

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7085533号  
(P7085533)

(45)発行日 令和4年6月16日(2022.6.16)

(24)登録日 令和4年6月8日(2022.6.8)

(51)国際特許分類

F I

C 0 8 J 7/16 (2006.01)

C 0 8 J 7/16

C E R

C 0 7 K 1/34 (2006.01)

C 0 7 K 1/34

C 0 8 J 9/40 (2006.01)

C 0 8 J 9/40

C F G

B 0 1 D 71/40 (2006.01)

B 0 1 D 71/40

B 0 1 D 69/10 (2006.01)

B 0 1 D 69/10

請求項の数 4 (全58頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-513332(P2019-513332)

(86)(22)出願日 平成29年8月30日(2017.8.30)

(65)公表番号 特表2020-500948(P2020-500948  
A)

(43)公表日 令和2年1月16日(2020.1.16)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/049365

(87)国際公開番号 WO2018/048696

(87)国際公開日 平成30年3月15日(2018.3.15)

審査請求日 令和2年8月28日(2020.8.28)

(31)優先権主張番号 62/385,378

(32)優先日 平成28年9月9日(2016.9.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(73)特許権者 505005049

スリーエム イノベイティブ プロパティ  
ズ カンパニー

アメリカ合衆国, ミネソタ州 5 5 1 3

3 - 3 4 2 7, セント ポール, ポスト

オフィス ボックス 3 3 4 2 7, スリー  
エム センター

(74)代理人 100130339

弁理士 藤井 憲

(74)代理人 100110803

弁理士 赤澤 太朗

(74)代理人 100135909

弁理士 野村 和歌子

(74)代理人 100133042

弁理士 佃 誠玄

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 官能化コポリマー及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

a) 多孔質基材と、

b) 前記多孔質基材に共有結合されたコポリマーであって、

1)

(a) 少なくとも1つのエチレン性不飽和基と、

(b) 少なくとも1つの酸性基又はその塩と、

(c) 前記少なくとも1つのエチレン性不飽和基と、前記少なくとも1つの酸性基又はその塩とを、連結された原子少なくとも6個の鎖によって、直接連結させているスペーサー基と、

を含む第1のモノマーと、

2)

(a) 少なくとも1つのエチレン性不飽和基と、

(b) 少なくとも1つの酸性基又はその塩と、

(c) 前記少なくとも1つのエチレン性不飽和基と、前記少なくとも1つの酸性基又はその塩とを、連結された原子少なくとも6個の鎖によって、直接連結させているスペーサー基と、

を含む第2のモノマーと、

を含むモノマー組成物の反応生成物を含む、コポリマーと

を含む物品であって、

前記第 1 のモノマー及び前記第 2 のモノマーが、それぞれ式 ( I ) :



[ 式中、

R<sup>1</sup> は、水素、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、及びこれらの組み合わせから選択され、

各 R<sup>2</sup> は、アルキレン基、アラルキレン基、及びこれらの組み合わせから独立して選択され、

X は、- O - 又は - NR<sup>3</sup> - ( 式中、R<sup>3</sup> は、水素、ヒドロカルビル基、ヘテロヒドロカルビル基、及びこれらの組み合わせから選択される ) であり、

Z は、カルボニルイミノ基又はイミノカルボニルイミノ基であり、

n は、0 又は 1 の整数であり、

L は、少なくとも 1 つの酸性基又はその塩を含む官能基であり、該少なくとも 1 つの酸性基が、カルボキシ基、ホスホノ基、ホスファート基、及びスルホノ基から選択される ] によって表され、

前記第 2 のモノマーが、前記第 1 のモノマーとは異なり、

前記第 2 のモノマーに対する前記第 1 のモノマーのモル比が、95 : 5 ~ 5 : 95 の範囲である、物品。

【請求項 2】

前記多孔質基材に共有結合された前記コポリマーの前記少なくとも 1 つの酸性基又はその塩が、濾材 1 グラム当たり少なくとも 0 . 0 1 mmol e 且つ最大 0 . 6 mmol e の密度で存在する、請求項 1 に記載の物品。

【請求項 3】

接触面を有するフィルタ要素である、請求項 1 に記載の物品。

【請求項 4】

生物学的溶液中のモノマータンパク質から凝集タンパク質を分離するためのプロセスであって、

接触面を有する少なくとも 1 つのフィルタ要素 [ ここで、前記フィルタ要素は濾材を含み、前記濾材は、

a ) 多孔質基材と、

b ) 前記多孔質基材に共有結合されたコポリマーであって、

1 )

( a ) 少なくとも 1 つのエチレン性不飽和基と、

( b ) 少なくとも 1 つの酸性基又はその塩と、

( c ) 前記少なくとも 1 つのエチレン性不飽和基と、前記少なくとも 1 つの酸性基又はその塩とを、連結された原子少なくとも 6 個の鎖によって、直接連結させているスパーサー基と、

を含む第 1 のモノマーと、

2 )

( a ) 少なくとも 1 つのエチレン性不飽和基と、

( b ) 少なくとも 1 つの酸性基又はその塩と、

( c ) 前記少なくとも 1 つのエチレン性不飽和基と、前記少なくとも 1 つの酸性基又はその塩とを、連結された原子少なくとも 6 個の鎖によって、直接連結させているスパーサー基と、

を含む第 2 のモノマーと、

を含むモノマー組成物の反応生成物を含む、コポリマーと

を含み、

前記第 1 のモノマー及び前記第 2 のモノマーが、それぞれ式 ( I ) :



[ 式中、

R<sup>1</sup> は、水素、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、及びこれらの組み合わせか

10

20

30

40

50

ら選択され、

各  $R^2$  は、アルキレン基、アラルキレン基、及びこれらの組み合わせから独立して選択され、

X は、- O - 又は - NR<sup>3</sup> - (式中、R<sup>3</sup> は、水素、ヒドロカルビル基、ヘテロヒドロカルビル基、及びこれらの組み合わせから選択される) であり、

Z は、カルボニルイミノ基又はイミノカルボニルイミノ基 であり、

n は、0 又は 1 の整数であり、

L は、少なくとも 1 つの酸性基又はその塩を含む官能基であり、該少なくとも 1 つの酸性基が、カルボキシ基、ホスホノ基、ホスファト基、及びスルホノ基から選択される] によって表され、

前記第 2 のモノマーが、前記第 1 のモノマーとは異なり、

前記第 2 のモノマーに対する前記第 1 のモノマーのモル比が、95 : 5 ~ 5 : 95 の範囲である] を準備することと、

前記モノマータンパク質から前記凝集タンパク質を分離するのに有効な条件下で、初期の生物学的溶液を前記フィルタ要素の前記接触面に接触させて、最終的な生物学的溶液が精製されたモノマータンパク質を含むようすることと、

を含む、プロセス。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2016年9月9日出願の米国特許仮出願第62/385378号の利益を主張するものであり、この開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

[背景技術]

生体高分子など(例えば、タンパク質、炭水化物、脂質、及び核酸などの生細胞の構成要素又は生成物など)の標的生体材料の検出、定量化、単離、及び精製は、長い間研究者の目標であった。検出及び定量は、例えば、疾患などの様々な生理学的状態の指標として、診断上重要である。

【0003】

標的生体材料、特にモノマー抗体(特にモノマーモノクローナル抗体)などのモノマータンパク質の単離及び精製は、関節リウマチ、クローン病、高コレステロール血症、及び様々な癌などの、様々な疾患の治療用途に重要である。モノクローナル抗体は、例えば、健常組織に重大な有害作用を及ぼすことなく、特定の標的を対象とすることができるため、従来の治療よりも好ましい。モノマータンパク質からの凝集タンパク質の除去は、このような治療用途に特に重要である。

【0004】

様々な標的生体材料の分離及び精製には、ポリマー材料が広く用いられてきた。このような分離及び精製方法は、イオン性基の存在、標的生体材料のサイズ、疎水性相互作用、親和性相互作用、水素結合相互作用、共有結合の形成などを含むいくつかの結合因子又は機構のいずれかに基づき得る。

【0005】

特に使い捨て方式の膜に基づく技術が、バイオ医薬品及びワクチンの製造プロセスにおいてますます重要となりつつある。膜は、受動的な、サイズに基づく分離において、また、より最近では、能動濾過(例えば、精製プロセスの後期段階における微量汚染物質の除去用)において用いられている。

【0006】

しかしながら、官能化膜(官能性ポリマーを担持する膜など)は、典型的には、比較的低い生体材料結合能が難点であり、これによって、概して、大規模な精製における用途が限定されてきた。したがって、官能化膜よりも、多孔質のビーズ状のクロマトグラフィー樹脂(イオン交換基又は他の相互作用性官能基を担持する)が、「捕捉及び溶出」型又は「

10

20

30

40

50

結合及び溶出」型のタンパク質精製プロセスにおいて標準的に用いられてきた。

【0007】

したがって、モノマータンパク質、特にモノマーモノクローナル抗体から凝集タンパク質を分離するプロセスにおけるような、生体分子の単離及び精製のための、比較的簡便で、費用対効果が高く、かつ/又は効率的なプロセスにおける、物品及びその使用が必要とされている。

【0008】

[発明の概要]

本開示は、比較的高い生体材料結合能を有する官能化基材（特に、官能化膜）を提供する。このような材料は、生体分子の単離及び精製のための、比較的簡便で、費用対効果が高く、かつ/又は効率的なプロセス（例えば、比較的容易に入手可能な出発材料及び/又は比較的少ない処理工程を伴う）において用いることができる。

10

【0009】

本開示は、官能化コポリマーを含む物品及びその使用、特に、生物学的溶液中のモノマータンパク質から凝集タンパク質を分離するためのプロセスにおけるような、生体材料を結合するためのプロセスにおける使用を提供する。

【0010】

本開示の一態様において、

a) 多孔質基材と、

b) 多孔質基材に共有結合された、炭化水素主鎖及び炭化水素主鎖に結合された複数のペンダント基を含むコポリマーと、を含み、

20

1) 第1の複数のペンダント基のそれぞれが、

(a) 少なくとも1つの酸性基又はその塩と、

(b) 少なくとも1つの酸性基又はその塩を、連結された原子少なくとも6個の鎖によって、炭化水素主鎖に直接連結させているスペーサー基と、

を含み、

2) 第2の複数のペンダント基のそれぞれが、

(a) 少なくとも1つの酸性基又はその塩と、

(b) 少なくとも1つの酸性基又はその塩を、連結された原子少なくとも6個の鎖によって、炭化水素主鎖に直接連結させているスペーサー基と、

30

を含み、

第1の複数のペンダント基が、第2の複数のペンダント基とは異なり、

第2の複数のペンダント基に対する第1の複数のペンダント基のモル比が、95 : 5 ~ 5 : 95の範囲である、物品が提供される。

【0011】

本開示の別の態様において、

a) 多孔質基材と、

b) 多孔質基材に共有結合されたコポリマーと、

を含み、コポリマーが、

1)

(a) 少なくとも1つのエチレン性不飽和基と、

(b) 少なくとも1つの酸性基又はその塩と、

(c) 少なくとも1つのエチレン性不飽和基と、少なくとも1つの酸性基又はその塩とを、連結された原子少なくとも6個の鎖によって、直接連結させているスペーサー基と、

を含む第1のモノマーと、

2)

(a) 少なくとも1つのエチレン性不飽和基と、

(b) 少なくとも1つの酸性基又はその塩と、

(c) 少なくとも1つのエチレン性不飽和基と、少なくとも1つの酸性基又はその塩とを、連結された原子少なくとも6個の鎖によって、直接連結させているスペーサー基と、

40

50

を含む第 2 のモノマーと、  
 を含むモノマー組成物の反応生成物を含み、  
 第 2 のモノマーが、第 1 のモノマーとは異なり、  
 第 2 のモノマーに対する第 1 のモノマーのモル比が、95 : 5 ~ 5 : 95 の範囲である、  
 物品が提供される。

【0012】

別の態様において、物品は、接触面（例えば、上流面又は上面）を有するフィルタ要素であり、別の態様において、物品は、各容器がフィルタ要素を含む、試料容器のレイ（例えば、96 ウェルプレート）である。

【0013】

本開示の別の態様において、標的生体材料を捕捉又は除去するためのプロセスが提供される。本プロセスは、本開示のフィルタ要素又は試料容器のレイを準備することと、標的  
 生体材料を含む生物学的溶液を、標的  
 生体材料の結合に有効な条件下で、フィルタ要素の  
 接触面（例えば、上流面又は上面）に接触させることと、を含む。

【0014】

このような標的  
 生体材料は、抗体などのタンパク質を含み得る。本開示の特定のプロセス  
 において、標的  
 生体材料は、凝集タンパク質（特に、抗体）を含み、モノマータンパク質  
 （特に、抗体）の精製をもたらす。

【0015】

したがって、本開示の別の態様において、モノマー抗体からの凝集抗体の分離をもたらす  
 プロセスが提供される。本プロセスは、凝集抗体（標的  
 生体材料）及びモノマー抗体を含  
 む生物学的溶液を、凝集抗体の結合及びモノマー抗体の通過に有効な条件下で、フィルタ  
 要素の接触面（例えば、上流面又は上面）に接触させることを伴う。

【0016】

本開示のより具体的な態様において、本プロセスは、接触面（例えば、上流面又は上面）  
 を有する少なくとも1つのフィルタ要素 [ここで、フィルタ要素は、上記の濾材を含む]  
 を準備することと、最終的な生物学的溶液が精製されたモノマータンパク質を含むように  
 、モノマータンパク質（例えば、抗体）から凝集タンパク質（例えば、抗体）を分離する  
 のに有効な条件下で、初期の生物学的溶液をフィルタ要素の接触面（例えば、上流面又は  
 上面）に接触させることと、を含む。

【0017】

定義

本特許出願で用いる場合、

「凝集タンパク質」又は「タンパク質凝集体」は、目的の生成物、例えば、治療用タンバ  
 ク質（例えば、抗体）の少なくとも2つの分子（すなわち、モノマー）の会合を指す。目  
 的の生成物の少なくとも2つの分子の会合は、これらに限定されるものではないが、共有  
 結合架橋、非共有結合架橋、ジスルフィド架橋、又は非還元性架橋などのいずれによっ  
 ても生じ得る。

「ボロナト」は、式 - B(OH)<sub>2</sub> の基を意味する。

「カルボニルイミノ」は、式 - (CO)NR - [式中、R は、水素、アルキル（例えば、  
 1 ~ 4 個の炭素原子を有するアルキル基から選択される）、又はアリールである（好まし  
 くは、R は水素である）] の二価の基又は部分を意味する。

「カルボキシ」は、式 - COOH の基を意味する。

「連結された原子」は、（鎖置換基の原子ではなく）鎖中の原子を意味する。

「連結されたヘテロ原子」は、（例えば、炭素 - ヘテロ原子 - 炭素鎖又は炭素 - ヘテロ原  
 子 - ヘテロ原子 - 炭素鎖を形成するように）炭素鎖中で1つ以上の炭素原子を置換する炭  
 素以外の原子（例えば、酸素、窒素、又は硫黄）を意味する。

「エチレン性不飽和」は、式 - CY = CH<sub>2</sub> [式中、Y は、水素、アルキル、シクロアル  
 キル、又はアリールである] の基を意味する。

「グラフト密度」は、基材を完成したフィルタ要素に変換した後の質量増加を測定し、用

10

20

30

40

50

いられたモノマー混合物の理論的分子量で除すことによって求め、 $\text{mmol/g}$ 、すなわち、元の基材1グラムあたりにグラフト化されたりガンド基のミリモル（又はミリ当量）として表した。

「ヘテロ原子」は、炭素又は水素以外の原子を意味する。

「水素結合受容体」は、孤立電子対を有する酸素、窒素、及び硫黄から選択されるヘテロ原子を意味する。

「水素結合供与体」は、酸素、窒素、及び硫黄から選択されるヘテロ原子と共有結合した水素原子からなる部分を意味する。

「水素結合部分」は、少なくとも1つの水素結合供与体及び少なくとも1つの水素結合受容体を含む部分を意味する。

10

「ヒドロキシ」は、式  $-\text{OH}$  の基を意味する。

「イミノカルボニルイミノ」は、式  $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})-$  [式中、各Rは、独立して、水素、アルキル（例えば、1～4個の炭素原子を有するアルキル基から選択される）、又はアリールである（好ましくは、少なくとも1つのRは水素であり、より好ましくは、両方とも水素である）] の二価の基又は部分を意味する。

「イミノチオカルボニルイミノ」は、式  $-\text{N}(\text{R})-\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{R})-$  [式中、各Rは、独立して、水素、アルキル（例えば、1～4個の炭素原子を有するアルキル基から選択される）、又はアリールである（好ましくは、少なくとも1つのRは水素であり、より好ましくは、両方とも水素である）] の二価の基又は部分を意味する。

「イソシアネート」は、式  $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$  の基を意味する。

20

「オキシカルボニルイミノ」は、式  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R})-$  [式中、Rは、水素、アルキル（例えば、1～4個の炭素原子を有するアルキル基から選択される）、又はアリールである（好ましくは、Rは水素である）] の二価の基又は部分を意味する。

「オキシチオカルボニルイミノ」は、式  $-\text{O}-\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{R})-$  [式中、Rは、水素、アルキル（例えば、1～4個の炭素原子を有するアルキル基から選択される）、又はアリールである（好ましくは、Rは水素である）] の二価の基又は部分を意味する。

「ホスファート」は、式  $-\text{OPO}_3\text{H}_2$  の基を意味する。

「ホスホノ」は、式  $-\text{PO}_3\text{H}_2$  の基を意味し、この基は別の酸素原子には結合していない。

生物学的溶液中のモノマータンパク質（例えば、抗体）のコンテキストにおける「精製された」は、初期の生物学的溶液に比べ、最終的な生物学的溶液中の、凝集タンパク質（例えば、抗体）の量に対するモノマータンパク質（例えば、抗体）の量が増加していることを意味する。

30

「スルファート」は、式  $-\text{OSO}_3\text{H}$  の基を意味する。

「スルホノ」は、式  $-\text{SO}_3\text{H}$  の基を意味し、この基は別の酸素原子には結合していない。

「チオカルボニルイミノ」は、式  $-(\text{CS})\text{NR}-$  [式中、Rは、水素、アルキル（例えば、1～4個の炭素原子を有するアルキル基から選択される）、又はアリールである（好ましくは、Rは水素である）] の二価の基又は部分を意味する。

【0018】

また、本明細書において、用語「含む (comprises)」及びその変化形は、これらの用語が明細書及び特許請求の範囲に記載されている場合、限定的な意味を持たない。このような用語は、記載されたある1つの工程若しくは要素、又は複数の工程若しくは要素の群が含まれることを意味し、いかなる他の工程若しくは要素、又は複数の工程若しくは要素の群も排除されないことを意味するものと理解される。「からなる (consisting of)」により、この語句「からなる」に続くいかなるものも包み、これらに限定されることを意味する。したがって、語句「からなる」は、列挙された要素が必要又は必須であり、他の要素が存在し得ないことを示す。「から本質的になる (consisting essentially of)」により、この語句の後に列挙されるいかなる要素も含み、これらの列挙された要素に関して本開示で特定した作用若しくは機能に干渉又は寄与しない他の要素に限定されることを意味する。したがって、語句「から本質的になる」は、列挙された要素が必要又は必須であ

40

50

るが、他の要素は任意に含まれ、列挙された要素の作用若しくは機能に実質的に影響を及ぼすか否かに応じて存在してもよい、又は、しなくてもよいことを意味する。

【0019】

「好ましい」及び「好ましくは」という語は、特定の状況下で特定の利益を提供し得る、本開示の実施形態を指す。しかしながら、同一の状況下又は他の状況下において、他の実施形態も好ましい場合がある。更には、1つ以上の好ましい実施形態の記載は、他の実施形態が有用ではないことを示唆するものではなく、本開示の範囲から他の実施形態を排除することを意図するものではない。

【0020】

本出願では、「a」、「an」、及び「the」などの用語は、単数の実体のみを指すことを意図するものではなく、例示のために具体例の使用が可能な、一般的な種類を含むことを意図するものである。用語「a」、「an」、及び「the」は、用語「少なくとも1つ」と互換的に用いられる。列挙が後続する「～のうちの少なくとも1つ(at least one of)」及び「～のうちの少なくとも1つを含む(comprises at least one of)」という語句は、列挙内の項目のうちのいずれか1つ、及び、列挙内の2つ以上の項目のいずれかの組み合わせを指す。

10

【0021】

列挙が後続する「～のうちの少なくとも1つ(at least one of)」及び「～のうちの少なくとも1つを含む(comprises at least one of)」という語句は、列挙内の項目のうち

20

【0022】

本明細書で用いる場合、用語「又は」は、内容が別途明示していない限り、概して「及び/又は」を含む通常の意味で用いられる。

【0023】

用語「及び/又は」は、列挙された要素の1つ又は全て、若しくは列挙された要素の任意の2つ以上の組み合わせを意味する(例えば、苦痛を予防すること及び/又は治療することは、更なる苦痛を予防すること、治療すること、又は治療すること及び予防することの両方を意味する)。

【0024】

本明細書において、数値範囲(例えば、特定の部分の炭素原子の数の範囲、特定の成分の量の範囲など)の様々な集合が記載されており、各集合内で、範囲のいずれかの下限を、範囲のいずれかの上限と組み合わせることができる。このような数値範囲はまた、その範囲内に包括される全ての数を含むことを意図する(例えば、1～5は、1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5などを含む)。

30

【0025】

また、本明細書において、全ての数は用語「約」で修飾され、好ましくは用語「正確に」で修飾されるものとみなす。測定された量に関して本明細書で用いる場合、用語「約」は、当業者によって、測定を行い、測定の目的及び用いた測定機器の精度に見合う程度の注意を払って予想され得る、測定された量のばらつきを指す。本明細書において、「最大」数字(例えば、最大50)は、その数(例えば、50)を含む。

40

【0026】

本明細書を通しての「一実施形態(one embodiment)」、「実施形態(an embodiment)」、「特定の実施形態(certain embodiments)」、又は「いくつかの実施形態(some embodiments)」などの言及は、実施形態に関して記載された特定の特徵、構成、組成、又は特性が、本開示の少なくとも1つの実施形態に含まれていることを意味する。したがって、本明細書を通して様々な箇所にこのような語句が記載されている場合、必ずしも、本開示の同一の実施形態を指しているわけではない。更に、特定の特徵、構成、組成、又は特性は、1つ以上の実施形態において任意の好適な方法で組み合わせてもよい。

【0027】

ある基が本明細書に記載の式の中に1回よりも多く存在する場合、具体的に記載されている

50

か否かに関わらず、各基は「独立して」選択される。例えば、式中に1つよりも多いR<sup>2</sup>基が存在する場合、各R<sup>2</sup>基は独立して選択される。更に、これらの基内に含有される下位の基も独立して選択される。

【0028】

上記の発明の概要の項は、本開示のあらゆる実施形態又はあらゆる実施の記載を意図するものではない。以下の発明を実施するための形態により、例示的な実施形態をより詳細に記載する。発明を実施するための形態を通し、例の列挙を通して指針を提供し、これらの例を様々な組み合わせで用いることができる。いずれの場合も、記載した列挙は、代表的な群としての役割を果たすのみであり、排他的な列挙として解釈すべきものではない。

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1A】386 g/LのIgGロードにおいて、比較例A(VDM-GABA)によって凝集IgGを除去するための操作に最適な領域(暗色で示した)を示す等高線プロットである。

【図1B】386 g/LのIgGロードにおいて、実施例6(90:10のVDM-GABA:VDM-フェニルアラニン)によって凝集IgGを除去するための操作に最適な領域(暗色で示した)を示す等高線プロットである。

【図1C】386 g/LのIgGロードにおいて、実施例4(75:25のVDM-GABA:VDM-フェニルアラニン)によって凝集IgGを除去するための操作に最適な領域(暗色で示した)を示す等高線プロットである。

【図1D】386 g/LのIgGロードにおいて、実施例5(50:50のVDM-GABA:VDM-フェニルアラニン)によって凝集IgGを除去するための操作に最適な領域(暗色で示した)を示す等高線プロットである。

【図1E】386 g/LのIgGロードにおいて、比較例D(VDM-フェニルアラニン)によって凝集IgGを除去するための操作に最適な領域(暗色で示した)を示す等高線プロットである。等高線プロットは、Minitab 17統計ソフトウェアによって作成した。

【発明を実施するための形態】

【0030】

本開示は、官能化コポリマーを含む物品及びその使用、特に、生物学的溶液中のモノマータンパク質から凝集タンパク質を分離するためのプロセスにおけるような、生体材料を結合するためのプロセスにおける使用を提供する。

【0031】

本物品は、

- a) 多孔質基材と、
  - b) 多孔質基材に共有結合された、炭化水素主鎖及び炭化水素主鎖に結合された複数のペンダント基を含むコポリマーと、を含み、
    - 1) 第1の複数のペンダント基のそれぞれが、
      - (a) 少なくとも1つの酸性基又はその塩と、
      - (b) 少なくとも1つの酸性基又はその塩を、連結された原子少なくとも6個の鎖によって、炭化水素主鎖に直接連結させているスペーサー基と、
    - 2) 第2の複数のペンダント基のそれぞれが、
      - (a) 少なくとも1つの酸性基又はその塩と、
      - (b) 少なくとも1つの酸性基又はその塩を、連結された原子少なくとも6個の鎖によって、炭化水素主鎖に直接連結させているスペーサー基と、
- 第1の複数のペンダント基が、第2の複数のペンダント基とは異なり、第2の複数のペンダント基に対する第1の複数のペンダント基のモル比が、95:5~5:95の範囲である、物品である。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 2 】

