

POLIANFOLITOS ANFIFÍLICOS Y MEMBRANAS RELACIONADAS

SOLICITUD RELACIONADA

La presente solicitud invoca el beneficio de prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los EEUU N°: 63/235.454, presentada el 20 de agosto de 2021.

APOYO GUBERNAMENTAL

Esta invención se realizó con apoyo gubernamental con el subsidio DE-FE0031851 otorgado por el Departamento de Energía de los EEUU, y los subsidios 1553661 y 1904465 otorgados por la *National Science Foundation*. El gobierno tiene ciertos derechos sobre la invención.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las incrustaciones, o la deposición de material no deseado sobre superficies, es un problema severo en muchas aplicaciones donde las superficies están en contacto con agua de mar o con aguas superficiales. El fenómeno de las incrustaciones afecta a los cascos de barcos y otras superficies expuestas al medio marino,¹⁻⁴ tuberías y otros equipos usados en la extracción de petróleo en aguas profundas,⁵⁻⁹ tuberías y componentes de transferencia de calor,¹⁰⁻¹² así como de membranas de filtración de agua.¹³⁻¹⁷ Todos los años las incrustaciones causan un impacto económico significativo debido a una disminución de la productividad, el aumento del consume de energía y el mantenimiento y paradas frecuentes de los equipos afectados. Por ello, existe la necesidad de materiales y recubrimientos capaces de resistir las incrustaciones cuando se exponen a diversas soluciones acuosas que contienen biomacromoléculas, petróleo y microorganismos.

Las incrustaciones constituyen un obstáculo particularmente importante

para el uso confiable de membranas en diversas aplicaciones, en especial aquellas en las cuales las alimentaciones tienen un alto contenido orgánico (por ejemplo, el tratamiento de aguas y aguas residuales, la industria alimenticia y de bebidas, y las bioseparaciones). A menudo se observa que la permeabilidad de las membranas disminuya drásticamente y que se producen cambios en la selectividad de dichas membranas debido a las incrustaciones. El manejo de las incrustaciones constituye un componente significativo del costo asociado con los sistemas de membranas, ya que requieren un mayor consumo de energía, limpiezas periódicas que implican paradas, mantenimiento y uso de compuestos químicos, así como procesos más complejos.

Además, las membranas con mayor selectividad, o capacidad para separar solutos con mayor precisión, ofrecen la posibilidad de mejorar la viabilidad económica y la eficacia energética de los procesos con membranas en muchas aplicaciones. Por ejemplo, las membranas con tamaños de poro ajustables y cargas a escala nanométrica serían de utilidad en las bioseparaciones, en el tratamiento complejo de aguas residuales, la eliminación selectiva de compuestos orgánicos (por ejemplo, colorantes) y otros contaminantes de soluciones de electrolitos para su reutilización, ablandamiento del agua, pretratamiento del agua de mar para su desalinización mediante ósmosis inversa (RO), y tratamiento final de efluentes secundarios y terciarios de aguas residuales. En todos estos casos, resulta crucial acoplar la selectividad con la resistencia a las incrustaciones.

Los investigadores han estudiado un amplio rango de químicas de superficie para identificar los grupos funcionales resistentes a incrustaciones y comprender mejor el mecanismo de la resistencia a las incrustaciones.

Observaron que las superficies resistentes a la adsorción de proteínas comparten cuatro características a nivel molecular: son hidrofílicos, incluyen aceptores de puentes de hidrógeno pero no donantes de puentes de hidrógeno y tienen carga neutra.¹⁸⁻¹⁹ Hay varias químicas prometedoras, que incluyen cepillos de PEO,¹⁸⁻¹⁹ grupos de manitol,²⁰ peptoides quiméricos,²¹⁻²² zwitteriones^{18, 23, 24} y polianfolitos,²⁵⁻²⁶ que comparten estas características.

Entre ellos, los zwitteriones han recibido una gran atención en especial en el campo de las membranas debido a su fácil síntesis e incorporación en las membranas existentes, a menudo mediante métodos de posprocesamiento, tales como injertos.²⁷⁻²⁸ El rendimiento de los zwitteriones es comparable a los sistemas más conocidos por resistir la adsorción de proteínas^{18, 23, 24, 29, 30} y la adhesión celular.²³⁻²⁴ Su biocompatibilidad y resistencia a incrustaciones son atribuidas al efecto de perturbación muy bajo en la interfase de polímero-agua.^{29,}

31

Si bien los zwitteriones tienen grupos aniónicos y catiónicos en la misma unidad monomérica, los polianfolitos tienen grupos aniónicos y catiónicos en unidades monoméricas diferentes. De manera similar a los zwitteriones, los polianfolitos pueden exhibir una excelente resistencia a incrustaciones.^{25, 26} Como se ha indicado previamente, aunque los zwitteriones se han estudiado extensamente en los sistemas de membranas, este no es el caso de los polianfolitos. Los pocos ejemplos que emplean polianfolitos en los sistemas de membranas comprenden mayormente una modificación de la superficie de las membranas de ultrafiltración comunes mediante copolimerización de injertos (iniciada por luz UV o rédox) de unidades monoméricas aniónicas y catiónicas para mejorar la resistencia a las incrustaciones.^{26,32}

Investigaciones anteriores han demostrado que las membranas de copolímeros anfifílicos zwiteriónicos aleatorios (r-ZAC) se pueden formar por medio de autoensamblaje de nanodominios zwiteriónicos que actúan como una red de nanocanales que son eficaces para la permeación de agua ³³. Las principales características de las membranas r-ZAC incluyen una excelente resistencia a las incrustaciones, un tamaño de corte de ~1-1,5 nm y una retención baja de iones salinos ^{33, 34}. Sin embargo, si bien se pueden sintetizar varios monómeros zwiteriónicos, tan solo unos pocos se encuentran disponibles comercialmente, siendo algunos de un solo proveedor. Además, la mayoría de los monómeros zwiteriónicos tienen una solubilidad pobre en muchos solventes, lo cual aporta más desafíos a su síntesis. Como resultado de ello, el rango de químicas r-ZAC que se pueden convertir en membranas producidas a gran escala es limitado. Por otro lado, los monómeros iónicos o ionizables se encuentran ampliamente disponibles, son más económicos y típicamente son más fáciles de solubilizar y sintetizar.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar materiales poliméricos resistentes a incrustaciones que se puedan sintetizar a partir de monómeros iónicos o ionizables disponibles fácilmente y que se puedan emplear en recubrimientos antiincrustantes y membranas ajustables que son de utilidad en las aplicaciones que involucran separaciones.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

En algunos aspectos, la invención provee polímeros que comprenden:

- (a) una pluralidad de unidades repetitivas hidrofóbicas;
- (b) una pluralidad de unidades repetitivas catiónicas; y
- (c) una pluralidad de unidades repetitivas aniónicas;

en donde las unidades repetitivas hidrofóbicas, las unidades repetitivas catiónicas y las unidades repetitivas aniónicas se encuentran en orden aleatorio o estadístico.

