘附。

用本发明的膜代替在所述装置中的硝酸纤维素、尼龙、或开孔较小的聚合物膜能改进使用这些装置的特定(specific)分析过程的效率和精度。常规的装置可以容易地用于使用本发明的膜。一些广泛的应用包括：

#### 立式过滤器装置

一类分析装置有一个将滤液传送到膜的下侧或下方反应点的多孔膜。可以将检测分析物的显色试剂引入到膜中，这样滤液中上色的产品可以在下方看得见。例如，在Terminello的美国专利US 4,774,192 中，描述了用于葡萄糖、尿、 $\alpha$ -淀粉酶、胆红素、三甘油酯、总胆固醇、肌酸的化学检测系统，此外还描述了含有酶标记的免疫共轭组合(immunoconjugates)的免疫测定试条(test strip)，该文献在这里引入作为参考。

这种类型的其它装置包括Allen等人的美国专利US 4,987,085

中的血液过滤和测量装置以及Phillips 等人的美国专利US 4,935,346中的装置，其包括用分析物特效试剂浸渍过的多孔膜，该膜用于从加到膜上表面的全血样品中同时分离可溶性滤液并产生指示分析物浓度的上色反应产品，这些文献在这里引入作为参考。

本发明的膜就物理特性、化学惰性、和光学性能而言，具有为完成化学系统功能的必须的固有特性。

### 卧式引导装置

卧式引导装置以基材，如膜，的毛细作用或引导性能为基础来操作。如Grubb等人的美国专利US 4,168,146公开了一种用于免疫定量测量的诊断装置，它有一多孔载体材料，其上共价粘结着抗体。该公开文献在这里引入作为参考。

这些装置的效率取决于溶液穿过覆盖有抗体或反应试剂的膜的毛细引导速度，本发明膜的适当的引导速度、良好的处理、低水平的非特性粘附，与目前市售的装置相比，提供了更为精确的读数。

### 膜吸收装置

吸收装置公开在Kawal等人的美国专利US 4,125,372中，该文献在这里引入作为参考。由于其高度不对称结构，与本领域中描述的许多常规优选吸收材料相比，本发明的膜具有优良的孔隙率或空隙体积。因此，本发明的膜非常适于替代用入这些装置。使用本发明的改进膜装置和合适的本领域技术人员已知的反应试剂，可以处理各种各样的物质，同时与目前本领域中的相比具有更高的灵敏度。

### 其它装置

类似地，本领域的技术人员可以理解，也可以改进神秘的血液检测装置和其它各种生物传感器，使之含有本发明的膜。可以预料，



与本领域的装置、传感器等的目前状态相比，这些改进的装置即使不是更好，也能同样好地工作。

### 过滤装置

本发明的聚合物膜也能替代用于从全血中分离血浆的连续层流系统中所用的多孔过滤器。这种型的系统公开在Solomon等人的美国专利US 4,212,742中，这一文献在这时引入作为参考。本发明的膜具有将红血细胞截留在其大孔中的能力，因此，表现出提高了这些层流系统的分离能力。

与之相应，本发明的膜能用在各种其它的应用中。例如，本发明的一个特别优选实例是将膜用于从啤酒和葡萄酒中过滤酵母。由于本发明膜的特殊结构，酵母趋于收集在孔中，但酵母以一种基本完整的形式被截留而不会下落。这样降低了啤酒和葡萄酒的苦味。

在这些应用中，本发明的膜可以被装配和应用在常规应用中。按这一观点，本发明的膜可用于目前使用常规的不对称膜，如VARA-FINE<sup>™</sup>过滤筒、VARA-FINE<sup>™</sup>过滤囊(capsules)、FILTER<sup>™</sup>产品的应用中，这些产品是由MEMTEC AMERICA CORPORATION生产和出售的。在这些产品中，筒和/或囊是将选择的膜置于支撑外壳中而制备的。可以理解，为增加膜的可用表面积通常将膜打褶。外壳一般由惰性材料，如简单的聚合物材料(即聚丙烯)、特种聚合物材料(即PVDF)、或金属(即不锈钢)做成，这取决于过滤器组件的最终用途，例如用途的数量、所处的环境，如溶剂、温度、滤液等、及压力。将膜装到外壳中通常是通过热密封或适合的粘结方式来完成。

上述的过滤系统的典型应用是在化学、照相、食品、饮料、化妆品、磁带和电子工业上。在这些工业中过滤系统应用在各种过程



和方面。例如，溶剂过滤、酸过滤、去离子水的制备和过滤、啤酒和葡萄酒的澄清、以及许多其它用途。通常，由于本发明的膜是惰性，所以它们能应用在几乎所有的领域中。该膜经得起强酸和强碱条件，能承受消毒剂和氧化剂，并且是热稳定和化学稳定的。作为该膜的极好的通用性和稳定性的证据，有趣地发现它已成功地用于电子工业废液的氢氟酸和硫酸蚀刻溶液的过滤。作为另一极端，本发明的膜能在过度的有机环境中，如在磁带废液和进料中，进行精细过滤。

### 实施例

参看下面的实施例、表和附图，本发明的用途、目的和优点将变得更加明显。下面的实施例详细地描述了本发明的优选特征，它们只作为实例，而不是限制本发明。

#### 实施例1

##### 使用标准Wrasidlo BTS-45 (0.2 μm) 配方制备大孔不对称聚砜膜

本发明的具有大皮层孔径的膜按如下的方式制备。通常，膜是从标准Wrasidlo聚砜配方制备的，该配方用于制备泡点为 309184Pa (45 psid) 的高度不对称膜。制备本发明膜的流延技术与之类似。然而，空气间隙加大，并且监测流延的相对湿度。其配方如下：

##### 配方：

二甲基甲酰胺 (DMF 溶剂)	73.72%
叔戊醇	15.56%
聚砜 (AMOCO P35000)	10.75%
流延指数	.173

该配方在自动流延机 (普通诊断级) 上流延。配方用刮刀刮在



覆盖有聚乙烯的纸上，其条件如下：

流延条件：

流延液的温度	105° F	(41°C)
急冷水的温度	118° F	(47.7°C)
空气间隙		15.3cm(6英寸)
流延速度		610 cm/min (20 ft/min)
室温	77° F	(25°C)
相对湿度		59%

干燥所得膜并回收膜。回收膜的性质如下：

性质：

泡点	54966Pa (8 psid)
水流速度	2.79 cm/min/mPa (19. cm/min-psid)
平均流道孔径	0.9 μm
厚度	121 μm
撕裂强度	454 g/cm
拉伸度	27%

正如指数所指，流延液是稳定的。所得膜具有均匀，无疵点的表面外观。其厚度、撕裂强度、和拉伸度都与标准的BTS-45产品相同。然而，与标准BTS-45产品相比，该膜的泡点显著降低了，同时流速得到了很大的改进。该膜以后称为样品A。