多孔質基材上に配置されたコポリマーは、様々な方法で形成することができる。特定の実施形態において、コポリマーは、基材の存在下でモノマーから形成し、基材にグラフト化することができる。例えば、酸性基又はその塩を含むモノマーに、基材の存在下で電子ビーム線を施し、このようなモノマーをグラフト化し、かつ重合させることができる。別の実施形態において、酸性基又はその塩を含む化合物は、あらかじめ基材表面にグラフト化されたモノマー単位と反応させることができる。

## 【 0 0 3 3 】

特定の実施形態において、多孔質基材に結合されたコポリマーは、

1 )

( a ) 少なくとも1つのエチレン性不飽和基（いくつかの実施形態では、末端のエチレン性不飽和基）と、

( b ) 少なくとも1つの酸性基又はその塩と、

( c ) 少なくとも1つのエチレン性不飽和基と、少なくとも1つの酸性基又はその塩とを、連結された原子少なくとも6個の鎖によって、直接連結させているスペーサー基と、を含む（いくつかの実施形態では、これらからなる）第1のモノマーと、

2 )

( a ) 少なくとも1つのエチレン性不飽和基（いくつかの実施形態では、末端のエチレン性不飽和基）と、

( b ) 少なくとも1つの酸性基又はその塩と、

( c ) 少なくとも1つのエチレン性不飽和基と、少なくとも1つの酸性基又はその塩とを、連結された原子少なくとも6個の鎖によって、直接連結させているスペーサー基と、を含む（いくつかの実施形態では、これらからなる）第2のモノマーと、

を含むモノマー組成物の反応生成物を含み、

第2のモノマーが、第1のモノマーとは異なり、

第2のモノマーに対する第1のモノマーのモル比が、95 : 5 ~ 5 : 95の範囲である。

## 【 0 0 3 4 】

特定の実施形態において、コポリマーの第1及び/若しくは第2の複数のペンダント基中の、又は、第1及び/若しくは第2のモノマー中の酸性基又はその塩は、カルボキシ、ホスホノ、ホスファト、スルホノ、スルファト、ボロナト、及びこれらの組み合わせから選択される。

## 【 0 0 3 5 】

特定の実施形態において、コポリマーの第1及び/若しくは第2の複数のペンダント基中の、又は、第1及び/若しくは第2のモノマー中のスペーサー基は、少なくとも1つの水素結合部分を含む。

## 【 0 0 3 6 】

驚くべきことに、このようなコポリマーの酸性基又はその塩は、標的生体材料との相互作用（例えば、モノマータンパク質に比べ、凝集タンパク質との相互作用）において、特に有効であり得る。多孔質基材自体に共有結合されたコポリマーを有する多孔質基材は、より短い連結鎖のコポリマーを担持する同様の多孔質基材よりも、予想外に、より高い生体材料結合能を呈することができる。生体材料結合能は、連結鎖中に少なくとも1つの水素結合部分を含むことにより、驚くほどに、更に向上させることができる。

## 【 0 0 3 7 】

図1A ~ 1Eは、凝集IgGを除去するための操作に最適な領域（暗色で示した）を示す等高線プロットを表す。これらのコポリマーフィルタ要素は、異なるスペーサー部分を含む第2のモノマーの量を増加させると、凝集物の除去のための導電率及びpHの操作範囲が広がり、これによって、ホモポリマーフィルタ要素に対して利点を示す。これらのコポリマーフィルタ要素によって、ホモポリマーフィルタ要素では利用できない導電率及びpH範囲において、効率的な凝集物の除去が可能となる。

## 【 0 0 3 8 】

10

20

30

40

50

特定の実施形態において、標的生体材料への結合（例えば、モノマータンパク質に比べ、凝集タンパク質への結合）について相対的に高い結合能で官能化された基材は、モノマーのエチレン性不飽和基と酸性基又はその塩との間に多原子スペーサー基を有する特定のモノマーを用いることによって、調製することができる。少なくとも2つのモノマーは、少なくとも1つの酸性基又はその塩が、少なくとも1つのエチレン性不飽和基から、連結された原子少なくとも6個の連結鎖によって隔離又は離されている化合物を含む。フリーラジカル重合すると、このようなモノマーは、得られたポリマー鎖又はコポリマー主鎖から、連結された原子少なくとも6個の連結鎖によって隔離又は離された酸性基若しくはその塩を担持するコポリマーをもたらす。

【0039】

モノマー

本開示のコポリマーは、炭化水素主鎖と、炭化水素主鎖に結合された第1の複数のペンダント基と、炭化水素主鎖に結合された第2の複数のペンダント基と、を含み、第1の複数のペンダント基は、第2の複数のペンダント基とは異なる。本コポリマーは、95:5~5:95の範囲、又は90:10~10:90の範囲、又は85:15~15:85の範囲、又は80:20~20:80の範囲、又は75:25~25:75の範囲、又は、例えば、50:50の比の、第2の複数のペンダント基に対する第1の複数のペンダント基のモル比を含む。

【0040】

本開示のようなコポリマー及び物品（例えば、濾材）の調製に用いるのに好適なモノマーとしては、(a)少なくとも1つのエチレン性不飽和基と；(b)少なくとも1つの酸性基又はその塩と；(c)少なくとも1つのエチレン性不飽和基と、少なくとも1つの酸性基又はその塩とを、連結された原子少なくとも6個の鎖によって、直接連結させているスペーサー基と；を含む（又はこれらからなる）ものが挙げられる。本コポリマーは、この種類の2つの異なるモノマーから製造することができる。これらのモノマーは異なり、2つのモノマーのモル比（すなわち、第2のモノマーに対する第1のモノマーのモル比）が95:5~5:95の範囲となる量で共重合される。特定の実施形態において、2つのモノマーのモル比（すなわち、第2のモノマーに対する第1のモノマーのモル比）は、90:10~10:90の範囲、又は85:15~15:85の範囲、又は80:20~20:80の範囲、又は75:25~25:75の範囲、又は、例えば、50:50の比である。

【0041】

モノマーは中性状態であり得るが、一部のpH条件下では、負に帯電している場合もある。

【0042】

モノマー（複数可）のエチレン性不飽和基（上記で定義した通り）は、式： $-CY=CH_2$  [Yは、水素、アルキル、シクロアルキル、又はアリールである]によって表すことができる。特定の実施形態において、エチレン性不飽和基としては、エテニル、1-アルキルエテニル、及びこれらの組み合わせが挙げられる（すなわち、Yは、好ましくは水素又はアルキル、より好ましくは、Yは水素又はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル、更により好ましくは、Yは水素又はメチルである）。

【0043】

モノマー（複数可）は、単一のエチレン性不飽和基又は複数のエチレン性不飽和基（例えば、2個又は3個、又は最大6個程度）を含む場合があり、複数のエチレン性不飽和基は、本質的に同一であり得る、又は、異なり得る（好ましくは同一である）。モノマー（複数可）は、好ましくは、1つのみのエチレン性不飽和基を有する。

【0044】

モノマーの好適な酸性基としては、少なくともある程度の酸性度（比較的弱酸から比較的強酸の範囲であり得る）を呈するもの、及びその塩が挙げられる。このような酸性基又はその塩としては、イオン交換型又は金属キレート型のリガンドとして通常利用されるものが挙げられる。

10

20

30

40

50

## 【0045】

特定の実施形態において、少なくとも1つの酸性基又はその塩は、ヘテロ原子含有基である。有用な酸性基としては、ヘテロヒドロカルビル基及び他のヘテロ原子含有基が挙げられる。例えば、有用な酸性基は、酸素、硫黄、リン、ホウ素など、及びこれらの組み合わせから選択される、1つ以上のヘテロ原子を含み得る。酸性基の有用な塩としては、アルカリ金属イオン（例えば、ナトリウムイオン又はカリウムイオン）、アルカリ土類金属イオン（例えば、マグネシウムイオン又はカルシウムイオン）、アンモニウムイオン、及びテトラアルキルアンモニウムイオンなど、並びにこれらの組み合わせから選択される対イオンを有するものが挙げられる。

## 【0046】

モノマー（複数可）は、単一の酸性基又は複数の酸性基（例えば、2個又は3個、又は最大6個程度）、又は、その塩を含む場合があり、複数の酸性基は、本質的に同一であり得る、又は、異なり得る（好ましくは同一である）。特定の実施形態において、酸性基（複数可）は、カルボキシ、ホスホノ、ホスファト、スルホノ、スルファト、ポロナト、及びこれらの組み合わせから選択される。特定の実施形態において、酸性基（複数可）としては、カルボキシ、ホスホノ、スルホノ、及びこれらの組み合わせが挙げられる。特定の実施形態において、酸性基はカルボキシ基である。

## 【0047】

モノマー（複数可）のスペーサー基は、少なくとも1つのエチレン性不飽和基及び少なくとも1つの酸性基又はその塩に、連結された原子少なくとも6個の鎖によって、直接連結され得る。したがって、鎖は、連結された原子6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35個以上を含み得る（例えば、最大40又は50個程度を含む）。特定の実施形態において、鎖は、連結された原子少なくとも7個（より好ましくは、連結された原子少なくとも8個、更により好ましくは、少なくとも9個、少なくとも10個、少なくとも11個、又は少なくとも12個）を含み、かつ/又は、連結された原子30個以下（より好ましくは連結された原子25個以下、更により好ましくは20個以下、更により好ましくは16個以下）を含む。

## 【0048】

理論による束縛を望むものではないが、鎖の長さは、（モノマーの重合により形成される）ポリマー主鎖が、らせん構造又は部分的ならせん構造をとることに寄与し得る。鎖が比較的短い場合（例えば、連結された原子6個未満）、酸性基間のイオン反発によって、ポリマー主鎖はランダムコイル型構造とされ得る。鎖長の増加に伴い、らせん構造をとることが可能となり得、連結された原子8～14個の鎖長で、らせん構造をとる可能性は最大となり得る。基材にグラフト化されたポリマーのらせん構造によって、標的生体材料（例えば、凝集タンパク質、特に凝集モノクローナル抗体）との相互作用への酸性基（複数可）又はその塩（複数可）の提供を促進することができる。

## 【0049】

特定の実施形態において、スペーサー基は少なくとも1つの水素結合部分を含み、これは、少なくとも1つの水素結合供与体及び少なくとも1つの水素結合受容体（両方ともヘテロ原子を含有する）を含む部分として上記で定義したものである。したがって、好ましいスペーサー基としては、ヘテロ原子含有炭化水素基（より好ましくは、連結されたヘテロ原子を含有する炭化水素基）が挙げられる。より好ましいスペーサー基は、少なくとも2つの水素結合部分を含む、又は、少なくとも1つの水素結合部分と、この水素結合部分とは別個の（この水素結合部分の一部ではない）少なくとも1つの水素結合受容体と、を含む。

## 【0050】

特定の実施形態において、水素結合部分としては、少なくとも2つの水素結合供与体（例えば、イミノ、チオ、又はヒドロキシなどの供与体）、少なくとも2つの水素結合受容体（例えば、カルボニル、カルボニルオキシ、又はエーテル酸素の形態の受容体）、又は両

10

20

30

40

50

方を含むものが挙げられる。例えば、イミノカルボニルイミノ部分（2つのN-H供与体と、カルボニル上の2つの孤立電子対の形態の少なくとも2つの受容体と、を有する）が、単一のイミノカルボニル部分よりも好ましい場合があり得る。特定の実施形態において、スペーサー基としては、少なくとも1つのイミノカルボニルイミノ部分（より好ましくは、カルボニルオキシなどの少なくとも1つの受容体との組み合わせである）、少なくとも2つのイミノカルボニル部分、又はこれらの組み合わせを含むものが挙げられる。

#### 【0051】

水素結合部分の水素結合供与体及び水素結合受容体は、互いに隣接している（直接結合している）場合がある、又は、隣接していない場合がある（好ましくは、隣接している、又は、連結された原子4個以下の鎖によって、隔離されている、より好ましくは隣接している）。水素結合供与体及び/又は水素結合受容体のヘテロ原子は、スペーサー基の連結された原子の鎖中に配置することができる、あるいは、鎖置換基中に配置することができる。

10

#### 【0052】

水素結合供与体は、（供与体のヘテロ原子の孤立電子対によって）水素結合受容体としても機能する場合があるが、水素結合部分は、好ましくは、別個の供与体部分及び受容体部分を含む。これによって、分子内（モノマー間の）水素結合の形成を促進することができる。理論による束縛を望むものではないが、ポリマー分子内の隣接するモノマー繰り返し単位間又は近接する繰り返し単位間のこのような分子内水素結合は、スペーサー基の少なくともある程度の強化に寄与することができ、これによって、標的生体材料（例えば、凝集タンパク質、特に凝集モノクローナル抗体）との相互作用への酸性基（複数可）又はその塩（複数可）の提供を促進することができる。

20

#### 【0053】

驚くべきことに、このようなコポリマーの酸性基又はその塩は、モノマータンパク質に比べ、凝集タンパク質との相互作用において特に有効であり得る。凝集タンパク質結合能は、モノマーの連結鎖中に少なくとも1つの水素結合部分を含むことにより、驚くほどに、更に向上させることができる。

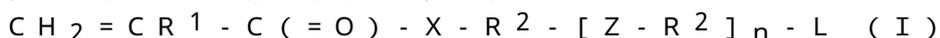
#### 【0054】

特定の実施形態において、水素結合部分としては、カルボニルイミノ、チオカルボニルイミノ、イミノカルボニルイミノ、イミノチオカルボニルイミノ、オキシカルボニルイミノ、オキシチオカルボニルイミノなど、及びこれらの組み合わせが挙げられる。特定の実施形態において、水素結合部分としては、カルボニルイミノ、イミノカルボニルイミノ、オキシカルボニルイミノ、及びこれらの組み合わせ（より好ましくは、カルボニルイミノ、イミノカルボニルイミノ、及びこれらの組み合わせ）が挙げられる。特定の実施形態において、スペーサー基としては、二価、三価、又は四価（より好ましくは、二価又は三価、更に好ましくは、二価）のものが挙げられる。

30

#### 【0055】

有用なモノマーの種類としては、以下の一般式I：



[式中、

R<sup>1</sup>は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、及びこれらの組み合わせから選択され、

40

各R<sup>2</sup>は、ヒドロカルビレン、ヘテロヒドロカルビレン、及びこれらの組み合わせから独立して選択され、

Xは、-O-又は-NR<sup>3</sup>-（式中、R<sup>3</sup>は、水素、ヒドロカルビル、ヘテロヒドロカルビル、及びこれらの組み合わせから選択される）であり、

Zは、少なくとも1つの水素結合供与体、少なくとも1つの水素結合受容体、又はこれらの組み合わせを含むヘテロヒドロカルビレンであり、

nは、0又は1の整数であり、

Lは、少なくとも1つの酸性基又はその塩を含む官能基である]によって表されるものが挙げられる。

50

## 【0056】

式Iの特定の実施形態において、 $R^1$ は、水素又はアルキル（より好ましくは、水素又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、更により好ましくは、水素又はメチル）である。

## 【0057】

特定の実施形態において、各 $R^2$ は、独立して、水素、ヒドロカルビレン又はヘテロヒドロカルビレンである。特定の実施形態において、各 $R^2$ は、独立して、アラルキレン（すなわち、アリールで置換されたアルキレン）、ヘテロアラルキレン、ヒドロキシ置換アルキレン、又はヒドロキシ置換アラルキレンである。特定の実施形態において、各 $R^2$ は、独立して、ヒドロカルビレンである。特定の実施形態において、各 $R^2$ は、独立して、アルキレンである。

10

## 【0058】

特定の実施形態において、 $X$ は、 $-O-$ 又は $-NR^3-$  [式中、 $R^3$ は水素である]である。

## 【0059】

特定の実施形態において、 $Z$ は、カルボニル、カルボニルイミノ、カルボニルオキシ、エーテル酸素、チオカルボニルイミノ、イミノカルボニルイミノ、イミノチオカルボニルイミノ、オキシカルボニルイミノ、オキシチオカルボニルイミノ、及びこれらの組み合わせから選択される（より好ましくは、カルボニル、カルボニルイミノ、カルボニルオキシ、エーテル酸素、イミノカルボニルイミノ、オキシカルボニルイミノ、及びこれらの組み合わせから選択され、更により好ましくは、カルボニルイミノ、カルボニルオキシ、エーテル酸素、イミノカルボニルイミノ、及びこれらの組み合わせから選択され、更により好ましくは、カルボニルイミノ、イミノカルボニルイミノ、及びこれらの組み合わせから選択される）少なくとも1つの部分を含むヘテロヒドロカルビレンである。

20

## 【0060】

特定の実施形態において、 $n$ は、整数1である。

## 【0061】

特定の実施形態において、 $L$ は、カルボキシ、ホスホノ、ホスファト、スルホノ、スルファト、ボロナト、及びこれらの組み合わせから選択される（より好ましくは、カルボキシ、ホスホノ、スルホノ、及びこれらの組み合わせから選択される）少なくとも1つの酸性基又はその塩を含む、官能基である。

30

## 【0062】

このようなモノマーは、既知の合成方法によって、又は、既知の合成方法の類似法によって調製することができる。例えば、アミノ基含有カルボン酸、アミノ基含有スルホン酸、又はアミノ基含有ホスホン酸は、アミノ基と反応する少なくとも1つの基を含むエチレン性不飽和化合物と反応させることができる。同様に、ヒドロキシ基も含有する酸性基含有化合物は、任意に触媒の存在下で、ヒドロキシ基と反応する少なくとも1つの基を含むエチレン性不飽和化合物と反応させることができる。

## 【0063】

好ましいモノマーは、(メタ)アクリロイル官能性である。本明細書で用いる場合、用語「(メタ)アクリロイル官能性」は、アクリロイル官能性及び/又はメタクリロイル官能性を指し、同様に、用語「(メタ)アクリレート」は、アクリレート及び/又はメタクリレートを指す。このようなモノマーにおいて、カルボニル基は、スペーサー基の一部である。

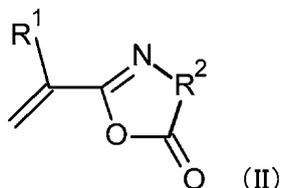
40

## 【0064】

有用なモノマーの代表例としては、一般式II：

50

## 【化 1】



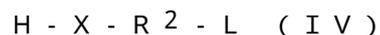
のアルケニルアズラクトン

又は、一般式 I I I :



のエチレン性不飽和イソシアネートと、

一般式 I V :



の酸性基含有化合物 (又はその塩) と、

の反応から誘導され、一般式 I のモノマーを生成するもの (式中、式 I I、I I I、及び / 又は I V 中の  $\text{R}^1$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{R}^2$ 、及び  $\text{L}$  は、式 I について上記で定義した通りである) が挙げられる。

## 【0065】

特定の実施形態において、本開示のプロセスで用いられる濾材は、一般式 I のモノマーの混合物に、例えば、好適な基材の存在下で放射線 (例えば、電子ビーム線) を施すことによって作製することができる。モノマーの混合物からの第 1 のモノマーを基材の表面に結合させ、第 2 のモノマーと反応するラジカルを生成させ、第 3 のモノマーと反応する更なるラジカルを形成するといった方法で、ポリマーを基材表面にグラフト化することができる。

## 【0066】

必ずしも好ましいものではないが、本明細書に記載の濾材の調製方法の別法において、第 1 工程で、多孔質基材を、一般式 I I 若しくは一般式 I I I のモノマー、又はこれらの混合物でグラフト化することができる。次いで、第 2 工程で、グラフト化された基材を、一般式 I V の第 1 の酸性基含有化合物又は 2 つ以上のこのような化合物の混合物と反応させることができる。あるいは、この第 2 工程で、第 1 工程のグラフト化された生成物の一部を、第 1 の酸性基含有化合物と反応させることができ、グラフト化された生成物の残りの部分を、第 2 の酸性基含有化合物とを反応させることができる。第 1 工程は、モノマーを基材にグラフト化するための既知の通常のプロセスのいずれかを用い (例えば、UV 照射、ガンマ照射、及び / 又は電子ビーム照射を用いることにより)、式 I I 及び I I I のモノマーとは反応しない溶媒を用いることに注意して、実施することができる。第 2 工程では、グラフト化されたポリマーのアズラクトン基又はイソシアネート基とは反応しないが、式 I V の酸性基含有化合物を溶解させる溶媒を選択する。このような予防措置は、非常に反応性のアズラクトン基及びイソシアネート基の、競合する加水分解又は加溶媒分解を最小限に抑えるためにとられる。任意に、反応の前又は後に、酸性基含有化合物を中和 (塩の形態に変換) してもよい。

## 【0067】

式 I I の有用なアルケニルアズラクトンの代表例としては、4,4-ジメチル-2-ビニル-4H-オキサゾール-5-オン (ビニルジメチルアズラクトン、VDM)、2-イソプロペニル-4H-オキサゾール-5-オン、4,4-ジメチル-2-イソプロペニル-4H-オキサゾール-5-オン、2-ビニル-4,5-ジヒドロ-[1,3]オキサジン-6-オン、4,4-ジメチル-2-ビニル-4,5-ジヒドロ-[1,3]オキサジン-6-オン、4,5-ジメチル-2-ビニル-4,5-ジヒドロ-[1,3]オキサジン-6-オンなど、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

## 【0068】

一般式 I I I のエチレン性不飽和イソシアネートの代表例としては、2-イソシアネート

10

20

30

40

50

エチル(メタ)アクリレート( I E M又は I E A )、3 - イソシアネートプロピル(メタ)アクリレート、4 - イソシアネートシクロヘキシル(メタ)アクリレートなど、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【 0 0 6 9 】

一般式 I V の有用な化合物の代表例としては、アミノ基含有カルボン酸、アミノ基含有スルホン酸、アミノ基含有硼酸、アミノ基含有ホスホン酸及びこれらの組み合わせ、又はこれらの塩が挙げられる。有用なアミノカルボン酸としては、グリシン、アラニン、バリン、プロリン、セリン、フェニルアラニン、ヒスチジン、トリプトファン、アスパラギン、グルタミン、N - ベンジルグリシン、N - フェニルグリシン、サルコシンなどの - アミノ酸( L - 、 D - 、又は D L - - アミノ酸) ; - アラニン、 - ホモロイシン、 - ホモグルタミン、 - ホモフェニルアラニンなどの - アミノ酸 ; - アミノ酪酸、6 - アミノヘキサン酸、11 - アミノウンデカン酸、ペプチド(ジグリシン、トリグリシン、テトラグリシン、及び、異なるアミノ酸の混合物を含有する他のペプチドなど)などの他の , - アミノ酸 ; 及びこれらの組み合わせが挙げられる。有用なアミノスルホン酸としては、アミノメタンスルホン酸、2 - アミノエタンスルホン酸(タウリン)、3 - アミノ - 1 - プロパンスルホン酸、6 - アミノ - 1 - ヘキサンスルホン酸など、及びこれらの組み合わせが挙げられる。有用なアミノ硼酸としては、m - アミノフェニル硼酸、p - アミノフェニル硼酸など、及びこれらの組み合わせが挙げられる。有用なアミノホスホン酸としては、1 - アミノメチルホスホン酸、2 - アミノエチルホスホン酸、3 - アミノプロピルホスホン酸など、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

10

20

【 0 0 7 0 】

1つよりも多い酸性基を含有する有用な化合物としては、アスパラギン酸、グルタミン酸、 - アミノアジピン酸、イミノ二酢酸、N , N - ビス(カルボキシメチル)リジン、システイン酸、N - ホスホメチルグリシンなど、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【 0 0 7 1 】

他の有用な酸性基含有化合物の代表例としては、ヒドロキシ基及び酸性基を含む化合物が挙げられる。具体例としては、グリコール酸、乳酸、6 - ヒドロキシヘキサン酸、クエン酸、2 - ヒドロキシエチルスルホン酸、2 - ヒドロキシエチルホスホン酸など、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

30

【 0 0 7 2 】

上記の酸性基含有化合物の多くは、市販されている。更に他の有用な酸性基含有化合物は、通常の合成手順によって調製することができる。例えば、様々なジアミン又はアミノアルコールを、1当量の環状無水物と反応させ、カルボキシル基及びアミノ基又はヒドロキシ基を含む、中間体の酸性基含有化合物を生成させることができる。

【 0 0 7 3 】

有用なモノマーは、酸性基含有化合物と、エチレン性不飽和ハロゲン化アシル(例えば、(メタ)アクリロイルクロリド)との反応によっても調製することができる。更に、有用なモノマーは、ヒドロキシ含有若しくはアミン含有(メタ)アクリレートモノマー又はヒドロキシ含有若しくはアミン含有(メタ)アクリルアミドモノマーと、環状無水物との反応によって、カルボキシル基含有モノマーを生成させることによって、調製することができる。

40

【 0 0 7 4 】

特定の実施形態において、有用なモノマーは、アルケニルアズラクトンと、アミノカルボン酸と、アルケニルアズラクトン及びアミノスルホン酸の反応によって調製されたモノマーと、エチレン性不飽和イソシアネート及びアミノカルボン酸の反応によって調製されたモノマーと、エチレン性不飽和イソシアネート及びアミノスルホン酸との反応によって調製されたモノマー、又はこれらの組み合わせと、の反応によって調製することができる。

【 0 0 7 5 】

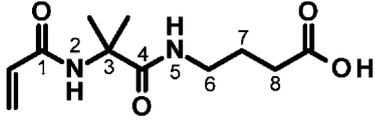
特定の実施形態において、有用なモノマーは以下のものである(酸として示しているが、