En otros aspectos, la invención provee membranas compuestas de película delgada, que comprenden un sustrato poroso y una capa selectiva que comprende un polímero de la invención, en donde un tamaño de poro promedio eficaz del sustrato poroso es mayor que un tamaño de poro promedio eficaz de la capa selectiva; y la capa selectiva está dispuesta sobre una superficie del sustrato poroso.

En otros aspectos, la invención provee materiales con un recubrimiento antiincrustante, que comprenden un sustrato sólido y una capa que comprende un polímero de la invención, en donde la capa está dispuesta sobre una superficie del sustrato sólido.

En otros aspectos, la invención provee métodos de purificación de un péptido o una proteína, que comprenden poner una membrana compuesta de película delgada de la invención en contacto con una mezcla que comprende uno o más péptidos o proteínas a un primer caudal, con lo cual una porción de la mezcla es retenida por la membrana compuesta de película delgada.

La invención también provee métodos para eliminar un soluto orgánico del agua, que comprenden poner la membrana compuesta de película delgada de la invención en contacto con una solución acuosa que comprende un soluto orgánico a un primer caudal, con lo cual el soluto orgánico es retenido por la membrana compuesta de película delgada.

La invención también provee métodos de descontaminación de agua, que comprenden poner la membrana compuesta de película delgada de la invención

en contacto con una mezcla que comprende agua y uno o más contaminantes a un primer caudal, con lo cual uno o más contaminantes quedan retenidos por la membrana compuesta de película delgada.

En otros aspectos, la invención provee métodos de separación selectiva por tamaño, que comprenden poner la membrana compuesta de película delgada de la invención en contacto con una mezcla que comprende una o más partículas de tamaños diferentes a un primer caudal, con lo cual una o más partículas de un tamaño particular quedan retenidas por la membrana compuesta de película delgada.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

En la Figura 1 se muestra el espectro de RMN de la estructura química de PTMS que indica la copolimerización de las tres unidades monoméricas.

En la Figura 2A se muestra un esquema de la colada de PTMS sobre una membrana base PS35.

En la Figura 2B se muestran imágenes SEM de PTMS recubierto sobre la membrana PS35 (izquierda) y la membrana PS35 sin recubrimiento (derecha). La capa selectiva se visualiza a la izquierda.

En la Figura 3 se muestra el espectro de RMN de la estructura química de PTMS- que indica la copolimerización de las tres unidades monoméricas.

En la Figura 4 se muestran imágenes SEM de PTMS- recubierto sobre la membrana PS35 (izquierda) y la membrana PS35 sin recubrimiento (derecha). La capa selectiva se visualiza a la izquierda.

En la Figura 5 se muestra el espectro de RMN de la estructura química de PTMS+ que indica la copolimerización de las tres unidades monoméricas.

En la Figura 6 se muestran imágenes SEM de PTMS+ recubierto sobre la

membrana PS35 (izquierda) y la membrana PS35 sin recubrimiento (derecha). La capa selectiva se visualiza a la izquierda.

En la Figura 7 se muestra el espectro de RMN de la estructura química de PTMM que indica la copolimerización de las tres unidades monoméricas.

En la Figura 8 se muestran imágenes SEM de PTMM recubierto sobre la membrana PS35 (izquierda) y la membrana PS35 sin recubrimiento (derecha). La capa selectiva se visualiza a la izquierda.

En la Figura 9 se muestra el espectro de RMN de la estructura química de PTMT- que indica la copolimerización de las tres unidades monoméricas.

En la Figura 10 se muestran imágenes SEM de PTMT- recubierto sobre la membrana PS35 (izquierda) y la membrana PS35 sin recubrimiento (derecha). La capa selectiva se visualiza a la izquierda.

En la Figura 11 se muestran los resultados de una prueba de incrustaciones en una suspensión de aceite-en-agua durante 25 h con PTMS, PTMS- y PTMS+. El flujo inicial de estas membranas se ajustó en 7,75 l/m².h.

En la Figura 12 se muestran los resultados de una prueba de incrustaciones en una suspensión de aceite-en-agua durante 25 h con PTMM, y como control poli(metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo-poli(ácido metacrílico) (PTM-) aleatorio con 41% mol de TFEMA y 59% mol de MAA. El flujo inicial de estas membranas se ajustó en 7,75 l/m².h.

En la Figura 13 se muestra el espectro de RMN de la estructura química de PTMS2 que indica la copolimerización de las tres unidades monoméricas.

En la Figura 14 se muestran imágenes SEM de PTMS2 recubierto sobre la membrana PS35 (izquierda) y la membrana PS35 sin recubrimiento (derecha).

En la Figura 15 se muestra el espectro de RMN de la estructura química

de PTMS3 que indica la copolimerización de las tres unidades monoméricas.

En la Figura 16 se muestran imágenes SEM de PTMS3 recubierto sobre la membrana PS35 (izquierda) y la membrana PS35 sin recubrimiento (derecha).

En la Figura 17 se muestran los resultados de una prueba de incrustaciones en una suspensión de aceite-en-agua durante 25 h con PTMS, PTMS2 y PTMS3. El flujo inicial de estas membranas se ajustó en 1,2 l/m².h. NP030 es una membrana comercial con un tamaño de corte y permeancia similares.

En la Figura 18 se muestran los resultados de pruebas de incrustaciones de proteínas durante 25 h con PTMS2 y PTMS3; Lisozima (izquierda) y BSA (derecha). El flujo inicial de estas membranas se ajustó en 1 l/m².h. NP030 es una membrana comercial con un tamaño de corte y permeancia similares.

En la Figura 19 se muestran imágenes de TEM de campo brillante de morfologías autoensambladas r-PAC con diferentes relaciones de carga -/+ pero contenido de monómeros hidrofóbicos similar, que muestran redes bicontinuas de nanocanales iónicos (oscuros) rodeados por la fase hidrofóbica (clara). (Inserto) FFT de la imagen con la flecha que corresponde al período característico de dominios iónicos. En el Panel (a) se muestra que PTMS presenta un período característico de ~3,1 nm, lo que da un tamaño de canal iónico seco de aproximadamente 1,55 nm. En el Panel (b) se muestra que PTMS- presenta un período característico de ~4,5 nm, lo que da un tamaño de canal iónico seco de aproximadamente 2,25 nm.

