



# (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105413480 B

(45)授权公告日 2019.03.29

(21)申请号 201510977331.5

(22)申请日 2012.03.30

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105413480 A

(43)申请公布日 2016.03.23

(30)优先权数据  
61/470,705 2011.04.01 US

(62)分案原申请数据  
201280017046.3 2012.03.30

(73)专利权人 EMD密理博公司  
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 O·Y·卡斯 M·科兹洛夫  
G·特卡奇克 D·任 S·A·利昂  
P·格达德

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司  
72002

代理人 张海涛 于辉

(51)Int.Cl.  
B01D 69/12(2006.01)  
B01D 71/56(2006.01)  
D01D 5/00(2006.01)

(56)对比文件  
US 4983288 A,1991.01.08,  
WO 2010107503 A1,2010.09.23,  
US 5620790 A,1997.04.15,  
CN 2390670 Y,2000.08.09,  
US 6315805 B1,2001.11.13,

审查员 窦雅玲

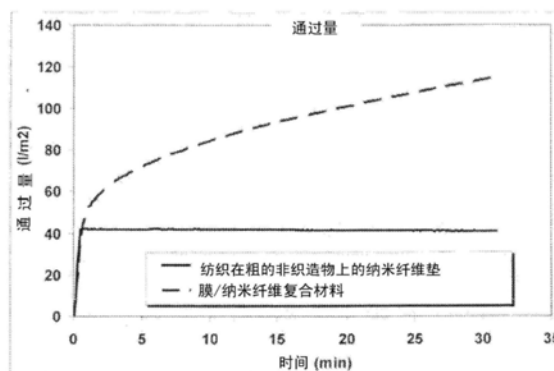
权利要求书3页 说明书16页 附图4页

## (54)发明名称

含有纳米纤维的复合材料结构

## (57)摘要

一种复合材料液体过滤平台,其包括复合材料过滤介质,该介质的特征为收集在多孔膜上的静电纺聚合物纳米纤维层。当使用时,该多孔膜充当聚合物纳米纤维层上游使用的预过滤器,来从流过该复合材料过滤结构的液体流中除去粒子。位于该多孔膜下游的该纳米纤维层用作关键过滤的截留性层来提供生物安全性保证,和用于捕集微生物如细菌、支原体或者病毒。这里提供的复合材料液体过滤平台表现出优于纺织在粗的非织造物上的常规多孔膜或者纳米纤维垫的渗透性。



1. 多孔复合材料介质,其包含:  
多孔平片聚合物膜预滤器,和  
位于该多孔平片聚合物膜上的多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层,其中该聚合物静电纺纳米纤维截留性层具有10nm至150nm的平均纤维直径,  
其中所述多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层的孔尺寸小于所述多孔平片聚合物膜预滤器的孔尺寸。
2. 权利要求1的多孔复合材料介质,其用流体所测量的泡点比单独的所述多孔平片聚合物膜预滤器的泡点大至少20%。
3. 权利要求1的多孔复合材料介质,其中所述多孔平片聚合物膜预滤器是非对称的并包括紧密侧。
4. 权利要求1的多孔复合材料介质,其中该多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层是垫形式。
5. 权利要求1的多孔复合材料介质,其中该多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层包含选自下面的聚合物:聚酰亚胺、脂肪族聚酰胺、芳族聚酰胺、聚砜、醋酸纤维素、聚醚砜、聚氨酯、聚(脲氨基甲酸酯)、聚苯并咪唑、聚醚酰亚胺、聚丙烯腈、聚(对苯二甲酸乙二醇酯)、聚丙烯、聚苯胺、聚(环氧乙烷)、聚(萘二甲酸乙二醇酯)、聚(对苯二甲酸丁二醇酯)、丁苯橡胶、聚苯乙烯、聚(氯乙烯)、聚(乙烯醇)、聚(偏二氟乙烯)、聚(乙烯基丁烯)、其共聚物、衍生物或者共混物。
6. 权利要求1的多孔复合材料介质,其中该多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层包含脂肪族聚酰胺。
7. 权利要求1的多孔复合材料介质,其中该多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层包含聚合物的共混物、共聚物、或其混合物。
8. 权利要求1的多孔复合材料介质,其总厚度是从10 $\mu\text{m}$ 至500 $\mu\text{m}$ 。
9. 权利要求1的多孔复合材料介质,其总厚度是从50 $\mu\text{m}$ 至200 $\mu\text{m}$ 。
10. 权利要求1的多孔复合材料介质,其中该多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层的厚度是从1 $\mu\text{m}$ 至200 $\mu\text{m}$ 。
11. 权利要求1的多孔复合材料介质,其中该多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层的厚度是从1 $\mu\text{m}$ 至100 $\mu\text{m}$ 。
12. 权利要求1的多孔复合材料介质,其中该多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层的厚度是从1 $\mu\text{m}$ 至25 $\mu\text{m}$ 。
13. 权利要求1的多孔复合材料介质,其中该多孔平片聚合物膜的厚度是从10 $\mu\text{m}$ 至500 $\mu\text{m}$ 。
14. 权利要求1的多孔复合材料介质,其中该多孔平片聚合物膜的厚度是从50 $\mu\text{m}$ 至200 $\mu\text{m}$ 。
15. 权利要求1的多孔复合材料介质,其中该多孔平片聚合物膜包含通过溶液相转化、热引起的相分离、蒸气引起的相分离、径迹蚀刻、双轴拉伸、溶剂蚀刻及其任意组合所生产的一层或多层。
16. 权利要求1的多孔复合材料介质,其对于异丙醇的平均流动泡点是在10psi至130psi的范围内。

17. 权利要求1的多孔复合材料介质,其中所述复合材料介质具有比包含在非织造基底上的静电纺纳米纤维层的复合材料介质更高的渗透性。

18. 权利要求1的多孔复合材料介质,其中所述多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层的孔隙率在80%至95%的范围内。

19. 权利要求1的多孔复合材料介质,其中所述多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层除去微生物。

20. 权利要求19的多孔复合材料介质,其中所述微生物选自细菌、支原体和病毒。

21. 用于关键过滤的多孔复合材料介质,其包含:

具有紧密侧、松散侧的多孔非对称平片聚合物膜,并且孔尺寸在该紧密侧和该松散侧之间尺寸逐渐增大,和

位于该紧密侧上的多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层,其中该多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层具有10nm至150nm的平均纤维直径,并且

其中该多孔平片聚合物膜紧密侧上的孔尺寸大于该多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层的孔尺寸。

22. 一种用于关键过滤的过滤装置,其包含:

复合材料介质,其包含:

具有多孔非对称平片聚合物膜的预滤器,该膜具有紧密侧、松散侧,并且孔尺寸在该紧密侧和该松散侧之间尺寸逐渐增大,和

截留性过滤器,其具有位于该多孔非对称平片聚合物膜的紧密侧上的多孔聚合物静电纺纳米纤维垫,其中该聚合物静电纺纳米纤维垫具有10nm至150nm的平均纤维直径,其中该多孔非对称平片聚合物膜紧密侧的孔尺寸大于该多孔聚合物静电纺纳米纤维垫的孔尺寸。

23. 用于过滤样品中微生物的过滤装置,其包含复合材料过滤介质:

所述复合材料过滤介质包含:

多孔平片聚合物膜预滤器;和

位于该多孔平片膜上适用于关键过滤的至少一个多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层,其中该至少一个多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层具有10nm至150nm的平均纤维直径,所述至少一个多孔聚合物纳米纤维截留性层的孔尺寸小于所述多孔平片聚合物膜的孔尺寸;

其中所述复合材料过滤介质在所述装置中布置成使得所述多孔平片聚合物膜位于所述至少一个多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层的过滤方向的上游,由此所述多孔平片聚合物膜提供了所述样品的预过滤,并且所述至少一个多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层提供了所述样品的其他过滤。

24. 权利要求23的过滤装置,其所述复合材料过滤介质的用流体所测量的泡点比单独的所述多孔平片聚合物膜的泡点大至少20%。

25. 权利要求23的过滤装置,其中所述多孔平片聚合物膜是非对称的并包括紧密侧。

26. 权利要求23的过滤装置,其中该至少一个多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层是垫形式。

27. 权利要求23的过滤装置,其中该多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层包含选自下面的聚合物:聚酰亚胺、脂肪族聚酰胺、芳族聚酰胺、聚砜、醋酸纤维素、聚醚砜、聚氨酯、聚

(脲氨基甲酸酯)、聚苯并咪唑、聚醚酰亚胺、聚丙烯腈、聚(对苯二甲酸乙二醇酯)、聚丙烯、聚苯胺、聚(环氧乙烷)、聚(萘二甲酸乙二醇酯)、聚(对苯二甲酸丁二醇酯)、丁苯橡胶、聚苯乙烯、聚(氯乙烯)、聚(乙烯醇)、聚(偏二氟乙烯)、聚(乙烯基丁烯)、其共聚物、衍生物或者共混物。

28. 权利要求23的过滤装置,其中该多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层包含脂肪族聚酰胺。

29. 权利要求23的过滤装置,其中该多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层包含聚合物的共混物、共聚物、或其混合物。

30. 权利要求23的过滤装置,其所述复合材料过滤介质的总厚度是从10 $\mu\text{m}$ 至500 $\mu\text{m}$ 。

31. 权利要求23的过滤装置,其所述复合材料过滤介质的总厚度是从50 $\mu\text{m}$ 至200 $\mu\text{m}$ 。

32. 权利要求23的过滤装置,其中该多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层的厚度是从1 $\mu\text{m}$ 至200 $\mu\text{m}$ 。

33. 权利要求23的过滤装置,其中该多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层的厚度是从1 $\mu\text{m}$ 至100 $\mu\text{m}$ 。

34. 权利要求23的过滤装置,其中该多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层的厚度是从1 $\mu\text{m}$ 至25 $\mu\text{m}$ 。