实施例2

具有不同泡点的本发明膜的制备

按实施例1制备另外两种膜。空气间隙分别稍微降低到14cm(5.5英寸)和12.7cm(5英寸)，得到具有不同泡点的膜。用14cm(5.5英寸)

的空气间隙制备的膜的泡点为75578Pa(11 psid)(样品B)，用12.7cm (5英寸)空气间隙制备的膜的泡点为109932Pa(16 psid)(样品C)。

除泡点不同外，样品B和样品C的膜的性质与实施例1中制备的样品A的膜类似。

### 实施例3

#### 实施例1和2中制备的膜的扫描电镜分析

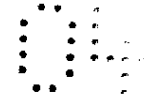
扫描电镜显微照片是用实施例1和2中合成的膜得到的。通常，对膜的皮层表面、流延表面、和横截面拍照显微照片。样品用金箔(gold)按常规的技术切割和溅射。显微照片用带有Polaroid Camera的JEOL Model No.5200扫描电镜摄取。所得的扫描电镜照片显示在图1至图3中。

图1a显示了样品A膜的皮层的5000倍的显微照片，图1b是该膜的流延表面的1500倍的显微照片，图1c是该样品膜的横截面的500倍的显微照片，该膜的泡点为54966Pa (8 psid)。

图2a显示了样品B膜的皮层的5000倍的显微照片，图2b是该膜的流延表面的1500倍的显微照片，图2c是该样品膜的横截面的500倍的显微照片，该膜的泡点为54966Pa (8 psid)。

图3a显示了样品C膜的皮层的5000倍的显微照片，图3b是该膜的流延表面的1500倍的显微照片，图3c是该样品膜的横截面的500倍的显微照片，该膜的泡点为54966Pa (8 psid)。

正如所见，在每一横截面图片中，在皮层下侧(包括皮层表面)，膜都具有一各向同性区域。该各向同性区域延伸穿过大于膜厚的四分之一。可能穿过膜厚度的三分之一。在各向同性区域的下侧，膜有一不对称区域。



通过查看表面的显微照片，可以清楚地看到膜不对称程度，可以观察到表面的孔径。在样品A的图1a和1b中，在皮层和延流表面的平均孔分别为约 $3\mu\text{m}$ 和 $20\mu\text{m}$ 。在样品B的图2a和2b中，在皮层和流延表面的平均孔径分别为约 $2.5\mu\text{m}$ 和 $15\mu\text{m}$ 。在样品C的图3a和3b中，在皮层和流延表面的平均孔径分别为约 $2\mu\text{m}$ 和 $12\mu\text{m}$ 。在每一种情况中，不对称程度都接近1:6。然而，这种不对称程度发生在膜的三分之二至四分之三的厚度内，所以该孔隙率与不对称逐步扩展到整个膜厚的孔隙率不一样大。

#### 实施例4

##### 制备具有不同泡点的Zepf型膜

除以上的配方外，还制备了两种常规的Zepf膜。该膜按Zepf专利的实施例2，用一小于一英寸的空气间隙来制备。所得膜的泡点分别为171769和446599Pa (25和65 psid)，以后称为样品D和E。

该膜的SEM's显示了常规Zepf膜的结构，图5a到5c是显示样品E膜的皮层、流延面和横截面的SEM's，该膜的泡点为446599Pa(65 psid)。图5a是样品E的皮层显微照片，孔径明显小于 $1\mu\text{m}$ ，其平均值为 $0.3\mu\text{m}$ 。在横截面图5c中，可以看到膜是完全不对称的。流延面的孔隙度示于图5b，流延面的孔径平均值为 $20\mu\text{m}$ 。

#### 实施例5

##### 基于SEM分析的孔径

对以上制备的各种膜的孔径进行分析，提供孔径的定量值。分析结果列于表1:

表1

样品	图	皮层表面	流延表面
A	1a和1b	3 $\mu$ m	20 $\mu$ m
B	2a和2b	2.5 $\mu$ m	15 $\mu$ m
C	3a和3b	2 $\mu$ m	12 $\mu$ m
E	5a和5b	0.3 $\mu$ m	20 $\mu$ m

实施6

COULTER数据

用Model No 0204 Coulter微孔测量仪确定实施例中的几种膜的特征。结果列于下表。

表II

特征	样品A*	样品B*	样品C*	样品D*	样品E*
泡点 Pa	54966 (8 psid)	75578 (11 psid)	109932 (16 psid)	171769 (25 psid)	446599 (65 psid)
厚度 ( $\mu\text{m}$ )	124.67	127.7	118	138.3	134.3
重量 (mg)	16.7	17.2	16.03	16.07	19.4
死体积 (cc)	0.0505	0.0516	0.0476	0.0579	0.0533
孔隙率 (%)	79.2494	79.1271	78.9515	82.0057	77.6295
最小孔径	0.8433	0.7687	0.8030	0.3763	0.1390
最大孔径	1.2027	1.0423	1.1885	0.5303	0.2460
平均孔径	0.9970	0.8447	0.9450	0.4443	0.2040
在MPFS中扩散孔的数量	$3.55 \times 10^7$	$6.08 \times 10^7$	$3.47 \times 10^7$	$5.14 \times 10^8$	$6.66 \times 10^9$
最大扩散孔的数量	$4.05 \times 10^7$	$8.11 \times 10^7$	$3.69 \times 10^7$	$5.18 \times 10^8$	$6.74 \times 10^9$
总孔数	$1.58 \times 10^9$	$1.87 \times 10^9$	$1.45 \times 10^9$	$2.72 \times 10^{10}$	$4.25 \times 10^{11}$
在MPFS中扩散流道	2.3013	3.2293	2.3883	1.9323	2.1237
最大扩散流道	2.3550	3.5923	2.3997	1.9630	2.1827

\*基于三个样品的平均值

实施7

COULTER数据和经验数据的比较

本发明膜的显著 (striking) 结构特征或现象是: Coulter数据明显不同于用膜的SEM经验地测定的膜的实际物理结构。例如, 在下表中, 将由Coulter测定的最小、最大和平均孔径同以膜的SEM's测量的值相比较。

表III

	泡点	最小	Colter数据	平均	经验
			最大		皮层孔径对 开孔孔径比
样品A	54966Pa (8 psid)	0.8443	1.2027	0.9970	3/20
样品B	75578Pa (11 psid)	0.7677	1.0423	0.8447	2.5/15
样品C	109932Pa (16 psid)	0.8030	1.1885	0.9450	2/12

正如上所观察到的, 在Coulter分析中, 膜具有类似的孔径。然而, 从经验上看膜相互之间具有很不相同的表面结构。进一步说, 在Coulter分析中所见的最小和最大孔径, 甚至与在膜的SEM横截面上的不接近。此外, 由于其开孔结构, 可预料其泡点比所观察到的或实际泡点低。