La Figura 20 es un gráfico que muestra análisis de DSC modulado de PTMS, PTMS- y PTMS+.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Esta invención se basa en el descubrimiento de una nueva familia de terpolímeros que combinan unidades repetitivas hidrofóbicas, aniónicas y catiónicas; y su uso en filtros de membrana resistentes a incrustaciones con una selectividad ajustable. Esta invención, que combina unidades repetitivas hidrofóbicas, aniónicas y catiónicas, representa el primer anfolito usado en la formación de una membrana selectiva. Los terpolímeros de la invención, denominados polianfolitos anfifílicos en la presente, comprenden por lo menos un 1% de cada uno entre un monómero hidrofóbico, un monómero aniónico y un monómero catiónico, copolimerizados por medio de una reacción de polimerización bien conocida (por ejemplo, polimerización por radicales libres). Los polímeros resultantes son insolubles en agua.

Estos polímeros se pueden usar luego para formar recubrimientos mediante métodos comunes (por ejemplo, deposición por cuchilla, recubrimiento con varilla, recubrimiento por aspersión). Estos recubrimientos pueden retardar o prevenir las incrustaciones. Se espera que la resistencia a las incrustaciones sea más eficaz cuando los grupos aniónicos y catiónicos tienen una relación molar lo más cercana posible a 1:1, o cuando la superficie en general tiene una carga cercana a neutra. Las incrustaciones constituyen un problema importante en muchas aplicaciones que involucran soluciones acuosas en contacto con superficies, que incluyen filtración por membrana, prevención de incrustaciones en cascos de barcos y puentes, prevención de obstrucción de tuberías, biomateriales, etc.

Cuando el recubrimiento se aplica a una membrana con poros grandes, las membranas resultantes no solo exhiben una gran resistencia a incrustaciones,

sino que también presentan selectividad que surge del autoensamblaje de este polímero por medio de interacciones entre diferentes unidades repetitivas (por ejemplo, interacciones de Coulomb entre grupos aniónicos y catiónicos). Si el polímero contiene una relación entre grupos aniónicos y catiónicos cercana a 1:1, las membranas presentan una selectividad basada aproximadamente en el tamaño, con tamaños de poro eficaces en el rango de <3 nm, junto con una excelente resistencia a las incrustaciones que solo es igualada por otros pocos sistemas. Si hay un exceso de un monómero, creando una carga neta en la capa de membrana, las membranas también tendrán selectividad debida a interacciones electrostáticas/exclusión de Donnan manteniendo al mismo tiempo una buena selectividad basada en el tamaño. Estas membranas pueden presentar un elevado rechazo de varias sales así como una selectividad basada en la carga (es decir, separación de iones monovalentes y divalentes, separación de colorantes con diferentes cargas). Estas propiedades son promisorias para varias aplicaciones en el tratamiento de aguas y aguas residuales, purificación de agua y en bioseparaciones, así como otras separaciones acuosas.

Los procesos de síntesis y de recubrimiento de estas membranas son altamente escalables. Este hecho, combinado con las diversas aplicaciones relevantes enumeradas, demuestra la utilidad de las mismas.

Polímeros

En determinados aspectos, la presente invención provee un polímero, que comprende:

- (a) una pluralidad de unidades repetitivas hidrofóbicas;
- (b) una pluralidad de unidades repetitivas catiónicas; y
- (c) una pluralidad de unidades repetitivas aniónicas;

en donde las unidades repetitivas hidrofóbicas, las unidades repetitivas catiónicas y las unidades repetitivas aniónicas se encuentran en orden aleatorio o estadístico.

En determinadas formas de realización, el polímero es insoluble en agua.

En determinadas formas de realización, la relación molar entre las unidades repetitivas catiónicas y las unidades repetitivas aniónicas es de entre aproximadamente 1,1:1 y aproximadamente 1:1,1, o entre aproximadamente 1,05:1 y aproximadamente 1:1,05, o entre aproximadamente 1,01:1 y aproximadamente 1:1,01. En algunas formas de realización preferidas, la relación molar entre las unidades repetitivas catiónicas y las unidades repetitivas aniónicas es de aproximadamente 1:1. En determinadas formas de realización, una relación entre las unidades repetitivas catiónicas y las unidades repetitivas aniónicas de aproximadamente 1:1 da como resultado una elevada resistencia a incrustaciones.

En determinadas formas de realización, la carga neta del polímero es de entre -10 y +10. En otras formas de realización, la carga neta del polímero es de entre -9 y +9, entre -8 y +8, entre -7 y +7, entre -6 y +6, entre -5 y +5, entre -4 y +4, entre -3 y +3, entre -2 y +2, entre -1 y +1, o es 0 (es decir, el polímero es neutro).

En determinadas formas de realización, la relación molar entre las unidades repetitivas catiónicas y las unidades repetitivas aniónicas es mayor que aproximadamente 1:1, mayor que aproximadamente 1,25:1, mayor que aproximadamente 1,5:1, mayor que aproximadamente 1,75:1 o mayor que aproximadamente 2:1. En algunas de dichas formas de realización, la carga neta del polímero es positiva. En algunas de dichas formas de realización, la carga

neta del polímero es mayor que +10.

En determinadas formas de realización, la relación molar entre las unidades repetitivas catiónicas y las unidades repetitivas aniónicas es menor que aproximadamente 1:1, menor que aproximadamente 0,8:1; menor que aproximadamente 0,67:1, menor que aproximadamente 0,57:1 o menor que aproximadamente 0,5:1. En algunas de dichas formas de realización, la carga neta del polímero es negativa. En algunas de dichas formas de realización, la carga neta del polímero es menor que -10.

En determinadas formas de realización, el peso molecular del polímero es mayor que aproximadamente 20.000 g/mol, mayor que aproximadamente 40.000 g/mol, mayor que aproximadamente 60.000 g/mol, mayor que aproximadamente 80.000 g/mol, mayor que aproximadamente 100.000 g/mol o mayor que aproximadamente 120.000 g/mol. En formas de realización preferidas, el peso molecular del polímero es mayor que aproximadamente 100.000 g/mol.

La unidad repetitiva hidrofóbica limita el hinchamiento del polímero en agua y le confiere estabilidad al polímero en ambientes acuosos. Esta unidad repetitiva hidrofóbica puede derivar de un monómero cuyo homopolímero no es soluble en agua, y tiene una temperatura de transición vítrea por encima de la temperatura de uso (por ejemplo, temperatura ambiente).

Para usar en las aplicaciones que se describen en la presente (por ejemplo, recubrimientos antiincrustantes y capas de membranas selectivas), los polímeros de la invención contienen una cantidad suficiente de la unidad repetitiva hidrofóbica como para que sea insoluble en agua en las condiciones de uso.