35. 权利要求23的过滤装置,其中该多孔平片聚合物膜的厚度是从10 $\mu\text{m}$ 至500 $\mu\text{m}$ 。

36. 权利要求23的过滤装置,其中该多孔平片聚合物膜的厚度是从50 $\mu\text{m}$ 至200 $\mu\text{m}$ 。

37. 权利要求23的过滤装置,其中该多孔平片聚合物膜包含通过溶液相转化、热引起的相分离、蒸气引起的相分离、径迹蚀刻、双轴拉伸、溶剂蚀刻及其任意组合所生产的一层或多层。

38. 权利要求23的过滤装置,其所述复合材料介质的对于异丙醇的平均流动泡点是从10psi至130psi。

39. 权利要求23的过滤装置,其中所述多孔平片聚合物膜预滤器是具有紧密侧、松散侧的多孔非对称膜,并且孔尺寸在所述紧密侧和所述松散侧之间尺寸逐渐增大,并且所述多孔聚合物静电纺纳米纤维截留性层位于所述多孔平片非对称聚合物膜的紧密侧上。

## 含有纳米纤维的复合材料结构

[0001] 本申请是申请日为2012年3月30日申请号为201280017046.3的中国专利申请的分案申请。

[0002] 交叉引用的相关申请

[0003] 本申请要求2011年4月1日提交的美国临时专利申请No.:61/470705的优先权,其整个内容在此通过引用并入。

### 发明内容

#### 发明领域

[0004] 本发明通常涉及液体过滤介质。在某些实施方案中,本发明提供复合材料液体过滤平台以及使用该平台和制造该平台的方法,用于将微生物从过滤的液体中截留。

[0005] 发明背景

[0006] 已经使用各种方法例如熔喷、静电纺丝和电吹(electroblowing)将合成聚合物形成了非常小的直径(即,直径处于几微米( $\mu\text{m}$ )或更低的量级)的纤维的网。这样的网表现出能够用作液体阻挡材料和过滤器。通常将它们与更强的基底组合来形成复合材料。

[0007] 复合材料多孔结构被广泛地用于过滤和分离应用中。作为此处使用的术语“复合材料”表示将两个或更多个不同孔尺寸、孔形态和/或材料的膜的组合作用于产生最终的复合材料多孔结构。

[0008] 在例如膜过滤中,复合材料可以包含两个或更多个明显不同孔结构的多孔层。通过在复合材料过滤膜中组合两个或更多个明显不同孔结构的多孔材料层,能够实现过滤效率、通过量和机械坚固性的明显提升。作为例子,复合材料可以如下来形成:将分别制造的多孔材料随后层合,将第二或者更多的层流延到预成型的第一层上,将两个或更多个预成型的层层合在一起,或者通过同时共同形成两个或更多个层,如EMD Millipore Corporation的美国专利No.7229665所教导的那样。

[0009] 生物药制造业一直在寻求流水线生产的方式,组合和消除步骤,和降低加工每个批次的药物物质所需的时间。同时,市场和法规的压力驱使生物药制造商降低它们的成本。因为细菌、支原体和病毒的除去占了药物物质净化总成本的主要百分比,因此非常需要提高多孔膜的过滤通过量和降低净化加工时间的方案。

[0010] 由于引入新的预过滤介质和细菌、支原体和病毒的截留过滤器(retentive filter)的通过量的相应提高,供料流的过滤变成通量受限制的。因此,细菌、支原体和病毒的截留过滤器的渗透性的显著改善将直接对细菌、支原体和病毒过滤步骤的成本产生有益的影响。

[0011] 液体过滤中所用的过滤器通常可以分为含纤维的非织造介质过滤器或者多孔薄膜膜过滤器。

[0012] 多孔薄膜膜液体过滤器或者其他类型的过滤介质可以无载体使用或者与多孔基底或载体一起使用。多孔薄膜液体过滤膜(其典型的孔尺寸小于多孔含纤维非织造介质)可

以用于：

[0013] (a) 微滤 (MF), 其中从液体过滤的微粒典型地是大约 $0.1\mu\text{m}$ 至大约 $10\mu\text{m}$ ;

[0014] (b) 超滤 (UF), 其中从液体过滤的微粒典型地是大约2纳米 (nm) 至大约 $0.1\mu\text{m}$ ; 和

[0015] (c) 反渗透 (RO), 其中从液体过滤的微粒物质典型地是大约 $1\text{Å}$  至大约 $1\text{nm}$ 。

[0016] 逆转录酶病毒截留性膜通常被认为是处于超滤膜的松散端。

[0017] 高渗透性和高可靠性截留是液体过滤膜中所期望的两种参数。但是, 在这两种参数之间存在着折衷, 并且对于相同类型的液体过滤膜来说, 更大的截留性可以通过牺牲渗透性来实现。制造液体过滤膜的常规方法的固有限制阻止了膜超过某些孔隙率阈值, 和因此限制了在任何给定孔尺寸能够实现的渗透性的数量级。

[0018] 含纤维非织造液体过滤介质包括但不限于由纺粘的、熔喷的或者水刺的连续纤维形成的非织造介质; 由梳毛过的短切纤维等等形成的水刺的非织造介质和/或其组合。典型的, 液体过滤中所用的含纤维非织造介质过滤器的孔尺寸通常大于大约1微米 ( $\mu\text{m}$ )。

[0019] 非织造材料被广泛地用于制造过滤产品。褶皱膜筒通常包括非织造材料作为排出层 (例如参见美国专利No. 6074869, 5846438和5652050, 每个属于Pall Corporation; 和美国专利No. 6598749, 属于Cuno Inc, 现在的3M Purification Inc.)。

[0020] 非织造微孔材料也可以用作位于其上的相邻的多孔膜层的支持筛网, 例如Billerica, MA的EMD Millipore Corporation的Biomax®超滤膜。

[0021] 非织造微孔材料也可以作为支持骨架来提高位于非织造微孔结构上的多孔膜的强度, 例如同样获自EMD Millipore Corporation的Milligard™过滤器。

[0022] 非织造微孔材料也可以用于“粗预过滤”, 通过除去直径通常大于大约 $1\mu\text{m}$ 的悬浮粒子来提高位于非织造微孔材料下游的多孔膜的能力。该多孔膜通常提供了关键生物安全性阻挡或者结构, 其具有明确定义的截留孔尺寸或者分子量。关键过滤的特征在于微生物和病毒粒子所预期的和可有效保证的高除去度 (典型的 $>99.99\%$ , 如规定的测试所定义的)。通常依靠关键过滤来保证在多个制造阶段以及在使用点的液体药物和液体生物药物配方的无菌性。

[0023] 熔喷和纺粘的含纤维介质经常称作“传统”或“常规”非织造物。这些传统非织造物中的纤维通常是至少大约 $1000\text{nm}$ 直径的, 所以传统非织造物中有效孔尺寸大于大约1微米。制造传统非织女物的方法典型地导致了非常不均匀的纤维垫。

[0024] 历史上, 常规非织造垫形成 (例如通过熔喷和纺粘) 的无规性已经导致了一般的假设, 即, 非织造垫不适于液体流的任何关键过滤, 和同样地, 混有常规非织造物垫的过滤装置典型地将这些垫仅仅用于预过滤的目的, 来提高位于常规非织造物垫下游的多孔关键过滤膜的能力。

[0025] 另一类型的非织造包括静电纺纳米纤维非织造垫, 其如同“传统”或“常规”非织造物那样, 通常被认为不适于液体流的关键过滤。(参见例如Bjorge等人, Performance assessment of electrospun nanofibers for filter applications, Desalination, 249, (2009), 942-948)。

[0026] 静电纺聚合物纳米纤维垫是高度多孔的, 其中“孔”尺寸与纤维直径是大致成线性比例的, 并且孔隙率相对独立于纤维直径。该静电纺纳米纤维垫的孔隙率通常落入大约 $85\%$ - $90\%$ 的范围, 产生了这样的纳米纤维垫, 其表现出与具有类似厚度和孔尺寸等级的浸

渍流延膜相比明显改进的渗透性。静电纺聚合物纳米纤维垫优于多孔膜的孔隙率优势在病毒过滤典型所需的较小的孔尺寸范围内变得增强,这是因为前面讨论的UF膜降低的孔隙率。

[0027] 静电纺纳米纤维非织造垫是通过使用电势纺织聚合物溶液或熔体来生产的,而非制造常规或者传统非织造物中所用的熔喷、湿叠置或者挤出制造方法。通过静电纺丝所获得的典型的纤维直径是10nm-1000nm,并且比常规或者传统非织造物小了1-3个数量级。

[0028] 静电纺纳米纤维是如下来形成的:将溶解的或熔融的聚合物材料与第一电极相邻放置,并且施加电势,以使得该溶解的或熔融的聚合物材料作为纤维从第一电极朝着第二电极拉出。在制造静电纺纳米纤维垫的方法中,纤维没有通过吹热空气或者其他机械手段(其会导致非常宽的孔尺寸分布)来强制处于垫中。相反,静电纺纳米纤维形成了非常均匀的垫,这是因为静电纺纳米纤维之间的电斥力。

[0029] E.I.Du Pont De Nemours and Company的W02008/109117教导了使用多孔纳米纤维层作为深度过滤层(即,预过滤器),用于相邻的多孔膜,其对于某些粒度具有3.7LRV(即,LRV定义为对数截留值,这里3LRV等于0.999的过滤效率)。W02008/109117教导了对于该膜级别为LRV3.7或更高时的粒度,该纳米纤维层的过滤效率级别为至少95%。W02008/109117声称教导了关键过滤的作用是专用于多孔膜的,而非该纳米纤维层。

[0030] EMD Millipore Corporation的W02010/107503教导了具有特定厚度和纤维直径的纳米纤维垫提供了改进的液体渗透性和微生物截留性的组合。通常,纳米纤维垫提供了优于它们的相当截留性的多孔膜对应物2-10倍的渗透性,这被认为是该纳米纤维垫具有较高孔隙率(~90%,相对于典型的湿流延多孔膜的70-80%)的结果。