实施例8

用均匀溶液制备聚砜膜



用9%聚砜(Amoco P-3500), 19% 2-甲氧基乙醇和72% 二甲基甲酰胺的均匀溶液在实验室流延。在水(45°C)中急冷前, 在湿空气(温度22°C, 相对湿度44%)中暴露(0.25秒), 生产泡点为494694Pa (72 psid)的膜。当在22 C, 相对湿度为60%的空气中暴露4秒钟, 用同样的配方得到泡点为82449Pa(12 psid)的膜。使用常规的诊断级流延设备进行流延操作, 在该设备的周围用塑料帐篷提高湿度。

### 实施例9

#### 按本发明实施例7制备的膜的扫描电镜分析

从本发明实施例7制备的膜摄取扫描电镜照片。正如所提到的, 该膜的泡点为 82449Pa (12 psid)。SEM按实施例3进行。SEM结果如图4所示。应当理解, 膜具有开的皮层孔结构(图4a)。此外, 流延表面的孔结构也很开, 表现出明显的不对称性(4b)。在横截面上, 膜类似于分散的配方膜, 具有各向同性区域和不对称区域(图4c)。

### 实施例10

#### 用均匀配方制备本发明的其它膜

按实施例2中建立的方法制备几种不同的均匀配方, 并流延成薄膜。暴露于湿空气的时间按附录1中描述的变化。

### 实施例11

#### 本发明膜的生物应用

##### 1、用相转化配方制备的开孔膜的水平引导

将60μl羊全血加到1×4 cm的不对称膜条的开孔无光泽面, 该膜的BTS范围在BTS-25至BTS-65之间, 此外, 还加到按实施例9制备的开孔BTS-4膜上, 记录每一种膜的血浆前沿从施加点达到规定距离所需的时间。研究穿过网膜(A)和从网膜(web)落下的样品。结果

如图6所示。

A. 水平引导: 将60  $\mu$ l的羊全血加到—1×4 cm 的按实施例1制备的BTM-8膜的条上, 血浆前沿在40s内移动25 mm。与之比较, 致密孔膜的水平引导速度是在180s内移动25 mm。

B. 垂直分离: 将25  $\mu$ l羊全血加到(a)中描述的面积为1 cm<sup>2</sup>的膜的无光泽一侧, 从致密一侧排出并由滤纸吸收的血浆重量为10 mg。

C. 蛋白质的粘附: 在光学密度读数 $\lambda = 562$  nm时, 按Pierce BCA蛋白质测试方法对如下酶进行蛋白质确定。测试的灵敏度为1  $\mu$ g/ml, 能检测到 $< 0.3$  mg/cm<sup>2</sup>的蛋白质。

1、酸性磷酸酶的浓度为100 - 500  $\mu$ g/ml, 当通过47 mm的过滤材料盘过滤时, 在膜上小于或等于10%被吸附, 过滤材料是按实施例1 - 4在0 - 68707Pa (0-10 psid)制备的, PH范围为4.5-9.5。

2、苹果酸脱氢酶的浓度为100 - 500  $\mu$ g/ml, 当通过47 mm的过滤材料盘过滤时, 在膜上小于或等于10%被吸附, 过滤材料是按实施例1 - 4在0 - 68707Pa (0-10 psid)制备的, PH范围为4.5-9.5。

3、乳酸脱氢酶的浓度为100 - 500  $\mu$ g/ml, 当通过47 mm的过滤材料盘过滤时, 在膜上小于或等于10%被吸附, 过滤材料是按实施例1 - 4在0 - 68707Pa (0-10 psid)制备的, PH范围为4.5-9.5。

#### 等同物

本发明已根据某些优选方案结合特殊的实施例和附图进行了描述, 但本发明并不限于此。因此, 不管前述的描述有多详细, 本发明的范围应当参考所附的权利要求书和其等同物进行解释。

附录1

(PAGE 1 OF 2)

No	配方序号	% 溶剂浓度	% 聚合物浓度	非溶剂		°C 急冷水温	°C 空气温度	% 相对湿度	流延速度 cm/min (Ft/Min)	空气间隙 cm (In)	空气中暴露时间 (Sec)	泡点 Pa (PSI)	水流速度 cm/min/mPa (cm/min/psi)	备注
				组分	浓度 %									
1	0429-3-1A	72	9	MeOEtOH	19	45		LOW	518 (17)	2.54 (1)	0.3	391633 (57)	0.56 (3.8)	
2	0429-3-1B	72	9	MeOEtOH	19	45		HIGH	305 (10)	25.4 (10)	5	90419 (13.16)	1.25 (8.5)	流延箱上方 有湿度罩
3	0622-3-1A	72	9	MeOEtOH	19	45	24	56	610 (20)	43.2 (17)	4.25	27483 (4)	2.82 (19.2)	具有湿度罩
4	0622-3-1B	72	9	MeOEtOH	19	45	24	52	305 (10)	43.2 (17)	8.5	41224 (6)	1.92 (13.1)	具有湿度罩
5	0622-3-2A	72	9	MeOEtOH/ PVP	9.5/ 9.5	45	24	56	610 (20)	43.2 (17)	4.25	96190 (14)	1.38 (9.4)	具有湿度罩
6	0622-3-2B	72	9	MeOEtOH/ PVP	9.5/ 9.5	45	24	52	305 (10)	43.2 (17)	8.5	130544 (19)	1.04 (7.1)	具有湿度罩
7	0622-3-3A	72	9	MeOEtOH/ PEG	9.5/ 9.5	45	24	56	610 (20)	43.2 (17)	4.25	233605 (34)	0.88 (6.0)	具有湿度罩
8	0622-3-3B	72	9	MeOEtOH/ PEG	9.5/ 9.5	45	24	52	305 (10)	43.2 (17)	8.5	480952 (70)	0.66 (4.5)	具有湿度罩
9	0623-3-6A	71.8	8.8	MeOEtOH	19.3	45	24	50	305 (10)	17.8 (7)	3.5	206122 (30)	0.7 (4.8)	具有湿度罩
10	0623-3-6B	71.8	8.9	MeOEtOH	19.3	45	24	55	305 (10)	17.8 (7)	3.5	123673 (18)	0.97 (6.6)	具有湿度罩

附录2

(PAGE 2 OF 2)