En determinadas formas de realización, la pluralidad de unidades

repetitivas hidrofílicas constituye por lo menos aproximadamente un 30% en peso, por lo menos aproximadamente 35% en peso, por lo menos aproximadamente 40% en peso, por lo menos aproximadamente 45% en peso, por lo menos aproximadamente 50% en peso, por lo menos aproximadamente 60% en peso, por lo menos aproximadamente 65% en peso, por lo menos aproximadamente 70% en peso, por lo menos aproximadamente 75% en peso, por lo menos aproximadamente 80% en peso, por lo menos aproximadamente 85% en peso o por lo menos aproximadamente 90% en peso del polímero. En formas de realización preferidas, la pluralidad de unidades repetitivas hidrofílicas constituye por lo menos aproximadamente un 30% en peso o por lo menos aproximadamente un 45% del polímero para obtener un polímero que es insoluble en agua.

En determinadas formas de realización, la pluralidad de unidades repetitivas hidrofílicas constituye aproximadamente entre un 30% en peso y aproximadamente 99% en peso, entre aproximadamente 30% en peso y aproximadamente 90% en peso, entre aproximadamente 40% en peso y aproximadamente 90% en peso, entre aproximadamente 40% en peso y aproximadamente 80% en peso, entre aproximadamente 40% en peso y aproximadamente 75% en peso, entre aproximadamente 40% en peso y aproximadamente 70% en peso, entre aproximadamente 45% en peso y aproximadamente 75% en peso, entre aproximadamente 45% en peso y aproximadamente 70% en peso, entre aproximadamente 50% en peso y aproximadamente 80% en peso, entre aproximadamente 50% en peso y aproximadamente 75% en peso o entre aproximadamente 50% en peso y aproximadamente 70% en peso del polímero.

En determinadas formas de realización, la pluralidad de unidades repetitivas hidrofílicas constituye aproximadamente entre un 40% en peso y aproximadamente 90% en peso del polímero. Algunos de dichos polímeros se pueden usar en los recubrimientos antiincrustantes.

En determinadas formas de realización, la pluralidad de unidades repetitivas hidrofílicas constituye aproximadamente entre un 40% en peso y aproximadamente 75% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 50% en peso y aproximadamente 70% en peso del polímero. Algunos de dichos polímeros se pueden usar en las capas de membranas selectivas.

En algunas formas de realización preferidas de los polímeros que son de utilidad en los recubrimientos antiincrustantes, estos polianfolitos anfifílicos comprenden ~30-99% en peso (y preferiblemente un 40-90% en peso) del monómero hidrofóbico y un 0,5-40% en peso (y preferiblemente un 2,5-25% en peso) de cada uno entre el monómero aniónico y catiónico, con una relación molar entre unidades aniónicas y catiónicas tan próxima a 1:1 como sea posible.

En determinadas formas de realización, la pluralidad de unidades repetitivas catiónicas y la pluralidad de unidades repetitivas aniónicas constituye, cada una, por lo menos aproximadamente 0,5% en peso, por lo menos aproximadamente 1% en peso, por lo menos aproximadamente 2,5% en peso, por lo menos aproximadamente 5% en peso, por lo menos aproximadamente 10% en peso, por lo menos aproximadamente 15% en peso, por lo menos aproximadamente 20% en peso, por lo menos aproximadamente 25% en peso, por lo menos aproximadamente 30% en peso, por lo menos aproximadamente 35% en peso o por lo menos aproximadamente 40% en peso del polímero.

En determinadas formas de realización, la pluralidad de unidades

repetitivas catiónicas y la pluralidad de unidades repetitivas aniónicas constituye, cada una, entre aproximadamente 0,5% en peso y aproximadamente 30% en peso, entre aproximadamente 0,5% en peso y aproximadamente 25% en peso, entre aproximadamente 1% en peso y aproximadamente 30% en peso, entre aproximadamente 1% en peso y aproximadamente 25% en peso, entre aproximadamente 2% en peso y aproximadamente 30% en peso, entre aproximadamente 2% en peso y aproximadamente 25% en peso, entre aproximadamente 2,5% en peso y aproximadamente 30% en peso, entre aproximadamente 2,5% en peso y aproximadamente 25% en peso, entre aproximadamente 5% en peso y aproximadamente 30% en peso o entre aproximadamente 5% en peso y aproximadamente 25% en peso del polímero.

En determinadas formas de realización, la pluralidad de unidades repetitivas hidrofóbicas comprende una mezcla de diferentes monómeros hidrofóbicos.

Por ejemplo, en algunas formas de realización, cada unidad repetitiva hidrofóbica se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en metacrilato de 2,2-trifluoroetilo (TFEMA), acrilatos fluorados, metacrilatos, metacrilato de pentafluoropropilo, metacrilato de heptafluorobutilo, metacrilato de pentafluorofenilo, estireno, metacrilato de metilo y acrilonitrilo.

En otras formas de realización, cada unidad repetitiva hidrofóbica es la misma, y se selecciona del grupo que consiste en metacrilato de 2,2-trifluoroetilo (TFEMA), acrilatos fluorados, metacrilatos, metacrilato de pentafluoropropilo, metacrilato de heptafluorobutilo, metacrilato de pentafluorofenilo, estireno, metacrilato de metilo y acrilonitrilo. En algunas formas de realización preferidas, la unidad repetitiva hidrofóbica es metacrilato de 2,2-trifluoroetilo (TFEMA).

En algunas formas de realización, las unidades repetitivas aniónicas tienen una carga negativa en las condiciones de uso. Es decir, en algunas formas de realización, las unidades repetitivas aniónicas tienen una carga negativa en una solución acuosa en o por encima de aproximadamente pH 4,0, aproximadamente pH 4,5, aproximadamente pH 5,0, aproximadamente pH 5,5, aproximadamente pH 6,0, aproximadamente pH 6,5, aproximadamente pH 7,0, aproximadamente pH 7,5, aproximadamente pH 8,0, aproximadamente pH 8,5, aproximadamente pH 9,0, aproximadamente pH 9,5, aproximadamente pH 10,0, aproximadamente pH 10,5, aproximadamente pH 11,0 o aproximadamente pH 11,5.

La unidad repetitiva aniónica se puede seleccionar entre metacrilato, acrilato, metacrilamida, acrilamida, estireno o derivados de vinilo que contienen un ácido carboxílico, sulfonato, fosfato u otro grupo ionizable o cargado que tiene una carga negativa en las condiciones de uso.

En determinadas formas de realización, la pluralidad de unidades repetitivas aniónicas comprende una mezcla de diferentes monómeros aniónicos.