50

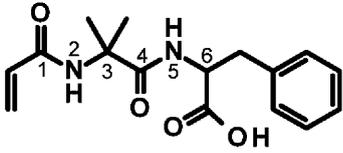
このような酸の塩として用いることもできる)。

【化2】

VDM-4-アミノ酪酸(VDM-GABA):

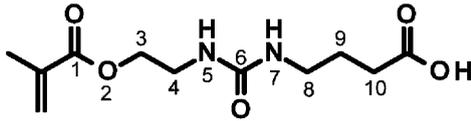


VDM-フェニルアラニン:

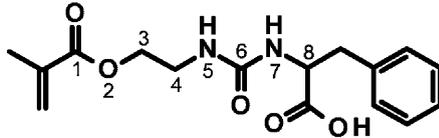


10

IEM-4-アミノ酪酸(IEM-GABA):

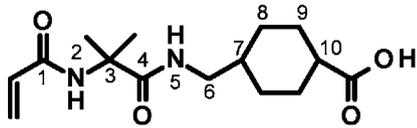


IEM-フェニルアラニン:

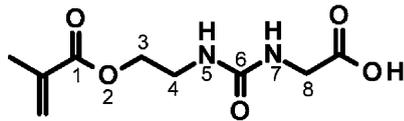


20

VDM-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸:

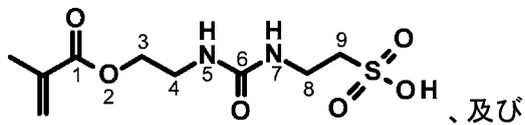


IEM-グリシン:

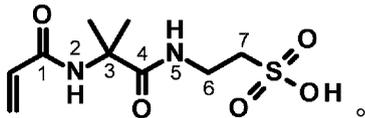


30

IEM-タウリン:



VDM-タウリン:



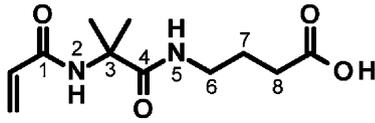
40

【0076】

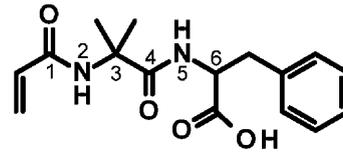
特定の実施形態において、本コポリマーは、以下の2つのモノマーから調製される。

## 【化3】

モノマー1:VDM-4-アミノ酪酸  
(VDM-GABA)



モノマー2:VDM-  
フェニルアラニン



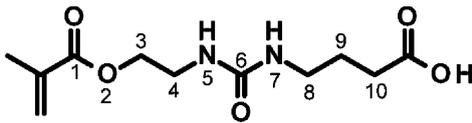
## 【0077】

特定の実施形態において、本コポリマーは、以下の2つのモノマーから調製される。

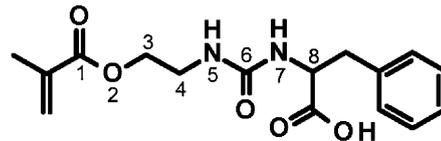
10

## 【化4】

モノマー1:IEM-4-アミノ酪酸  
(IEM-GABA)



モノマー2:IEM-  
フェニルアラニン



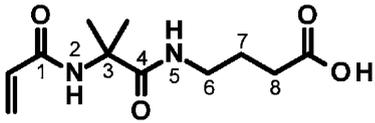
## 【0078】

特定の実施形態において、本コポリマーは、以下の2つのモノマーから調製される。

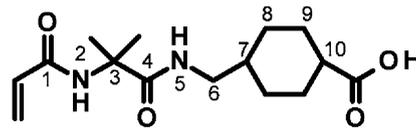
20

## 【化5】

モノマー1:VDM-4-アミノ酪酸  
(VDM-GABA)



モノマー2:VDM-4-アミノメチルー  
シクロヘキサンカルボン酸



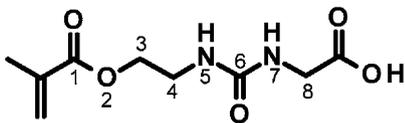
## 【0079】

特定の実施形態において、本コポリマーは、以下の2つのモノマーから調製される。

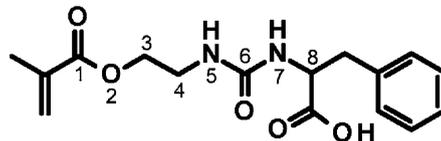
30

## 【化6】

モノマー1:IEM-グリシン



モノマー2:IEM-フェニルアラニン



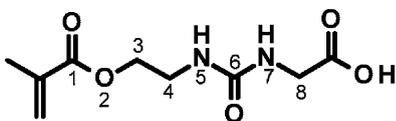
## 【0080】

特定の実施形態において、本コポリマーは、以下の2つのモノマーから調製される。

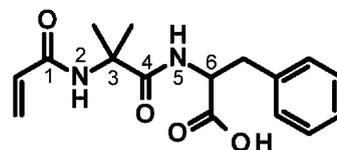
40

## 【化7】

モノマー1:IEM-グリシン



モノマー2:VDM-フェニルアラニン



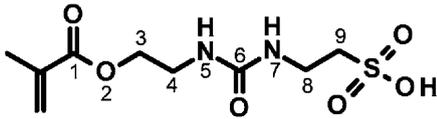
## 【0081】

特定の実施形態において、本コポリマーは、以下の2つのモノマーから調製される。

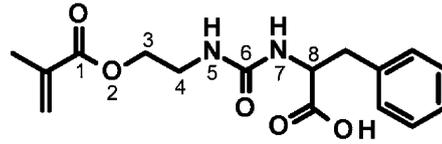
50

## 【化 8】

モノマー1: IEM-タウリン



モノマー2: IEM-フェニルアラニン

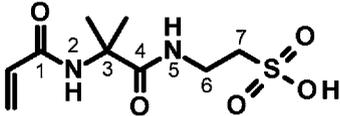


## 【0082】

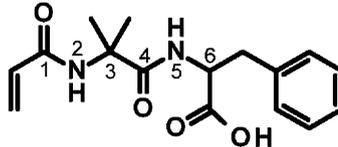
特定の実施形態において、本コポリマーは、以下の2つのモノマーから調製される。

## 【化 9】

モノマー1: VDM-タウリン



モノマー2: VDM-フェニルアラニン



## 【0083】

上記モノマーのうちの少なくとも2つの異なるモノマーを、共重合することができる。このようなモノマーは、例えば、第1のモノマー及び第2のモノマーと呼ばれる。

## 【0084】

しかしながら、当業者であれば、特定の用途に所望される結合能の種類及び程度が得られることを条件とし、結合能を調整し、かつ/又は特別な特性を得るために、これらのモノマーを他のモノマー（以下、「改質コモノマー」と呼ぶ；例えば、より短いスペーサー基を有する改質コモノマー、又は他の種類のリガンドを含む改質コモノマー、又はリガンドを含まない改質コモノマー）と共重合させることが可能であることを認識するであろう。

## 【0085】

例えば、多孔質基材にある程度の親水性を付与するために、モノマー（複数可）を、少なくとも1つのアルケニル基（好ましくは、（メタ）アクリロイル基）及び親水性基（例えば、ポリ（オキシアルキレン）基、水酸基、アミノ基、又はアミド基など）を含む1つ以上の親水性改質コモノマー（複数可）と、任意に、共重合させることができる。好適な親水性改質コモノマーとしては、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート、ヒドロキシプロピル（メタ）アクリレート、ポリエチレングリコールモノ（メタ）アクリレート、2-ヒドロキシエチルアクリルアミド、N-ビニルピロリドンなど、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

## 【0086】

任意に、モノマー（複数可）を、少なくとも2つのフリーラジカル重合性基を含有する1つ以上の改質（メタ）アクリロイルコモノマー（複数可）と共重合させることができる。このような多官能性（メタ）アクリロイルコモノマー（複数可）（多官能性（メタ）アクリレート（複数可）及び多官能性（メタ）アクリルアミド（複数可）を含む）は、概して比較的少量（例えば、モノマー（複数可）及びコモノマー（複数可）の総重量に基づいて約0.1～5重量パーセント）でのみ重合性モノマー（複数可）のブレンドに組み込まれ、得られたコポリマーにある程度の分枝及び/又は比較的軽度の架橋を付与することができる。より多くの量を特定の用途に用いることができるが、より多くの量を用いることにより、標的生体材料（例えば、凝集タンパク質）に対する結合能が低下してしまうことを理解されたい。

## 【0087】

有用な改質多官能性（メタ）アクリロイルコモノマーとしては、ジ（メタ）アクリレート、トリ（メタ）アクリレート、テトラ（メタ）アクリレート、多官能性（メタ）アクリルアミドなど、及びこれらの組み合わせが挙げられる。このような多官能性（メタ）アクリロイルコモノマーとしては、エチレングリコールジ（メタ）アクリレート、1,6-ヘキ

10

20

30

40

50

サンジオールジ(メタ)アクリレート、ポリ(エチレングリコール)ジ(メタ)アクリレート、ポリブタジエンジ(メタ)アクリレート、ポリウレタンジ(メタ)アクリレート、プロポキシ化グリセリントリ(メタ)アクリレート、メチレンビスアクリルアミド、エチレンビスアクリルアミド、ヘキサメチレンビスアクリルアミド、ジアクリロイルピペラジンなど、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0088】

物品の調製

モノマー(複数可)の重合は、既知の技法を用いて実施することができる。例えば、重合は、熱開始剤又は光開始剤のいずれか(好ましくは、光開始剤)を用いて開始することができる。多種多様な従来のフリーラジカル開始剤を用い、開始ラジカルを生成させることができる。好適な熱開始剤の例としては、過酸化ベンゾイル、過酸化ジベンゾイル、過酸化ジラウリル、過酸化シクロヘキサン、過酸化メチルエチルケトン、ヒドロペルオキシド(例えば、tert-ブチルヒドロペルオキシド及びクメンヒドロペルオキシド)などの過酸化物、ジシクロヘキシルペルオキシジカーボネート、t-ブチルペルベンゾエートなど、及びこれらの組み合わせが挙げられる。市販の熱開始剤の例としては、DuPont Specialty Chemical(Wilmington, DE)より、VAZO 67(2, 2'-アゾ-ビス(2-メチルブチロニトリル))、VAZO 64(2, 2'-アゾ-ビス(イソブチロニトリル))、及びVAZO 52(2, 2'-アゾ-ビス(2, 2-ジメチルバレロニトリル))などのVAZOの商標名で入手可能な開始剤、並びに商標名LUCIDOL 70(ベンゾイルペルオキシド)でElf Atochem North America(Philadelphia, PA)より入手可能なものが挙げられる。

10

20

【0089】

有用な光開始剤としては、ベンゾインメチルエーテル及びベンゾインイソプロピルエーテルなどのベンゾインエーテル; IRGACURE 651光開始剤(Ciba Specialty Chemicals)として入手可能な2, 2-ジメトキシアセトフェノン、ESACURE KB-1光開始剤(Sartomer Co.(West Chester, PA))として入手可能な2, 2-ジメトキシ-2-フェニル-1-フェニルエタノン、IRGACURE 2959(Ciba Specialty Chemicals)として入手可能な1-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-プロパン-1-オン、及びジメトキシヒドロキシアセトフェノンなどの置換アセトフェノン; 2-メチル-2-ヒドロキシプロピオフェノンなどの置換-ケトール; 2-ナフタレン-スルホニルクロリドなどの芳香族スルホニルクロリド; 1-フェニル-1, 2-プロパンジオン-2-(O-エトキシ-カルボニル)オキシムなどの光活性オキシムなど; 並びにこれらの組み合わせが挙げられる。これらの中で特に好ましいのは、置換アセトフェノン(特に、その水溶性により、1-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]-2-ヒドロキシ-2-メチル-1-プロパン-1-オン、IRGACURE 2959)である。有用な重合性光開始剤は、本質的に米国特許第5, 506, 279号(Babura)の実施例1に記載のように調製することができる、2-ビニル-4, 4-ジメチルアズラクトンとIRGACURE 2959との1:1付加物である。

30

40

【0090】

他の有用な光開始剤としては、ベンゾフェノン、4-(3-スルホプロピルオキシ)ベンゾフェノンナトリウム塩、ミヒラーケトン、ベンジル、アントラキノン、5, 12-ナフタセンキノン、アセアントラセンキノン、ベンズ(A)アントラセン-7, 12-ジオン、1, 4-クリセンキノン、6, 13-ペンタセンキノン、5, 7, 12, 14-ペンタセンテトロン、9-フルオレノン、アントロン、キサントン、チオキサントン、2-(3-スルホプロピルオキシ)チオキサントン-9-オン、アクリドン、ジベンゾスベロン、アセトフェノン、クロモンなど、及びこれらの組み合わせなどの水素引き抜き型(II型)光開始剤が挙げられる。

【0091】

50

開始剤は、モノマー（複数可）のフリーラジカル重合を開始させるのに有効な量で用いることができる。このような量は、例えば、開始剤の種類及び利用される重合条件に応じて異なる。開始剤は、概して、100部の総モノマーに基づいて、約0.01重量部～約5重量部の範囲の量で用いることができる。

【0092】

重合溶媒は、モノマー（複数可）（及び、用いられる場合はコモノマー（複数可））を実質的に溶解（又は、エマルジョン若しくは懸濁液の重合の場合には、分散若しくは懸濁）することができる、本質的に任意の溶媒とすることができる。多くの実施形態において、溶媒は、水又は水/水混和性有機溶媒混合物とすることができる。有機溶媒に対する水の比は、モノマーの溶解度に応じて大きく異なり得る。いくつかのモノマーを用いる場合、水の有機溶媒に対する比は、典型的には1：1超（体積/体積）（好ましくは、5：1超、より好ましくは7：1超）であり得る。他のモノマーを用いる場合、より高い比率の有機溶媒（最大100パーセント）が好ましい場合がある（特に、いくつかのアルコールを用いる場合）。

10

【0093】

任意のこのような水混和性有機溶媒は、好ましくは、重合を阻害し得る基を有さない。いくつかの実施形態において、水混和性溶媒は、1～4個の炭素原子を有する低級アルコール、2～6個の炭素原子を有する低級グリコール、及び3～6個の炭素原子と1～2個のエーテル結合とを有する低級グリコールエーテルなどの、プロトン基含有有機液体とすることができる。いくつかの実施形態において、ポリ（エチレングリコール）などの高級グリコールを用いることができる。具体例としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブチルアルコール、エチレングリコール、メトキシエタノール、エトキシエタノール、プロポキシエタノール、ブトキシエタノール、メチルカルピトール、エチルカルピトールなど、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

20

【0094】

他の実施形態において、非プロトン性水混和性有機溶媒を用いることができる。このような溶媒としては、脂肪族エステル（例えば、メトキシエチルアセテート、エトキシエチルアセテート、プロポキシエチルアセテート、ブトキシエチルアセテート、及びトリエチルホスフェート）、ケトン（例えば、アセトン、メチルエチルケトン、及びメチルプロピルケトン）、及びスルホキシド（例えば、ジメチルスルホキシド）が挙げられる。

30

【0095】

重合溶媒中のモノマー濃度は、これらに限定されるものではないが、単数のモノマー又は複数のモノマーの性質、所望の重合度、モノマー（複数可）の反応性、及び用いられる溶媒などの、いくつかの要因に応じて異なる場合がある。典型的には、モノマー濃度は、モノマー及び溶媒の総重量に基づいて、0.1重量パーセント（重量%）～約60重量%（好ましくは1重量%～40重量%、より好ましくは5重量%～30重量%）の範囲であり得る。

【0096】

水性モノマー混合物は、任意に、比較的より高レベルの多官能性（架橋）モノマー又は改質コモノマー（例えば、モノマー（複数可）及びコモノマー（複数可）の総重量に基づいて5重量%～90重量%）と配合され、任意に、添加されたポロゲン（複数可）の存在下で、非極性、非混和性の有機溶媒中の懸濁液又は分散体として重合され、本モノマー（複数可）を含む架橋された多孔質粒子を生成することができる。このような方法は周知であり、例えば、米国特許第7,098,253号（Rasmussenら）、同第7,674,835号（Rasmussenら）、同第7,647,836号（Rasmussenら）、及び同第7,683,100号（Rasmussenら）に記載されている。

40

【0097】

多孔質基材は、粒子、繊維、フィルム、ウェブ、膜、スポンジ、又はシートなどの本質的に任意の形態とすることができる。好適な多孔質基材は、有機、無機、又はこれらの組み合わせ（好ましくは有機、より好ましくはポリマー）とすることができる。好適な多孔質

50

基材としては、多孔質粒子、多孔質膜、多孔質不織布ウェブ、多孔質織布ウェブ、多孔質スポンジ、多孔質繊維など、及びこれらの組み合わせが挙げられる。好ましくは多孔質基材としては、多孔質膜（より好ましくは多孔質ポリマー膜、更により好ましくは多孔質ポリアミド膜）及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0098】

例えば、多孔質基材は、任意の好適な熱可塑性ポリマー材料から形成することができる。好適なポリマー材料としては、ポリオレフィン、ポリ（イソプレン）、ポリ（ブタジエン）、フッ素化ポリマー、塩素化ポリマー、ポリアミド、ポリイミド、ポリエーテル、ポリ（エーテルスルホン）、ポリ（スルホン）、ポリ（ビニルアセテート）、ポリ（乳酸）などのポリエステル、ポリ（エチレン）-コ-ポリ（ビニルアルコール）などのビニルアセテートのコポリマー、ポリ（ホスファゼン）、ポリ（ビニルエステル）、ポリ（ビニルエーテル）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（カーボネート）など、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

10

【0099】

いくつかの実施形態において、熱可塑性ポリマーは、プラズマ放電又はプライマーの使用などによって表面処理され、多孔質基材の表面に好適な官能性をもたらすことができる。表面処理により、モノマー溶液によって湿潤性を改善することができる水酸基などの官能基をもたらすことができる。このような有用なプラズマ処理の1つは、米国特許第7,125,603号(Davidら)に記載されている。

【0100】

好適なポリオレフィンとしては、ポリ（エチレン）、ポリ（プロピレン）、ポリ（1-ブテン）、エチレンとプロピレンとのコポリマー、オレフィンコポリマー（エチレン又はプロピレンと1-ブテン、1-ヘキセン、1-オクテン、及び1-デセンとのコポリマーなど）、ポリ（エチレン-コ-1-ブテン）、ポリ（エチレン-コ-1-ブテン-コ-1-ヘキセン）など、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

20

【0101】

好適なフッ素化ポリマーとしては、ポリ（フッ化ビニル）、ポリ（フッ化ビニリデン）、フッ化ビニリデンのコポリマー（ポリ（フッ化ビニリデン-コ-ヘキサフルオロプロピレン）など）、クロロトリフルオロエチレンのコポリマー（ポリ（エチレン-コ-クロロトリフルオロエチレン）など）など、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

30

【0102】

好適なポリアミドとしては、ポリ（イミノアジポリルイミノヘキサメチレン）、ポリ（イミノアジポリルイミノデカメチレン）、ポリカプロラクタムなど、及びこれらの組み合わせが挙げられる。好適なポリイミドとしては、ポリ（ピロメリットイミド）など、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0103】

好適なポリ（エーテルスルホン）としては、ポリ（ジフェニルエーテルスルホン）、ポリ（ジフェニルスルホン-コ-ジフェニレンオキシドスルホン）など、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0104】

好適なビニルアセテートのコポリマーとしては、ポリ（エチレン-コ-ビニルアセテート）、アセテート基のうちの少なくともいくつかは加水分解され、様々なポリ（ビニルアルコール）を生成しているコポリマーなど、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

40

【0105】

好ましい多孔質基材は、熱誘起相分離（TIPS）膜などの微多孔質膜である。TIPS膜は、熱可塑性材料とその熱可塑性材料の融点を越える第2の材料との溶液を形成することによって調製されることが多い。冷却すると、熱可塑性材料が晶出し、第2の材料から相分離する。晶出した材料は、延伸されることが多い。第2の材料は、延伸の前又は後のいずれかに、任意に除去される。微多孔質膜は、米国特許第4,539,256号(Shipman)、同第4,726,989号(Mrozinski)、同第4,867,8

50

81号(Kinzer)、同第5,120,594号(Mrozinski)、同第5,260,360号(Mrozinski)、及び同第5,962,544号(Waller, Jr.)に更に開示されている。いくつかの例示的なTIPS膜は、ポリ(フッ化ビニリデン)(PVDF)、ポリ(エチレン)又はポリ(プロピレン)などのポリオレフィン、エチレン-ビニルアルコールコポリマーなどのビニル含有ポリマー又はコポリマー、及びブタジエン含有ポリマー又はコポリマー、及びアクリレート含有ポリマー又はコポリマーを含む。いくつかの用途には、PVDFを含むTIPS膜が特に望ましい場合がある。PVDFを含むTIPS膜は、米国特許第7,338,692号(Smithら)に更に記載されている。

#### 【0106】

多くの実施形態において、サイズ排除分離を最小限に抑え、拡散の制約を最小限に抑え、かつ、表面積と、標的生体材料(例えば、凝集タンパク質)の結合に基づく分離と、を最大化するため、多孔質基材は、典型的には0.2マイクロメートル超の平均孔径を有し得る。概して、孔径は、0.1~10マイクロメートル(タンパク質(特に凝集タンパク質)の結合に用いる場合、好ましくは0.5~3マイクロメートル、より好ましくは0.8~2マイクロメートル)の範囲であり得る。他の標的生体材料を結合する効率により、異なる最適範囲がもたらされ得る。

#### 【0107】

例示的な実施形態において、多孔質基材は、米国特許第6,056,529号(Meyeringら)、同第6,267,916号(Meyeringら)、同第6,413,070号(Meyeringら)、同第6,776,940号(Meyeringら)、同第3,876,738号(Marinaccioら)、同第3,928,517号(Knightら)、同第4,707,265号(Barnes, Jr.ら)、及び同第5,458,782号(Houら)に記載のものなどの、ナイロン微多孔質フィルム又はシート(例えば、微多孔質膜)を含み得る。

#### 【0108】

他の実施形態において、多孔質基材は不織布ウェブであり得、不織布ウェブの周知の製造プロセスのいずれかによって製造される不織布ウェブを含み得る。本明細書で用いる場合、用語「不織布ウェブ」は、不規則にかつ/又は一方向に、マット状に組み込まれた個々の繊維又はフィラメントの構造を有する布地を指す。

#### 【0109】

例えば、繊維不織布ウェブは、ウェットレイド法、カーディング法、エアレイド法、スパンレース法、スパンボンド法、若しくはメルトブロー法、又はこれらの組み合わせによって製造することができる。スパンボンド繊維は、典型的には、熔融した熱可塑性ポリマーを、微細で通常は円形の複数の紡糸口金のキャピラリーからフィラメントとして押し出し、押し出された繊維の直径を急激に縮小させることによって形成される小径繊維である。メルトブローン繊維は、典型的には、熔融した熱可塑性材料を、微細で通常は円形の複数のダイキャピラリーを通し、熔融糸又はフィラメントとして、高速の、通常は加熱されたガス(例えば空気)流中に押し出し、熔融した熱可塑性材料のフィラメントを細くし、その直径を縮小させることによって形成される。その後、メルトブローン繊維を高速ガス流によって移動させ、収集面上に堆積させ、不規則に分散されたメルトブローン繊維のウェブを形成する。不織布ウェブのいずれかは、1種類の繊維から、又は、熱可塑性ポリマーの種類及び/又は厚さが異なる2種類以上の繊維から製造することができる。

#### 【0110】

有用な不織布ウェブの製造方法の更なる詳細は、Wenteによる「Superfine Thermoplastic Fibers」, 48 Indus. Eng. Chem. 1342 (1956) 及びWenteらによる「Manufacture Of Superfine Organic Fibers」, Naval Research Laboratories Report No. 4364 (1954) に記載されている。

#### 【0111】

重合、洗浄、及び乾燥後、多孔質基材による典型的な総重量増加は、概して、0.5パーセント(%)~30%の範囲(好ましくは2%~10%の範囲)であり得る。多孔質基材の存在下におけるモノマー(複数可)の重合により、ポリマーを担持する多孔質基材を製造することができる。本コポリマーは、多孔質基材の表面にグラフト化される(共有結合される)。所望により、重合を別途実施し、次いで、得られたポリマーを多孔質基材にグラフト化(共有結合)することができるが、これは、概して好ましいものではない。

#### 【0112】

例示的な方法において、米国特許出願公開第2015/0136698号(3M Innovative Properties Co.)に記載のように、II型光開始剤の存在下でモノマー(複数可)をフリーラジカル重合し、多孔質基材の表面にグラフト化することができる。あるいは、国際公開第2014/052215号(Rasmussenら)に記載のように、モノマー(複数可)をフリーラジカル重合し、光開始剤含有モノマー単位を含むコポリマーの架橋コポリマー層を含む多孔質基材にグラフト化することができる。更に、米国特許出願公開第2012/0252091(A1)号(Rasmussenら)に記載のように、モノマー(複数可)をフリーラジカル重合し、架橋ポリマープライマー層を含む多孔質基材にグラフト化することができる。更に別の例示的な方法において、米国特許出願公開第2011/0100916(A1)号(Shannonら)に記載のように、モノマー(複数可)をフリーラジカル重合し、多孔質粒子にグラフト化することができる。

#### 【0113】

特定の実施形態において、コポリマーの酸性基又はその塩は、多孔質基材に、濾材1グラム当たり少なくとも0.02ミリモル(mmol)、又は濾材1グラム当たり少なくとも0.03mmol、又は濾材1グラム当たり少なくとも0.04mmol、又は濾材1グラム当たり少なくとも0.05mmolの密度で共有結合されている。特定の実施形態において、コポリマーの酸性基又はその塩は、多孔質基材に、濾材1グラム当たり最大0.6mmol、又は濾材1グラム当たり最大0.5mmol、又は濾材1グラム当たり最大0.4mmol、濾材1グラム当たり、最大0.35mmol、又は最大0.3mmolの密度で共有結合されている。