No	配方序号	% 溶剂 浓度	% 聚合物 浓度	非溶剂		°C 急冷 水湿	°C 空气 温度	% 相对 湿度	流延 速度 cm/min (Fu/Min)	空气 间隙 cm (in)	在空气 中暴 露时间 (Sec)	泡点 Pa (PSI)	速度 水流 cm/min/ftPa (cm/min/psi)	备注
				组分	浓度 %									
11	0623-3-6C	71.8	8.9	MeOEtOH	19.3	45	24	62	610 (20)	17.3 (7)	3.5	75578; 103061 (11.15)	1.03 (7.0)	具有湿度罩
12	0628-3-2A	71.1	8.9	MeOEtOH/ PEG	18/2	45	24	55	305 (10)	20.3 (8)	4	27483- 61837 (4.9)	1.8 (12.3)	具有湿度罩
13	06283-2B	71.1	8.9	MeOEtOH/ PEG	18/2	45	24	55	518 (17)	20.3 (8)	2.4	89320- 116803 (13.17)	1.38 (9.4)	具有湿度罩
14	0706-3-1B	72	9	MeOEtOH	19	46	22	62	610 (20)	22.9 (9)	2.25	27483; 54886; 27483; 20612 (4.8,4.3)	1.22 (8.3)	吹风 (175 FPM)
15	0706-3-1C	72	9	MeOEtOH	19	46	22	62	305 (10)	22.9 (9)	4.5	8871 13741 20612 (1.2,3)	2.79 (19.0)	吹风 (175 FPM)
16	0706-3-1D	72	9	MeOEtOH	19	46	22	62	305 (10)	2.54 (1)	0.5	302313 (44)	0.66 (4.5)	吹风 (175 FPM)
17	0714-3-4D	72	9	MeOEtOH/ PEG	14/5	45	22	60	305 (10)	20.3 (8)	4	27483 (4)	3.02 (20.6)	湿度罩
18	0714-3-5D	72	9	MeOEtOH/ PVP	14/5	45	22	60	5152 (5)	20.3 (8)	8	144286 (21)	1.19 (8.1)	湿度罩
19	0824-3-2A	68.5	9	BuOEtOH	22.5	45	-	72	305 (10)	25.4 (10)	5	17177; 58401; 82449 (2.5,8.5,12)	1.6 (10.9)	用风扇吹, 还有湿度罩
20	0824-3-2B	68.5	9	BuOEtOH	22.5	45	-	72	610 (20)	2.54 (1)	0.25	103061; 240476 (15.35)	0.48,0.43 (3.32,9)	用风扇吹, 还有湿度罩