Por ejemplo, en algunas formas de realización, cada unidad repetitiva aniónica se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en ácido metacrílico (MAA), metacrilato de 2-sulfoetilo (SEMA), L-triptofan-metacrilamida (L-Try-MA), D-triptofan-metacrilamida, L o D-triptofan-acrilamida, L o D-alanina-metacrilamida, L o D-alanina-acrilamida, L o D-valina-metacrilamida, L o D-valina-acrilamida, L o D-isoleucina-metacrilamida, L o D-isoleucina-acrilamida, L o D-allo-isoleucina-metacrilamida, L o D-allo-isoleucina-acrilamida, L o D-metionina-metacrilamida, L o D-metionina-acrilamida, L o D-fenilalanina-

metacrilamida, L o D-fenilalanina-acrilamida, L o D-tirosina-metacrilamida, L o D-tirosina-acrilamida, L o D-histadina-metacrilamida, L o D-histadina-acrilamida, L o D-ácido glutámico-metacrilamida, L o D-ácido glutámico-metacrilamida, L o D-ácido aspártico-acrilamida, L o D-ácido aspártico-metacrilamida, ácido acrílico, acrilato de 2-carboxietilo, succinato de mono-2-(metacriloiloxi)etilo, maleato de mono-2-(metacriloiloxi)etilo, 4-vinilbencensulfonato de sodio, ácido 2-acrilamido-2-metilpropansulfónico, sal de sodio del ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propansulfónico, ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propansulfónico, sal de potasio de acrilato de 3-sulfopropilo, sal de potasio de metacrilato de 3-sulfopropilo, ácido 3-vinilbenzoico, ácido 4-vinilbenzoico, ácido 2-vinilbenzoico, ácido 4-(2-propenil)benzoico, sal de sodio del ácido 2-metil-2-propen-1-sulfónico, sal de sodio del ácido vinilsulfónico, ácido vinilfosfónico y ácido (4-etenilfenil)metilfosfónico.

En otras formas de realización, cada unidad repetitiva aniónica es la misma, y se selecciona del grupo que consiste en ácido metacrílico (MAA), metacrilato de 2-sulfoetilo (SEMA), L-triptofan-metacrilamida (L-Try-MA), D-triptofan-metacrilamida, L o D-triptofan-acrilamida, L o D-alanina-metacrilamida, L o D-alanina-acrilamida, L o D-valina-metacrilamida, L o D-valina-acrilamida, L o D-isoleucina-metacrilamida, L o D-isoleucina-acrilamida, L o D-allo-isoleucina-metacrilamida, L o D-allo-isoleucina-acrilamida, L o D-metionina-metacrilamida, L o D-metionina-acrilamida, L o D-fenilalanina-metacrilamida, L o D-fenilalanina-acrilamida, L o D-tirosina-metacrilamida, L o D-tirosina-acrilamida, L o D-histadina-metacrilamida, L o D-histadina-acrilamida, L o D-ácido glutámico-metacrilamida, L o D-ácido glutámico-metacrilamida, L o D-ácido aspártico-acrilamida, L o D-ácido aspártico-metacrilamida, ácido acrílico, acrilato de 2-

carboxietilo, succinato de mono-2-(metacriloiloxi)etilo, maleato de mono-2-(metacriloiloxi)etilo, 4-vinilbencensulfonato de sodio, ácido 2-acrilamido-2-metilpropansulfónico, sal de sodio del ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propansulfónico, ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propansulfónico, sal de potasio de acrilato de 3-sulfopropilo, sal de potasio de metacrilato de 3-sulfopropilo, ácido 3-vinilbenzoico, ácido 4-vinilbenzoico, ácido 2-vinilbenzoico, ácido 4-(2-propenil)benzoico, sal de sodio del ácido 2-metil-2-propen-1-sulfónico, sal de sodio del ácido vinilsulfónico, ácido vinilfosfónico y ácido (4-etenilfenil)metilfosfónico.

En algunas de dichas formas de realización, la unidad repetitiva aniónica se selecciona del grupo que consiste en ácido metacrílico (MAA), metacrilato de 2-sulfoetilo (SEMA) y L-triptofan-metacrilamida (L-Try-MA). En formas de realización preferidas, la unidad repetitiva aniónica es ácido metacrílico (MAA). En otras formas de realización preferidas, la unidad repetitiva aniónica es metacrilato de 2-sulfoetilo (SEMA).

En algunas formas de realización, las unidades repetitivas catiónicas tienen una carga positiva en las condiciones de uso. Es decir, en algunas formas de realización, las unidades repetitivas catiónicas tienen una carga positiva en una solución acuosa en o por debajo de aproximadamente pH 1,0, aproximadamente pH 1,5, aproximadamente pH 2,0, aproximadamente pH 2,5, aproximadamente pH 3,0, aproximadamente pH 3,5, aproximadamente pH 4,0, aproximadamente pH 4,5, aproximadamente pH 5,0, aproximadamente pH 5,5, aproximadamente pH 6,0, aproximadamente pH 6,5, aproximadamente pH 7,0, aproximadamente pH 7,5, aproximadamente pH 8,0, aproximadamente pH 8,5, aproximadamente pH 9,0 o aproximadamente pH 9,5.

La unidad repetitiva catiónica se puede seleccionar entre metacrilato, acrilato, metacrilamida, acrilamida, estireno o derivados de vinilo que contienen amina, amonio, piridinio, imidazolio, fosfonio, pirrolidinio, u otros grupos ionizables o cargados que tienen una carga positiva en las condiciones de uso. En formas de realización preferidas, la unidad repetitiva catiónica tiene una fuerte carga catiónica tal como un grupo de amonio cuaternario.

En determinadas formas de realización, la pluralidad de unidades repetitivas catiónicas comprende una mezcla de diferentes monómeros catiónicos.

Por ejemplo, en algunas formas de realización, cada unidad repetitiva catiónica se selecciona de manera independiente del grupo que consiste en cloruro de [2-(metacriloiloxi)etil]trimetilamonio (MAETA), cloruro de [3-(metacriloilamino)propil]trimetilamonio, cloruro de [2-(acriloiloxi)etil]trimetilamonio, cloruro de (3-acrilamidopropil)trimetilamonio, cloruro de 4-vinilbencil(trifenil)fosfonio, cloruro de metacrilato de (vinilbencil)trimetilamonio, 3-vinilanilina, 4-vinilanilina, 2-isopropenilanilina, clorhidrato de N-(3-aminopropil)metacrilamida, sales de N-vinilimidazolio, sales de 1-alil-3-vinilimidazolio, sal de 1-alil-2-metil-5-vinil-piridinio, sal de 1-alil-5-vinil-piridinio y ioduro de 1-metil-1-(1-vinilciclohexil)pirrolidinio.