[0031] 静电纺纳米纤维垫可以通过将纤维沉积到常规纺粘非织造织物上来制造(非织造和纳米纤维层面对面界面的例子的教导在Elmarco s.r.o.的W02009/010020和Clarcor Inc.的美国专利申请公开No.2009/0199717中,每个在此将它们全部通过引用并入)。在这些方案的每个中,支持性非织造织物的表面粗糙度可以带入到该纳米纤维层中,引起该纳米纤维结构潜在的非均匀性,由此潜在的危及截留(rention)特性。

[0032] Jirsak等人发布的美国专利No.7585437教导了用于使用静电纺丝来由聚合物溶液生产纳米纤维的无喷嘴方法、以及进行该方法的装置。

[0033] Nano Technics Co.LTD.的W02003/080905(在此将其全部通过引用并入)教导了电吹方法,其中将包含聚合物和溶剂的聚合物溶液流体从存储槽供给到喷丝头内一系列的纺丝喷嘴中,向其上施加高电压,并且通过其排出聚合物溶液。可以任选被加热的压缩空气是从布置在纺丝喷嘴侧面或外围的空气喷嘴释放的。该压缩空气通常向下引导,作为吹气流将新流出的聚合物溶液包封和促其向前,由此帮助形成纳米纤维网,其收集在位于真空室上的接地的多孔收集带上。

[0034] Schaefer等人的美国专利申请公开No.2004/0038014教导了一种非织造过滤垫,其包含一层或多层的通过静电纺丝形成的细聚合物微纤维和纳米纤维的厚集体,用于过滤污染物。

[0035] Green的美国专利申请公开No.2009/0199717教导了一种在基底层上形成静电纺纤维层的方法,该静电纺纤维大量的纤维直径小于100纳米(nm)。

[0036] Bjorge等人在Desalination 249(2009)942-948中教导了静电纺尼龙纳米纤维

垫,其具有纳米纤维的直径是大约50nm-100nm和厚度是大约120 $\mu$ m。所测量的非表面处理的纤维的细菌LRV是1.6-2.2。Bjorge等人据称得出结论,即,纳米纤维静电纺垫(electrospun mat)的除菌效率令人不满意。

[0037] Gopal等人在期刊Membrane Science 289(2007)210-219中教导了静电纺聚醚砜纳米纤维垫,其中该纳米纤维的直径是大约470nm。在液体过滤过程中,该纳米纤维垫充当了筛网,来滤出高于1 $\mu$ m的粒子,和作为深度过滤器(例如预滤器)用于低于1微米的粒子。

[0038] Aussawasathien等人在期刊Membrane Science,315(2008)11-19中教导了将直径大约30nm-110nm的静电纺纳米纤维用于除去直径大约0.5 $\mu$ m-10 $\mu$ m的聚苯乙烯粒子。

[0039] Choi等人的W02010/120668教导了具有0.2 $\mu$ m级别的纳米纤维层与更紧密的超高分子量(UPE)膜(例如具有大约5nm级别)的组合,据称产生了在表面活性剂存在下聚苯乙烯粒子改进的截留性。在所提供的每个例子中,该膜具有比单独的纳米纤维层更高的截留性。看起来加入纳米纤维层到该膜没有导致组合的泡点可测出的增加和导致与该膜本身相比的截留性的增量增加。如前所述,纳米纤维垫教导据称教导了使用纳米纤维垫作为预滤器,和使用该多孔膜来提供关键过滤和截留性保证。

[0040] 但是,前述的纳米纤维垫的教导没有教导使用在多孔膜载体上形成的纳米纤维垫,其中截留性保证和关键过滤性是通过纳米纤维垫而非多孔膜提供的;并且预滤器性能是由多孔膜载体而非纳米纤维垫提供的。

[0041] 所需要的是一种多孔静电纺纳米纤维复合材料过滤介质,其将容易的可按比例的可适用于加工从几毫升到几千升的体积的样品流体,并且能够使用多种过滤方法和装置,以使得静电纺纳米纤维层提供截留性保证和关键过滤性能,并且该纳米纤维层形成于其上的该多孔载体提供了预过滤性能。本发明涉及这些以及其他目标和实施方案。

## 发明内容

[0042] 本发明解决了通常与复合材料非织造物液体过滤结构有关的不均匀性和能力缺陷。这里教导的该新的复合材料液体过滤平台包括具有收集在多孔膜上的聚合物纳米纤维层的多孔复合材料过滤结构,以使得当该复合材料过滤结构用于过滤液体或者液体流时,该多孔膜位于聚合物纳米纤维层上游。虽然该多孔膜充当了基底,用于捕集复合材料过滤结构生产中的纳米纤维,但是该多孔膜也是在聚合物纳米纤维层上游使用的预滤器,来从流过该复合材料过滤结构的液体流中除去粒子。即,该纳米纤维层位于多孔膜的下游,并且作为截留性层用于关键过滤来提供生物安全性保证,和用于捕集微生物如细菌、支原体或者病毒。将该复合材料过滤结构的多孔膜侧作为预滤器(而非纳米纤维层,其迄今之前被用作预滤器)和薄的、均匀的和孔尺寸纳米纤维层用作截留性生物安全性保证层,这里教导的液体过滤平台表现出优于在粗非织造物上纺织的常规多孔膜或者纳米纤维垫的渗透性。

[0043] 在某些实施方案中,本发明提供了一种多孔复合材料介质,其包括多孔膜和位于该膜上的多孔聚合物纳米纤维层,其中该纳米纤维层的孔尺寸小于该膜的孔尺寸。

[0044] 在其他实施方案中,本发明提供了包括多孔膜和位于该膜上的多孔聚合物纳米纤维层的多孔复合材料介质,其用合适的流体所测量的泡点(bubble point)比单独的所述膜的泡点大至少20%。

[0045] 在某些实施方案中,本发明提供多孔复合材料介质,其包括多孔膜和位于该膜上



的多孔聚合物纳米纤维层,其中该膜是非对称的并包括紧密侧。

[0046] 在其他实施方案中,本发明提供了多孔复合材料介质,其包括多孔膜和位于该膜上的多孔聚合物纳米纤维层,其中该纳米纤维层是对称的。

[0047] 在仍然的其他实施方案中,本发明提供了多孔复合材料介质,其包括多孔膜和位于该膜上的多孔聚合物纳米纤维层,其中该纳米纤维层是静电纺垫。

[0048] 在其他实施方案中,本发明提供了多孔复合材料介质,其包括多孔膜和位于该膜上的多孔聚合物纳米纤维层,其中该纳米纤维层包含聚合物的共混物、共聚物及其混合物。

[0049] 在另外一种实施方案中,本发明提供了多孔复合材料介质,其包括多孔膜和位于该膜上的多孔聚合物纳米纤维层,其中该纳米纤维层包含脂肪族聚酰胺。

[0050] 在另外一种实施方案中,本发明提供了一种复合材料液体过滤介质结构,其具有多孔膜预滤器和收集在该膜上的关键过滤多孔纳米纤维截留性层。该多孔纳米纤维层的厚度是大约 $1\mu\text{m}$ -大约 $500\mu\text{m}$ 。该多孔纳米纤维层的有效孔尺寸通常由纤维直径(其是基于待截留的期望的微生物或者粒子来选择的)限定。该多孔纳米纤维层的有效孔尺寸(通过下文提供的泡点测试来测量)是大约 $0.05\mu\text{m}$ (用于逆转录酶病毒的除去)到大约 $0.5\mu\text{m}$ (用于细菌的除去)。

[0051] 在另一实施方案中,本发明提供复合材料液体过滤平台,其包括厚度为大约 $10\mu\text{m}$ -大约 $500\mu\text{m}$ 的静电纺多孔纳米纤维层。

[0052] 在另一实施方案中,本发明提供复合材料液体过滤平台,其包括厚度大约 $20\mu\text{m}$ -大约 $300\mu\text{m}$ 的多孔静电纺纳米纤维层。

[0053] 在仍然的其他实施方案中,本发明提供复合材料液体过滤平台,其包括厚度大约 $50\mu\text{m}$ - $200\mu\text{m}$ 的多孔静电纺纳米纤维层。

[0054] 在另外一种实施方案中,本发明提供用于液体过滤的多孔复合材料介质,其包括具有紧密侧(tight side)、松散侧(open side)并且孔尺寸在紧密侧和松散侧之间尺寸逐渐增大的多孔非对称膜,和位于紧密侧上的多孔聚合物纳米纤维层,其中该膜紧密侧上的孔尺寸大于聚合物纳米纤维层的孔尺寸。

[0055] 在某些实施方案中,本发明提供用于关键液体过滤的复合材料过滤装置,其包括预滤器和截留性过滤器,其中该预滤器具有紧密侧、松散侧并且孔尺寸在紧密侧和松散侧之间尺寸增加的多孔非对称膜,该截留性过滤器具有位于非对称膜的紧密侧上的多孔聚合物纳米纤维层,其中该非对称膜的紧密侧的孔尺寸大于聚合物纳米纤维层的孔尺寸。

[0056] 在另外一种实施方案中,本发明涉及一种由一种或多种多孔静电纺聚合物纳米纤维形成多孔复合材料液体过滤平台的方法,所述纳米纤维是由聚合物溶液使用静电纺丝设备、并且将该溶液经历大于大约 $10\text{kV}$ 的电势、和将该静电纺聚合物纤维收集在具有光滑表面的多孔载体膜上而形成的。该载体膜的光滑表面结构产生了光滑的和均匀的多孔纳米纤维垫(不同于在非织造收集载体上形成的纳米纤维垫,其具有粗的载体表面)。光滑和均匀的多孔纳米纤维垫典型地具有更大的截留性,即,当在更光滑的膜表面上生产时,与在粗的非织造物上相比,具有相同厚度和渗透性的多孔纳米纤维垫将具有更大的粒子除去性能。可选择的,如果在光滑的膜上生产,类似截留性的多孔纳米纤维垫将更薄和渗透性更大。