· · ·  
B.P.'S> 从50/50 IPA/H<sub>2</sub>O泡点(2X)外推  
流延溶液预热至40°C

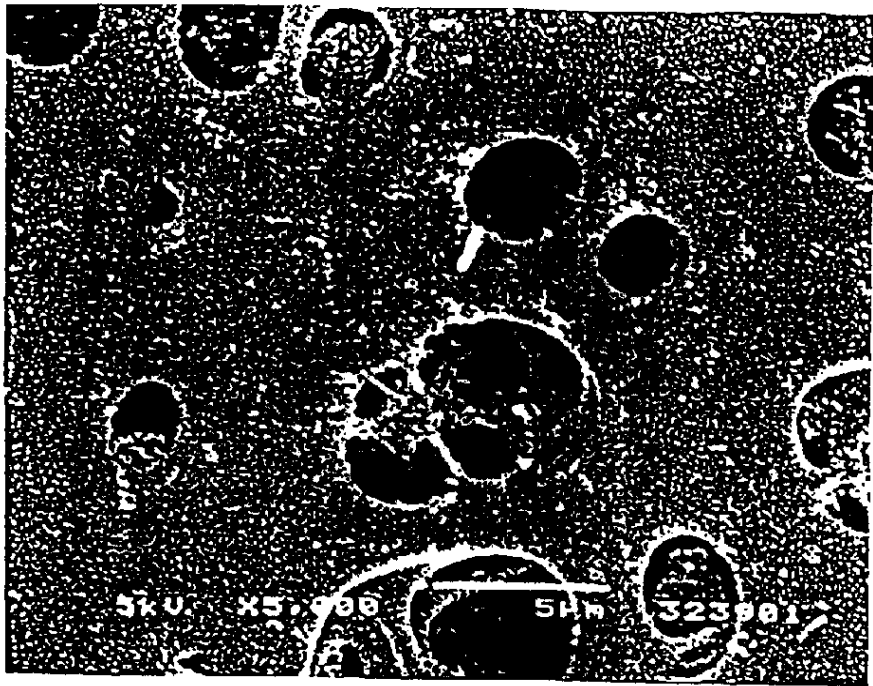


图 1a

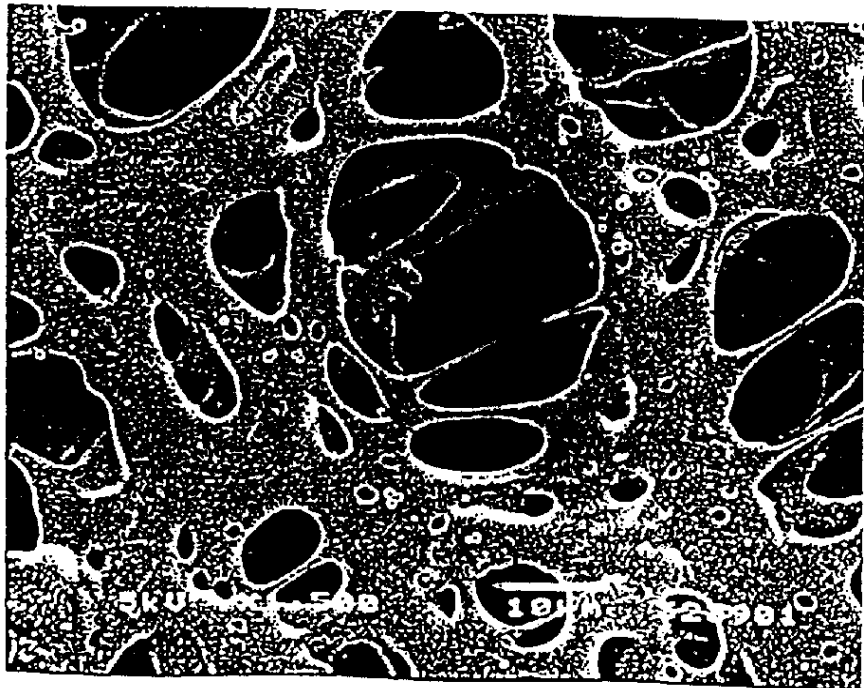


图 1b

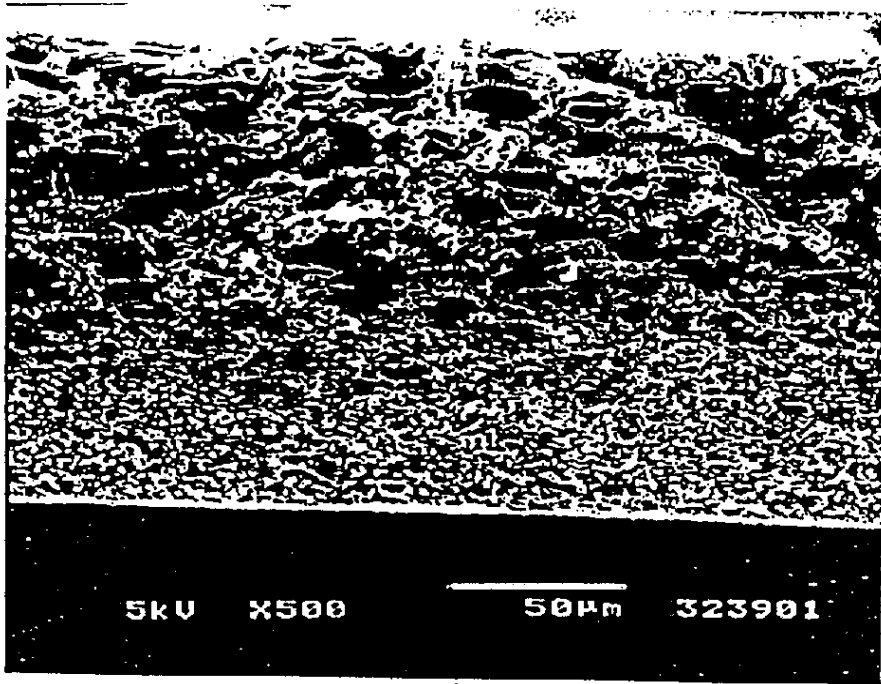


图 1c

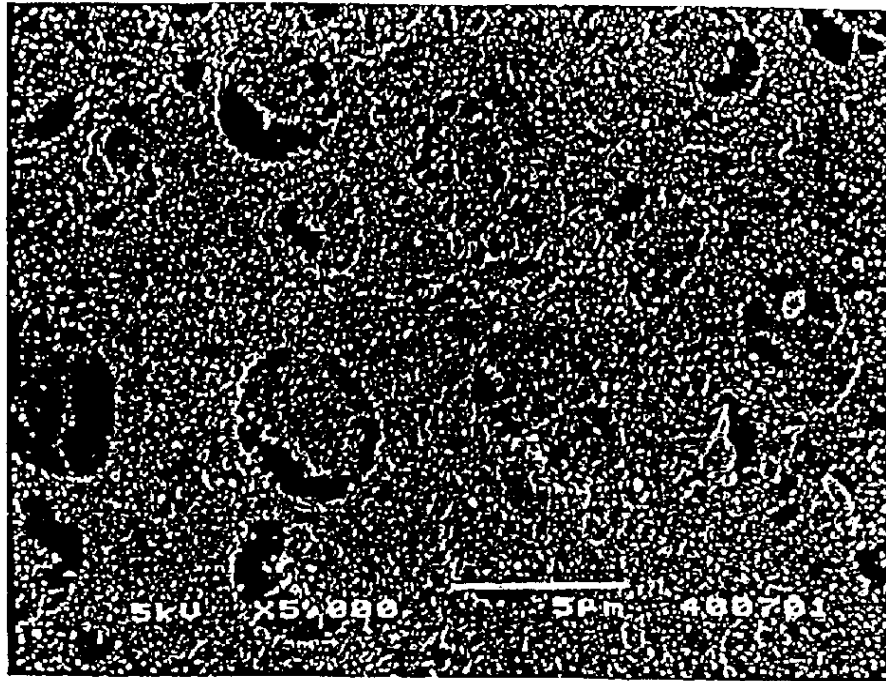