En otras formas de realización, cada unidad repetitiva catiónica es la misma, y se selecciona del grupo que consiste en cloruro de [2-(metacriloiloxi)etil]trimetilamonio (MAETA), cloruro de [3-(metacriloilamino)propil]trimetilamonio, cloruro de [2-(acriloiloxi)etil]trimetilamonio, cloruro de (3-acrilamidopropil)trimetilamonio, cloruro de 4-vinilbencil(trifenil)fosfonio, cloruro de metacrilato de

(vinilbencil)trimetilamonio, 3-vinilanilina, 4-vinilanilina, 2-isopropenilanilina, clorhidrato de N-(3-aminopropil)metacrilamida, sales de N-vinilimidazolio, sales de 1-alil-3-vinilimidazolio, sal de 1-alil-2-metil-5-vinil-piridinio, sal de 1-alil-5-vinil-piridinio y ioduro de 1-metil-1-(1-vinilciclohexil)pirrolidinio.

En determinadas formas de realización, la unidad repetitiva catiónica es cloruro de 2-(metacriloiloxi)etil]trimetilamonio (MAETA).

En algunas formas de realización preferidas, la unidad repetitiva catiónica comprende un grupo de amonio cuaternario.

En determinadas formas de realización, el polímero consiste esencialmente en o consiste en:

- (a) una pluralidad de unidades repetitivas hidrofóbicas;
- (b) una pluralidad de unidades repetitivas catiónicas; y
- (c) una pluralidad de unidades repetitivas aniónicas;

en donde las unidades repetitivas hidrofóbicas, las unidades repetitivas catiónicas y las unidades repetitivas aniónicas se encuentran en orden aleatorio o estadístico.

Los polímeros de la invención se pueden elaborar de acuerdo con los ejemplos provistos en la presente. Los polímeros se pueden sintetizar a partir de monómeros de vinilo (por ejemplo, acrilatos, metacrilatos, acrilamidas, derivados de estireno, acrilonitrilo) usando métodos de polimerización bien conocidos (por ejemplo, polimerización por radicales libres).

Los polímeros que se describen en la presente no se han preparado o estudiado previamente. Si bien se han utilizado combinaciones de monómeros aniónicos y catiónicos como recubrimientos antiincrustantes, se hubiera esperado que la incorporación de grupos hidrofóbicos en tales materiales

conocidos disminuyera la resistencia a incrustaciones; sin embargo, los materiales resultantes presentan una resistencia a las incrustaciones comparable o aún mayor que los recubrimientos completamente hidrofílicos.

El autoensamblaje de polianfolitos no está bien estudiado, mucho menos los polianfolitos anfifílicos con grupos funcionales adicionales. Es poco probable que las interacciones entre unidades repetitivas de polianfolitos anfifílicos sean iguales a las observadas en los copolímeros anfifílicos zwiteriónicos (ZACs).

Adicionalmente, la presente invención es ventajosa porque los monómeros iónicos o ionizables se encuentran ampliamente disponibles, son más económicos y típicamente son más fáciles de solubilizar en comparación con los monómeros zwiteriónicos. Aún más, la abundancia de opciones de monómeros permite múltiples combinaciones de unidades aniónicas y catiónicas con potenciales rendimientos de membrana diferentes, incluidos los monómeros basados en aminoácidos para bioseparaciones quirales y otras bioseparaciones.

El término “polianfolito” tal como se usa en la presente es un polímero que contiene unidades repetitivas de carga tanto aniónica como catiónica. Típicamente son muy hidrofílicos y a menudo solubles en agua en la ausencia de cualquier grupo no iónico. Como tales, los polímeros que se describen en esta invención se denominan “polianfolitos anfifílicos” debido a la presencia de segmentos tanto hidrofóbicos como anfifílicos en el mismo esqueleto.

El término “cargado”, tal como se usa en la presente, se usa para describir una especie que tiene una deficiencia o exceso global de electrones con relación al recuento total de electrones de valencia de la especie.

El término “aniónico”, tal como se usa en la presente, se refiere a una especie con un exceso global de electrones con relación al recuento total de

electrones de valencia de la especie.

El término “catiónico”, tal como se usa en la presente, se refiere a una especie con una deficiencia global de electrones con relación al recuento total de electrones de valencia de la especie.

El término “carga neta”, tal como se usa en la presente, se refiere a la carga global total en un polímero que contiene unidades catiónicas y aniónicas. La carga neta se calcula como: (número de cargas positivas) – (número de cargas negativas).

El término “orden estadístico” se refiere un polímero en el cual la secuencia de las unidades repetitivas constitutivas sigue una regla estadística. El orden estadístico está dictado por la cinética de reacción de los reactivos monoméricos que son químicamente distintos (o reactivos de unidades repetitivas). En algunas formas de realización, el orden estadístico comprende un orden aleatorio.

Un polímero con un “orden aleatorio” (denominado, como alternativa, “copolímero aleatorio”) es un polímero en el cual la probabilidad de hallar un tipo dado de unidad repetitiva en un punto particular en la cadena es igual a la fracción molar de dicha unidad repetitiva en el polímero.

Membranas

Los nuevos materiales poliméricos de la invención forman superficies altamente resistentes a incrustaciones con una carga de superficie controlada. Por consiguiente, los materiales poliméricos son de utilidad en la preparación de membranas útiles para aplicaciones antiincrustantes. Las membranas se pueden preparar mediante recubrimiento de estos materiales poliméricos sobre soportes porosos, lo cual ofrece resistencia a las incrustaciones así como una

correspondiente selectividad controlada a tamaños de poro eficaces <4 nm, y preferiblemente de 0,5 – 2 nm, junto con una selectividad ajustable basada en la carga por medio de la incorporación de un exceso de carga en el polímero. Esta invención es de utilidad en las aplicaciones de nanofiltración, ultrafiltración y ósmosis inversa.

Los recubrimientos antiincrustantes se pueden aplicar sobre varias superficies (por ejemplo, tuberías, cascos de barcos, el exterior de superficies sumergidas en agua, materiales biomédicos) usando métodos bien conocidos (por ejemplo, recubrimiento por aspersión, recubrimiento por rodillos, pintura). Se espera que impidan la adsorción de macromoléculas bioorgánicas (por ejemplo, proteínas, alginato, materia orgánica natural) así como de petróleo sobre la superficie en el agua.

Otra aplicación de estos polianfolitos anfifílicos es como capas selectivas de membranas resistentes a incrustaciones. Para su uso como capas de membranas selectivas, el polímero debe ser insoluble en agua, pero permeable a la misma. Como tales, las composiciones preferidas contienen un menor contenido de unidades repetitivas hidrofóbicas (por ejemplo, 40-75% en peso; preferiblemente 50-70% en peso), siendo el resto una combinación de unidades repetitivas aniónicas y catiónicas. La relación entre estos grupos cargados afectará la selectividad por el soluto.

En algunas formas de realización, la invención provee una membrana compuesta de película delgada, que comprende un sustrato poroso y una capa selectiva que comprende un polímero de la invención, en donde un tamaño de poro promedio eficaz del sustrato poroso es mayor que un tamaño de poro promedio eficaz de la capa selectiva; y la capa selectiva está dispuesta sobre

una superficie del sustrato poroso.