[0057] 在某些其他实施方案中,本发明提供一种多孔复合材料液体过滤装置,其包括多孔复合材料液体过滤平台,该平台具有液体过滤复合材料介质,其特征在于位于多孔膜基

底预滤器上的静电纺聚合物多孔纳米纤维截留性生物安全性保证层。

[0058] 在仍然的另一实施方案中,本发明提供一种具有多孔复合材料介质的液体过滤平台,其包括收集在多孔预滤器膜上的关键生物安全性多孔纳米纤维层。该复合材料液体过滤平台被用于过滤液体流和捕集液体中会存在的其他物质、微生物如细菌,支原体或者病毒等。该液体过滤平台如下来实现这个目的:液体流首先遇到该多孔复合材料介质上的多孔预滤器膜部件,随后遇到该截留性纳米纤维层,其通过捕集预滤器层下游的微生物、支原体或病毒来用于关键过滤。

[0059] 本发明另外的特征和优点将在后面的具体实施方式和权利要求中阐述。对本领域技术人员来说,很显然可以对本发明进行许多的改变和变化,而不脱离它的主旨和范围。应当理解前述的通用说明和下面的详细说明、权利要求以及附图仅仅是示例性的和说明性的,并且目的是提供对于本发明教导的不同的实施方案的解释。此处所述的具体实施方案仅仅是为了举例而提出的,并不意味着任何方式的限制。

## 附图说明

[0060] 附图(其并入和构成说明书的一部分)与说明书一起说明了本发明目前所预期的实施方案,用于解释本发明的原理。

[0061] 图1是根据本发明一种实施方案,将纳米纤维静电纺丝到移动网上的方法的图示。

[0062] 图2表示了根据本发明的一种实施方案的复合材料液体过滤平台的电镜图,其特征在于多孔复合材料过滤结构,该结构具有收集在多孔膜上的聚合物纳米纤维层。

[0063] 图3表示了根据本发明一种实施方案的复合材料液体过滤平台(特征在于多孔复合材料过滤结构,该结构具有收集在多孔膜上的聚合物纳米纤维层)的IPA泡点,和对于相同的纺织时间(并因此纳米纤维垫的厚度相同)的对比例的沉积在粗的非织造物上的纳米纤维垫之间的比较。

[0064] 图4表示了具有类似支原体截留性(>9LRV)的纳米纤维的水渗透性的比较:对比例的纺织在粗的非织造物上的纳米纤维垫和根据本发明一种实施方案的复合材料液体过滤平台(特征在于多孔复合材料过滤结构,该结构具有收集在多孔膜上的聚合物纳米纤维层)。

[0065] 图5证实了根据本发明一种实施方案的复合材料液体过滤平台(特征在于多孔复合材料过滤结构,该结构具有纺织在微孔非对称的0.45 $\mu$ m级别的膜上的聚合物纳米纤维垫)的纺织时间(spin time)、泡点和支原体截留性之间的关系。

[0066] 图6表示了具有类似的*B. diminuta*截留性(>9LRV)的纳米纤维的水通量的比较:对比例的纺织在粗的非织造物上的纳米纤维垫和根据本发明一种实施方案的复合材料液体过滤平台(特征在于多孔复合材料过滤结构,该结构具有收集在多孔膜上的聚合物纳米纤维层)。

[0067] 图7表示了具有类似的逆转录酶病毒截留性(>6LRV)的纳米纤维的水通量的比较:对比例的纺织在粗的非织造物上的纳米纤维垫和根据本发明一种实施方案的复合材料液体过滤平台(特征在于多孔复合材料过滤结构,该结构具有收集在多孔膜上的聚合物纳米纤维层)。

[0068] 图8表示了根据本发明一种实施方案的复合材料液体过滤平台(特征在于多孔复

合材料过滤结构,该结构具有收集在多孔膜上的聚合物纳米纤维层)与对比例的相同纳米纤维直径和类似的支原体截留性(>9LRV)的纺织在粗的非织造物上的纳米纤维垫的过滤能力比较。

### 具体实施方式

[0069] 这里引用的全部公开文献、专利和专利申请,无论在前面或者后面,都在此将它们全部通过引用并入,如同每个单个的公开文献、专利或专利申请明确地和单个地表示来通过引用并入的程度一样。

[0070] 在进一步详细描述本发明之前,将定义许多的术语。使用这些术语不限制本发明的范围,而仅仅用于便于描述本发明。

[0071] 作为此处使用的,单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代,除非上下文另有明确说明。

[0072] 在本说明书和附加的权利要求中,表示说明书和权利要求书中所用的成分、材料百分比或者比例、反应条件和其他数值的量的全部数值被理解为在全部的情况中是用术语“大约”修正的,无论术语“大约”是否明确表示。

[0073] 因此,除非有相反的说明,否则下面的说明书和附加的权利要求书中阐明的数字参数是近似的。虽然阐明本发明宽的范围的数字范围和参数是近似的,但是在具体实施例中所所述的数值是尽可能精确来报告的。此外,这里公开的全部范围被理解为包括其中所含的全部子范围。例如范围“1-10”包括了在最小值1和最大值10之间(并且包括该最小值和最大值)的任何和全部子范围,即,具有最小值等于或大于1和最大值等于或小于10的任何和全部子范围,例如5.5-10。

[0074] 作为此处使用的,“膜”定义为多孔双连续结构,最普通的是通过将聚合物分散体或者溶液流延成期望的形状来制备的,其中该多孔结构是通过所谓的“相转化”方法来形成的。本领域技术人员将容易意识到相转化可以例如通过引起聚合物沉淀物与气相、液相接触或者通过温度来完成。该膜期望的形状非限定性的例子包括中空纤维、平片或者其他制品。含纤维材料如织造材料和非织造材料或者垫子通常具有不连续的固体相,其是通过单个纤维缠绕在一起形成的。含纤维材料通常不归类为膜。

[0075] 作为此处使用的,“非对称膜”特征在于该膜的孔尺寸随该膜厚度内的位置的变化而变化。最普通的非对称膜具有梯度结构,其中孔尺寸从一个表面(经常称作“紧密”侧)到另一表面(经常称作“疏松”侧)逐渐和连续增加。非对称膜通常具有比相当的厚度和截留性的对称膜更高的通量。当用于它们较大的孔侧上游的构造中时,非对称膜在许多情况中具有比相当的对称膜更大的流通量。参见例如D.M.de Winter在1981年4月14日发布的美国专利No.4261834。非对称膜具有厚的、致密的表面区域,或者在许多情况中在一个表面上形成外皮,并且稍微延伸到它的深度中,例如紧密表面。参见W.Wrasidlo在1986年12月16日发布的美国专利No.4629563中。

[0076] 术语“研光(calendering)”指的是一种将网送过两个辊子之间的辊隙的方法。该辊子可以彼此接触,或者在辊子表面之间可以存在着固定的或者可变的间隙。

[0077] 术语“过滤器介质”或“过滤介质”指的是材料或者材料的集合,带有微生物污染物的流体送过该介质,其中微生物沉积在该材料或者材料集合之中或者之上。

[0078] 术语“通量”和“流量”交替使用来表示经过给定面积的过滤介质的流体体积时的速率。

[0079] 术语“纳米纤维”指的是直径或者横截面通常小于大约 $1\mu\text{m}$ ，典型的在大约 $20\text{nm}$ 至大约 $800\text{nm}$ 变化的纤维。

[0080] 术语“任选”或“任选地”表示随后所述的事件或者情况可以发生或者可以不发生，和所述说明书包括事件发生的情况和事件不发生的情况。

[0081] 本发明的复合材料液体过滤平台包括例如复合材料液体过滤介质，特征在于沉积在多孔膜基底上的多孔静电纺纳米纤维液体过滤层。该静电纺纳米纤维优选的平均纤维直径是大约 $10\text{nm}$ 至大约 $150\text{nm}$ ，平均孔尺寸是大约 $0.05\mu\text{m}$ 至大约 $1\mu\text{m}$ ，孔隙率是大约 $80\%$ 至大约 $95\%$ ，厚度是大约 $1\mu\text{m}$ 至大约 $100\mu\text{m}$ ，优选大约 $1\mu\text{m}$ 至大约 $50\mu\text{m}$ ，更优选 $1\mu\text{m}$ 至 $20\mu\text{m}$ 。这里教导的复合材料液体过滤平台的水渗透性大于大约 $100\text{LMH}/\text{psi}$ 。

[0082] 另外，这里教导的复合材料液体过滤平台具有高的微生物截留性，提供了至少 $3\text{LRV}$ 的逆转录酶病毒除去和至少 $6\text{LRV}$ 的细菌和支原体，和优选至少 $6\text{LRV}$ 的逆转录酶病毒除去和至少 $9\text{LRV}$ 的细菌和支原体。

[0083] 该静电纺纳米纤维是由宽范围的聚合物和聚合物复合物来制备的，包括热塑性和热固性聚合物。合适的聚合物包括但不限于尼龙，聚酰亚胺，脂肪族聚酰胺，芳族聚酰胺，聚砜，纤维素，醋酸纤维素，聚醚砜，聚氨酯，聚(脲氨基甲酸酯)，聚苯并咪唑(PBI)，聚醚酰亚胺，聚丙烯腈(PAN)，聚(对苯二甲酸乙二醇酯)，聚丙烯，聚苯胺，聚(环氧乙烷)，聚(萘二甲酸乙二醇酯)，聚(对苯二甲酸丁二醇酯)，丁苯橡胶，聚苯乙烯，聚(氯乙烯)，聚(乙烯醇)，聚(偏二氟乙烯)，聚(乙烯基丁烯)，聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)，共聚物，衍生物化合物和其共混物和/或组合物。