图 2a

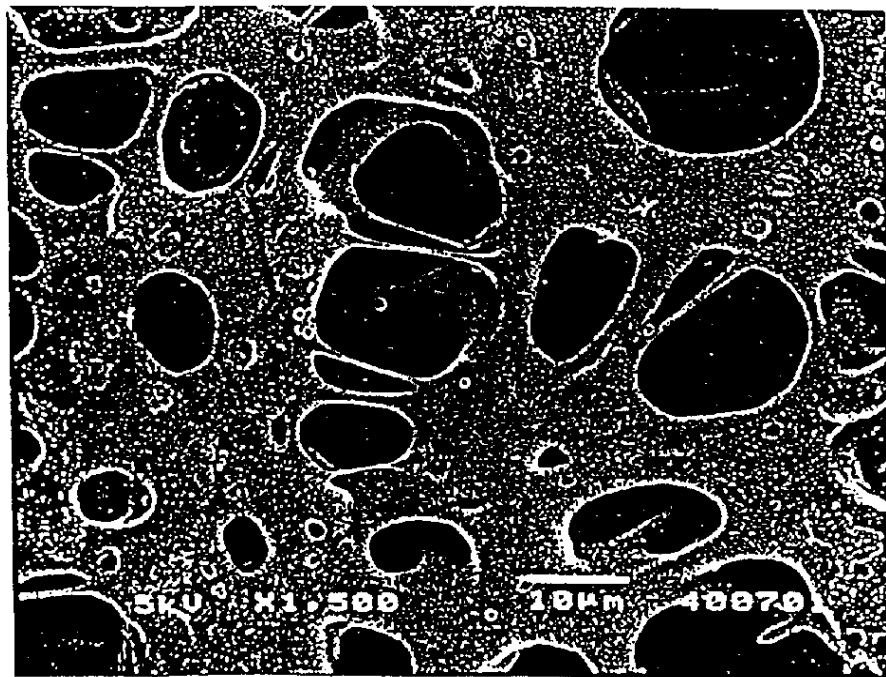


图 2b

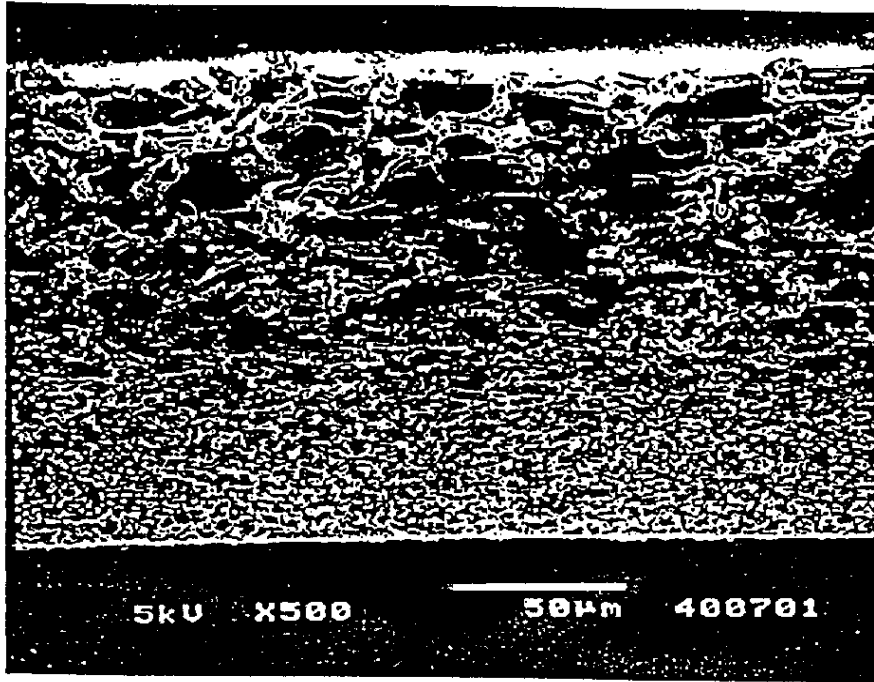


图 2c



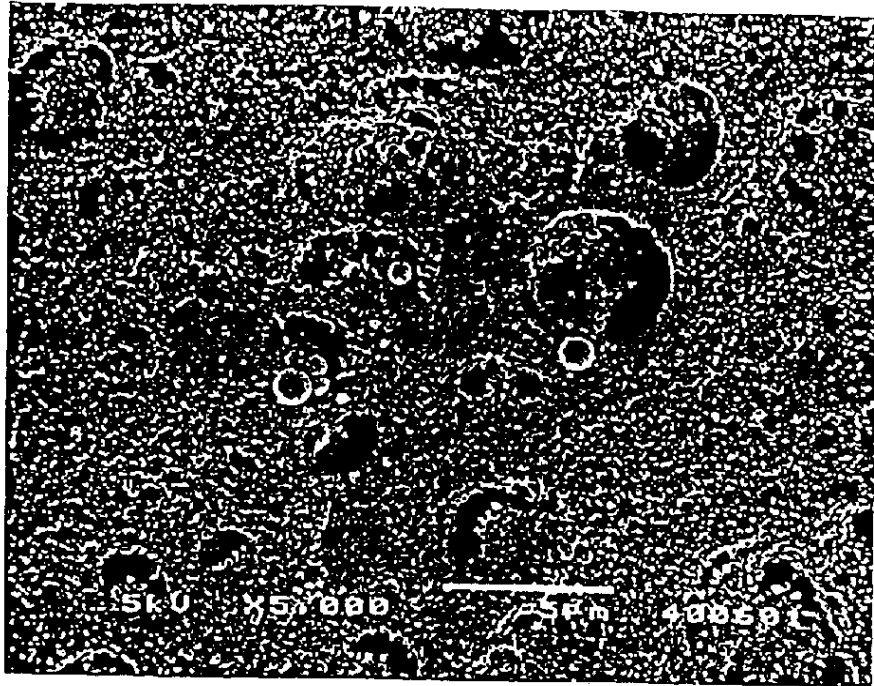


图 3a

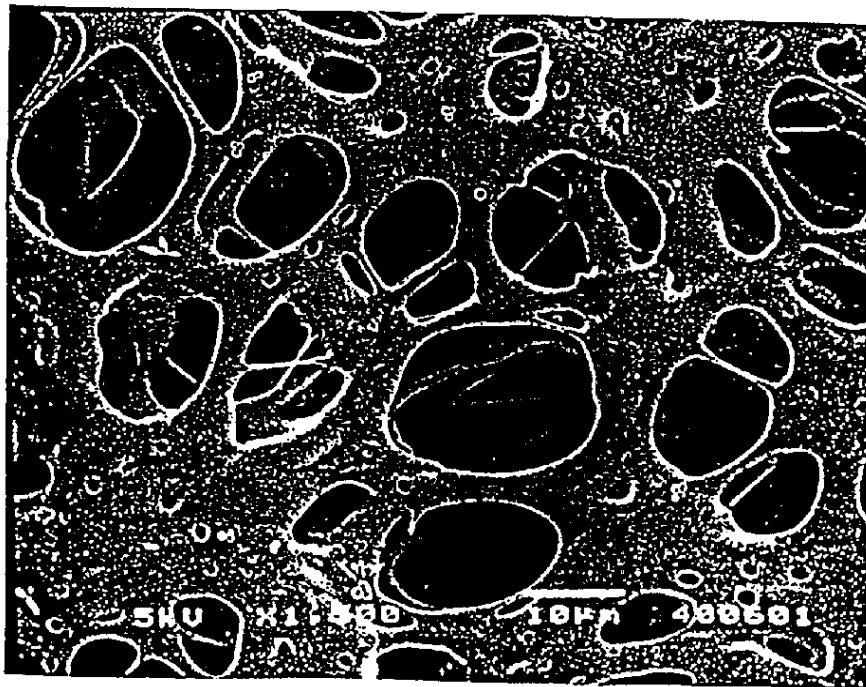


图 3b