En algunas formas de realización, la capa selectiva tiene un espesor entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 10 μm o entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 3 μm o entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 1 μm .

En algunas formas de realización, la capa selectiva tiene un tamaño de poro promedio eficaz menor que aproximadamente 4 nm. En otras formas de realización, la capa selectiva tiene un tamaño de poro promedio eficaz entre aproximadamente 0,1 nm y aproximadamente 2,0 nm, entre aproximadamente 0,5 nm y aproximadamente 2,0 nm, entre aproximadamente 0,1 nm y aproximadamente 1,2 nm, entre aproximadamente 0,5 nm y aproximadamente 1,2 nm o entre aproximadamente 0,7 nm y aproximadamente 1,2 nm.

En algunas formas de realización, la carga neta del polímero es positiva, y la membrana compuesta de película delgada rechaza los solutos y las sales de carga positiva. Como alternativa, en algunas formas de realización, la carga neta del polímero es negativa, y la membrana compuesta de película delgada rechaza los solutos y las sales de carga negativa.

En algunas formas de realización, la carga neta del polímero es de entre -10 y +10; y la capa selectiva presenta una selectividad basada en el tamaño entre moléculas orgánicas no cargadas. En algunas formas de realización, la carga neta del polímero es de entre -9 y +9, entre -8 y +8, entre -7 y +7, entre -6 y +6, entre -5 y +5, entre -4 y +4, entre -3 y +3, entre -2 y +2, entre -1 y +1, o es 0 (es decir, el polímero es neutro).

En determinadas formas de realización, la capa selectiva presenta un rechazo mayor o igual a aproximadamente un 95% o mayor o igual a

aproximadamente un 99% para una molécula neutra con un diámetro hidratado de aproximadamente 1,5 nm o mayor que 1,5 nm.

En determinadas formas de realización, la capa selectiva presenta propiedades antiincrustantes.

En determinadas formas de realización, la capa selectiva presenta resistencia a incrustaciones por una emulsión oleosa.

En determinadas formas de realización, la capa selectiva presenta resistencia a incrustaciones mediante adsorción de macromoléculas bioorgánicas (por ejemplo, proteínas, alginato, materia orgánica).

Las membranas se preparan mediante métodos de recubrimiento bien establecidos en el arte. Por ejemplo, el polímero se disuelve en un solvente apropiado. La solución se recubre sobre un soporte poroso (por ejemplo, una membrana con poros grandes en el rango de microfiltración o ultrafiltración) usando métodos establecidos (por ejemplo, deposición por cuchilla, recubrimiento con varilla, recubrimiento por aspersion). El solvente se evapora. En algunas formas de realización preferidas, la membrana recubierta se sumerge en agua u otro líquido que no sea un solvente para acelerar la precipitación. El producto es una membrana compuesta de película delgada (TFC), que comprende por lo menos dos capas: Un soporte poroso con poros grandes, que provee integridad mecánica, y una capa de polímero delgada (preferiblemente $<10\text{ }\mu\text{m}$, más preferiblemente $<3\text{ }\mu\text{m}$, aún más preferiblemente $<1\text{ }\mu\text{m}$), que sirve como la “capa selectiva” de la membrana.

Las membranas resultantes presentan una separación basada aproximadamente en el tamaño de moléculas orgánicas neutras. Si los grupos aniónicos y catiónicos presentan una relación molar de aproximadamente 1:1, la

membrana será mayormente selectiva por tamaño. Estas membranas también son más resistentes a incrustaciones.

Las diferentes relaciones de cargas molares conducirán al rechazo de solutos basados en su carga, lo cual conduce a un mayor rechazo de los solutos cargados que de solutos neutros del mismo tamaño, así como un mayor rechazo de sales. La relación de cargas también puede afectar el tamaño de poro efectivo, probablemente por alteración de la manera en que el polímero se autoensambla debido a las interacciones de Coulomb durante la formación de la membrana. Los datos detallados más adelante indican que los polímeros con exceso de una carga tienen mayores tamaños de poro efectivos.

Todas las membranas de polianfolitos anfifílicos TFC evaluadas hasta la fecha presentan una excelente resistencia a las incrustaciones, comparables a las mejores de este campo, tales como aquellas fabricadas a partir de copolímeros anfifílicos zwiteriónicos (ZACs).³⁴⁻³⁹ Todas las membranas evaluadas (véase los ejemplos más adelante) no han mostrado incrustaciones irreversibles medibles.

El tamaño de poro y la carga neta de estas membranas se pueden ajustar mediante el uso de diferentes monómeros, diferentes relaciones de monómero y monómeros con grupos reticulables (por ejemplo, sales de 1-alil-3-vinilimidazolio; sal de 1-alil-2-metil-5-vinil-piridinio; sal de 1-alil-5-vinil-piridinio).

En otras formas de realización, la invención provee un material con un recubrimiento antiincrustante, que comprende un sustrato sólido y una capa que comprende un polímero de la invención, en donde la capa está dispuesta sobre una superficie del sustrato sólido.

En determinadas formas de realización, la capa tiene un espesor entre

aproximadamente 10 nm y aproximadamente 10 μm o entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 3 μm o entre aproximadamente 10 nm y aproximadamente 1 μm .

Métodos de uso

Las membranas que se describen en la presente son de utilidad en varias aplicaciones, en particular en las aplicaciones de separación acuosa, que incluyen tratamiento de aguas y aguas residuales, bioseparaciones, reutilización de agua y purificación y concentración de productos farmacéuticos. Las aplicaciones de tratamiento de aguas residuales abarcan aplicaciones de ablandamiento de agua, y tratamiento de corrientes de agua con un alto grado de incrustaciones complejas, corrientes de agua que contienen algún solvente y/o a temperaturas altas que dañarían los materiales de membrana no reticulados y agua de fracturación o producida en la extracción de petróleo y gas, que es caliente y tiene un gran salinidad.

En algunas formas de realización, las membranas que se describen en la presente se pueden usar en aplicaciones de tratamiento de aguas y aguas residuales. En algunas de dichas formas de realización, se puede filtrar una solución contaminada a través de una membrana compuesta de película delgada (TFC), con lo cual uno o más de los contaminantes quedan retenidos por la membrana TFC y es eliminado de la solución. En algunas de dichas formas de realización, la resistencia a las incrustaciones de la membrana permite que la solución retenga un flujo estable a través de la membrana. Los contaminantes no deseados pueden ser, por ejemplo, solutos orgánicos. En otras formas de realización, los contaminantes no deseados pueden comprender un anticuerpo fragmentado, anticuerpos agregados, una proteína de una célula huésped, un

polinucleótido, una endotoxina o un virus.