[0084] 作为这里交叉使用的，术语“孔尺寸”或“有效孔尺寸”是多孔结构的一个度量，其预测了它截留某些尺寸的粒子的能力。膜或者静电纺垫的有效孔尺寸可以使用常规技术来测量，例如泡点，液体-液体气孔测量法，和用某些尺寸的粒子的免疫测试(challenge test)。虽然几种方法可以用于确定孔尺寸和每个可以产生稍微不同的测量值，但是当在不同的结构例如膜和静电纺垫的孔尺寸之间进行比较时，使用相同的测量方法。

## 具体实施方式

[0085] 图1示意性表示了本发明的一种实施方案，其中该复合材料液体过滤平台包括复合材料液体过滤介质，该介质具有由单个静电纺聚合物纳米纤维制成的静电纺多孔纳米纤维垫60。该单个纳米纤维是通过位于带电旋转鼓20和收集电极35之间的移动收集设备30的一次通过、通过静电纺丝方法来制造的。将理解纳米纤维网或者垫可以通过在相同的移动收集设备30上同时运行的一个或多个纺纱鼓20来形成。

[0086] 在图1中，移动收集设备30优选是位于纺纱带电旋转鼓20和电极35之间的静电场50中的移动收集带。聚合物溶液10可以经历来自高电压源40的电势，以使得在电场50中生产静电纺聚合物纤维。

[0087] 在这里教导的其他实施方案中，静电纺含纤维垫60是通过从尼龙溶液中沉积静电纺纳米纤维来形成的。所形成的纳米纤维垫优选的基重是大约 $1\text{g}/\text{m}^2$ 至大约 $20\text{g}/\text{m}^2$ ，这是在干基物(dry basis)上测量的(即，在残留溶剂已经蒸发或除去后)。

[0088] 在这里教导的其他实施方案中,该复合材料液体过滤平台包括许多多孔单层或多层膜基底或者载体,其可以排列在移动收集带来收集和与其上形成静电纺纳米纤维垫的静电纺纳米纤维组合。

[0089] 单层或者多层多孔基底或者载体非限定性的例子包括多孔薄膜膜。多孔薄膜膜是由多种热塑性聚合物生产的,包括聚酰胺,聚砜,聚偏二氟乙烯,聚四氟乙烯,纤维素,纤维素酯,聚丙烯腈等。生产多孔膜薄膜的方法包括溶液相转化,温度引起的相分离(TIPS),蒸气引起的相分离(VIPS),溶剂和化学蚀刻,室温和热辅助的双轴拉伸,及其组合。

[0090] 观察捕集或收集静电纺纳米纤维的复合材料过滤介质的多孔膜基底的表面粗糙度,来至少部分地确定最终的复合材料过滤结构所形成的纳米纤维层的性能。例如我们已经观察到用于收集静电纺纳米纤维的基底表面越光滑,所形成的纳米纤维层结构越均匀。观察到用于收集静电纺纳米纤维层的粗纺粘的非织造基底的表面上图案的印记,来直接转移到其上所收集的所形成的静电纺纳米层。但是,当静电纺纳米纤维层收集在具有光滑表面的多孔膜基底上时,无法看到这样的图案印记。收集在该多孔膜光滑表面上的静电纺纳米纤维层产生了在其上形成的“无特征”的纳米纤维层。

[0091] 在这里教导的复合材料液体过滤平台的某些实施方案中,静电纺纳米纤维层结合到多孔膜基底或载体上。结合可以通过本领域公知的方法来完成,包括但不限于在加热的光滑啮合辊之间的热研光,超声波结合和通过气体结合。将静电纺纳米纤维层结合到膜载体上提高了复合材料的强度,以及该复合材料的抗压性,以使得所形成的复合材料过滤介质能够经受住与将复合材料过滤平台形成有用的过滤器形状和尺寸有关的力,或者当将复合材料过滤平台安装到过滤装置中时的力。

[0092] 在这里教导的复合材料液体过滤平台的其他实施方案中,该多孔静电纺纳米纤维层的物理性质例如厚度、密度和孔的尺寸和形状会受到在该纳米纤维层和该膜载体之间所用的结合方法的影响。例如可以使用热研光来降低静电纺纳米纤维层的厚度和提高静电纺纳米纤维层的密度和降低静电纺纳米纤维层的孔隙率,和降低孔尺寸。这反过来降低了在给定的施加压力差时穿过复合材料过滤介质的流速。

[0093] 通常,超声波结合将结合到比热研光更小的静电纺纳米纤维层面积上,和因此对静电纺纳米纤维层的厚度、密度和孔尺寸具有较小影响。

[0094] 热气或者热空气结合通常对于静电纺纳米纤维层的厚度、密度和孔尺寸具有最小的影响,所以这种结合方法在其中期望保持较高流速的应用中会是优选的。

[0095] 当使用热研光时,必须小心不要过度结合该静电纺纳米纤维层,以使得该纳米纤维熔体作为单个纤维不再保持它们的结构。极端的,过度结合将导致该纳米纤维完全熔融,来形成膜。将所用的一个或者两个啮合辊加热到大约环境温度例如大约25°C到大约300°C的温度。该多孔纳米纤维介质和/或多孔载体或者基底可以在处于大约0lb/in到大约1000lb/in(178kg/cm)压力的啮合辊之间压缩。

[0096] 研光条件如辊温度、啮合压力和线速度可以调整来实现期望的可靠性。通常,在高温和/或高压下施加较高的温度,压力和/或驻留时间导致了提高的可靠性。

[0097] 其他机械步骤例如拉伸、冷却、加热、烧结、退火、卷绕、回卷等可以任选地包括在形成、成形和制造期望的复合材料过滤介质的整体方法中。

[0098] 这里教导的复合材料过滤介质的孔隙率可以作为研光的结果而变化,其中孔隙率

是大约5%-大约90%。

[0099] 在这里教导的复合材料液体过滤平台的某些实施方案中,该多孔膜载体基底(即,用于收集静电纺纳米纤维层)包括与另一层多孔膜相邻的至少一层的多孔膜。例如该多孔膜基底的分层改进了粒子截留性。还使用了相同或不同组成的分层的多孔膜基底来改进复合材料过滤介质通过量。

[0100] 用于选择复合材料液体过滤平台中的多层的多孔膜基底的其他考虑包括复合材料液体过滤介质的经济性和便利性、用于制造其中可以安装复合材料液体过滤介质的液体过滤装置的方法、灭菌的容易性和有效性。用于收集该静电纺纳米纤维层的多孔膜基底可以是单层或者多层构造,其中经常基于实际的考虑来选择构成多孔膜基底的层的优选数目。

[0101] 此外,在较低的纳米纤维垫厚度和因此在较短的纺织时间时观察到的这里所教导的复合材料液体过滤平台的好处是更明显的。这些好处也可以用于移动网(web)上,其将直接转化成更快的生产线速度。通过将该纳米纤维层纺纱到较光滑的载体表面上,观察到实现了相同的泡点,但是处于较低的纳米纤维层厚度。这些优点导致了来自更快的生产速度的经济性益处、和较薄的纳米纤维层的更大的渗透性二者。

[0102] 在这里教导的其他实施方案中,该复合材料液体过滤平台包括:

[0103] 1) 多孔膜载体,其在单层中没有表现出逆转录酶病毒的全截留,例如:

[0104] i) 0.1 $\mu\text{m}$ 级的Millipore Express<sup>®</sup>膜,获自EMD Millipore Corporation, Billerica, MA,

[0105] ii) Retropore<sup>™</sup>膜,获自EMD Millipore Corporation, Billerica, MA, 或者

[0106] iii) 0.45 $\mu\text{m}$ 级的尼龙膜或者0.60 $\mu\text{m}$ 级的尼龙膜,来自德国的Membrana GmbH Wuppertal, 和

[0107] 2) 聚合物静电纺纳米纤维层,其沉积在该多孔膜载体上,并且使用较小厚度来在较高渗透性、过滤能力(归因于多孔膜预过滤)和较低的纳米纤维生产成本(归因于低的纳米纤维层厚度)实现全逆转录酶病毒截留。

[0108] 为了改进静电纺纳米纤维非织造垫的通过量,静电纺纳米纤维是通过将该纳米纤维收集在非对称的多孔载体膜的紧密侧上来生产的。该复合材料液体过滤平台的最终结构包括复合材料过滤介质,其构造使得该多孔载体膜在它的最紧密的部分中具有比静电纺纳米纤维层的孔尺寸更大的孔,以使得该多孔载体膜充当了预过滤器并且位于静电纺纳米纤维层的上游。在复合材料过滤平台的这种布置中,该复合材料过滤介质的非对称的多孔载体膜提供了预过滤能力,和该静电纺纳米纤维层提供了大部分的微生物截留性。

[0109] 这里教导的复合材料液体过滤平台的两个非限定性的例子包括1) 复合材料过滤结构或者介质,其特征在于沉积在0.5 $\mu\text{m}$ 级的预过滤器多孔膜载体上的支原体-截留性纳米纤维垫(0.1 $\mu\text{m}$ 级的),例如来自EMD Millipore Corporation, Billerica, MA的Millipore Express<sup>®</sup>预过滤器膜,和2) 沉积在0.1 $\mu\text{m}$ 级的多孔膜载体上的逆转录酶病毒除去纳米纤维垫(孔尺寸<0.1 $\mu\text{m}$ ),例如,来自EMD Millipore Corporation, Billerica, MA的Millipore Express<sup>®</sup> SHR膜。

[0110] 虽然复合材料液体过滤平台(其特征在于预过滤多孔载体膜和微生物截留性纳米

纤维层)表现出其上提供的微生物的完全截留性,这种复合材料的多孔载体膜和纳米纤维组分在单独测试时都不需要表现出完全的微生物截留性。作为一个非限定性的例子,将部分细菌截留性纳米纤维层纺织到具有0.5 $\mu\text{m}$ 级的部分细菌截留性预滤器多孔膜载体上,例如Millipore Express<sup>®</sup>SHC过滤器,来自EMD Millipore Corporation,Billerica,MA。

[0111] 生产静电纺纳米纤维的方法

[0112] 制造该静电纺纳米纤维层的方法在例如W02005/024101、W02006/131081和W02008/106903中教导,将它们每个全部在此通过引用并入,并且每个属于捷克斯拉夫共和国的Liberec的Elmarco s.r.o.。