#### 【0114】

グラフト化されたコポリマー(モノマー(複数可)の酸性基又はその塩が存在するため、官能性コポリマーである)は、多孔質基材の元の性質を変化させることができる。得られたコポリマーを担持する多孔質基材(官能化多孔質基材)は、元の多孔質基材の利点の多く(例えば、機械的及び熱的安定性、多孔率(porosity)など)を保持することができるが、タンパク質(特に凝集タンパク質)などの生体材料に対する結合能の向上を呈することもできる。本官能性コポリマーを担持する多孔質基材は、生体試料から、標的生体材料又は生物学的種(塩基性炭水化物、酵素、タンパク質(特に凝集タンパク質)などの比較的中性又は帯電した生体材料など)などを、選択的に結合及び/又は除去するための濾材として特に有用であり得る。本コポリマーを担持する多孔質基材を含む物品は、ハウジング、ホルダ、アダプタなど、及びこれらの組み合わせなどの従来の構成要素を更に含む得る。

#### 【0115】

所望により、標的生体材料(例えば、凝集タンパク質)の結合及び捕捉の効率は、複数の積層化又は層状化した官能化多孔質基材(例えば、官能化多孔質膜)をフィルタ要素として用いることによって改善することができる。したがって、フィルタ要素は、官能化多孔質基材の1つ以上の層を含み得る。フィルタ要素の個々の層は、同一であり得る、又は、異なり得る。層は、多孔率、グラフト化の程度などが異なる場合がある。フィルタ要素は、上流のプレフィルタ層及び/又は下流の支持層を更に含む場合がある。個々の層は、所望に応じ、平面状又はプリーツ状とすることができる。

#### 【0116】

好適なプレフィルタ及び支持層材料の例としては、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリ

10

20

30

40

50

アミド、樹脂結合繊維又はバインダーを含まない繊維（例えば、ガラス繊維）、他の合成品（織布及び不織布フリース構造体）；ポリオレフィン、金属、及びセラミックスなどの焼結材料；紡績糸；特別な濾紙（例えば、繊維と、セルロースと、ポリオレフィンと、バインダーとの混合物）；ポリマー膜など、及びこれらの組み合わせの、任意の好適な多孔質膜が挙げられる。

【0117】

生体材料の捕捉又は濾過用途に有用な物品としては、上記のフィルタ要素のうちの1つ以上を含むフィルタカートリッジ、上記のフィルタ要素のうちの1つ以上を含むフィルタアセンブリ、及びフィルタハウジングなどが挙げられる。他の有用な物品は、各容器が、接触面（例えば、上流面又は上面）を有するフィルタ要素を含む、試料容器のアレイ（例えば、96ウェルプレート）の形態であり得る。

10

【0118】

使用の方法

本開示の特定の態様において、接触面（例えば、上流面又は上面）を有するフィルタ要素を含む、本開示の物品を用いる、標的生体材料を捕捉又は除去するためのプロセスが提供される。このような物品は、各容器が、接触面（例えば、上流面又は上面）を有するフィルタ要素を含む、試料容器のアレイ（例えば、96ウェルプレート）の形態であり得る。本プロセスは、本開示のフィルタ要素又は試料容器のアレイを準備することと、標的生体材料を含む生物学的溶液を、標的生体材料の結合に有効な条件下で、フィルタ要素の接触面（例えば、上流面又は上面）に接触させることと、を含む。

20

【0119】

標的生体材料は、タンパク質を含み得る。タンパク質を含有する多種多様な生物学的溶液を、本開示のプロセスにおいて利用することができる。タンパク質を含有する溶液は、例えば、発酵ブロス又は細胞培養物又はマウス腹水を含んでいてもよい。タンパク質は、当該分野において既知の、任意のタンパク質、又はその断片であり得る。タンパク質は、天然の供給源由来又は組み換え供給源由来であってもよい。タンパク質は、天然配列又は非天然配列を有していてもよい。いくつかの実施形態において、タンパク質は酵素である。いくつかの実施形態において、タンパク質はホルモンである。いくつかの実施形態において、タンパク質は抗体である。特定の実施形態において、タンパク質はモノクローナル抗体又はその断片である。抗体の断片としては、F(ab)、F(ab')、F(ab'')、Fv、及び一本鎖抗体が挙げられる。ある場合には、タンパク質はヒトモノクローナル抗体であってもよい。他の場合には、タンパク質は免疫グロブリンG(IgG)抗体である。更に他の場合には、タンパク質はFc融合タンパク質などの融合タンパク質である。

30

【0120】

本開示の特定のプロセスにおいて、標的生体材料は、凝集タンパク質（特に、抗体）を含む。したがって、本開示の別の態様において、モノマータンパク質（特に、抗体）からの凝集タンパク質（特に、抗体）の分離をもたらすプロセスが提供される。本プロセスは、凝集タンパク質（特に、抗体）（標的生体材料）及びモノマータンパク質（特に、抗体）を含む初期の生物学的溶液を、最終的な生物学的溶液（すなわち、初期の生物学的溶液をフィルタ要素に接触させることによって得られた生成物）が精製されたモノマータンパク質を含むように、モノマータンパク質から凝集タンパク質を分離するのに有効な条件下で、フィルタ要素の接触面（例えば、上流面又は上面）に接触させることを伴う。

40

【0121】

生物学的溶液中のモノマータンパク質から凝集タンパク質を分離するプロセスは、モノマータンパク質を通過させながら、凝集タンパク質を濾材に結合させることによるものである。チャレンジロード(challenge load)が低い分離の初期段階では、モノマータンパク質が濾材に結合することもあるが、チャレンジロードが増大するにつれて凝集タンパク質が優先的に結合され、モノマータンパク質を置換する。したがって、本プロセスでは、低いチャレンジロードにおいてモノマータンパク質が濾材に結合している場合があるが、本プロセスでは、最終的には、最終的な生物学的溶液が精製されたモノマータンパク質を含

50

むように、モノマータンパク質から凝集タンパク質が分離されることとなる。

【0122】

本プロセスの特定の実施形態において、生物学的溶液をフィルタ要素の接触面（例えば、上流面又は上面）に接触させることは、生物学的溶液を濾材を通して通過させることによって、又は、生物学的溶液を濾材を通して流通させることによって、又は、両方によって行われる。特定の実施形態において、生物学的溶液を接触面（例えば、上流面又は上面）に接触させることは、生物学的溶液を濾材を通して流通させることを伴う。

【0123】

特定の実施形態において、本プロセスは、溶出工程を必要とせずに、モノマータンパク質を精製することを伴う。すなわち、本プロセスは、モノマータンパク質を結合させるのではなく、また、凝集タンパク質を洗い流すのではなく、凝集タンパク質を結合させ、モノマータンパク質を通過させる。これは、少なくともモノマータンパク質の希釈を回避することにより、溶出したモノマータンパク質を後で濃縮する必要がなくなり、これによって処理効率もたらされ、処理時間が短縮されるため有利である。これはまた、濾材に結合した凝集タンパク質の捕捉及び廃棄が可能となり、これは、濾材が使い捨てフィルタ物品内に封入されている場合に望ましいため、有利である。更に、緩衝液の交換及びpH調整が不要となり得る。

10

【0124】

特定の実施形態において、本方法は、最終的な溶液において、初期の生物学的溶液（すなわち、本明細書に記載のプロセスが施される前の生物学的溶液）中に存在するモノマータンパク質の少なくとも40%、又は少なくとも45%、又は少なくとも50%、又は少なくとも55%、又は少なくとも60%、又は少なくとも65%、又は少なくとも70%、又は少なくとも75%、又は少なくとも80%、又は少なくとも85%、又は少なくとも90%、又は少なくとも95%を回収することを伴う。

20

【0125】

特定の実施形態において、本プロセスは、初期の生物学的溶液から、凝集タンパク質の少なくとも5%、又は少なくとも10%、又は少なくとも15%、又は少なくとも20%、又は少なくとも25%、又は少なくとも30%、又は少なくとも35%、又は少なくとも40%、又は少なくとも45%、又は少なくとも50%、又は少なくとも55%、又は少なくとも60%、又は少なくとも65%、又は少なくとも70%、又は少なくとも75%、又は少なくとも80%、又は少なくとも85%、又は少なくとも90%、又は少なくとも95%を除去することを伴う。

30

【0126】

本プロセスは、モノマータンパク質から凝集タンパク質を分離し、所望の結果をもたらすのに有効な条件下で、生物学的溶液を、フィルタ要素の接触面（例えば、上流面又は上面）に接触させることを伴う。

【0127】

特定の実施形態において、このような条件は、9未満、又は8.5未満、又は8未満、又は7.5未満、又は7未満、又は6.5未満の生物学的溶液のpHを含む。特定の実施形態において、このような条件は、少なくとも4、又は少なくとも4.5、又は少なくとも5の生物学的溶液のpHを含む。

40

【0128】

特定の実施形態において、このような条件は、1センチメートル当たり少なくとも1ミリジーメンス(mS/cm)、又は少なくとも2mS/cm、又は少なくとも3mS/cm、又は少なくとも4mS/cm、又は少なくとも5mS/cm、又は少なくとも6mS/cm、又は少なくとも7mS/cm、又は少なくとも8mS/cm、又は少なくとも9mS/cm、又は少なくとも10mS/cmの生物学的溶液の導電率を含む。特定の実施形態において、このような条件は、110mS/cm以下、又は100mS/cm以下、又は50mS/cm以下、又は40mS/cm以下、又は30mS/cm以下の生物学的溶液の導電率を含む。

50

【 0 1 2 9 】

特定の実施形態において、生物学的溶液のこのような導電率は、無機塩、有機塩、又はこれらの組み合わせを含む緩衝液によってもたらされる。特定の実施形態において、このような緩衝塩は、塩化物（例えば、NaCl）、リン酸塩、クエン酸塩、硫酸塩、酢酸塩、又はこれらの組み合わせを含む。

【 0 1 3 0 】

特定の実施形態において、このような条件は、濾材 1 L 当たり少なくとも 1 グラム（g）、又は濾材 1 L 当たり少なくとも 10 g、又は濾材 1 L 当たり少なくとも 25 g、又は濾材 1 L 当たり少なくとも 50 g、又は濾材 1 L 当たり少なくとも 75 g、又は濾材 1 L 当たり、少なくとも 100 g、若しくは少なくとも 500 g、若しくは少なくとも 1000 g、若しくは少なくとも 2000 g のチャレンジロードを含む。このコンテキストにおいて、「チャレンジロード」は、濾材の体積に対するタンパク質（凝集タンパク質及びモノマータンパク質）の量、1 リットル当たりのグラム数を意味する。チャレンジロードの上限は、モノマータンパク質に対する凝集タンパク質の選択性、初期の生物学的溶液中の凝集タンパク質の実際の量、初期の生物学的溶液中の総タンパク質濃度などを含む、いくつかの事項によって決まる。望ましくは、チャレンジロードは、キログラムから数キログラムの範囲であり、できる限り高いチャレンジロードである。

【 0 1 3 1 】

特定の実施形態において、本プロセスのための最適条件の評価は、試料容器のアレイを用いて好都合に実施され、各容器は、本開示のフィルタ要素を含む。特に有用な容器のアレイは、例えば、各ウェルが本開示のフィルタ要素を含む、96 ウェルフィルタプレートである。個々のプレートの各ウェルは、同一のフィルタ要素を含んでもよく、すなわち、同一のコポリマー組成物でフィルタ要素を官能化してもよい。あるいは、2 つ以上の異なるフィルタ要素、すなわち、異なるコポリマー組成物で官能化されたフィルタ要素を、単一のプレートのウェル内に配置してもよい。各ウェルは単層のフィルタ要素を含んでもよい、あるいは、1 層よりも多いフィルタ要素を含んでもよい。後者の場合、多層のフィルタ要素は、同一のコポリマーで、又は、異なるコポリマーで官能化されていてもよい。次いで、様々な緩衝塩、緩衝液の pH 値、緩衝液の導電率、及び/又はタンパク質濃度を利用し、タンパク質溶液を調製することができる。次いで、これらの初期の溶液を、フィルタ要素の接触面（例えば、上流面又は上面）に接触するように、プレートのウェル中に適用することができる。所定の接触時間の後、遠心分離によって又は真空濾過によって、タンパク質溶液をフィルタ要素を通して通過させることができ、捕集プレートのウェルに捕集することができる。このように捕集された濾過液（最終的な溶液）は、HPLC 分析などにより、モノマータンパク質及び凝集タンパク質の濃度について分析ことができ、初期の溶液の濃度と比較することができる。このようにして、モノマータンパク質の減少を最小限に抑え、凝集タンパク質を除去するための最適条件（緩衝液、pH、導電率などに関して）を、単一の、ハイスループット実験のコンテキスト内で評価することができる。このような技法は、当業者に周知である。

【 0 1 3 2 】

実施形態

実施形態 1 は、

a) 多孔質基材と、

b) 多孔質基材に共有結合された、炭化水素主鎖及び炭化水素主鎖に結合された複数のペンダント基を含むコポリマーと、を含み、

1) 第 1 の複数のペンダント基のそれぞれが、

(a) 少なくとも 1 つの酸性基又はその塩と、

(b) 少なくとも 1 つの酸性基又はその塩を、連結された原子少なくとも 6 個の鎖によって、炭化水素主鎖に直接連結させているスパーサー基と、

を含み、

2) 第 2 の複数のペンダント基のそれぞれが、

10

20

30

40

50

( a ) 少なくとも 1 つの酸性基又はその塩と、  
 ( b ) 少なくとも 1 つの酸性基又はその塩を、連結された原子少なくとも 6 個の鎖によって、炭化水素主鎖に直接連結させているスペーサー基と、  
 を含み、  
 第 1 の複数のペンダント基が、第 2 の複数のペンダント基とは異なり、  
 第 2 の複数のペンダント基に対する第 1 の複数のペンダント基のモル比が、 $95 : 5 \sim 5 : 95$  の範囲である、物品である。

## 【 0 1 3 3 】

実施形態 2 は、

a ) 多孔質基材と、  
 b ) 多孔質基材に共有結合されたコポリマーと、  
 を含み、コポリマーが、  
 1 )  
 ( a ) 少なくとも 1 つのエチレン性不飽和基 (いくつかの実施形態では、末端のエチレン性不飽和基) と、  
 ( b ) 少なくとも 1 つの酸性基又はその塩と、  
 ( c ) 少なくとも 1 つのエチレン性不飽和基と、少なくとも酸性基又はその塩とを、連結された原子少なくとも 6 個の鎖によって、直接連結させているスペーサー基と、  
 を含む (いくつかの実施形態では、これらからなる) 第 1 のモノマーと、  
 2 )

( a ) 少なくとも 1 つのエチレン性不飽和基 (いくつかの実施形態では、末端のエチレン性不飽和基) と、  
 ( b ) 少なくとも 1 つの酸性基又はその塩と、  
 ( c ) 少なくとも 1 つのエチレン性不飽和基と、少なくとも 1 つの酸性基又はその塩とを、連結された原子少なくとも 6 個の鎖によって、直接連結させているスペーサー基と、  
 を含む (いくつかの実施形態では、これらからなる) 第 2 のモノマーと、  
 を含むモノマー組成物の反応生成物を含み、  
 第 2 のモノマーが、第 1 のモノマーとは異なり、  
 第 2 のモノマーに対する第 1 のモノマーのモル比が、 $95 : 5 \sim 5 : 95$  の範囲である、  
 物品である。

## 【 0 1 3 4 】

実施形態 3 は、多孔質基材に共有結合されたコポリマーの少なくとも 1 つの酸性基又はその塩が、濾材 1 グラム当たり少なくとも  $0.01 \text{ mmol e}$ 、又は濾材 1 グラム当たり少なくとも  $0.02 \text{ mmol e}$ 、又は濾材 1 グラム当たり少なくとも  $0.03 \text{ mmol e}$ 、又は濾材 1 グラム当たり少なくとも  $0.04 \text{ mmol e}$ 、又は濾材 1 グラム当たり少なくとも  $0.05 \text{ mmol e}$  の密度で存在する、実施形態 1 又は 2 に記載の物品である。

## 【 0 1 3 5 】

実施形態 4 は、多孔質基材に共有結合されたコポリマーの少なくとも 1 つの酸性基又はその塩が、濾材 1 グラム当たり最大  $0.6 \text{ mmol e}$ 、又は濾材 1 グラム当たり最大  $0.5 \text{ mmol e}$ 、又は濾材 1 グラム当たり最大  $0.4 \text{ mmol e}$ 、濾材 1 グラム当たり、最大  $0.35 \text{ mmol e}$ 、又は最大  $0.3 \text{ mmol e}$  の密度で存在する、実施形態 1 ~ 3 のいずれか 1 つに記載の物品である。

## 【 0 1 3 6 】

実施形態 5 は、多孔質基材が多孔質膜である、実施形態 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の物品である。

## 【 0 1 3 7 】

実施形態 6 は、多孔質基材がポリマーである、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 つに記載の物品である。

## 【 0 1 3 8 】

実施形態 7 は、実施形態 2 に応じ、第 1 のモノマーの少なくとも 1 つのエチレン性不飽和

10

20

30

40

50

基が、エテニル基、1-アルキルエテニル基、及びこれらの組み合わせから選択される、実施形態2～6のいずれか1つに記載の物品である。

【0139】

実施形態8は、第1のモノマーが(メタ)アクリロイルモノマーである、実施形態7に記載の物品である。

【0140】

実施形態9は、実施形態2に応じ、第2のモノマーの少なくとも1つのエチレン性不飽和基が、エテニル基、1-アルキルエテニル基、及びこれらの組み合わせから選択される、実施形態2～8のいずれか1つに記載の物品である。

【0141】

実施形態10は、第2のモノマーが(メタ)アクリロイルモノマーである、実施形態9に記載の物品である。

【0142】

実施形態11は、コポリマーの第1及び/若しくは第2の複数のペンダント基中の、又は、第1及び/若しくは第2のモノマー中の少なくとも1つの酸性基又はその塩が、カルボキシ基、ホスホノ基、ホスファト基、スルホノ基、スルファト基、ボロナト基、及びこれらの組み合わせから選択される、実施形態1～10のいずれか1つに記載の物品である。

【0143】

実施形態12は、少なくとも1つの酸性基又はその塩が、カルボキシ基、ホスホノ基、スルホノ基、及びこれらの組み合わせから選択される、実施形態11に記載の物品である。

【0144】

実施形態13は、少なくとも1つの酸性基又はその塩が、カルボキシ基である、実施形態12に記載の物品である。

【0145】

実施形態14は、コポリマーの第1及び/若しくは第2の複数のペンダント基中の、又は、第1及び/若しくは第2のモノマー中のスペーサー基が、連結されたヘテロ原子を含有する炭化水素基である、実施形態1～13のいずれか1つに記載の物品である。

【0146】

実施形態15は、コポリマーの第1及び/若しくは第2の複数のペンダント基中の、又は、第1及び/若しくは第2のモノマー中のスペーサー基が、少なくとも1つの水素結合部分を含む、実施形態1～14のいずれか1つに記載の物品である。

【0147】

実施形態16は、水素結合部分が、カルボニルイミノ部分、チオカルボニルイミノ部分、イミノカルボニルイミノ基、イミノチオカルボニルイミノ部分、オキシカルボニルイミノ部分、オキシチオカルボニルイミノ部分、及びこれらの組み合わせから選択される、実施形態15に記載の物品である。

【0148】

実施形態17は、水素結合部分が、カルボニルイミノ部分、イミノカルボニルイミノ基、オキシカルボニルイミノ部分、及びこれらの組み合わせから選択される、実施形態16に記載の物品である。

【0149】

実施形態18は、コポリマーの第1及び/若しくは第2の複数のペンダント基中の、又は、第1及び/若しくは第2のモノマー中のスペーサー基の鎖が、連結された原子少なくとも7個を有する、実施形態1～17のいずれか1つに記載の物品である。

【0150】

実施形態19は、コポリマーの第1及び/若しくは第2の複数のペンダント基中の、又は、第1及び/若しくは第2のモノマー中のスペーサー基の鎖が、連結された原子少なくとも8個を有する、実施形態18に記載の物品である。

【0151】

実施形態20は、コポリマーの第1及び/若しくは第2の複数のペンダント基中の、又は

10

20

30

40

50

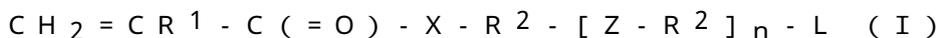
、第1及び/若しくは第2のモノマー中のスペーサー基の鎖が、連結された原子50個以下を有する、実施形態1～19のいずれか1つに記載の物品である。

【0152】

実施形態21は、スペーサー基の鎖が、連結された原子9～16個を有する、実施形態19又は20に記載の物品である。

【0153】

実施形態22は、実施形態2に応じ、第1のモノマーが、以下の一般式：



[式中、

R<sup>1</sup>は、水素、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、及びこれらの組み合わせから選択され、

10

各R<sup>2</sup>は、ヒドロカルビレン基、ヘテロヒドロカルビレン基、及びこれらの組み合わせから独立して選択され、

Xは、-O-又は-NR<sup>3</sup>-（式中、R<sup>3</sup>は、水素、ヒドロカルビル基、ヘテロヒドロカルビル基、及びこれらの組み合わせから選択される）であり、

Zは、少なくとも1つの水素結合供与体、少なくとも1つの水素結合受容体、又はこれらの組み合わせを含むヘテロヒドロカルビレン基であり、

nは、0又は1の整数であり、

Lは、少なくとも1つの酸性基又はその塩を含む官能基である]によって表される種類のうちの1つである、実施形態2～21のいずれか1つに記載の物品である。

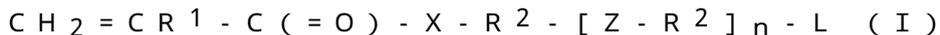
20

【0154】

実施形態23は、R<sup>1</sup>が、水素、メチル、及びこれらの組み合わせから選択される、実施形態22に記載の物品である。

【0155】

実施形態24は、実施形態2に応じ、第2のモノマーが、以下の一般式：



[式中、

R<sup>1</sup>は、水素、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、及びこれらの組み合わせから選択され、

30

各R<sup>2</sup>は、ヒドロカルビレン基、ヘテロヒドロカルビレン基、及びこれらの組み合わせから独立して選択され、

Xは、-O-又は-NR<sup>3</sup>-（式中、R<sup>3</sup>は、水素、ヒドロカルビル基、ヘテロヒドロカルビル基、及びこれらの組み合わせから選択される）であり、

Zは、少なくとも1つの水素結合供与体、少なくとも1つの水素結合受容体、又はこれらの組み合わせを含むヘテロヒドロカルビレン基であり、

nは、0又は1の整数であり、

Lは、少なくとも1つの酸性基又はその塩を含む官能基である]によって表される種類のうちの1つである、実施形態2～23のいずれか1つに記載の物品である。

【0156】

実施形態25は、R<sup>1</sup>が、水素、メチル、及びこれらの組み合わせから選択される、実施形態24に記載の物品である。

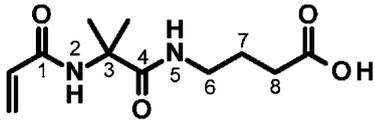
40

【0157】

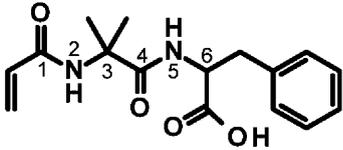
実施形態26は、少なくとも1つのモノマーが、

【化 1 0】

VDM-4-アミノ酪酸(VDM-GABA):

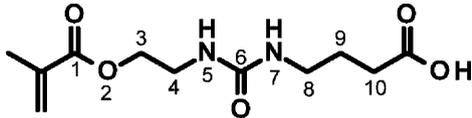


VDM-フェニルアラニン:

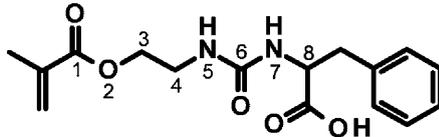


10

IEM-4-アミノ酪酸(IEM-GABA):

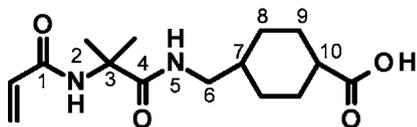


IEM-フェニルアラニン:

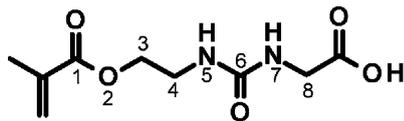


20

VDM-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸:

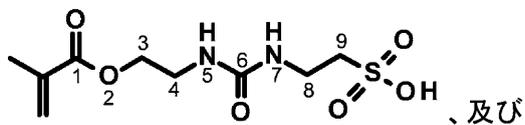


IEM-グリシン:

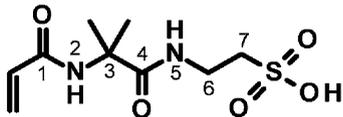


30

IEM-タウリン:



VDM-タウリン:



40

から選択される、実施形態 22 ~ 25 のいずれか 1 つに記載の物品である。

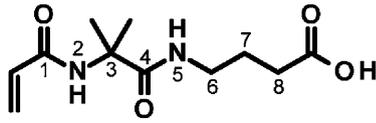
【 0 1 5 8】

実施形態 27 は、コポリマーが、以下のモノマー、

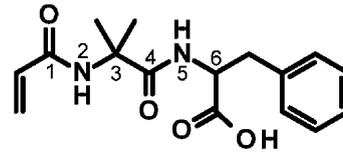
50

## 【化 1 1】

モノマー1:VDM-4-アミノ酪酸  
(VDM-GABA)