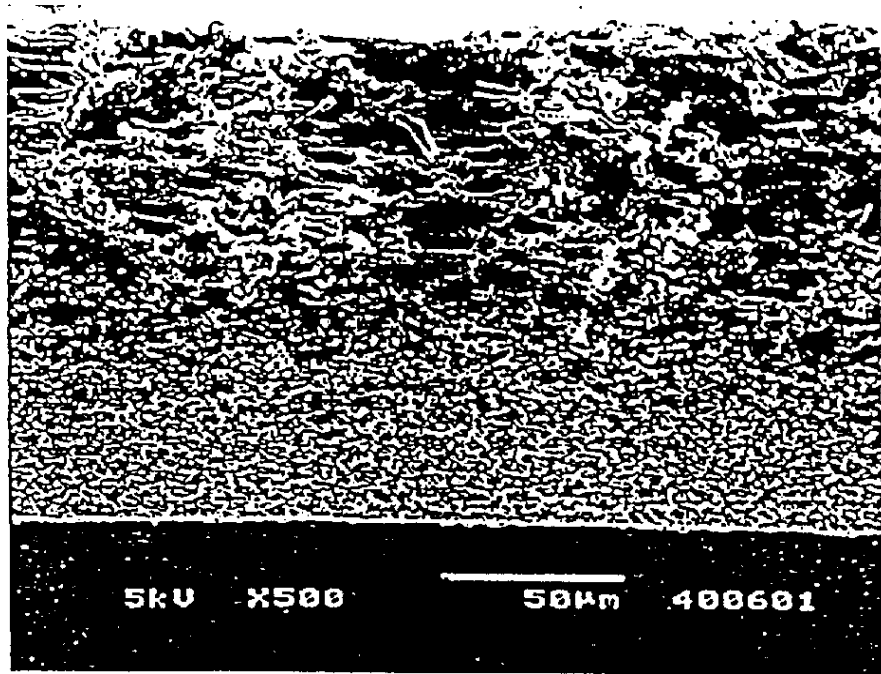


图 3c



图 4a



图 4b



图 4c

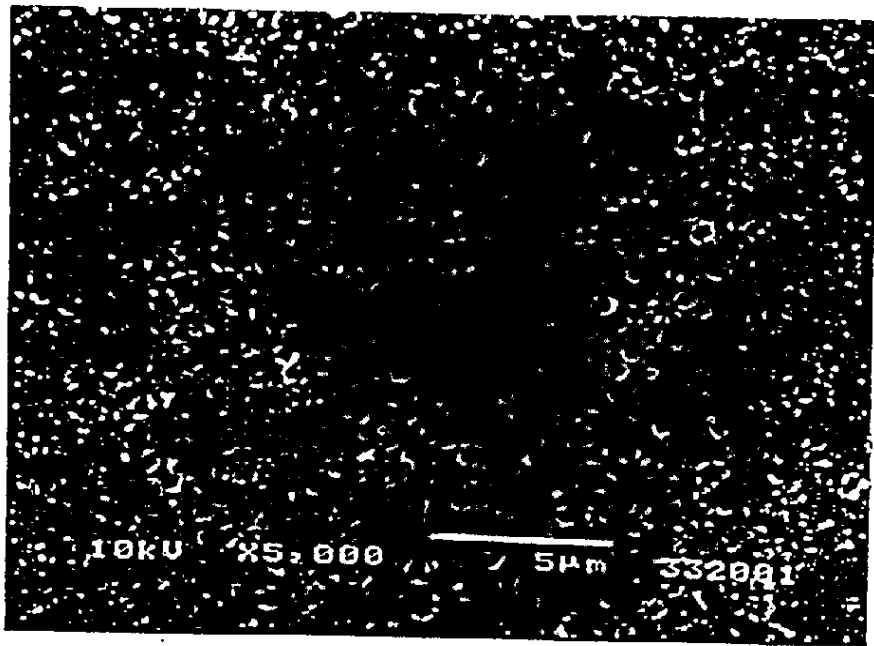


图 5a

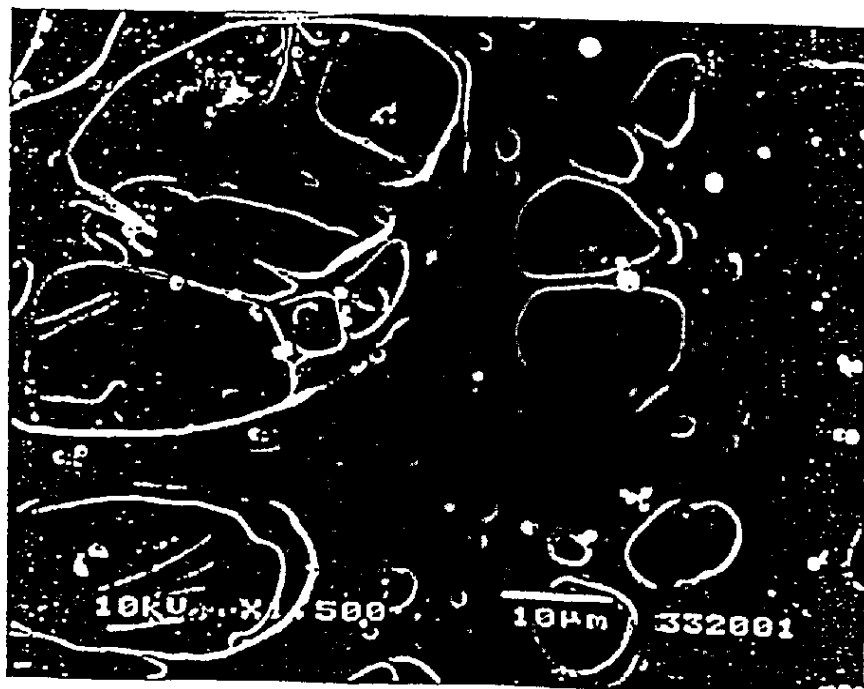


图 5 b

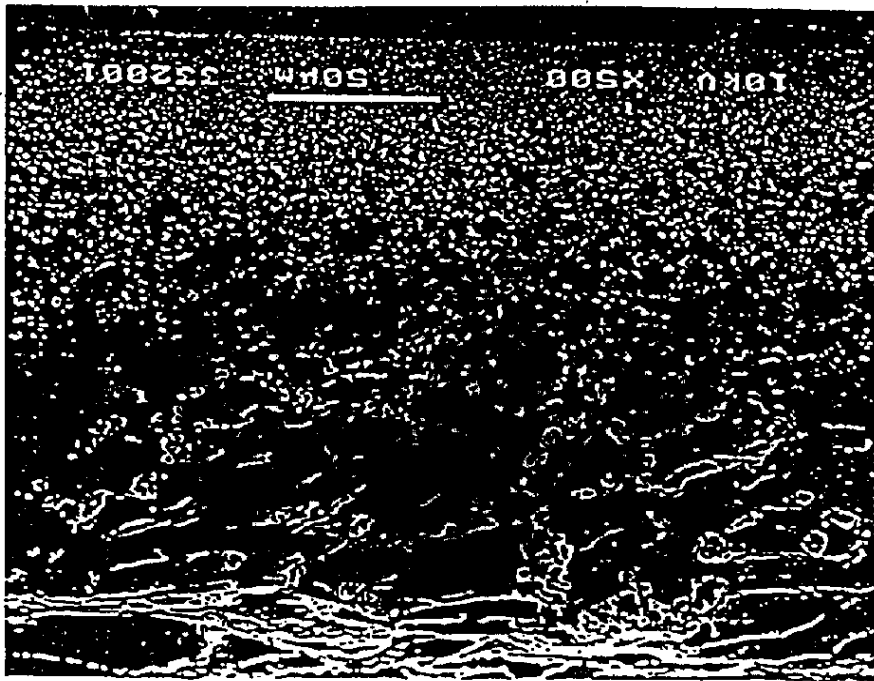


图 5 c

全血的引导 ( 60 $\mu$ L )