[0113] W02005/024101,标题为“A Method Of Nanofibres Production From Polymer Solution Using a Electrostatic Spinning And A Device For Carrying Out The Method”,教导了例如在真空室中,使用在旋转带电电极和具有不同电势的反电极之间产生的电场中的静电纺丝由聚合物溶液来生产纳米纤维。

[0114] 将该聚合物溶液保持在具有至少一个聚合物溶液入口和出口的容器中。该入口和出口用于循环该聚合物溶液和将该聚合物溶液在容器中保持在恒定的高度水平。

[0115] 辅助干燥空气供给(其如果需要可以是加热的)位于带电电极和反电极之间。将旋转带电电极的一侧浸入聚合物溶液中,以使得一部分的溶液被该旋转带电电极的外表面带走,并且纺织到旋转带电电极和反电极之间(这里形成电场)的真空室区域中。这里该聚合物溶液形成了在旋转带电电极的表面(其提供了用于初步形成该纳米纤维的位置)上具有高稳定性的Taylor锥体。

[0116] 该反电极具有由穿孔的导电材料构成的圆柱表面,其形成了连接到真空源的真空室的一端。位于旋转带电电极附近的反电极的部分表面充当了背面织物材料的传送表面,该材料在沉积其上时支持了该静电纺纳米纤维。该背面织物载体材料位于排列在真空室一侧上的回卷装置上和排列在该真空室另一侧上的卷绕装置上。

[0117] 电场的影响导致所形成的纳米纤维渐渐离开至反电极上,和随后沉积到背面织物载体材料的表面上,成为纳米纤维层。该纳米纤维的厚度是使用回卷和卷绕装置的速度来控制的。

[0118] 该纳米纤维渐渐离开带电电极至反电极是通过吸入到真空室并且沿着聚合物溶液容器和带电电极传送的流动来促进的,并且该空气经过背面织物,其提供了该纳米纤维和反电极的载体材料的支持材料。

[0119] 测试方法

[0120] 基重是根据ASTM程序D-3776,“Standard Test Methods for Mass Per Unit Area (Weight) of Fabric”来确定的,其在此将其全部通过引用并入,并且以 $\text{g}/\text{m}^2$ 来报告。

[0121] 孔隙率是用样品的基重( $\text{g}/\text{m}^2$ )除以聚合物密度( $\text{g}/\text{cm}^3$ ),除以样品厚度(微米),乘以100,并且用100减去所形成的数来计算的,即,孔隙率= $100 - [\text{基重}/(\text{密度} \times \text{厚度}) \times 100]$ 。

[0122] 纤维直径如下确定:在纳米纤维垫样品每侧上以40000或60000的放大倍率拍摄扫描电镜(SEM)图像。从每个SEM图像上测量十个(10)明显可辨别的纳米纤维的直径,并且记录。不包括不规则的情况(即,纳米纤维团,聚合物滴,纳米纤维交叉等)。计算每个样品两侧的平均纤维直径,并且平均来产生每个样品的单个平均纤维直径值。

[0123] 厚度是根据ASTM程序D1777-64,“Standard Test Method for Thickness of

Textile Materials”来确定的,其在此将其全部内容通过引用并入,并且以微米( $\mu\text{m}$ )来报告。

[0124] 平均流动泡点是根据ASTM程序Designation E 1294-89,“Standard Test Method for Pore Size Characteristics of Membrane Filters Using Automated Liquid Porosimeter”,使用来自ASTM Designation F316的自动泡点方法,使用定制的毛细流动孔隙率计(原理上类似于来自Porous Materials, Inc. (PMI), Ithaca, 纽约的市售设备)来测量的。将25mm直径的各个样品用异丙醇润湿。将每个样品置于支架中,并且施加空气的压差和从样品除去流体。使用润湿流动等于干燥流动(dry flow)(无润湿溶剂的流动)一半时的压力差,使用由PMI提供的软件来计算平均流动孔尺寸。

[0125] 通量是流体经过给定区域的样品时的速率,并且是通过将去离子水经过直径47( $9.6\text{cm}^2$ 过滤面积)mm的过滤介质样品来测量的。经由侧壁烧瓶在滤出液端上使用大约25英寸Hg真空来驱使水穿过该样品。

[0126] 静电纺垫的有效孔尺寸是使用常规膜技术例如泡点,液体-液体气孔测量法和具有某些尺寸的粒子的免疫测试来测量的。通常已知的是含纤维垫的有效孔尺寸通常随着纤维直径而增加和随着孔隙率而降低。

[0127] 泡点测试提供了一种方便的方式来测量有效孔尺寸。泡点是由下面的等式来计算的:

[0128] 
$$P = \frac{2\gamma}{r} \cos\theta$$
, 其中P是泡点压力,  $\gamma$  是探测流体的表面张力, r是孔半径, 和 $\theta$ 是液体-固体接触角。

[0129] 膜制造商为市售膜过滤器赋予了名义孔尺寸等级,其是基于它们的截留特性的。

[0130] 逆转录酶病毒截留

[0131] 逆转录酶病毒截留是使用下面的测试方法来测试的。抗菌素PR772免疫测试流(challenge stream)是用最小滴定量 $1.0 \times 10^7$  pfu/mL在磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液中来制备的。将待测试的多孔介质切成25mm圆盘,并且密封到与市售自EMD Millipore Corporation的OptiScale25一次性胶囊过滤装置相同类型的二次模塑(overmolded)聚丙烯装置中。该装置包括空气通风孔来防止空气堵塞,并且具有 $3.5\text{cm}^2$ 的有效过滤面积。这些装置然后在用25psi压力水润湿后,通过上述在5psi压力的流体进行免疫测试。该测试在收集了100ml滤出液或者在过滤4小时后结束,以先到的为准。抗菌素在初始和最终供料中的量化是在使用光盒和群落计数器培养一整夜的板上进行的。计算了相应的对数截留值(LRV)。

[0132] 支原体截留

[0133] 支原体截留是通过用 $8.77 \times 10^7$ 群落形成单位/平方厘米的膜(CFU/ $\text{cm}^2$ )进行免疫测试该膜来测量的。该装置是用50ml稀释的拉氏无胆支原体(*Acholeplasma laidlawii*, *A. laidlawii*)免疫测试的,然后用50ml的支原体缓冲液冲洗到总共100ml。然后将整个100ml通过 $0.22\mu\text{m}$ 杀菌膜进行过滤。然后,按照属于EMD Millipore Corporation, Billerica, MA的W02009/032040所教导的程序,其中用于截留测试灭菌级过滤器的方法包含:a)提供*A. laidlawii*的储液;b)在单个无血清的生长介质中将*A. laidlawii*储液生长大约24小时或更低,所述介质支持细胞生长到高滴定量和产生其中该细胞是小的、降解的和



球形的细胞形态,由此产生细菌培养物;c) 通过将该细菌培养物在已知的免疫测试水平通过测试过滤器进行过滤来对测试过滤器进行免疫测试,由此产生在测试过滤器下游的滤出液;和d) 检测滤出液中的*A.laidlawii*的浓度。还描述了用于培养或者存储*A.laidlawii*的无血清的生长介质。

[0134] 缺陷性假单胞菌 (*Brevundimonas diminuta*, *B.diminuta*) 截留是根据ASTM程序 F838-83, “Standard Test Method for Determining Bacterial Retention of Membrane Filters Utilized for Liquid Filtration” 来测量的。

[0135] 纳米纤维样品是在NS Lab200, (Elmarco s.r.o.Liberec,CZ) 上生产的,其是其中纳米纤维收集在多孔载体上的实验室规模的工具,其中该载体固定在纺丝电极上。在这个仪器上制备的样品将称作“静态模式”。

[0136] 样品也是在NS3W1000U, (Elmarco s.r.o.Liberec,CZ) 上生产的,用50cm长的电极进行更新。在这个仪器上,样品是以辊到辊基础连续生产的,其中基底是以恒定速度在三个纺丝电极上移动的。这种样品制备方法在实施例1中称作“动态模式”。

[0137] 下文中将在下面的实施例中更详细的描述复合材料液体过滤平台。本发明的实施例将证明复合材料静电纺纳米纤维垫可以同时具有细菌、支原体或逆转录酶病毒的高渗透性和高截留性二者。

[0138] 实施例1. 在非织造物上生产的静电纺纳米纤维垫与在纳米纤维垫上生产的膜的比较。

[0139] 这里提供的复合材料液体过滤平台包括通过尼龙6聚合物溶液的静电纺丝所制造的纳米纤维层。尼龙6是由BASF Corp., Florham Park, NJ, USA在商标名 **Ultramid®** B24下提供的。纺丝溶液是通过将13%的尼龙6 (**Ultramid®** 级B24 N02) 与乙酸、甲酸和水 (2:2:1重量比) 的混合物在80℃混合大约5小时来制备的。所形成的溶液的粘度是大约100cP。该溶液立即使用6线纺丝电极在82kV电场下在不同的收集时间 (纺丝时间) 进行纺丝。

[0140] 对于在常规非织造载体上纺织的纳米纤维,使用一种抗静电涂覆的非织造纺粘的聚丙烯材料,其在商标名Axar A SBPP30gsm下获自ATEX Inc., Gainesville, GA, USA。

[0141] 对于在多孔膜上纺织的纳米纤维,使用0.22μm级的非对称的灭菌级PES膜,其作为 **Express®** SHF获自EMD Millipore Corporation。

[0142] 所生产的静电纺垫的平均纤维直径是大约25-30nm。在量化与用于纳米纤维垫收集的不同的材料相关的性能变化的努力中,测量了复合材料结构上面定义的IPA泡点,其随纺织时间 (其通常与纳米纤维垫厚度直接成比例) 的变化而变化。