モノマー2:VDM-  
フェニルアラニン



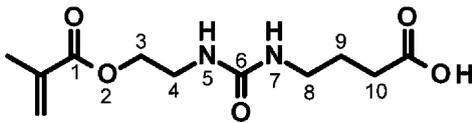
から調製される、実施形態 2 6 に記載の物品である。

## 【 0 1 5 9】

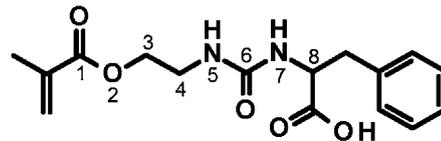
実施形態 2 8 は、コポリマーが、以下のモノマー、

## 【化 1 2】

モノマー1:IEM-4-アミノ酪酸  
(IEM-GABA)



モノマー2:IEM-  
フェニルアラニン



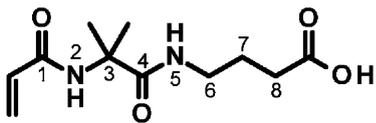
から調製される、実施形態 2 6 に記載の物品である。

## 【 0 1 6 0】

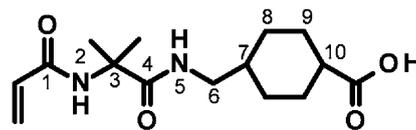
実施形態 2 9 は、コポリマーが、以下のモノマー、

## 【化 1 3】

モノマー1:VDM-4-アミノ酪酸  
(VDM-GABA)



モノマー2:VDM-4-アミノメチル-  
シクロヘキサンカルボン酸



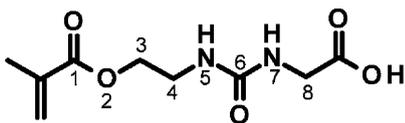
から調製される、実施形態 2 6 に記載の物品である。

## 【 0 1 6 1】

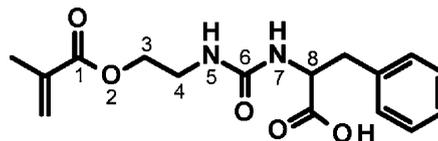
実施形態 3 0 は、コポリマーが、以下のモノマー、

## 【化 1 4】

モノマー1:IEM-グリシン



モノマー2:IEM-フェニルアラニン



から調製される、実施形態 2 6 に記載の物品である。

## 【 0 1 6 2】

実施形態 3 1 は、コポリマーが、以下のモノマー、

10

20

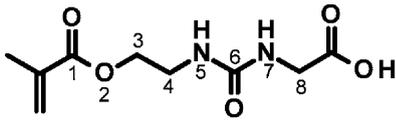
30

40

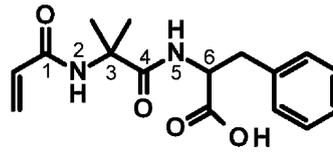
50

## 【化15】

モノマー1: IEM-グリシン



モノマー2: VDM-フェニルアラニン



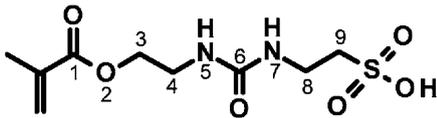
から調製される、実施形態26に記載の物品である。

## 【0163】

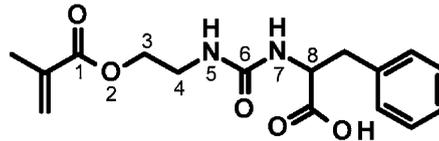
実施形態32は、コポリマーが、以下のモノマー、

## 【化16】

モノマー1: IEM-タウリン



モノマー2: IEM-フェニルアラニン



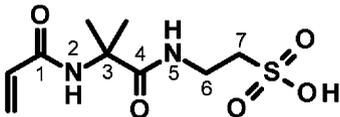
から調製される、実施形態26に記載の物品である。

## 【0164】

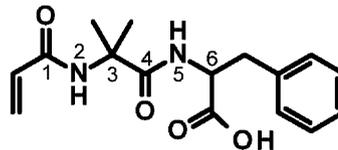
実施形態33は、コポリマーが、以下のモノマー、

## 【化17】

モノマー1: VDM-タウリン



モノマー2: VDM-フェニルアラニン



から調製される、実施形態26に記載の物品である。

## 【0165】

実施形態34は、第2の複数のペンダント基に対する第1の複数のペンダント基のモル比、又は、第2のモノマーに対する第1のモノマーのモル比が、90:10~10:90の範囲である、実施形態1~33のいずれか1つに記載の物品である。

## 【0166】

実施形態35は、実施形態2に応じ、モノマー組成物の反応生成物が、少なくとも1つのアルケニル基及び少なくとも1つの親水性基を含む親水性改質コモノマーを更に含む、実施形態2~34のいずれか1つに記載の物品である。

## 【0167】

実施形態36は、親水性改質コモノマーが、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート、ポリエチレングリコールモノ(メタ)アクリレート、2-ヒドロキシエチルアクリルアミド、N-ビニルピロリドン、及びこれらの組み合わせから選択される、実施形態35に記載の物品である。

## 【0168】

実施形態37は、実施形態2に応じ、モノマー組成物の反応生成物が、少なくとも2つのフリーラジカル重合性基を含む改質多官能性(メタ)アクリロイルコモノマーを更に含む、実施形態2~36のいずれか1つに記載の物品である。

## 【0169】

実施形態38は、多官能性(メタ)アクリロイルコモノマーが、ジ(メタ)アクリレート、トリ(メタ)アクリレート、テトラ(メタ)アクリレート、多官能性(メタ)アクリル

10

20

30

40

50

アミド、及びこれらの組み合わせから選択される、実施形態 37 に記載の物品である。

【0170】

実施形態 39 は、改質多官能性（メタ）アクリロイルモノマーが、エチレングリコールジ（メタ）アクリレート、1,6-ヘキサジオールジ（メタ）アクリレート、ポリ（エチレングリコール）ジ（メタ）アクリレート、ポリブタジエンジ（メタ）アクリレート、ポリウレタンジ（メタ）アクリレート、プロポキシ化グリセリントリ（メタ）アクリレート、メチレンビスアクリルアミド、エチレンビスアクリルアミド、ヘキサメチレンビスアクリルアミド、ジアクリロイルピペラジン、及びこれらの組み合わせから選択される、実施形態 38 に記載の物品である。

【0171】

実施形態 40 は、接触面（例えば、上流面又は上面）を有するフィルタ要素である、実施形態 1～39 のいずれか 1 つに記載の物品である。

【0172】

実施形態 41 は、各容器が実施形態 40 に記載のフィルタ要素を含む、試料容器のアレイである。

【0173】

実施形態 42 は、

実施形態 40 に記載のフィルタ要素又は実施形態 41 に記載のアレイを準備することと、標的生体材料を含む生物学的溶液を、標的生体材料の結合に有効な条件下で、フィルタ要素の接触面（例えば、上流面又は上面）に接触させることと、  
を含む、標的生体材料を捕捉又は除去するためのプロセスである。

【0174】

実施形態 43 は、標的生体材料がタンパク質を含む、実施形態 42 に記載のプロセスである。

【0175】

実施形態 44 は、タンパク質が、抗体、酵素、又はホルモンである、実施形態 43 に記載のプロセスである。

【0176】

実施形態 45 は、タンパク質が抗体である、実施形態 44 に記載のプロセスである。

【0177】

実施形態 46 は、抗体がモノマー抗体であり、生物学的溶液がモノマー抗体及び凝集抗体を含み、更に、凝集抗体の結合及びモノマー抗体の通過に有効な条件下で、生物学的溶液がフィルタ要素の接触面（例えば、上流面又は上面）に接触する、実施形態 45 に記載のプロセスである。

【0178】

実施形態 47 は、生物学的溶液中のモノマータンパク質から凝集タンパク質を分離するためのプロセスであって、

接触面（例えば、上流面又は上面）を有する少なくとも 1 つのフィルタ要素 [ここで、フィルタ要素は濾材を含み、濾材は、

a) 多孔質基材と、

b) 多孔質基材に共有結合された、炭化水素主鎖及び炭化水素主鎖に結合された複数のペンダント基を含むコポリマーと、を含み、

1) 第 1 の複数のペンダント基のそれぞれは、

(a) 少なくとも 1 つの酸性基又はその塩と、

(b) 少なくとも 1 つの酸性基又はその塩を、連結された原子少なくとも 6 個の鎖によって、炭化水素主鎖に直接連結させているスペーサー基と、を含み、

2) 第 2 の複数のペンダント基のそれぞれは、

(a) 少なくとも 1 つの酸性基又はその塩と、

(b) 少なくとも 1 つの酸性基又はその塩を、連結された原子少なくとも 6 個の鎖によって、炭化水素主鎖に直接連結させているスペーサー基と、を含み、

10

20

30

40

50

第 1 の複数のペンダント基は、第 2 の複数のペンダント基とは異なり、  
 第 2 の複数のペンダント基に対する第 1 の複数のペンダント基のモル比は、 $95 : 5 \sim 5 : 95$  の範囲である ] を準備することと、  
 最終的な生物学的溶液が精製されたモノマータンパク質を含むように、モノマータンパク質から凝集タンパク質を分離するのに有効な条件下で、初期の生物学的溶液をフィルタ要素の接触溶液（例えば、上流面又は上面）に接触させることと、を含む、プロセスである。  
 【 0 1 7 9 】

実施形態 4 8 は、生物学的溶液中のモノマータンパク質から凝集タンパク質を分離するためのプロセスであって、  
 接触面（例えば、上流面又は上面）を有する少なくとも 1 つのフィルタ要素 [ ここで、フィルタ要素は濾材を含み、濾材は、

10

- a ) 多孔質基材と、
  - b ) 多孔質基材に共有結合されたコポリマーと、
- を含み、コポリマーは、  
 1 )

( a ) 少なくとも 1 つのエチレン性不飽和基（いくつかの実施形態では、末端のエチレン性不飽和基）と、

( b ) 少なくとも 1 つの酸性基又はその塩と、

( c ) 少なくとも 1 つのエチレン性不飽和基と、少なくとも 1 つの酸性基又はその塩とを、連結された原子少なくとも 6 個の鎖によって、直接連結させているスペーサー基と、  
 を含む（いくつかの実施形態では、これらからなる）、第 1 のモノマーと、

20

2 )

( a ) 少なくとも 1 つのエチレン性不飽和基（いくつかの実施形態では、末端のエチレン性不飽和基）と、

( b ) 少なくとも 1 つの酸性基又はその塩と、

( c ) 少なくとも 1 つのエチレン性不飽和基と、少なくとも 1 つの酸性基又はその塩とを、連結された原子少なくとも 6 個の鎖によって、直接連結させているスペーサー基と、  
 を含む（いくつかの実施形態では、これらからなる）第 2 のモノマーと、

を含むモノマー組成物の反応生成物を含み、

第 2 のモノマーは、第 1 のモノマーとは異なり、

30

第 2 のモノマーに対する第 1 のモノマーのモル比は、 $95 : 5 \sim 5 : 95$  の範囲である ] を準備することと、

最終的な生物学的溶液が精製されたモノマータンパク質を含むように、モノマータンパク質から凝集タンパク質を分離するのに有効な条件下で、初期の生物学的溶液をフィルタ要素の接触面（上流面又は上面）に接触させることと、  
 を含む、プロセスである。

【 0 1 8 0 】

実施形態 4 9 は、モノマータンパク質を、溶出せずに回収することを更に含む、実施形態 4 7 又は 4 8 に記載のプロセスである。

【 0 1 8 1 】

40

実施形態 5 0 は、条件が、最終的な溶液において、初期の生物学的溶液中に存在するモノマータンパク質の少なくとも 4 0 %、又は少なくとも 4 5 %、又は少なくとも 5 0 %、又は少なくとも 5 5 %、又は少なくとも 6 0 %、又は少なくとも 6 5 %、又は少なくとも 7 0 %、又は少なくとも 7 5 %、又は少なくとも 8 0 %、又は少なくとも 8 5 %、又は少なくとも 9 0 %、又は少なくとも 9 5 % を回収するのに有効である、実施形態 4 7 ~ 4 9 のいずれか 1 つに記載のプロセスである。

【 0 1 8 2 】

実施形態 5 1 は、条件が、初期の生物学的溶液から、凝集タンパク質の少なくとも 5 %、又は少なくとも 1 0 %、又は少なくとも 1 5 %、又は少なくとも 2 0 %、又は少なくとも 2 5 %、又は少なくとも 3 0 %、又は少なくとも 3 5 %、又は少なくとも 4 0 %、又は少

50

なくとも45%、又は少なくとも50%、又は少なくとも55%、又は少なくとも60%、又は少なくとも65%、又は少なくとも70%、又は少なくとも75%、又は少なくとも80%、又は少なくとも85%、又は少なくとも90%、又は少なくとも95%を除去するのに有効である、実施形態47~50のいずれか1つに記載のプロセスである。

【0183】

実施形態52は、タンパク質が、抗体、酵素、又はホルモンを含む、実施形態47~51のいずれか1つに記載のプロセスである。

【0184】

実施形態53は、タンパク質が抗体を含む、実施形態52に記載のプロセスである。

【0185】

実施形態54は、抗体がモノクローナル抗体を含む、実施形態53に記載のプロセスである。

【0186】

実施形態55は、条件が、9未満、又は8.5未満、又は8未満、又は7.5未満、又は7未満、又は6.5未満の生物学的溶液のpHを含む、実施形態47~54のいずれか1つに記載のプロセスである。

【0187】

実施形態56は、条件が、少なくとも4、又は少なくとも4.5、又は少なくとも5の生物学的溶液のpHを含む、実施形態47~55のいずれか1つに記載のプロセスである。

【0188】

実施形態57は、条件が、少なくとも1mS/cm、又は少なくとも2mS/cm、又は少なくとも3mS/cm、又は少なくとも4mS/cm、又は少なくとも5mS/cm、又は少なくとも6mS/cm、又は少なくとも7mS/cm、又は少なくとも8mS/cm、又は少なくとも9mS/cm、又は少なくとも10mS/cmの生物学的溶液の導電率を含む、実施形態47~56のいずれか1つに記載のプロセスである。

【0189】

実施形態58は、生物学的溶液の導電率が、無機塩、有機塩、又はこれらの組み合わせを含む緩衝液によってもたらされる、実施形態57に記載のプロセスである。

【0190】

実施形態59は、緩衝塩が、塩化物(例えば、NaCl)、リン酸塩、クエン酸塩、硫酸塩、酢酸塩、又はこれらの組み合わせを含む、実施形態58に記載のプロセスである。

【0191】

実施形態60は、条件が、110mS/cm以下、又は100mS/cm以下、又は50mS/cm以下、又は40mS/cm以下、又は30mS/cm以下の生物学的溶液の導電率を含む、実施形態47~59のいずれか1つに記載のプロセスである。

【0192】

実施形態61は、条件が、濾材1L当たり少なくとも1g、又は濾材1L当たり少なくとも10g、又は濾材1L当たり少なくとも25g、又は濾材1L当たり少なくとも50g、又は濾材1L当たり少なくとも75g、又は濾材1L当たり、少なくとも100g、若しくは少なくとも500g、若しくは少なくとも1000g、若しくは少なくとも2000gのチャレンジロードを含む、実施形態47~60のいずれか1つに記載のプロセスである。

【実施例】

【0193】

本開示の目的及び利点を以下の実施例によって更に例示するが、これらの実施例に記載の特定の材料及びこれらの量、並びに他の条件及び詳細は、本開示を不当に限定するものと解釈してはならない。これらの実施例は、単に例示目的のものであり、添付の特許請求の範囲の限定を意図するものではない。

【0194】

材料：

10

20

30

40

50

## 【表 1】

表 1. 材料

説明(略語)	供給元
リン酸ナトリウム(一塩基及び二塩基)	JT Baker(Phillipsburg, NJ)
トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン(Tris)	Alfa Aesar(Ward Hill, MA)
クエン酸ナトリウム	Alfa Aesar(Ward Hill, MA)
クエン酸	Alfa Aesar(Ward Hill, MA)
ビニルジメチルアズラクトン(VDM)	SNPE, Inc (Princeton, NJ)
2-イソシアネートエチルメタクリレート(IEM)	Showa Denko KK(Kanagawa, Japan)
4-(3-スルホプロピルオキシ)ベンゾフェノン、 ナトリウム塩(S-BP)	特許第47040913号(Teijin Ltd.)に記載

10

## 【0195】

## IgG抗体溶液の調製

モノクローナル抗体 IgG (33.2 mg/mL、3~4%の凝集物含有量、 $pI > 8$ 、 $pH 5.3$ 、 $3.0 \text{ mS/cm}$ )を、クエン酸塩( $pH 5$ 及び $6$ )、リン酸ナトリウム( $pH 7$ )、又は Tris ( $pH 8$ )の20 mM緩衝溶液で、10倍又は40倍のいずれかに希釈した。得られた緩衝溶液を、 $1.5 \sim 105 \text{ mS/cm}$ の範囲の導電率を有するように、塩化ナトリウムで調整した。IgG含有緩衝溶液の導電率及びpH測定値は、Accumet Excel XL50導電率計(Fisher Scientific(Hampton, NH))及びVWR symphony(商標)卓上pH計(VWR(Radnor, PA))をそれぞれ用いて求めた。表2に、各IgG含有緩衝溶液(IgG溶液番号1~20)の緩衝液、pH及び導電率を記録する。

20

30

40

50

## 【表 2】

表 2.

実施例に用いたIgG含有溶液			
IgG溶液番号	緩衝液 (20mM)	pH	導電率 (mS/cm)
1	クエン酸塩	5	3.4
2	クエン酸塩	5	10.5
3	クエン酸塩	5	22.1
4	クエン酸塩	5	35.0
5	クエン酸塩	5	99.7
6	クエン酸塩	6	2.8
7	クエン酸塩	6	9.9
8	クエン酸塩	6	20.5
9	クエン酸塩	6	36.8
10	クエン酸塩	6	98.3
11	リン酸塩	7	3.0
12	リン酸塩	7	10.2
13	リン酸塩	7	20.4
14	リン酸塩	7	36.2
15	リン酸塩	7	101.4
16	Tris	8	2.1
17	Tris	8	9.6
18	Tris	8	21.1
19	Tris	8	35.5
20	Tris	8	97.5

10

20

## 【0196】

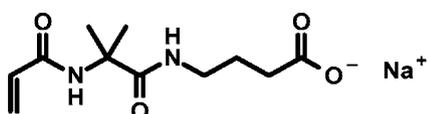
モノマーの調製：

モノマー実施例 A .

4 - [ [ 2 - メチル - 2 - ( プロブ - 2 - エノイルアミノ ) プロパノイル ] アミノ ] ブタン酸、ナトリウム塩  
( VDM - GABA、ナトリウム塩 )

30

## 【化 18】



4 - アミノブタン酸 ( 2 . 0 6 g、0 . 0 2 m o l ) を、1 0 0 m L の丸底フラスコに加えた。水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 . 0 N、2 0 m L ) をこのフラスコに加え、固体が溶解するまで、得られた混合物を撹拌した。次いでこのフラスコを氷水浴中に置き、1 5 分間撹拌した。VDM ( 2 . 7 8 g、0 . 0 2 m o l ) をシリンジによって加え、フラスコを引き続き氷水浴中に維持し、反応を 3 0 分間撹拌した。次いでこの冷却浴を取り除き、3 0 分間の時間にわたり、反応を室温まで温めた。濃塩酸溶液を数滴加えることにより、反応の pH を約 7 に調整した。アリコートの  $^1\text{H}$  - NMR により、4 - [ [ 2 - メチル - 2 - ( プロブ - 2 - エノイルアミノ ) プロパノイル ] アミノ ] ブタン酸、ナトリウム塩の形成を確認した。  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{D}_2\text{O}$ 、5 0 0 M H z ) 1 . 3 4 ( s、6 H )、1 . 5 9 ( p、2 H )、2 . 0 4 ( t、2 H )、3 . 0 5 ( t、2 H )、5 . 6 2 ( d、1 H )、6 . 0 ~ 6 . 2 ( m、2 H )。

40

## 【0197】

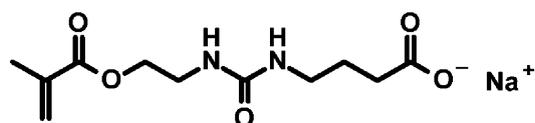
50

モノマー実施例 B .

4 - [ 2 - ( 2 - メチルプロブ - 2 - エノイルオキシ ) エチルカルバモイルアミノ ] ブタン酸、ナトリウム塩

( I E M - G A B A、ナトリウム塩 )

【化 1 9】



4 - アミノブタン酸 ( 2 . 0 6 g、0 . 0 2 m o l ) を、1 0 0 m L の丸底フラスコに加えた。水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 . 0 N、2 0 m L ) をこのフラスコに加え、固体が溶解するまで、得られた混合物を撹拌した。次いでこのフラスコを氷水浴中に置き、1 5 分間撹拌した。I E M ( 3 . 1 g、0 . 0 2 m o l ) をシリンジによって加え、フラスコを引き続き氷水浴中に維持し、反応を 3 0 分間撹拌した。次いでこの冷却浴を取り除き、3 0 分間の時間にわたり、反応を室温まで温めた。反応混合物から、無色の沈殿物を濾過した。濃塩酸溶液を数滴加えることにより、濾過液の pH を約 7 に調整した。濾過液のアリコートの  $^1\text{H-NMR}$  により、4 - [ 2 - ( 2 - メチルプロブ - 2 - エノイルオキシ ) エチルカルバモイルアミノ ] ブタン酸、ナトリウム塩の形成を確認した。 $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{D}_2\text{O}$ 、5 0 0 M H z ) 1 . 5 7 ( t、2 H )、1 . 7 8 ( s、3 H )、2 . 0 5 ( t、2 H )、2 . 9 5 ( m、2 H )、3 . 3 1 ( m、2 H )、4 . 0 8 ( m、2 H )、5 . 5 8 ( s、1 H )、5 . 9 9 ( s、1 H )。

10

20

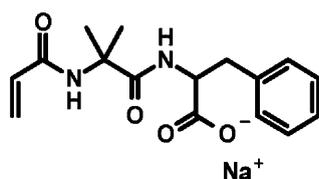
【 0 1 9 8】

モノマー実施例 C .

2 - [ [ 2 - メチル - 2 - ( プロブ - 2 - エノイルアミノ ) プロパノイル ] アミノ ] - 3 - フェニルプロパン酸、ナトリウム塩

( V D M - フェニルアラニン、ナトリウム塩 )

【化 2 0】



30

L - フェニルアラニン ( 3 . 3 g、0 . 0 2 m o l ) を、1 0 0 m L の丸底フラスコに加えた。水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 . 0 N、2 0 m L ) をこのフラスコに加え、固体が溶解するまで、得られた混合物を撹拌した。次いでこのフラスコを氷水浴中に置き、1 5 分間撹拌した。V D M ( 2 . 7 8 g、0 . 0 2 m o l ) をシリンジによって加え、フラスコを引き続き氷水浴中に維持し、反応を 3 0 分間撹拌した。次いでこの冷却浴を取り除き、3 0 分間の時間にわたり、反応を室温まで温めた。濃塩酸溶液を数滴加えることにより、反応の pH を約 7 に調整した。アリコートの  $^1\text{H-NMR}$  により、2 - [ [ 2 - メチル - 2 - ( プロブ - 2 - エノイルアミノ ) プロパノイル ] アミノ ] - 3 - フェニルプロパン酸、ナトリウム塩の形成を確認した。 $^1\text{H-NMR}$  (  $\text{D}_2\text{O}$ 、5 0 0 M H z ) 1 . 2 6 ( s、6 H )、2 . 8 9 ( m、1 H )、2 . 9 5 ( m、1 H )、4 . 3 0 ( m、1 H )、5 . 6 2 ( d、1 H )、6 . 0 0 ~ 6 . 1 0 ( m、2 H )、7 . 0 7 ~ 7 . 2 0 ( m、5 H )。

40

【 0 1 9 9】

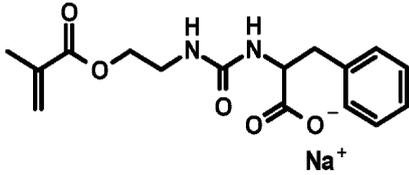
モノマー実施例 D .

2 - [ 2 - ( 2 - メチルプロブ - 2 - エノイルオキシ ) エチルカルバモイルアミノ ] - 3 - フェニルプロパン酸、ナトリウム塩

( I E M - フェニルアラニン、ナトリウム塩 )

50

## 【化21】



L-フェニルアラニン(3.3g、0.02mol)を、100mLの丸底フラスコに加えた。水酸化ナトリウム水溶液(1.0N、20mL)をこのフラスコに加え、固体が溶解するまで、得られた混合物を撹拌した。次いでこのフラスコを氷水浴中に置き、15分間撹拌した。IEM(3.1g、0.02mol)をシリンジによって加え、フラスコを引き続き氷水浴中に維持し、反応を30分間撹拌した。次いでこの冷却浴を取り除き、30分間の時間にわたり、反応を室温まで温めた。反応混合物から、無色の沈殿物を濾過した。濃塩酸溶液を数滴加えることにより、反応のpHを約7に調整した。濾過液のアリコート<sup>1</sup>H-NMRにより、2-[2-(2-メチルプロブ-2-エノイルオキシ)エチルカルバモイルアミノ]-3-フェニルプロパン酸、ナトリウム塩の形成を確認した。<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O, 500MHz) 1.74(br.s, 3H), 2.73(m, 1H), 2.99(m, 1H), 3.13(m, 1H), 3.26(m, 1H), 3.90(m, 2H), 4.17(m, 1H), 5.54(m, 1H), 5.95(m, 1H), 7.09及び7.15(m, 5H)。

10

20

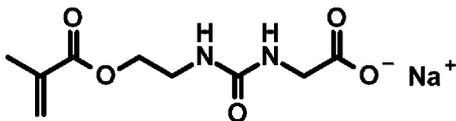
## 【0200】

モノマー実施例E.