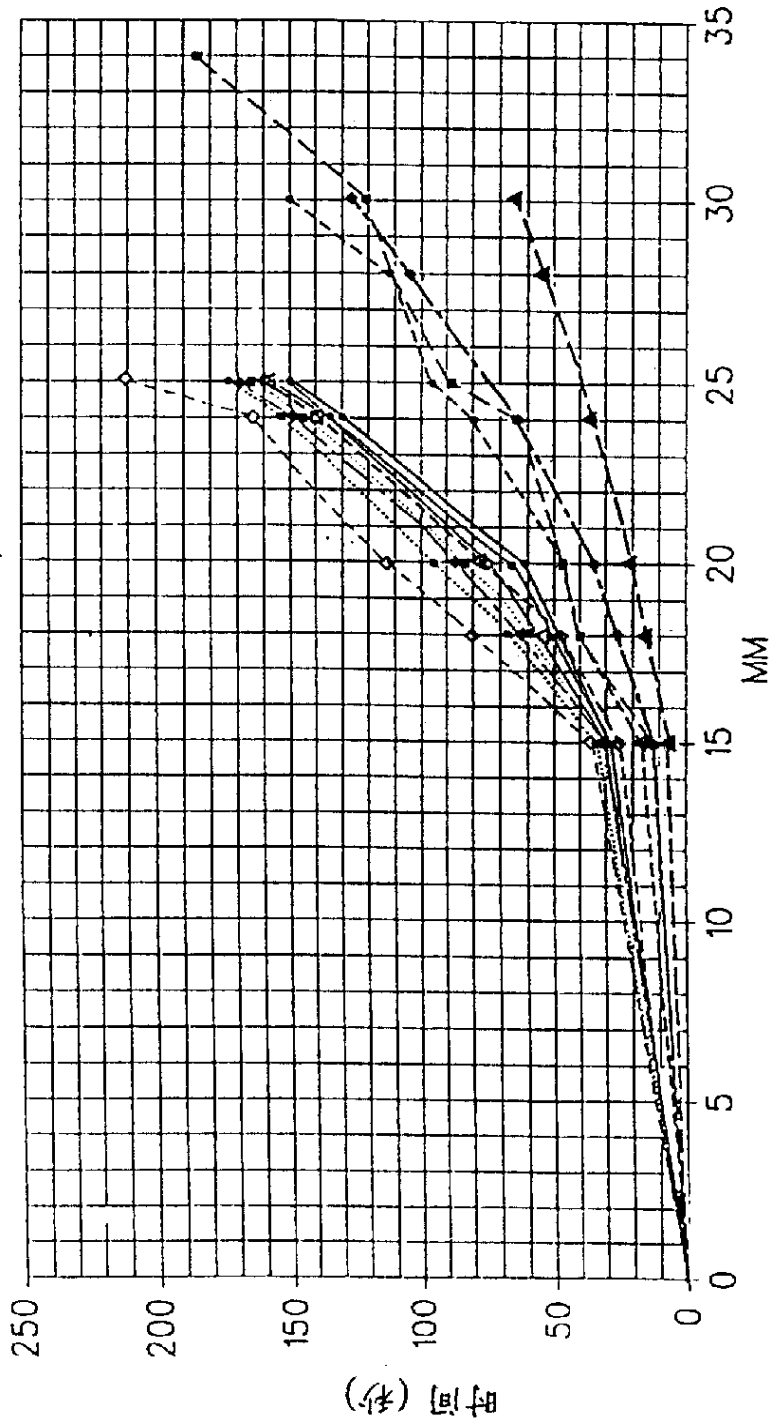


图 6

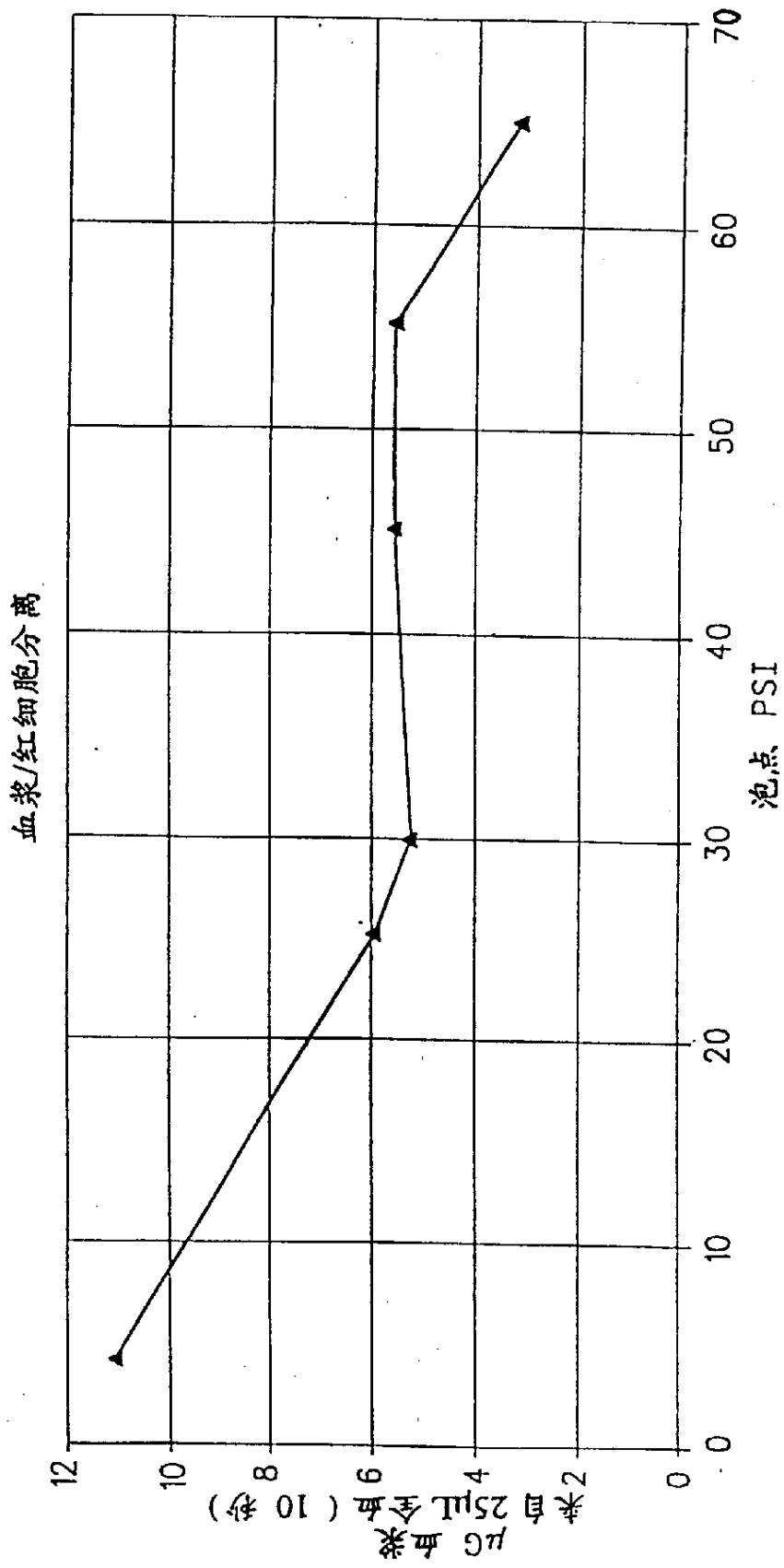


图 7