[0143] 图3表示了纺织在非织造物上的25nm聚酰胺纤维与纺织在非对称的0.22μm级的膜上的等效的聚酰胺纳米纤维的BP的增加。

[0144] 实施例2. 制造支原体-截留性复合材料液体过滤平台,其包括特征为纳米纤维层和载体膜的复合材料过滤介质。

[0145] 纺织溶液是通过在80℃将14%的尼龙6 (**Ultramid®** B27 E01) 溶液与乙酸、甲酸和水 (2:2:1重量比) 的混合物混合5小时来制备的。将该溶液立即使用6线纺丝电极在82kV电场下纺丝。该非织造的带载体的垫是以静态模式,以45分钟的纺织时间来纺织的。该多孔膜/纳米纤维复合材料样品是以动态模式来纺织的,其中将基底、一种0.5μm级的膜

(Millipore Express<sup>®</sup> SHC过滤器的预过滤层,EMD Millipore Corporation,Billerica, MA)以恒定速度在纺丝电极上移动。将该纳米纤维层从非织造基底上剥离用于测试。当该纳米纤维是在膜上静电纺时,该膜与纳米纤维在随后的测试中保持在一起。接着,切割圆盘样品,并且置于上述用于截留测试的二次模塑装置中。图4表示了类似支原体截留性(>9LRV)的两个样品的渗透性:纺织在粗的非织造物 and 纺织在膜上的纳米纤维垫。

[0146] 实施例3.研究制造支原体-截留性纳米纤维/膜复合材料中的纺丝时间。图5表示了支原体截留随着纳米纤维层厚度的增加而增加。用于支原体截留的复合材料样品(其包含0.5 $\mu$ m级的膜(Millipore Express<sup>®</sup> SHC过滤器的预过滤层,EMD Millipore Corporation,Billerica,MA)和纳米纤维层)被证明在2分钟以上的纺织时间是完全截留性的。

[0147] 实施例4.制造B.diminuta-截留性复合材料液体过滤平台,其包括特征为纳米纤维层和载体膜复合材料过滤介质的复合材料过滤介质。

[0148] 纺织溶液对于粗的非织造载体的情况是通过在80 $^{\circ}$ C将13%的尼龙6(Ultramid<sup>®</sup>等级B24 N02)溶液与乙酸和甲酸(2:1重量比)的混合物混合5小时来制备的和对于复合材料过滤平台(特征为多孔载体膜和纳米纤维层)的情况是通过在80 $^{\circ}$ C将12%尼龙6(Ultramid<sup>®</sup>等级B27 E01)与乙酸和甲酸(2:1重量比)的混合物混合5小时来制备的。将该溶液立即使用6线纺丝电极在82kV电场下纺丝。该粗的非织造的带载体的垫是以静态模式以30分钟来纺织的;和该膜/纳米纤维复合材料是以动态模式来纺织的,其中将基底、一种0.5 $\mu$ m级的膜(Millipore Express<sup>®</sup> SHC过滤器的预过滤层,EMD Millipore Corporation, Billerica,MA)以恒定速度在纺丝电极上移动。将该纳米纤维层从粗的非织造基底上剥离用于测试。当该纳米纤维是在膜上纺织时,该膜与纳米纤维在随后的测试中保持在一起。接着,切割圆盘样品,并且置于用于截留测试的47mm不锈钢支架中。图6表示了类似B.diminuta截留性(>9LRV)的两个样品的渗透性:纺织在粗的非织造物和在膜上的纳米纤维垫。

[0149] 实施例5.制造复合材料液体过滤平台,其包括特征为逆转录酶病毒-截留性纳米纤维层和多孔载体膜的复合材料液体过滤介质。

[0150] 纺织溶液是通过在80 $^{\circ}$ C将12%的尼龙6(Ultramid<sup>®</sup>等级B27 E01)溶液与乙酸、甲酸和水(2:2:1的重量比)的混合物混合5小时来制备的。将该溶液立即使用6线纺丝电极在82kV电场下纺丝。该对称垫是以静态模式,以30分钟的纺织时间来纺织的。该膜/纳米纤维复合材料样品是以动态模式来纺织的,其中将基底以恒定速度在纺丝电极上移动。接着,切割圆盘样品,并且置于用于截留测试的二次模塑装置中。将该纳米纤维层从非织造基底上剥离用于测试。当该纳米纤维是在膜上纺织时,该膜与纳米纤维在随后的测试中保持在一起。接着,切割圆盘样品,并且置于上述用于截留测试的二次模塑装置中。

[0151] 测试了两种样品(非织造带载体的垫和膜/纳米纤维复合材料)在两层形式中的截留性。用于膜/纳米纤维复合材料的标图值包括两层预滤器膜另外的阻力。图7表示了类似于逆转录酶病毒截留性(>6LRV)的两个样品的渗透性:纺织在粗的非织造物上的纳米纤维垫和纺织在膜上的纳米纤维垫。表1证实了用于支持根据实施例所制造的膜和复合材料的IPA泡点。

[0152] 表1. 所测量的支持0.5 $\mu$ m膜和膜/纳米纤维复合材料的泡点。

[0153]

	平均流动泡点 (psi)		
	仅仅膜	复合材料	增加%
实施例 2. 支原体截留>9 LRV	17	111	653
实施例 4. 细菌截留>9 LRV	17	26	153
实施例 5. 逆转录酶病毒截留>6 LRV	17	101	594

[0154] 实施例6. 包括特征为逆转录酶病毒-截留性纳米纤维层和多孔载体膜的复合材料液体过滤介质的复合材料液体过滤平台的过滤通过量。

[0155] 图8表示了膜/纳米纤维复合材料与纺织在相同的纳米纤维的粗的非织造物上和类似支原体截留性的膜的能力比较。通过量测试是使用2g/L细胞培养介质流来进行的,其通常用于测试具有预滤器的支原体-截留性膜。这种介质流包含2g/L来自Soymeal (Papaic)的蛋白胨,获自EMD Chemicals,其是德国达姆施塔特的Merck KggA分支;1g/L的Pluronic F-68;3.7g/L的碳酸氢钠;和10g/L的获自Thermo Scientific Waltham, MA的HyClone Powdered Tissue Culture Media DMEM/High。该多孔膜/纳米纤维复合材料结构具有内置的预滤器层,0.5 $\mu$ m级的多孔膜(Millipore Express<sup>®</sup> SHC过滤器的预滤器层,EMD Millipore Corporation, Billerica, MA),其保护了该纳米纤维层免受早期堵塞,和因此使得该复合材料结构表现出更高的过滤通过量。

[0156] 使用方法

[0157] 本发明的复合材料液体过滤平台可以用于食品,饮料,药品,生物工艺,微电子,化学加工,水处理和其他液体处理工业中。

[0158] 这里教导的复合材料液体过滤平台是高效复合材料,用于从液体样品或液体流中过滤、分离、鉴别和/或检测微生物,以及除去病毒或微粒。

[0159] 这里教导的复合材料液体过滤平台特别用于溶液和气体的关键过滤,所述溶液和气体将与旨在用于人或者动物使用的药物和生物药化合物接触或者包含旨在用于人或者动物使用的药物和生物药化合物。

[0160] 这里教导的复合材料液体过滤平台可以与任何液体样品制备方法一起使用,包括但不限于色谱法;高压液相色谱法(HPLC);电泳;凝胶过滤;样品离心分离;在线样品制备;诊断套件测试;诊断测试;高通量筛选;亲和性结合检测;液体样品净化;流体样品组分的基于尺寸的分选;流体样品组分的基于物理性质的分选;流体样品组分的基于化学性质的分选;流体样品组分的基于生物学性质的分选;流体样品组分的基于静电性质的分选;及其任意组合。

[0161] 这里所教导的复合材料液体过滤平台可以是较大的过滤装置或系统的部件或者零件。

[0162] 套件

[0163] 这里教导的复合材料过滤介质可以作为可以用于从液体样品或者流体中除去微生物和微粒的套件来提供。该套件可以包含例如这里教导的一种或多种复合材料过滤介质,其包括在多孔膜基底上的静电纺纳米纤维液体过滤层,以及一种或多种液体过滤装置

或者载体,用于引入和使用复合材料过滤介质。

[0164] 该套件可以包含一种或多种对照溶液,并且可以任选地包括在实践本发明的方法中有用的不同的缓冲剂,例如用于消除试剂或者消除非特异性截留的或者键合的材料的清洗缓冲剂可以任选地包括在该套件中。

[0165] 其他任选的套件试剂包括洗提缓冲剂。每个缓冲剂可以作为溶液提供在分别的容器中。可选择的该缓冲剂可以以干燥形式或者作为粉末来提供,并且可以根据用户期望的应用作为溶液来补充。在这种情况下缓冲剂可以提供在小包中。

[0166] 该套件可以在其中装置是自动化的以及提供外力的装置例如真空泵的情况中提供电源。该套件还可以包括说明书,用于使用含有静电纺纳米纤维的液体过滤介质,装置,载体或基底,和/或用于构成适用于本发明的试剂,和实践本发明的方法。任选地还可以包括这样的软件,其用于记录和分析所获得的数据,同时实践本发明的方法或者同时使用本发明的装置。

[0167] 术语“套件”包括例如在单个包装内组合的每个部件,单独包装和一起销售的部件,或者在目录中一起表示的部件(例如在目录的同一页上或双页分布)。

[0168] 上述公开内容可以包括多个具有独立效用的不同的本发明。虽然这些本发明的每个以它优选的形式公开,但是这里所公开和所示的其具体的实施方案不被认为是限制性含义的,因为众多的变化是可能的。本发明的主题包括这里公开的各种元素、特征、功能和/或性能的全部新颖的和非显而易见的组合和子组合。下面的权利要求特别指出了关于新颖和非显而易见的某些组合和子组合。体现在特征、功能、元素和/或性能的其他组合和子组合中的本发明可以在要求这个或者相关申请的优先权的申请中要求保护。这样的权利要求,无论涉及不同的发明还是相同的发明,还是与初始权利要求相比更宽、更窄、等价或者不同的范围,也被认为包括在本发明的主题内。