2-[2-(2-メチルプロブ-2-エノイルオキシ)エチルカルバモイルアミノ]エタン酸、ナトリウム塩

(IEM-グリシン、ナトリウム塩)

## 【化22】



30

グリシン(1.5g、0.02mol)を、100mLの丸底フラスコに加えた。水酸化ナトリウム水溶液(1.0N、20mL)をこのフラスコに加え、固体が溶解するまで、得られた混合物を撹拌した。次いでこのフラスコを氷水浴中に置き、15分間撹拌した。IEM(3.1g、0.02mol)をシリンジによって加え、フラスコを引き続き氷水浴中に維持し、反応を30分間撹拌した。次いでこの冷却浴を取り除き、30分間の時間にわたり、反応を室温まで温めた。反応混合物から、無色の沈殿物を濾過した。濃塩酸溶液を数滴加えることにより、反応のpHを約7に調整した。濾過液のアリコート<sup>1</sup>H-NMRにより、2-[2-(2-メチルプロブ-2-エノイルオキシ)エチルカルバモイルアミノ]エタン酸、ナトリウム塩の形成を確認した。<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O, 500MHz) 1.79(s, 3H), 3.33(m, 2H), 3.54(s, 2H), 4.09(m, 2H), 5.59(s, 1H), 5.99(s, 1H)。

40

## 【0201】

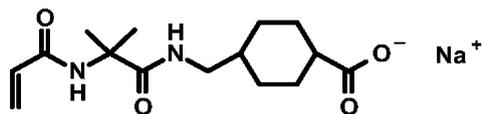
モノマー実施例F.

4-[[[2-メチル-2-(プロブ-2-エノイルアミノ)プロパノイル]アミノ]メチル]シクロヘキサンカルボン酸、ナトリウム塩

(VDM-4-アミノメチル-シクロヘキサンカルボン酸、ナトリウム塩)

50

## 【化23】



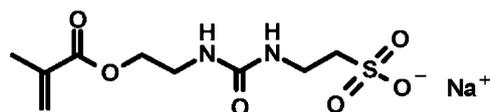
トランス - 4 - アミノメチル - シクロヘキサンカルボン酸 ( 2 . 0 0 g 、 0 . 0 1 3 m o l ) を、 1 0 0 m L の丸底フラスコに加えた。水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 . 0 N 、 1 3 m L ) をこのフラスコに加え、固体が溶解するまで、得られた混合物を撹拌した。次いでこのフラスコを氷水浴中に置き、15分間撹拌した。2 - ビニル - 4 , 4 - ジメチルアズラクトン ( V D M ) ( 1 . 7 7 g 、 1 . 7 m L 、 0 . 0 1 3 m o l ) をシリンジによって  
10  
加え、フラスコを引き続き氷水浴中に維持し、反応を30分間撹拌した。次いでこの冷却浴を取り除き、30分間の時間にわたり、反応を室温まで温めた。濃塩酸溶液を数滴加えることにより、反応のpHを約7に調整した。アリコートの<sup>1</sup>H - NMRにより、4 - [ [ [ 2 - メチル - 2 - ( プロブ - 2 - エノイルアミノ ) プロパノイル ] アミノ ] メチル ] シクロヘキサンカルボン酸、ナトリウム塩の形成を確認した。<sup>1</sup>H - NMR ( D<sub>2</sub>O , 5 0 0 M H z ) 0 . 8 9 ( q , 2 H ) , 1 . 2 7 ( q , 2 H ) , 1 . 4 2 ( s , 6 H ) , 1 . 4 3 ( m , 1 H ) , 1 . 6 9 ( d , 2 H ) , 1 . 8 2 ( d , 2 H ) , 2 . 0 3 ( m , 1 H ) , 2 . 9 8 ( d , 2 H ) , 5 . 7 2 ( m , 1 H ) , 6 . 1 4 ( m , 1 H ) , 6 . 2 3 ( m , 1 H ) 。

## 【0202】

モノマー実施例 G .

2 - [ 2 - ( 2 - メチルプロブ - 2 - エノイルオキシ ) エチルカルバモイルアミノ ] エタン  
スルホン酸、ナトリウム塩  
( I E M - タウリン、ナトリウム塩 )

## 【化24】



タウリン ( 2 . 5 0 g 、 0 . 0 2 m o l ) を、 1 0 0 m L の丸底フラスコに加えた。水酸化ナトリウム溶液の水溶液 ( 1 . 0 N 、 2 0 m L ) をこのフラスコに加え、固体が溶解するまで、得られた混合物を撹拌した。次いでこのフラスコを氷水浴中に置き、15分間撹拌した。IEM ( 3 . 1 g 、 0 . 0 2 m o l ) をシリンジによって加え、フラスコを引き続き氷水浴中に維持し、反応を30分間撹拌した。次いでこの冷却浴を取り除き、30分間の時間にわたり、反応を室温まで温めた。反応混合物から、無色の沈殿物を濾過した。濃塩酸溶液を数滴加えることにより、反応のpHを約7に調整した。濾過液のアリコートの<sup>1</sup>H - NMRにより、2 - [ 2 - ( 2 - メチルプロブ - 2 - エノイルオキシ ) エチルカルバモイルアミノ ] エタン  
スルホン酸、ナトリウム塩の形成を確認した。<sup>1</sup>H - NMR ( D<sub>2</sub>O , 5 0 0 M H z ) 1 . 7 5 ( s , 3 H ) , 2 . 8 8 ( t , 2 H ) , 3 . 2 8 ( t , 2 H ) , 3 . 3 2 ( t , 2 H ) , 4 . 0 6 ( t , 2 H ) , 5 . 5 6 ( m , 1 H ) , 5 . 9 7 ( s , 1 H ) 。

## 【0203】

モノマー実施例 H .

2 - [ [ 2 - メチル - 2 - ( プロブ - 2 - エノイルアミノ ) プロパノイル ] アミノ ] エタン  
スルホン酸、ナトリウム塩  
( V D M - タウリン、ナトリウム塩 )

10

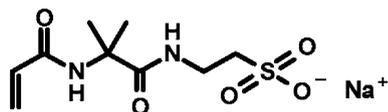
20

30

40

50

## 【化25】



タウリン(2.50 g、0.02 mol)を、100 mLの丸底フラスコに加えた。水酸化ナトリウム溶液の水溶液(1.0 N、20 mL)をこのフラスコに加え、固体が溶解するまで、得られた混合物を撹拌した。次いでこのフラスコを氷水浴中に置き、15分間撹拌した。VDM(2.78 g、0.02 mol)をシリンジによって加え、フラスコを引き続き氷水浴中に維持し、反応を30分間撹拌した。次いでこの冷却浴を取り除き、30分間の時間にわたり、反応を室温まで温めた。濃塩酸溶液を数滴加えることにより、反応のpHを約7に調整した。アリコートの<sup>1</sup>H-NMRにより、2-[[2-メチル-2-(プロプ-2-エノイルアミノ)プロパノイル]アミノ]エタンスルホン酸、ナトリウム塩の形成を確認した。<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O, 500 MHz) 1.35(s, 6H), 2.94(t, 2H), 3.45(t, 2H), 5.64(m, 1H), 6.10(m, 2H)。

## 【0204】

## 実施例1.

4-[[2-メチル-2-(プロプ-2-エノイルアミノ)プロパノイル]アミノ]ブタン酸、ナトリウム塩(モノマー実施例A)の溶液(0.25 Mの脱イオン水溶液3.75 mL)を、4-[[[2-メチル-2-(プロプ-2-エノイルアミノ)プロパノイル]アミノ]メチル]シクロヘキサンカルボン酸、ナトリウム塩(モノマー実施例F)(0.25 Mの脱イオン水溶液1.25 mL)及び開始剤4-(3-スルホプロピルオキシ)ベンゾフェノン、ナトリウム塩(S-BP)(0.05 g/mLの脱イオン水溶液31.2 μL)と混合することにより、コーティング溶液を調製した。ナイロン膜基材(9 cm × 12 cm、ナイロン66膜、単一補強層ナイロン3ゾーン膜、名目上の(nominal)孔径1.8 μm、#080ZN、3M Purification, Inc.(Meriden, CT)より入手)を、透明なポリエステルフィルム(約0.25 mm厚)のシート上に配置し、基材のトップ面上にコーティング溶液をピペットで加えた。コーティング溶液を基材に約1分間浸漬させた後、透明なポリエステルフィルム(約0.25 mm厚)の第2のシートを基材のトップ面の上に配置した。2.28 kgの円筒形の重りを、得られた3層のサンドイッチ状試料(ポリエステルフィルム-膜基材-ポリエステルフィルム)のトップの上で転がし、余分なコーティング溶液を搾り出した。18個のバルブ(Sylvania RG2 40W F40/350BL/ECO、基材の上に10個、下に8個、長さ1.17メートル(46インチ)、中央の間隔5.1 cm(2インチ))を備えたUVスタンド(Classic Manufacturing, Inc.(Oakdale, MN))を用い、15分間の照射時間でサンドイッチ状試料に照射することにより、紫外線(UV)開始グラフト化を実施した。ポリエステルシートを取り外し、残った官能化基材を、250 mLのポリエチレン瓶に入れた。瓶に0.9パーセント(重量%)食塩水を充填し、密封し、30分間振とうし、任意の残留モノマー又は未グラフト化ポリマーを洗い落とした。食塩水をデカントし、官能化基材を新鮮な食塩水で更に30分間洗浄した後、脱イオン水で30分間洗浄し、乾燥させた。完成したフィルタ要素は、グラフト密度が0.18 mmol/グラムであった。グラフト密度は、基材を完成したフィルタ要素に変換した後の質量増加を測定することによって求めた。

## 【0205】

## 実施例2.

4-[[2-メチル-2-(プロプ-2-エノイルアミノ)プロパノイル]アミノ]ブタン酸、ナトリウム塩(モノマー実施例A)の溶液(0.25 Mの脱イオン水溶液2.5 mL)を、4-[[[2-メチル-2-(プロプ-2-エノイルアミノ)プロパノイル]アミノ]メチル]シクロヘキサンカルボン酸、ナトリウム塩(モノマー実施例F)(0.2

10

20

30

40

50

5 Mの脱イオン水溶液 2.5 mL) 及び S - B P ( 0.05 g / mL の脱イオン水溶液 31.2 µL ) と混合することにより、コーティング溶液を調製した。実施例 1 に記載の手順に従い、グラフト密度が 0.19 mmol / グラムの完成したフィルタ要素を得た。

【 0 2 0 6 】

実施例 3 .

4 - [ [ 2 - メチル - 2 - ( プロブ - 2 - エノイルアミノ ) プロパノイル ] アミノ ] ブタン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 A ) の溶液 ( 0.25 M の脱イオン水溶液 1.25 mL ) を、4 - [ [ [ 2 - メチル - 2 - ( プロブ - 2 - エノイルアミノ ) プロパノイル ] アミノ ] メチル ] シクロヘキサンカルボン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 F ) ( 0.25 M の脱イオン水溶液 3.75 mL ) 及び S - B P ( 0.05 g / mL の脱イオン水溶液 31.2 µL ) と混合することにより、コーティング溶液を調製した。実施例 1 に記載の  
10  
手順に従い、グラフト密度が 0.20 mmol / グラムの完成したフィルタ要素を得た。

【 0 2 0 7 】

実施例 4 .

4 - [ [ 2 - メチル - 2 - ( プロブ - 2 - エノイルアミノ ) プロパノイル ] アミノ ] ブタン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 A ) の溶液 ( 0.25 M の脱イオン水溶液 3.75 mL ) を、2 - [ [ 2 - メチル - 2 - ( プロブ - 2 - エノイルアミノ ) プロパノイル ] アミノ ] - 3 - フェニルプロパン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 C ) ( 0.25 M の脱イオン水溶液 1.25 mL ) 及び S - B P ( 0.05 g / mL の脱イオン水溶液 31.2 µL ) と混合することにより、コーティング溶液を調製した。実施例 1 に記載の  
20  
手順に従い、グラフト密度が 0.20 mmol / グラムの完成したフィルタ要素を得た。

【 0 2 0 8 】

実施例 5 .

4 - [ [ 2 - メチル - 2 - ( プロブ - 2 - エノイルアミノ ) プロパノイル ] アミノ ] ブタン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 A ) の溶液 ( 0.25 M の脱イオン水溶液 2.5 mL ) を、2 - [ [ 2 - メチル - 2 - ( プロブ - 2 - エノイルアミノ ) プロパノイル ] アミノ ] - 3 - フェニルプロパン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 C ) ( 0.25 M の脱イオン水溶液 2.5 mL ) 及び S - B P ( 0.05 g / mL の脱イオン水溶液 31.2 µL ) と混合することにより、コーティング溶液を調製した。実施例 1 に記載の  
30  
手順に従い、グラフト密度が 0.18 mmol / グラムの完成したフィルタ要素を得た。

【 0 2 0 9 】

実施例 6 .

4 - [ [ 2 - メチル - 2 - ( プロブ - 2 - エノイルアミノ ) プロパノイル ] アミノ ] ブタン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 A ) の溶液 ( 0.25 M の脱イオン水溶液 4.5 mL ) を、2 - [ [ 2 - メチル - 2 - ( プロブ - 2 - エノイルアミノ ) プロパノイル ] アミノ ] - 3 - フェニルプロパン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 C ) ( 0.25 M の脱イオン水溶液 0.5 mL ) 及び S - B P ( 0.05 g / mL の脱イオン水溶液 31.2 µL ) と混合することにより、コーティング溶液を調製した。実施例 1 に記載の  
40  
手順に従い、グラフト密度が 0.18 mmol / グラムの完成したフィルタ要素を得た。

【 0 2 1 0 】

実施例 7 .

2 - [ 2 - ( 2 - メチルプロブ - 2 - エノイルオキシ ) エチルカルバモイルアミノ ] エタン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 E ) の溶液 ( 0.25 M の脱イオン水溶液 1.25 mL ) を、2 - [ 2 - ( 2 - メチルプロブ - 2 - エノイルオキシ ) エチルカルバモイルアミノ ] - 3 - フェニルプロパン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 D ) ( 0.25 M の脱イオン水溶液 3.75 mL ) 及び S - B P ( 0.05 g / mL の脱イオン水溶液 31.2 µL ) と混合することにより、コーティング溶液を調製した。実施例 1 に記載の  
50  
手順に従い、グラフト密度が 0.28 mmol / グラムの完成したフィルタ要素を得た。

【 0 2 1 1 】

実施例 8 .

2 - [ 2 - ( 2 - メチルプロブ - 2 - エノイルオキシ ) エチルカルバモイルアミノ ] エタン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 E ) の溶液 ( 0 . 2 5 M の脱イオン水溶液 2 . 5 m L ) を、2 - [ 2 - ( 2 - メチルプロブ - 2 - エノイルオキシ ) エチルカルバモイルアミノ ] - 3 - フェニルプロパン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 D ) ( 0 . 2 5 M の脱イオン水溶液 2 . 5 m L ) 及び S - B P ( 0 . 0 5 g / m L の脱イオン水溶液 3 1 . 2  $\mu$  L ) と混合することにより、コーティング溶液を調製した。実施例 1 に記載の手順に従い、グラフト密度が 0 . 3 2 m m o l / グラムの完成したフィルタ要素を得た。

【 0 2 1 2 】

実施例 9 .

2 - [ 2 - ( 2 - メチルプロブ - 2 - エノイルオキシ ) エチルカルバモイルアミノ ] ブタン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 B ) の溶液 ( 0 . 2 5 M の脱イオン水溶液 3 . 7 5 m L ) を、2 - [ 2 - ( 2 - メチルプロブ - 2 - エノイルオキシ ) エチルカルバモイルアミノ ] - 3 - フェニルプロパン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 D ) ( 0 . 2 5 M の脱イオン水溶液 1 . 2 5 m L ) 及び S - B P ( 0 . 0 5 g / m L の脱イオン水溶液 3 1 . 2  $\mu$  L ) と混合することにより、コーティング溶液を調製した。実施例 1 に記載の手順に従い、グラフト密度が 0 . 2 9 m m o l / グラムの完成したフィルタ要素を得た。

10

【 0 2 1 3 】

実施例 1 0 .

2 - [ 2 - ( 2 - メチルプロブ - 2 - エノイルオキシ ) エチルカルバモイルアミノ ] ブタン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 B ) の溶液 ( 0 . 2 5 M の脱イオン水溶液 2 . 5 m L ) を、2 - [ 2 - ( 2 - メチルプロブ - 2 - エノイルオキシ ) エチルカルバモイルアミノ ] - 3 - フェニルプロパン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 D ) ( 0 . 2 5 M の脱イオン水溶液 2 . 5 m L ) 及び S - B P ( 0 . 0 5 g / m L の脱イオン水溶液 3 1 . 2  $\mu$  L ) と混合することにより、コーティング溶液を調製した。実施例 1 に記載の手順に従い、グラフト密度が 0 . 3 3 m m o l / グラムの完成したフィルタ要素を得た。

20

【 0 2 1 4 】

実施例 1 1 .

2 - [ 2 - ( 2 - メチルプロブ - 2 - エノイルオキシ ) エチルカルバモイルアミノ ] エタン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 E ) の溶液 ( 0 . 2 5 M の脱イオン水溶液 2 . 5 m L ) を、2 - [ [ 2 - メチル - 2 - ( プロブ - 2 - エノイルアミノ ) プロパノイル ] アミノ ] - 3 - フェニルプロパン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 C ) ( 0 . 2 5 M の脱イオン水溶液 2 . 5 m L ) 及び S - B P ( 0 . 0 5 g / m L の脱イオン水溶液 3 1 . 2  $\mu$  L ) と混合することにより、コーティング溶液を調製した。実施例 1 に記載の手順に従い、グラフト密度が 0 . 1 4 m m o l / グラムの完成したフィルタ要素を得た。

30

【 0 2 1 5 】

実施例 1 2 .

4 - [ [ 2 - メチル - 2 - ( プロブ - 2 - エノイルアミノ ) プロパノイル ] アミノ ] ブタン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 A ) の溶液 ( 0 . 2 0 M の脱イオン水溶液 2 . 5 m L ) を、4 - [ [ [ 2 - メチル - 2 - ( プロブ - 2 - エノイルアミノ ) プロパノイル ] アミノ ] メチル ] シクロヘキサンカルボン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 F ) ( 0 . 2 0 M の脱イオン水溶液 2 . 5 m L ) 及び S - B P ( 0 . 0 5 g / m L の脱イオン水溶液 3 1 . 2  $\mu$  L ) と混合することにより、コーティング溶液を調製した。実施例 1 に記載の手順に従い、グラフト密度が 0 . 1 2 m m o l / グラムの完成したフィルタ要素を得た。

40

【 0 2 1 6 】

実施例 1 3 .

2 - [ 2 - ( 2 - メチルプロブ - 2 - エノイルオキシ ) エチルカルバモイルアミノ ] エタン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 H ) の溶液 ( 0 . 2 5 M の脱イオン水溶液 2 . 5 m L ) を、2 - [ [ 2 - メチル - 2 - ( プロブ - 2 - エノイルアミノ ) プロパノイル ] アミノ ] - 3 - フェニルプロパン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 C ) ( 0 . 2 5 M の脱イオン水溶液 2 . 5 m L ) 及び S - B P ( 0 . 0 5 g / m L の脱イオン水溶液 3 1

50

． 2  $\mu$  L ) と混合することにより、コーティング溶液を調製した。実施例 1 に記載の手順に従い、グラフト密度が 0 . 1 8 mmol / グラムの完成したフィルタ要素を得た。

【 0 2 1 7 】

実施例 1 4 .

2 - [ 2 - ( 2 - メチルプロブ - 2 - エノイルオキシ ) エチルカルバモイルアミノ ] エタンスルホン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 G ) の溶液 ( 0 . 2 5 M の脱イオン水溶液 2 . 5 mL ) を、2 - [ 2 - ( 2 - メチルプロブ - 2 - エノイルオキシ ) エチルカルバモイルアミノ ] - 3 - フェニルプロパン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 D ) ( 0 . 2 5 M の脱イオン水溶液 2 . 5 mL ) 及び S - B P ( 0 . 0 5 g / mL の脱イオン水溶液 3 1 . 2  $\mu$  L ) と混合することにより、コーティング溶液を調製した。実施例 1 に記載の手順に従い、グラフト密度が 0 . 4 0 mmol / グラムの完成したフィルタ要素を得た。

10

【 0 2 1 8 】

比較例 A .

コーティング溶液が、( 2 つのモノマーの代わりに ) 単一のモノマーのみを含んでいたことを除き、実施例 1 に記載の、完成したフィルタ要素の調製手順に従った。4 - [ [ 2 - メチル - 2 - ( プロブ - 2 - エノイルアミノ ) プロパノイル ] アミノ ] ブタン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 A ) の溶液 ( 2 1 . 6 5 % w / w の脱イオン水溶液 1 . 5 3 グラム、1 . 2 5 mmol ) を、S - B P ( 0 . 0 5 g / mL の脱イオン水溶液 3 1 . 3  $\mu$  L ) と混合することにより、コーティング溶液を調製した。この混合物を脱イオン水で全量 5 グラムに希釈し、最終的なモノマー濃度を 0 . 2 5 M、開始剤濃度を 0 . 0 3 1 % とした。得られた、完成したフィルタ要素は、グラフト密度が 0 . 1 7 mmol / グラムであった。

20

【 0 2 1 9 】

比較例 B .

コーティング溶液が、( 2 つのモノマーの代わりに ) 単一のモノマーのみを含んでいたことを除き、実施例 1 に記載の、完成したフィルタ要素の調製手順に従った。4 - [ [ [ 2 - メチル - 2 - ( プロブ - 2 - エノイルアミノ ) プロパノイル ] アミノ ] メチル ] シクロヘキサンカルボン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 F ) の溶液 ( 2 3 . 8 5 % w / w の脱イオン水溶液 1 . 6 7 グラム、1 . 2 5 mmol ) を、S - B P ( 0 . 0 5 g / mL の脱イオン水溶液 3 1 . 3  $\mu$  L ) と混合することにより、コーティング溶液を調製した。この混合物を脱イオン水で全量 5 グラムに希釈し、最終的なモノマー濃度を 0 . 2 5 M、開始剤濃度を 0 . 0 3 1 % とした。得られた、完成したフィルタ要素は、グラフト密度が 0 . 1 9 mmol / グラムであった。

30

【 0 2 2 0 】

比較例 C .

コーティング溶液が、( 2 つのモノマーの代わりに ) 単一のモノマーのみを含んでいたことを除き、実施例 1 に記載の、完成したフィルタ要素の調製手順に従った。2 - [ 2 - ( 2 - メチルプロブ - 2 - エノイルオキシ ) エチルカルバモイルアミノ ] - 3 - フェニルプロパン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 D ) の溶液 ( 2 5 % w / w の脱イオン水溶液 1 . 7 1 グラム、1 . 2 5 mmol ) を、S - B P ( 0 . 0 5 g / mL の脱イオン水溶液 3 1 . 2  $\mu$  L ) と混合することにより、コーティング溶液を調製した。この混合物を脱イオン水で全量 5 グラムに希釈し、最終的なモノマー濃度を 0 . 2 5 M、開始剤濃度を 0 . 0 3 1 % とした。得られた、完成したフィルタ要素は、グラフト密度が 0 . 4 2 mmol / グラムであった。

40

【 0 2 2 1 】

比較例 D .

コーティング溶液が、( 2 つのモノマーの代わりに ) 単一のモノマーのみを含んでいたことを除き、実施例 1 に記載の、完成したフィルタ要素の調製手順に従った。2 - [ [ 2 - メチル - 2 - ( プロブ - 2 - エノイルアミノ ) プロパノイル ] アミノ ] - 3 - フェニルプロパン酸、ナトリウム塩 ( モノマー実施例 C ) の溶液 ( 2 4 . 8 % w / w の脱イオン水溶

50

液 1.65 グラム、1.25 mmol) を、S-BP (0.05 g/mL の脱イオン水溶液 31.2  $\mu$ L) と混合することにより、コーティング溶液を調製した。この混合物を脱イオン水で全量 5 グラムに希釈し、最終的なモノマー濃度を 0.25 M、開始剤濃度を 0.031% とした。得られた、完成したフィルタ要素は、グラフト密度が 0.18 mmol/グラムであった。

#### 【0222】

比較例 E .