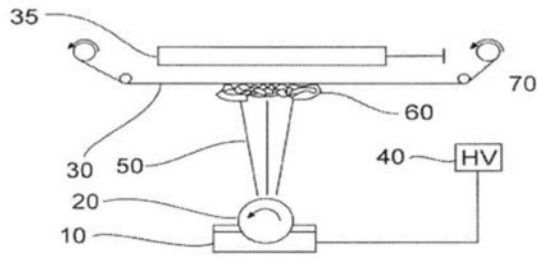


图1

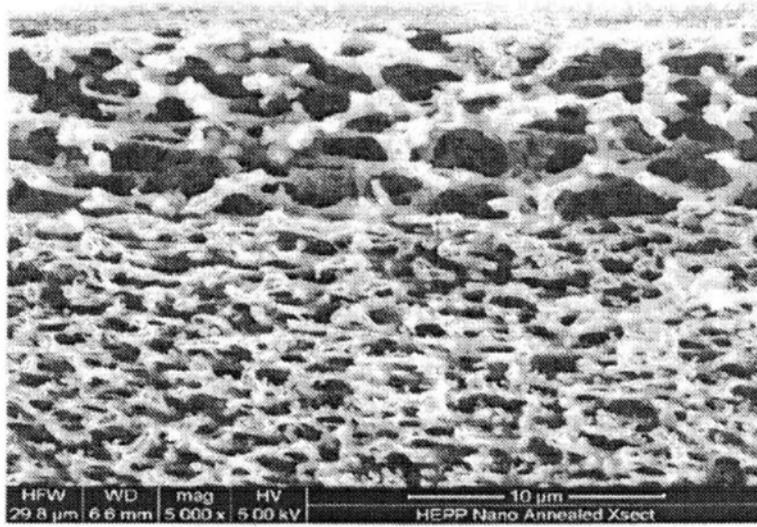


图2

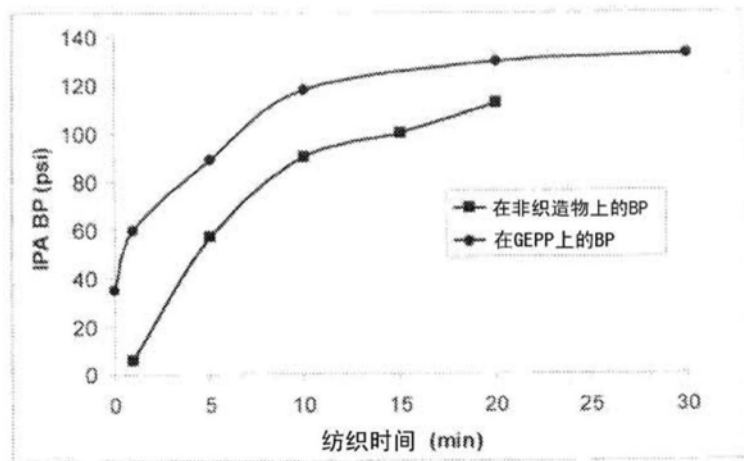


图3

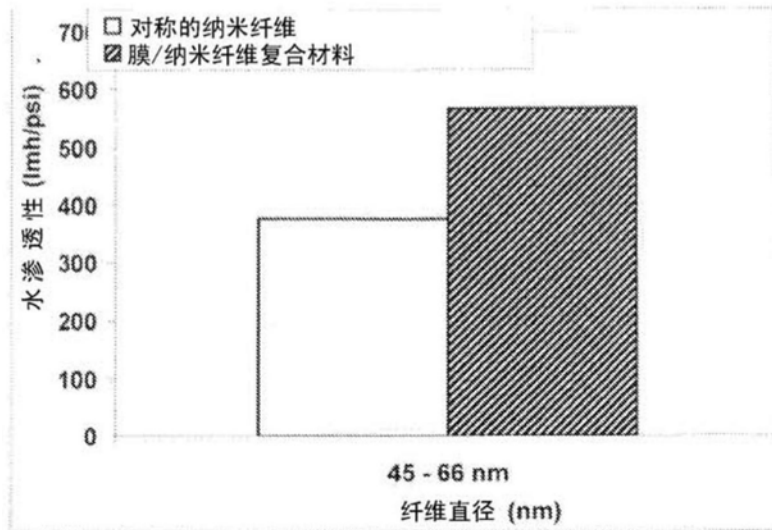


图4

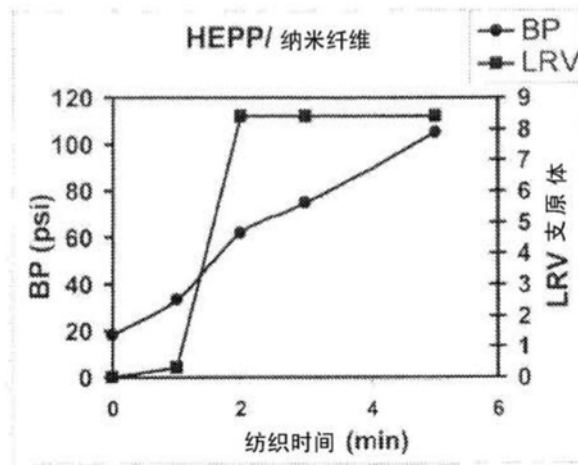


图5

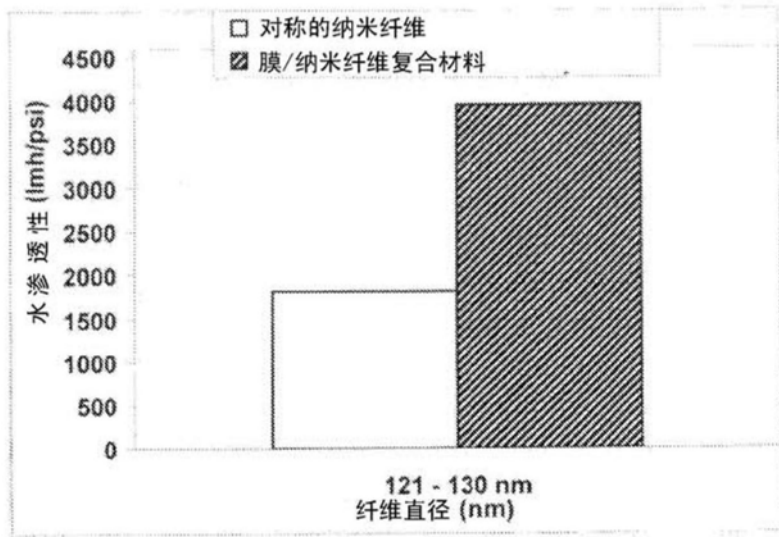


图6

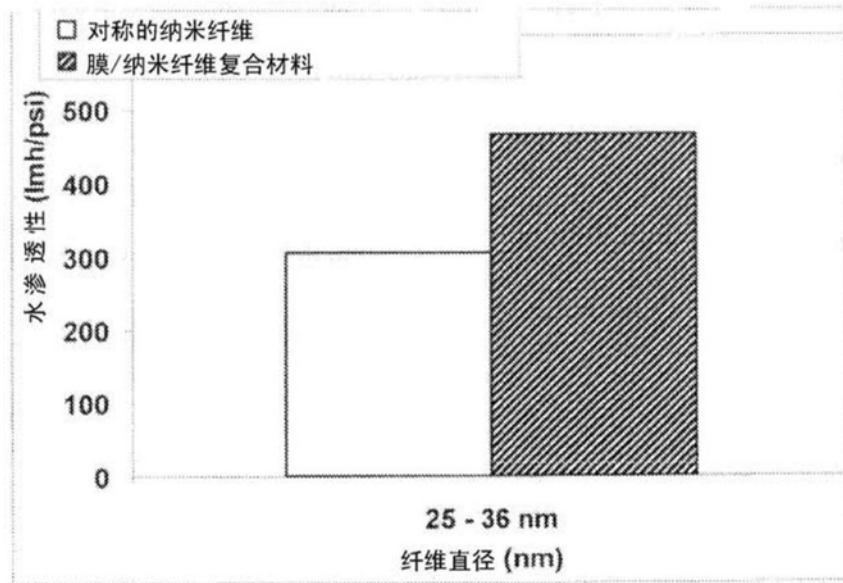


图7

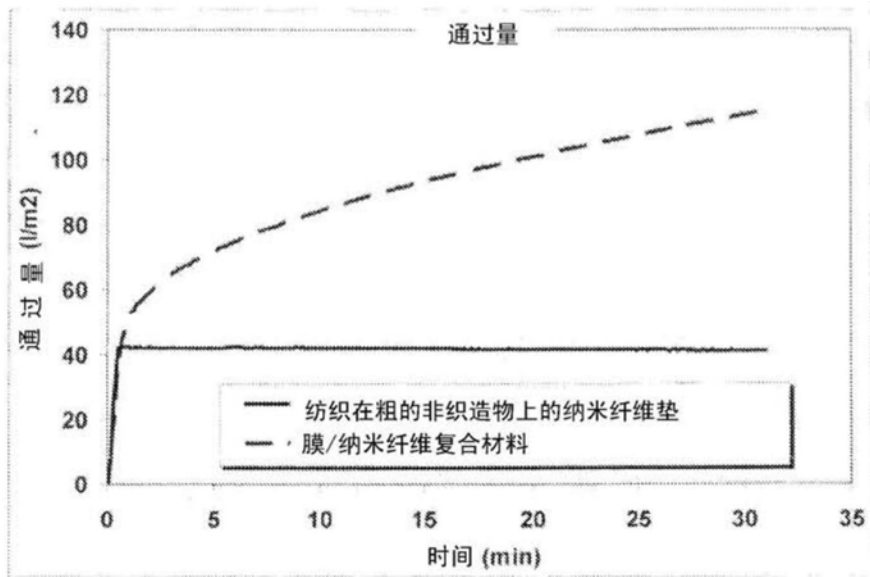


图8