コーティング溶液が、(2つのモノマーの代わりに) 単一のモノマーのみを含んでいたことを除き、実施例 1 に記載の、完成したフィルタ要素の調製手順に従った。2-[2-(2-メチルプロパ-2-エノイルオキシ)エチルカルバモイルアミノ]エタン酸、ナトリウム塩(モノマー実施例 E) の溶液(19.5% w/w の脱イオン水溶液 1.62 グラム、1.25 mmol) を、S-BP (0.05 g/mL の脱イオン水溶液 62.5  $\mu$ L) と混合することにより、コーティング溶液を調製した。この混合物を脱イオン水で全量 5 グラムに希釈し、最終的なモノマー濃度を 0.25 M、開始剤濃度を 0.0625% とした。得られた、完成したフィルタ要素は、グラフト密度が 0.25 mmol/グラムであった。

#### 【0223】

実施例 15 . モノマー IgG から凝集 IgG を分離するためのプロセス

実施例 1 ~ 14 及び比較例 A ~ E の完成したフィルタ要素を、直径 7.5 mm のディスクにカットした。本来の固相抽出材をあらかじめ取り除いた、96 ウェル EMPORE フィルタプレート(モデル 6065、3M Corporation (St. Paul, MN)) の各ウェル中に、2枚のディスクを挿入した。フィルタ要素のディスクを、プラスチック製のリングで、所定の位置に保持した。各ウェルの総有効フィルタ容量(total working filter volume) は、約 8.6  $\mu$ L であった。各ウェルを、ウェル中で試験する IgG 含有溶液中のものと同じの緩衝液組成を有する非 IgG 含有緩衝溶液 1 mL で平衡化した。遠心分離(Allegra 25R 遠心分離機、Beckman Coulter (Brea, CA)) を用い、平衡溶液をウェルから除去した。次いで、プレートのウェルに、表 2 から選択される単一の IgG 含有緩衝溶液 1 mL を(ピペットによって) 個々に添加した。プレートを、順次 100、200、300、600、1200、及び 3000 rcf (相対遠心力) で、又は、個々の試料がフィルタ要素を完全に流通するまで遠心分離した。各遠心工程は、約 5 分間実施した。IgG 含有緩衝溶液中の IgG の濃度は 3.32 mg/mL 又は 0.83 mg/mL のいずれかであり、これはチャレンジロード 386 g/L 又は 96.5 g/L のいずれかに相当する。チャレンジロードは、所与の体積の濾材当たりの IgG の量(1 リットル当たりのグラム数、g/L) で規定される。平衡溶液及び IgG 試料溶液には、別々の捕集プレートを用いた。フィルタを通した溶液は、TSK gel (商標) G3000 SWx1 カラム(Tosoh Bioscience LLC (Griesheim, Germany)) を備えた Shimadzu Prominence HPLC (Shimadzu Scientific Instruments (Columbia, MD)) を用い、サイズ排除クロマトグラフィー(SEC) によって分析した(分析条件: 注入量 20  $\mu$ L; 流量 1 mL/分; 移動相: 100 mM リン酸ナトリウム、300 mM NaCl、pH 6.9; 検出 280 ナノメートル)。

#### 【0224】

フィルタ要素(実施例 1 ~ 14 及び比較例 A ~ E) 及び IgG 溶液(表 2 の 1 ~ 20 番) を用いた実施例 15 のプロセスについて、表 3 ~ 21 に結果を示す。開始時の溶液及びフィルタを通した溶液のピーク面積を比較することによってモノマーの収率及び凝集物の除去を求め、結果を、2 回の反復試験の平均として報告する。

#### 【0225】

実施例 15 の分離プロセスを実施する前の IgG 溶液(初期の IgG 溶液) 中に存在するモノマー IgG の百分率を、上記の SEC クロマトグラフィー法を用いて求めた。式 1 によって、試料のモノマー成分のピーク面積(ピーク A) を、試料のピーク面積の合計(総

10

20

30

40

50

ピーク面積)と比較した。

【0226】

実施例15の分離プロセスを実施する前のI g G溶液(初期のI g G溶液)中に存在する凝集I g Gの百分率を、上記のSECクロマトグラフィー法を用いて求めた。式2によって、試料の凝集成分のピーク面積(ピークB)を、試料のピーク面積の合計(総ピーク面積)と比較した。

【0227】

初期のI g G溶液中(すなわち、実施例15の分離プロセスを実施する前)の、凝集I g Gの百分率に対するモノマーI g Gの百分率の比を、式3によって算出し、「初期の組成比」として報告する。

10

【0228】

凝集I g Gの除去率(%)を、上記のSECクロマトグラフィー法を用い、凝集成分のピーク面積を、実施例15の分離プロセスを実施する前(ピークB)及び分離プロセスを実施した後(ピークC)に測定して求めた。「凝集I g Gの除去率(%)」を、式4によって算出した。

【0229】

モノマーI g Gの収率(%)を、上記のSECクロマトグラフィー法を用い、モノマー成分のピーク面積を、実施例15の分離プロセスを実施する前(ピークA)及び分離プロセスを実施した後(ピークD)に測定して求めた。「モノマーI g Gの収率(%)」を、式5によって算出した。

20

【0230】

実施例15の分離プロセス後のモノマーI g Gの回収率の計算値を式6によって求め、「最終的なモノマーI g Gの回収率(%)」として報告する。

【0231】

実施例15の分離プロセス後の凝集I g Gの回収率の計算値を式7によって求め、「最終的な凝集I g Gの回収率(%)」として報告する。

【0232】

最終的なI g G溶液中(すなわち、実施例15の分離プロセスを実施した後)の、凝集I g Gの百分率に対するモノマーI g Gの百分率の比を式8によって算出し、「最終的な組成比」として報告する。

30

【0233】

「初期の組成比に対する最終的な組成比の比」を、式9によって算出した。

【0234】

式1~9について算出した値を、表3~21に報告する。

【数1】

40

50

式1:

$$\text{初期のモノマー-IgG(\%)} = \left( \frac{\text{ピーク面積A}}{\text{総ピーク面積}} \right) \times 100$$

式2:

$$\text{初期の凝集IgG(\%)} = \left( \frac{\text{ピーク面積B}}{\text{総ピーク面積}} \right) \times 100$$

式3:

$$\text{初期の組成比} = \left( \frac{\text{初期のモノマー-IgG(\%)}}{\text{初期の凝集IgG(\%)}} \right)$$

10

式4:

$$\text{凝集IgGの除去率(\%)} = 100 - \left( \left( \frac{\text{ピーク面積C}}{\text{ピーク面積B}} \right) \times 100 \right)$$

式5:

$$\text{モノマー-IgGの収率(\%)} = \left( \frac{\text{ピーク面積D}}{\text{ピーク面積A}} \right) \times 100$$

20

式6:

$$\text{最終的なモノマー-IgGの回収率(\%)} = \left( \frac{\text{初期のモノマー-IgG(\%)} \times \text{モノマー-IgGの収率(\%)}}{100} \right)$$

式7:

$$\text{最終的な凝集IgGの回収率(\%)} = \text{初期の凝集IgG(\%)} \times \left( \frac{100 - \text{凝集IgGの除去率(\%)}}{100} \right)$$

30

式8:

$$\text{最終的な組成比} = \left( \frac{\text{最終的なモノマー-IgGの回収率(\%)}}{\text{最終的な凝集IgGの回収率(\%)}} \right)$$

式9:

$$\text{初期の組成比に対する最終的な組成比の比} = \left( \frac{\text{最終的な組成比}}{\text{初期の組成比}} \right)$$

40

【 0 2 3 5 】

50

【表 3】

表3. 実施例1のフィルタ要素

IgG 溶液 番号	初期の モノマー IgG (%)	初期の 凝集 IgG (%)	初期の 組成比	386g/Lのチャレンジロード					初期の組成比に 対する最終的な 組成比の比
				濾過性能		最終的な モノマー IgGの回収率 (%)	最終的な 凝集 IgGの回収率 (%)	最終的な 組成比	
				凝集IgGの 除去率 (%)	モノマーIgGの 収率 (%)				
1	97.5	2.5	39.0	84.3	86.5	84.3	0.4	210.7	5.40
2	97.6	2.4	40.7	88.9	86.1	84.0	0.3	280.0	6.88
3	96.9	3.1	31.3	82.4	88.9	86.1	0.5	172.2	5.50
4	97.1	2.9	33.5	24.9	97.7	94.9	2.2	43.1	1.29
6	97.0	3.0	32.3	79.9	81.4	79.0	0.6	131.7	4.08
7	96.8	3.2	30.3	53.7	92.1	89.2	1.5	59.5	1.96
8	99.0	1.0	99.0	3.2	97.7	96.7	1.0	96.7	0.98
9	97.3	2.7	36.0	9.0	98.9	96.2	2.5	38.5	1.07
11	96.1	3.9	24.6	83.2	83.8	80.5	0.7	115.0	4.67
12	96.3	3.7	26.0	9.2	101.0	97.3	3.4	28.6	1.10
13	96.4	3.6	26.8	6.6	100.0	96.4	3.4	28.4	1.06
14	96.4	3.6	26.8	6.0	100.2	96.6	3.4	28.4	1.06
16	96.3	3.7	26.0	39.4	95.8	92.3	2.2	42.0	1.62
17	96.2	3.8	25.3	5.1	100.3	96.5	3.6	26.8	1.06
18	96.2	3.8	25.3	4.2	100.2	96.4	3.6	26.8	1.06
19	96.4	3.6	26.8	4.8	100	96.4	3.4	28.4	1.06

10

【0 2 3 6】

【表 4】

表4. 実施例2のフィルタ要素

IgG 溶液 番号	初期の モノマー IgG (%)	初期の 凝集 IgG (%)	初期の 組成比	386g/Lのチャレンジロード					初期の組成比に 対する最終的な 組成比の比
				濾過性能		最終的な モノマー IgGの回収率 (%)	最終的な 凝集 IgGの回収率 (%)	最終的な 組成比	
				凝集IgGの 除去率 (%)	モノマーIgGの 収率 (%)				
1	97.5	2.5	39.0	53.6	93.6	91.3	1.2	76.1	1.95
2	97.6	2.4	40.7	74.5	86.7	84.6	0.6	141.0	3.46
3	96.9	3.1	31.3	76.8	89.6	86.8	0.7	124.0	3.96
4	97.1	2.9	33.5	62.6	94.0	91.3	1.1	83.0	2.48
6	97.0	3.0	32.3	73.2	80.5	78.1	0.8	97.6	3.02
7	96.8	3.2	30.3	87.9	86.0	83.2	0.4	208.0	6.86
8	99.0	1.0	99.0	4.5	98.0	97.0	1.0	97.0	0.98
9	97.3	2.7	36.0	6.6	100.0	97.3	2.5	38.9	1.08
11	96.1	3.9	24.6	86.9	76.0	73.0	0.5	146.0	5.93
12	96.3	3.7	26.0	10.8	99.5	95.8	3.3	29.0	1.11
13	96.4	3.6	26.8	5.9	99.3	95.7	3.4	28.1	1.05
14	96.4	3.6	26.8	3.9	99.3	95.7	3.5	27.3	1.02
16	96.3	3.7	26.0	47.4	96.0	92.4	1.9	48.6	1.87
17	96.2	3.8	25.3	5.4	99.4	95.6	3.6	26.5	1.05
18	96.2	3.8	25.3	2.9	99.2	95.4	3.7	25.8	1.02
19	96.4	3.6	26.8	1.6	99.7	96.1	3.5	27.4	1.02

20

30

【0 2 3 7】

【表 5】

表5. 実施例3のフィルタ要素

IgG 溶液 番号	初期の モノマー IgG (%)	初期の 凝集 IgG (%)	初期の 組成比	386g/Lのチャレンジロード					初期の組成比に 対する最終的な 組成比の比
				濾過性能		最終的な モノマー IgGの回収率 (%)	最終的な 凝集 IgGの回収率 (%)	最終的な 組成比	
				凝集IgGの 除去率 (%)	モノマーIgGの 収率 (%)				
1	97.5	2.5	39.0	14.9	96.9	94.5	2.1	45.0	1.15
2	97.6	2.4	40.7	29.6	93.8	91.5	1.7	53.8	1.32
3	96.9	3.1	31.3	34.8	93.5	90.6	2.0	45.3	1.45
4	97.1	2.9	33.5	36.2	95.0	92.2	1.9	48.5	1.45
6	97.0	3.0	32.3	67.2	79.2	76.8	1.0	76.8	2.28
7	96.8	3.2	30.3	88.8	81.1	78.5	0.4	196.3	6.48
8	99.0	1.0	99.0	8.7	96.9	95.9	0.9	106.5	1.08
9	97.3	2.7	36.0	8.1	99.4	96.7	2.5	38.7	1.08
11	96.1	3.9	24.6	86.4	78.4	75.3	0.5	150.6	6.12
12	96.3	3.7	26.0	12.4	100.2	96.5	3.2	30.2	1.16
13	96.4	3.6	26.8	5.1	100.2	96.6	3.4	28.4	1.06
14	96.4	3.6	26.8	2.7	100.2	96.6	3.5	27.6	1.03
16	96.3	3.7	26.0	62.1	94.5	91.0	1.4	65.0	2.50
17	96.2	3.8	25.3	4.0	101.4	97.5	3.6	27.1	1.07
18	96.2	3.8	25.3	3.2	100.8	97.0	3.7	26.2	1.04
19	96.4	3.6	26.8	1.8	100.8	97.2	3.5	27.8	1.04

40

50

【 0 2 3 8 】

【表 6】

表6. 実施例4のフィルタ要素

IgG 溶液 番号	初期の モノマー IgG (%)	初期の 凝集 IgG (%)	初期の 組成比	386g/Lのチャレンジロード					初期の組成比に 対する最終的な 組成比の比
				濾過性能		最終的な モノマー IgGの回収率 (%)	最終的な 凝集 IgGの回収率 (%)	最終的な 組成比	
				凝集IgGの 除去率 (%)	モノマーIgGの 収率 (%)				
1	97.3	2.7	36.0	83.8	79.6	77.5	0.4	193.7	5.38
2	97.3	2.7	36.0	63.7	81.9	79.7	1.0	79.7	2.21
3	97.2	2.8	34.7	88.5	87.1	84.7	0.3	282.3	8.14
4	97.4	2.6	37.5	55.7	94.6	92.1	1.2	78.8	2.05
5	97.5	2.5	39.0	14.4	96.1	93.7	2.1	44.6	1.14
6	97.3	2.7	36.0	71.1	75.9	73.9	0.8	92.4	2.57
7	97.2	2.8	34.7	90.2	81.6	79.3	0.3	264.3	7.62
8	97.4	2.6	37.5	26.8	97.6	95.1	1.9	50.1	1.34
9	97.5	2.5	39.0	16.1	97.4	95.0	2.1	45.2	1.16
10	97.5	2.5	39.0	8.0	98.2	95.7	2.3	41.6	1.07
11	97.1	2.9	33.5	74.5	82.8	80.4	0.7	114.9	3.43
12	97.2	2.8	34.7	11.0	99.6	96.8	2.5	38.7	1.12
13	97.2	2.8	34.7	1.8	99.3	96.5	2.7	35.7	1.03
14	97.1	2.9	33.5	5.6	98.6	95.7	2.7	35.4	1.06
15	97.5	2.5	39.0	4.3	98.3	95.8	2.4	39.9	1.02
16	97.3	2.7	36.0	66.4	82.5	80.3	0.9	89.2	2.48
17	97.1	2.9	33.5	8.2	98.3	95.4	2.7	35.3	1.05
18	97.2	2.8	34.7	5.0	98.7	95.9	2.7	35.5	1.02
19	97.2	2.8	34.7	3.5	98.7	95.9	2.7	35.5	1.02
20	97.6	2.4	40.7	11.2	91.3	89.1	2.1	42.4	1.04

10

【 0 2 3 9 】

【表 7】

表7. 実施例5のフィルタ要素

IgG 溶液 番号	初期の モノマー IgG (%)	初期の 凝集 IgG (%)	初期の 組成比	96.5g/Lのチャレンジロード					初期の組成比に 対する最終的な 組成比の比
				濾過性能		最終的な モノマー IgGの回収率 (%)	最終的な 凝集 IgGの回収率 (%)	最終的な 組成比	
				凝集IgGの 除去率 (%)	モノマーIgGの 収率 (%)				
1	97.3	2.7	36.0	46.7	92.2	89.7	1.4	64.1	1.78
2	97.3	2.7	36.0	73.0	83.4	81.1	0.7	115.8	3.22
3	97.2	2.8	34.7	72.6	84.0	81.6	0.8	102.0	2.94
4	97.4	2.6	37.5	77.6	86.4	84.2	0.6	140.3	3.74
5	97.5	2.5	39.0	30.5	97.6	95.2	1.7	56.0	1.43
6	97.3	2.7	36.0	75.4	77.4	75.3	0.7	107.6	2.99
7	97.2	2.8	34.7	92.8	82.2	79.9	0.2	399.5	11.51
8	97.4	2.6	37.5	59.9	95.3	92.8	1.0	92.8	2.47
9	97.5	2.5	39.0	30.4	98.1	95.6	1.7	56.2	1.44
10	97.5	2.5	39.0	11.4	98.4	95.9	2.2	43.6	1.11
11	97.1	2.9	33.5	96.6	77.7	75.4	0.1	754.0	22.51
12	97.2	2.8	34.7	36.1	87.4	85.0	1.8	47.2	1.36
13	97.2	2.8	34.7	15.1	98.9	96.1	2.4	40.0	1.15
14	97.1	2.9	33.5	13.7	98.3	95.4	2.5	38.2	1.14
15	97.5	2.5	39.0	18.2	96.7	94.3	2.0	47.1	1.21
16	97.3	2.7	36.0	89.4	79.3	77.2	0.3	257.3	7.15
17	97.1	2.9	33.5	13.5	98.8	95.9	2.5	38.4	1.15
18	97.2	2.8	34.7	4.0	99.5	96.7	2.7	35.8	1.03
19	97.2	2.8	34.7	6.7	98.7	95.9	2.6	36.9	1.06

30

【 0 2 4 0 】

40

50

【表 8】

表8. 実施例6のフィルタ要素

IgG 溶液 番号	初期の モノマー IgG (%)	初期の 凝集 IgG (%)	初期の 組成比	386g/Lのチャレンジロード					初期の組成比に 対する最終的な 組成比の比
				濾過性能		最終的な モノマー IgGの回収率 (%)	最終的な 凝集 IgGの回収率 (%)	最終的な 組成比	
				凝集IgGの 除去率 (%)	モノマーIgGの 収率 (%)				
1	97.1	2.9	33.5	88.8	81.9	79.5	0.3	265.0	7.91
2	97.1	2.9	33.5	89.8	84.7	82.2	0.3	274.0	8.18
3	97.0	3.0	32.3	60.7	91.8	89.0	1.2	74.2	2.30
4	97.2	2.8	34.7	25.0	97.5	94.8	2.1	45.1	1.30
5	97.2	2.8	34.7	5.3	98.2	95.5	2.7	35.4	1.02
6	97.0	3.0	32.3	80.5	81.1	78.7	0.6	131.2	4.06
7	96.9	3.1	31.3	68.4	93.9	91.0	1.0	91.0	2.91
8	97.0	3.0	32.3	13.8	98.5	95.5	2.6	36.7	1.14
9	97.2	2.8	34.7	5.7	98.5	95.7	2.6	36.8	1.06
10	97.3	2.7	36.0	4.0	98.8	96.1	2.6	37.0	1.03
11	96.8	3.2	30.3	76.8	82.5	79.9	0.7	114.1	3.76
12	96.8	3.2	30.3	10.4	98.4	95.3	2.9	32.9	1.09
13	96.9	3.1	31.3	5.6	99.2	96.1	2.9	33.1	1.06
14	96.9	3.1	31.3	4.0	99.3	96.2	3.0	32.1	1.02
15	97.2	2.8	34.7	3.8	99.4	96.6	2.7	35.8	1.03
16	96.8	3.2	30.3	53.5	57.9	56.0	1.5	37.3	1.23
17	96.8	3.2	30.3	4.5	99.4	96.2	3.1	31.0	1.02
18	96.8	3.2	30.3	43.6	60.2	58.3	1.8	32.4	1.07
19	96.8	3.2	30.3	2.7	99.8	96.6	3.1	31.2	1.03
20	97.3	2.7	36.0	0.3	100	97.3	2.7	36.0	1.00

10

【0 2 4 1】

【表 9】

表9. 実施例7のフィルタ要素

IgG 溶液 番号	初期の モノマー IgG (%)	初期の 凝集 IgG (%)	初期の 組成比	386g/Lのチャレンジロード					初期の組成比に 対する最終的な 組成比の比
				濾過性能		最終的な モノマー IgGの回収率 (%)	最終的な 凝集 IgGの回収率 (%)	最終的な 組成比	
				凝集IgGの 除去率 (%)	モノマーIgGの 収率 (%)				
1	96.4	3.6	26.8	55.2	86.5	83.4	1.6	52.1	1.94
2	97.1	2.9	33.5	69.8	82.4	80.0	0.9	88.9	2.65
3	96.7	3.3	29.3	82.4	85.5	82.7	0.6	137.8	4.70
4	96.9	3.1	31.3	68.0	94.0	91.1	1.0	91.1	2.91
6	96.8	3.2	30.3	65.6	75.3	72.9	1.1	66.3	2.19
7	96.5	3.5	27.6	87.0	85.2	82.2	0.5	164.4	5.96
8	95.3	4.7	20.3	21.6	98.6	94.0	3.7	25.4	1.26
9	97.3	2.7	36.0	8.8	99.1	96.4	2.5	38.6	1.07
11	95.6	4.4	21.7	90.5	79.5	76.0	0.4	190.0	8.75
12	94.9	5.1	18.6	12.1	99.2	94.1	4.5	20.9	1.12
13	97.1	2.9	33.5	1.9	99.5	96.6	2.8	34.5	1.03
14	96.5	3.5	27.6	1.1	99.7	96.2	3.5	27.5	1.00
16	94.7	5.3	17.9	80.4	83.9	79.5	1.0	79.5	4.44
17	94.6	5.4	17.5	3.8	99.0	93.7	5.2	18.0	1.03
18	94.7	5.3	17.9	1.6	99.6	94.3	5.2	18.1	1.01
19	96.1	3.9	24.6	2.0	99.4	95.5	3.8	25.1	1.02

30

【0 2 4 2】

40

50

【表 10】

表10. 実施例8のフィルタ要素

IgG 溶液 番号	初期の モノマー IgG (%)	初期の 凝集 IgG (%)	初期の 組成比	386g/Lのチャレンジロード					初期の組成比に 対する最終的な 組成比の比
				濾過性能		最終的な モノマー IgGの回収率 (%)	最終的な 凝集 IgGの回収率 (%)	最終的な 組成比	
				凝集IgGの 除去率 (%)	モノマーIgGの 収率 (%)				
1	96.4	3.6	26.8	30.5	92.5	89.2	2.5	35.6	1.33
2	97.1	2.9	33.5	56.5	87.3	84.8	1.3	65.2	1.95
3	96.7	3.3	29.3	66.0	83.8	81.0	1.1	73.6	2.51
4	96.9	3.1	31.3	72.0	85.6	82.9	0.9	92.1	2.94
6	96.8	3.2	30.3	57.7	84.0	81.3	1.4	58.1	1.92
7	96.5	3.5	27.6	78.1	78.2	75.5	0.8	94.4	3.42
8	95.3	4.7	20.3	58.0	94.2	89.8	2.0	44.9	2.21
9	97.3	2.7	36.0	33.9	97.4	94.8	1.8	52.7	1.46
11	95.6	4.4	21.7	85.9	72.8	69.6	0.6	116.0	5.35
12	94.9	5.1	18.6	26.8	97.8	92.8	3.7	25.1	1.35
13	97.1	2.9	33.5	8.6	99.3	96.4	2.7	35.7	1.06
14	96.5	3.5	27.6	5.0	99.6	96.1	3.3	29.1	1.05
16	94.7	5.3	17.9	82.9	79.5	75.3	0.9	83.7	4.68
17	94.6	5.4	17.5	8.0	98.8	93.5	5.0	18.7	1.07
18	94.7	5.3	17.9	3.5	99.2	93.9	5.1	18.4	1.03
19	96.1	3.9	24.6	2.1	99.2	95.3	3.8	25.1	1.02

10

【0243】

【表 11】

表11. 実施例9のフィルタ要素

IgG 溶液 番号	初期の モノマー IgG (%)	初期の 凝集 IgG (%)	初期の 組成比	386g/Lのチャレンジロード					初期の組成比に 対する最終的な 組成比の比
				濾過性能		最終的な モノマー IgGの回収率 (%)	最終的な 凝集 IgGの回収率 (%)	最終的な 組成比	
				凝集IgGの 除去率 (%)	モノマーIgGの 収率 (%)				
1	96.4	3.6	26.8	57.9	88.0	84.8	1.5	56.5	2.11
2	97.1	2.9	33.5	70.0	86.4	83.9	0.9	93.2	2.78
3	96.7	3.3	29.3	70.1	87.3	84.4	1.0	84.4	2.88
4	96.9	3.1	31.3	68.3	90.2	87.4	1.0	87.4	2.79
6	96.8	3.2	30.3	70.6	71.8	69.5	0.9	77.2	2.55
7	96.5	3.5	27.6	82.7	82.2	79.3	0.6	132.2	4.79
8	95.3	4.7	20.3	27.6	97.6	93.0	3.4	27.3	1.35
9	97.3	2.7	36.0	14.3	98.6	95.9	2.3	41.7	1.16
11	95.6	4.4	21.7	90.1	76.0	72.7	0.4	181.7	8.37
12	94.9	5.1	18.6	11.1	98.4	93.4	4.5	20.8	1.12
13	97.1	2.9	33.5	3.0	99.0	96.1	2.8	34.3	1.02
14	96.5	3.5	27.6	1.8	99.3	95.8	3.4	28.2	1.02
16	94.7	5.3	17.9	78.1	81.8	77.5	1.2	64.6	3.59
17	94.6	5.4	17.5	3.3	99.1	93.7	5.2	18.0	1.02
18	94.7	5.3	17.9	2.2	99.8	94.5	5.2	18.2	1.02
19	96.1	3.9	24.6	2.0	99.8	95.9	3.8	25.2	1.02

20

30

【0244】

【表 12】

表12. 実施例10のフィルタ要素

IgG 溶液 番号	初期の モノマー IgG (%)	初期の 凝集 IgG (%)	初期の 組成比	386g/Lのチャレンジロード					初期の組成比に 対する最終的な 組成比の比
				濾過性能		最終的な モノマー IgGの回収率 (%)	最終的な 凝集 IgGの回収率 (%)	最終的な 組成比	
				凝集IgGの 除去率 (%)	モノマーIgGの 収率 (%)				
1	96.4	3.6	26.8	36.5	91.9	88.6	2.3	38.5	1.44
2	97.3	2.7	36.0	56.2	89.5	87.1	1.2	72.6	2.02
3	96.7	3.3	29.3	59.1	86.2	83.4	1.3	64.2	2.19
4	96.9	3.1	31.3	64.1	84.8	82.2	1.1	74.7	2.39
6	96.9	3.1	31.3	65.0	77.4	75.0	1.1	68.2	2.18
7	96.5	3.5	27.6	80.8	70.2	67.7	0.7	96.7	3.50
8	95.2	4.8	19.8	66.9	91.3	86.9	1.6	54.3	2.74
9	97.3	2.7	36.0	42.5	97.1	94.5	1.6	59.1	1.64
11	95.7	4.3	22.3	84.9	69.5	66.5	0.6	110.8	4.97
12	94.9	5.1	18.6	23.0	98.0	93.0	3.9	23.8	1.28
13	97.2	2.8	34.7	7.3	99.5	96.7	2.6	37.2	1.07
14	96.5	3.5	27.6	4.9	99.7	96.2	3.3	29.2	1.06
16	94.7	5.3	17.9	82.7	73.7	69.8	0.9	77.5	4.33
17	94.6	5.4	17.5	7.1	98.8	93.5	5.0	18.7	1.07
18	94.7	5.3	17.9	3.1	99.8	94.5	5.1	18.5	1.03
19	96.1	3.9	24.6	4.0	99.8	95.9	3.7	25.9	1.05

40

50

【 0 2 4 5 】

【表 1 3】

表 13. 実施例 11 のフィルタ要素

IgG 溶液 番号	初期の モノマー IgG (%)	初期の 凝集 IgG (%)	初期の 組成比	386g/L のチャレンジロード					初期の組成比に 対する最終的な 組成比の比
				濾過性能		最終的な モノマー IgG の回収率 (%)	最終的な 凝集 IgG の回収率 (%)	最終的な 組成比	
				凝集 IgG の 除去率 (%)	モノマー-IgG の 収率 (%)				
1	96.4	3.6	26.8	39.6	92.9	89.6	2.2	40.7	1.52
2	97.2	2.8	34.7	60.6	94.2	91.6	1.1	83.3	2.40
3	96.7	3.3	29.3	68.1	95.5	92.3	1.1	83.9	2.86
4	96.9	3.1	31.3	53.0	97.4	94.4	1.5	62.9	2.01
6	96.8	3.2	30.3	49.7	87.9	85.1	1.6	53.2	1.75
7	96.5	3.5	27.6	74.1	93.2	89.9	0.9	99.9	3.62
8	95.2	4.8	19.8	23.1	99.2	94.4	3.7	25.5	1.29
9	97.3	2.7	36.0	17.9	99.8	97.1	2.2	44.1	1.22
11	95.6	4.4	21.7	74.2	91.5	87.5	1.1	79.5	3.66
12	94.8	5.2	18.2	23.1	98.0	92.9	4.0	23.2	1.27
13	97.2	2.8	34.7	8.0	99.4	96.6	2.6	37.2	1.07
14	97.1	2.9	33.5	4.1	99.5	96.6	2.8	34.5	1.03
16	94.7	5.3	17.9	69.3	90.6	85.8	1.6	53.6	2.99
17	94.6	5.4	17.5	7.9	99.2	93.8	5.0	18.8	1.07
18	94.7	5.3	17.9	3.3	99.4	94.1	5.1	18.5	1.03
19	96.1	3.9	24.6	3.5	99.3	95.4	3.8	25.1	1.02

10

【 0 2 4 6 】

【表 1 4】

表 14. 実施例 12 のフィルタ要素

IgG 溶液 番号	初期の モノマー IgG (%)	初期の 凝集 IgG (%)	初期の 組成比	386g/L のチャレンジロード					初期の組成比に 対する最終的な 組成比の比
				濾過性能		最終的な モノマー IgG の回収率 (%)	最終的な 凝集 IgG の回収率 (%)	最終的な 組成比	
				凝集 IgG の 除去率 (%)	モノマー-IgG の 収率 (%)				
1	96.4	3.6	26.8	48.0	95.7	92.3	1.9	48.6	1.81
2	97.2	2.8	34.7	61.1	95.9	93.2	1.1	84.7	2.44
3	96.7	3.3	29.3	59.0	95.5	92.3	1.4	65.9	2.25
4	96.9	3.1	31.3	39.6	98.4	95.3	1.9	50.2	1.60
6	96.8	3.2	30.3	70.2	81.4	78.8	1.0	78.8	2.60
7	96.5	3.5	27.6	71.7	93.0	89.7	1.0	89.7	3.25
8	95.2	4.8	19.8	6.2	99.4	94.6	4.5	21.0	1.06
9	97.3	2.7	36.0	3.9	99.3	96.6	2.6	37.2	1.03
11	95.6	4.4	21.7	80.5	90.3	86.3	0.9	95.9	4.42
12	94.8	5.2	18.2	7.3	99.1	93.9	4.8	19.6	1.08
13	97.2	2.8	34.7	4.7	99.0	96.2	2.7	35.6	1.03
14	97.1	2.9	33.5	3.2	99.2	96.3	2.8	34.3	1.02
16	94.7	5.3	17.9	67.9	89.4	84.7	1.7	49.8	2.78
17	94.6	5.4	17.5	3.1	99.5	94.1	5.2	18.1	1.03
18	94.7	5.3	17.9	2.6	99.5	94.2	5.2	18.1	1.01
19	96.1	3.9	24.6	5.2	99.2	95.3	3.7	25.8	1.05

20

30

【 0 2 4 7 】

【表 1 5】

表 15. 実施例 13 のフィルタ要素

IgG 溶液 番号	初期の モノマー IgG (%)	初期の 凝集 IgG (%)	初期の 組成比	387g/L のチャレンジロード					初期の組成比に 対する最終的な 組成比の比
				濾過性能		最終的な モノマー IgG の回収率 (%)	最終的な 凝集 IgG の回収率 (%)	最終的な 組成比	
				凝集 IgG の 除去率 (%)	モノマー-IgG の 収率 (%)				
1	97.7	2.3	42.5	44.2	95.3	93.1	1.3	71.6	1.68
3	97.6	2.4	40.7	74.3	97.0	94.7	0.6	157.8	3.88
4	97.5	2.5	39.0	70.9	99.3	96.8	0.7	138.3	3.55
6	97.5	2.5	39.0	49.2	87.3	85.1	1.3	65.5	1.68
7	97.5	2.5	39.0	81.3	94.2	91.8	0.5	183.6	4.71
8	97.6	2.4	40.7	48.8	100.6	98.2	1.2	81.8	2.01
9	97.5	2.5	39.0	33.1	100.1	97.6	1.7	57.4	1.47
11	96.1	3.9	24.6	87.0	84.6	81.3	0.5	162.6	6.61
12	96.9	3.1	31.3	34.5	100.3	97.2	2.0	48.6	1.55
14	97.3	2.7	36.0	0.2	102.1	99.3	2.7	36.8	1.02
16	97.2	2.8	34.7	87.8	87.2	84.8	0.3	282.7	8.15
17	97.1	2.9	33.5	5.4	100.1	97.2	2.7	36.0	1.07
18	97.1	2.9	33.5	4.1	100.3	97.4	2.8	34.8	1.04

40

【 0 2 4 8 】

50

【表 16】

表16. 実施例14のフィルタ要素

IgG 溶液 番号	初期の モノマー IgG (%)	初期の 凝集 IgG (%)	初期の 組成比	386g/Lのチャレンジロード					初期の組成比に 対する最終的な 組成比の比
				濾過性能		最終的な モノマー IgGの回収率 (%)	最終的な 凝集 IgGの回収率 (%)	最終的な 組成比	
				凝集IgGの 除去率 (%)	モノマーIgGの 収率 (%)				
1	97.7	2.3	42.5	70.5	86.3	84.3	0.7	120.4	2.83
3	97.6	2.4	40.7	81.6	81.5	79.5	0.4	198.7	4.88
4	97.5	2.5	39.0	73.2	97.3	94.9	0.7	135.6	3.48
6	97.5	2.5	39.0	65.7	72.4	70.6	0.9	78.4	2.01
7	97.5	2.5	39.0	85.2	77.9	76.0	0.4	190.0	4.87
8	97.6	2.4	40.7	54.2	99.0	96.6	1.1	87.8	2.16
9	97.5	2.5	39.0	20.3	99.9	97.4	2.0	48.7	1.25
11	96.1	3.9	24.6	87.8	72.9	70.1	0.5	140.2	5.70
12	96.9	3.1	31.3	23.8	100.2	97.1	2.4	40.5	1.29
14	97.3	2.7	36.0	-4.7	102.1	99.3	2.8	35.5	0.99
16	97.2	2.8	34.7	77.6	85.3	82.9	0.6	138.2	3.98
17	97.1	2.9	33.5	2.3	100.1	97.2	2.8	34.7	1.04
18	97.1	2.9	33.5	3.4	100.2	97.3	2.8	34.8	1.04

10

【0249】

【表 17】

表17. 比較例Aのフィルタ要素

IgG 溶液 番号	初期の モノマー IgG (%)	初期の 凝集 IgG (%)	初期の 組成比	387g/Lのチャレンジロード					初期の組成比に 対する最終的な 組成比の比
				濾過性能		最終的な モノマー IgGの回収率 (%)	最終的な 凝集 IgGの回収率 (%)	最終的な 組成比	
				凝集IgGの 除去率 (%)	モノマーIgGの 収率 (%)				
1	97.5	2.5	39.0	93.9	85.6	83.5	0.2	417.5	10.70
2	97.6	2.4	40.7	93.7	86.0	83.9	0.2	419.5	10.30
3	96.9	3.1	31.3	46.6	95.9	92.9	1.7	54.6	1.74
4	97.1	2.9	33.5	17.0	98.7	95.8	2.4	39.9	1.19
6	97.0	3.0	32.3	74.1	87.2	84.6	0.8	105.7	3.27
7	96.8	3.2	30.3	50.1	96.2	93.1	1.6	58.2	1.92
8	99.0	1.0	99.0	2.7	98.6	97.6	1.0	97.6	0.98
9	97.3	2.7	36.0	7.9	99.9	97.2	2.5	38.9	1.08
11	96.1	3.9	24.6	71.2	88.4	85.0	1.1	77.3	3.14
12	96.3	3.7	26.0	14.3	99.9	96.2	3.2	30.1	1.16
13	96.4	3.6	26.8	11.1	99.2	95.6	3.2	29.9	1.12
14	96.4	3.6	26.8	7.9	99.3	95.7	3.3	29.0	1.08
16	96.3	3.7	26.0	52.1	95.3	91.8	1.8	51.0	1.96
17	96.2	3.8	25.3	8.2	99.7	95.9	3.5	27.4	1.08
18	96.2	3.8	25.3	9.9	98.7	94.9	3.4	27.9	1.10
19	96.4	3.6	26.8	6.8	98.9	95.3	3.4	28.0	1.04

20

30

【0250】

【表 18】

表18. 比較例Bのフィルタ要素

IgG 溶液 番号	初期の モノマー IgG (%)	初期の 凝集 IgG (%)	初期の 組成比	96.5g/Lのチャレンジロード					初期の組成比に 対する最終的な 組成比の比
				濾過性能		最終的な モノマー IgGの回収率 (%)	最終的な 凝集 IgGの回収率 (%)	最終的な 組成比	
				凝集IgGの 除去率 (%)	モノマーIgGの 収率 (%)				
1	97.1	2.9	33.5	18.8	90.4	87.8	2.4	36.6	1.09
2	97.0	3.0	32.3	23.0	92.1	89.3	2.3	38.8	1.20
3	96.5	3.5	27.6	29.5	90.6	87.4	2.5	35.0	1.27
4	96.8	3.2	30.3	31.5	91.4	88.5	2.2	40.2	1.33
6	96.6	3.4	28.4	55.7	79.7	77.0	1.5	51.3	1.81
7	96.4	3.6	26.8	80.0	76.3	73.6	0.7	105.1	3.92
8	98.1	1.9	51.6	23.6	95.7	93.9	1.5	62.6	1.21
9	96.9	3.1	31.3	7.8	97.9	94.9	2.9	32.7	1.04
11	95.7	4.3	22.3	48.6	88.4	84.6	2.2	38.4	1.72
12	96.3	3.7	26.0	9.3	99.7	96.0	3.4	28.2	1.08
13	95.9	4.1	23.4	8.3	98.5	94.5	3.8	24.9	1.06
14	96.0	4.0	24.0	7.1	99.5	95.5	3.7	25.8	1.07
17	95.8	4.2	22.8	6.5	98.6	94.5	3.9	24.2	1.06
18	95.7	4.3	22.3	4.9	98.0	93.8	4.1	22.9	1.03
19	95.9	4.1	23.4	6.9	98.8	94.7	3.8	24.9	1.06

40

【0251】

50

## 【表 19】

表19. 比較例Cのフィルタ要素

IgG 溶液 番号	初期の モノマー IgG (%)	初期の 凝集 IgG (%)	初期の 組成比	386g/Lのチャレンジロード					初期の組成比に 対する最終的な 組成比の比
				濾過性能		最終的な モノマー IgGの回収率 (%)	最終的な 凝集 IgGの回収率 (%)	最終的な 組成比	
				凝集IgGの 除去率 (%)	モノマーIgGの 収率 (%)				
1	96.4	3.6	26.8	10.7	92.7	89.4	3.2	27.9	1.04
2	97.1	2.9	33.5	8.0	92.5	89.8	2.7	33.3	0.99
3	96.7	3.3	29.3	14.5	93.8	90.7	2.8	32.4	1.10
4	96.9	3.1	31.3	19.2	93.3	90.4	2.5	36.2	1.15
6	96.8	3.2	30.3	22.1	93.1	90.1	2.5	36.0	1.19
7	96.5	3.5	27.6	48.5	83.9	81.0	1.8	45.0	1.63
8	95.3	4.7	20.3	66.7	76.6	73.0	1.6	45.6	2.25
9	97.3	2.7	36.0	71.4	80.1	77.9	0.8	97.4	2.71
11	95.6	4.4	21.7	71.9	63.0	60.2	1.2	50.2	2.31
12	94.9	5.1	18.6	75.0	86.3	81.9	1.3	63.0	3.39
13	97.1	2.9	33.5	36.3	95.4	92.6	1.8	51.4	1.53
14	96.5	3.5	27.6	17.7	98.7	95.2	2.9	32.8	1.19
16	94.7	5.3	17.9	81.8	68.5	64.9	1.0	64.9	3.62
17	94.6	5.4	17.5	22.6	97.1	91.9	4.2	21.9	1.25
18	94.7	5.3	17.9	7.6	99.5	94.2	4.9	19.2	1.07
19	96.1	3.9	24.6	6.5	99.9	96.0	3.6	26.7	1.08

10

## 【0252】

## 【表 20】

表20. 比較例Dのフィルタ要素

IgG 溶液 番号	初期の モノマー IgG (%)	初期の 凝集 IgG (%)	初期の 組成比	386g/Lのチャレンジロード					初期の組成比に 対する最終的な 組成比の比
				濾過性能		最終的な モノマー IgGの回収率 (%)	最終的な 凝集 IgGの回収率 (%)	最終的な 組成比	
				凝集IgGの 除去率 (%)	モノマーIgGの 収率 (%)				
1	97.5	2.5	39.0	10.8	91.9	89.6	2.2	40.7	1.04
2	97.6	2.4	40.7	5.9	93.3	91.1	2.3	39.6	0.97
3	97.4	2.6	37.5	21.1	94.2	91.8	2.1	43.7	1.17
4	97.3	2.7	36.0	33.3	95.1	92.5	1.8	51.4	1.42
5	97.4	2.6	37.5	29.9	97.2	94.7	1.8	52.6	1.40
6	97.2	2.8	34.7	17.2	92.2	89.6	2.3	38.9	1.12
7	97.0	3.0	32.3	38.3	91.0	88.3	1.9	46.5	1.44
8	97.0	3.0	32.3	46.8	93.9	91.1	1.6	56.9	1.76
9	97.1	2.9	33.5	43.0	96.4	93.6	1.7	55.0	1.64
10	97.4	2.6	37.5	21.2	98.4	95.8	2.0	47.9	1.28
11	96.8	3.2	30.3	57.4	87.2	84.4	1.4	60.3	1.99
12	96.6	3.4	28.4	69.0	93.3	90.1	1.1	81.9	2.88
13	96.8	3.2	30.3	41.5	97.9	94.8	1.9	49.9	1.65
14	96.9	3.1	31.3	21.9	98.5	95.4	2.4	39.8	1.27
15	97.3	2.7	36.0	10.3	98.9	96.2	2.4	40.1	1.11
16	96.7	3.3	29.3	86.4	81.4	78.7	0.4	196.7	6.71
17	96.7	3.3	29.3	43.3	97.4	94.2	1.9	49.6	1.69
18	96.7	3.3	29.3	21.0	98.8	95.5	2.6	36.7	1.25
19	96.7	3.3	29.3	10.0	99.2	95.9	3.0	32.0	1.09
20	97.2	2.8	34.7	5.5	98.9	96.1	2.6	37.0	1.07

20

30

## 【0253】

40

50

【表 2 1】

表21. 比較例Eのフィルタ要素

IgG 溶液 番号	初期の モノマー IgG (%)	初期の 凝集 IgG (%)	初期の 組成比	386g/Lのチャレンジロード					初期の組成比に 対する最終的な 組成比の比
				濾過性能		最終的な モノマー IgGの回収率 (%)	最終的な 凝集 IgGの回収率 (%)	最終的な 組成比	
				凝集IgGの 除去率 (%)	モノマーIgGの 収率 (%)				
1	96.6	3.4	28.4	68.3	73.1	70.6	1.1	64.2	2.26
2	96.8	3.2	30.3	83.8	78.2	75.7	0.5	151.4	5.00
3	96.7	3.3	29.3	80.7	90.0	87.0	0.6	145.0	4.95
4	96.8	3.2	30.3	11.9	98.3	95.2	2.8	34.0	1.12
6	96.8	3.2	30.3	73.3	70.9	68.6	0.9	76.2	2.51
7	96.4	3.6	26.8	76.2	91.5	88.2	0.9	98.0	3.66
8	95.1	4.9	19.4	6.3	97.2	92.4	4.6	20.1	1.04
9	97.1	2.9	33.5	3.2	99.1	96.2	2.8	34.3	1.02
11	95.8	4.2	22.8	92.5	80.6	77.2	0.3	257.3	11.29
12	95.1	4.9	19.4	5.7	97.4	92.6	4.6	20.1	1.04
13	96.4	3.6	26.8	2.2	99.2	95.6	3.5	27.3	1.02
14	96.2	3.8	25.3	0.9	99.4	95.6	3.8	25.1	0.99
16	95.2	4.8	19.8	74.8	87.8	83.6	1.2	69.6	3.52
17	95.1	4.9	19.4	1.9	99.4	94.5	4.8	19.7	1.01
18	95.1	4.9	19.4	1.3	99.3	94.4	4.8	19.7	1.01
19	96.0	4.0	24.0	1.8	99.7	95.7	3.9	24.5	1.02

10

【0 2 5 4】

本明細書で言及した特許、特許文献、及び刊行物に含まれる、参照した記載は、それぞれが個々に組み込まれたかのように、これらの全体が参照により組み込まれる。本開示に対する様々な予測できない改変及び変更が、本開示の範囲及び趣旨を逸脱することなく、当業者には明らかとなるであろう。本開示は、本明細書に記載の例示的な実施形態及び実施例によって不当に限定されることを意図するものではないこと、並びにこのような実施例及び実施形態は、以下のような本明細書に記載の特許請求の範囲によってのみ限定されることを意図した本開示の範囲内の例示としてのみ提示されることを理解されたい。

20

30

40

50

【図面】

【図 1 A】

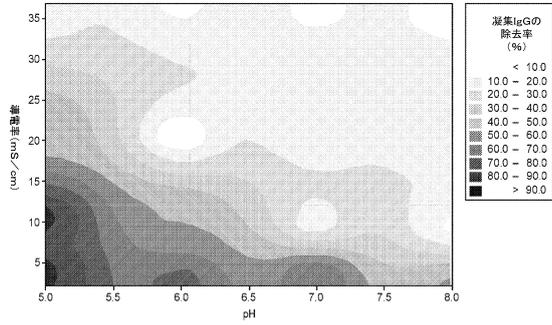


FIG. 1A

【図 1 B】

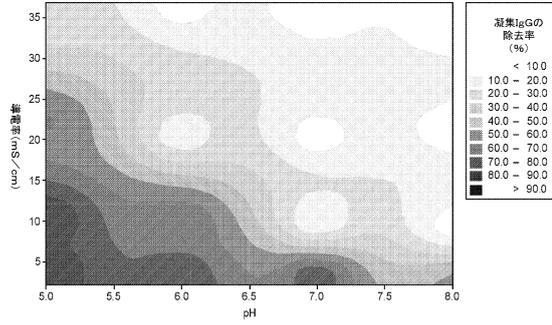


FIG. 1B

10

20

【図 1 C】

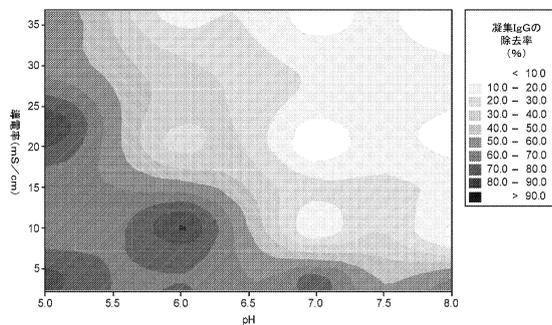


FIG. 1C

【図 1 D】

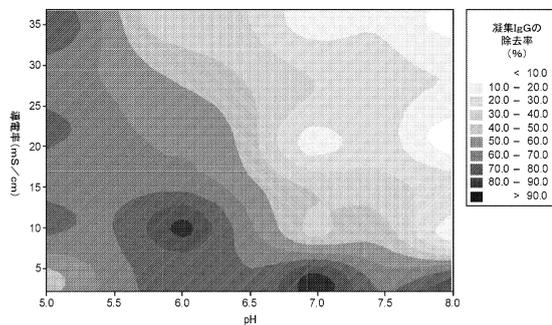


FIG. 1D

30

40

50

【 図 1 E 】

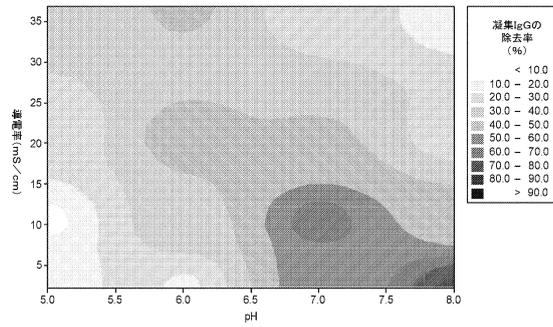


FIG. 1E

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

		F I		
<b>B 0 1 D</b>	<b>69/12</b>	<b>(2006.01)</b>	B 0 1 D	69/12
<b>B 0 1 D</b>	<b>61/14</b>	<b>(2006.01)</b>	B 0 1 D	61/14
				5 0 0
<b>G 0 1 N</b>	<b>1/10</b>	<b>(2006.01)</b>	G 0 1 N	1/10
				B
<b>C 0 8 L</b>	<b>101/00</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 8 L	101/00

(74)代理人 100171701

弁理士 浅村 敬一

(72)発明者 ベイル, アンドリュー ダブリュー.

アメリカ合衆国, ミネソタ州, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7, スリーエム センター

(72)発明者 コラク アタン, セムラ

アメリカ合衆国, ミネソタ州, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7, スリーエム センター

(72)発明者 ラスムッセン, ジェラルド ケイ.

アメリカ合衆国, ミネソタ州, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7, スリーエム センター

(72)発明者 グリースグレーバー, ジョージ ダブリュー.

アメリカ合衆国, ミネソタ州, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7, スリーエム センター

(72)発明者 ポートフ, キャサリン エー.

アメリカ合衆国, ミネソタ州, セント ポール, ポスト オフィス ボックス 3 3 4 2 7, スリーエム センター

審査官 大 わき 弘子

(56)参考文献 特表2010-528271(JP,A)

国際公開第2015/050767(WO,A1)

国際公開第2016/073565(WO,A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

B 2 9 C 7 1 / 0 4、C 0 8 J 7 / 0 0 - 7 / 0 2、7 / 1 2 - 7 / 1 8、

C 0 8 J 7 / 0 4 - 7 / 0 6、C 0 8 J 9 / 0 0 - 9 / 4 2、

B 0 1 D 5 3 / 2 2、6 1 / 0 0 - 7 1 / 8 2、C 0 2 F 1 / 4 4 - 1 / 4 4、

G 0 1 N 1 / 0 0 - 1 / 4 4