En usos relacionados, las membranas que se describen en la presente se pueden emplear en aplicaciones de reutilización de agua, en donde se filtra una corriente de agua contaminada a través de la membrana TFC, con lo cual uno o más contaminantes quedan retenidos por la membrana TFC, y el filtrado se vuelve a utilizar, opcionalmente en las mismas instalaciones y opcionalmente después de un tratamiento adicional.

Por lo tanto, en determinadas formas de realización, la invención provee un método para eliminar un soluto orgánico del agua, que comprende poner una membrana compuesta de película delgada descrita en la presente en contacto con una solución acuosa que comprende un soluto orgánico a un primer caudal, con lo cual el soluto orgánico queda retenido por la membrana compuesta de película delgada.

En determinadas formas de realización, sustancialmente todos los solutos orgánicos quedan retenidos por la membrana compuesta de película delgada.

En otras formas de realización, la invención provee un método de descontaminación de agua, que comprende poner la membrana compuesta de película delgada descrita en la presente en contacto con una mezcla que comprende agua y uno o más contaminantes a un primer caudal, con lo cual uno o más contaminantes quedan retenidos por la membrana compuesta de película delgada.

En determinadas formas de realización, sustancialmente todos los contaminantes son retenidos por la membrana compuesta de película delgada.

En determinadas formas de realización, la trayectoria del flujo de la solución acuosa o de la mezcla que comprende agua atraviesa sustancialmente

los macroporos de la membrana compuesta de película delgada.

En determinadas formas de realización, la invención se relaciona con cualquiera de los métodos mencionados precedentemente, que además comprende los pasos de:

limpiar la membrana compuesta de película delgada; y
repetir los pasos mencionados precedentemente.

En otras formas de realización, las membranas que se describen en la presente se pueden usar en aplicaciones de bioseparaciones. En dichas formas de realización, la membrana compuesta de película delgada preferiblemente tiene un tamaño de poro suficientemente pequeño como para retener fármacos peptídicos y otros compuestos biofarmacéuticos de menor masa molar, permitiendo al mismo tiempo la eliminación de solutos y/o sales de molécula pequeña.

Por lo tanto, en determinadas formas de realización, la invención provee un método de purificación de un péptido o una proteína, que comprende poner una membrana compuesta de película delgada de la invención en contacto con una mezcla que comprende uno o más péptidos o proteínas a un primer caudal, con lo cual una porción de la mezcla es retenida por la membrana compuesta de película delgada.

En determinadas formas de realización, la porción de la mezcla que es retenida por la membrana TFC comprende uno o más péptidos o proteínas. En algunas de dichas formas de realización, uno o más contaminantes presentes en la mezcla inicial que comprende uno o más péptidos o proteínas no son retenidos por la membrana TFC, sino que más bien fluyen a través de la membrana. Por ello, este proceso separa los péptidos o proteínas deseadas de los

contaminantes no deseados.

En determinadas formas de realización, sustancialmente todos entre dichos uno o más péptidos o proteínas quedan retenidos por la membrana compuesta de película delgada.

El método puede comprender además un paso de liberar el péptido o proteína que había quedado retenido de la membrana TFC. En dichas formas de realización, el método comprende además poner la proteína o el péptido retenido por la membrana TFC en contacto con un segundo fluido a un segundo caudal, liberando de esa manera una porción del péptido o proteína retenida de la membrana TFC.

El segundo fluido puede ser una solución amortiguadora. El segundo fluido puede comprender una sal.

Las membranas que se describen en la presente también son de utilidad en aplicaciones de separación por selección de tamaño. El tamaño de poro y la carga neta de las membranas se pueden ajustar de acuerdo con la utilidad deseada de las membranas TFC, por ejemplo, mediante selección de diferentes monómeros, diferentes relaciones de monómeros o mediante reticulación de diferentes grupos funcionales sobre los monómeros constitutivos.

Por lo tanto, en algunas formas de realización, la invención provee un método de separación selectiva por tamaño, que comprende poner la membrana compuesta de película delgada descrita en la presente en contacto con una mezcla que comprende una o más partículas de tamaños diferentes a un primer caudal, con lo cual una o más partículas de un tamaño particular quedan retenidas por la membrana compuesta de película delgada.

EJEMPLOS

La divulgación se ilustrará adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos específicos. Estos ejemplos se ofrecen a modo ilustrativo y no pretenden limitar la divulgación o cualquiera de las reivindicaciones.

Ejemplo 1: Síntesis de poli(metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo)-poli(cloruro de 2-(metacriloiloxi)etil]trimetilamonio)-poli(metacrilato de 2-sulfoetilo) aleatorio (PTMS)

En este ejemplo, se preparó un terpolímero aleatorio donde las tres unidades monoméricas son: metacrilato de 2-sulfoetilo (SEMA, Polysciences), cloruro de [2-(metacriloiloxi)etil]trimetilamonio (MAETA, Sigma Aldrich) y metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo (TFEMA, ACROS Organics). Los primeros dos monómeros se hicieron pasar a través de una columna de alúmina activada neutra (Sigma Aldrich) para eliminar el inhibidor, en tanto el último monómero se hizo pasar a través de una columna de alúmina activada básica (Sigma Aldrich). Se disolvieron, en el orden dado, SEMA (2,42 g, 12,4 mmol), MAETA (2,58 g, 12,4 mmol) y metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo (5,00 g, 29,7 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO, 40 ml). Se agregó azobisisobutironitrilo (AIBN, 0,01 g, Aldrich) al recipiente. El recipiente se selló con un tapón de goma. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos para purgar todo el oxígeno disuelto. El recipiente se mantuvo luego a 60 °C, con agitación a 300 rpm durante 17 horas. Después de la reacción, se agregó 1 g de 4-metoxifenol (MEHQ) para terminar la síntesis. La mezcla de reacción, que se observó que era viscosa, se hizo precipitar luego en acetona, se purificó mediante agitación de dos porciones frescas de una relación de volumen de metanol a acetona de 1:5 durante por lo menos 5 horas, y dos porciones frescas de acetona durante

por lo menos 5 horas. Finalmente, el terpolímero se secó en un horno de vacío durante 72 h a 60 °C. La composición del terpolímero se calculó a partir del espectro de ^1H -RMN (Figura 1), usando la relación de protones de las tres unidades monoméricas diferentes. La composición calculada era: 22% mol de SEMA, 22% mol de MAETA y 56% mol de TFEMA. La conversión final de esta reacción era de un 45%.

Ejemplo 2: Formación de membranas compuestas de película delgada a partir de PTMS

En este ejemplo, se preparó una membrana usando el polímero descrito en el ejemplo 1. Se muestra un esquema en la Figura 2a. El terpolímero (0,5 g) se disolvió en trifluoroetanol (TFE, 9,5 g) a aproximadamente 25 °C. La solución del terpolímero se hizo pasar a través de un filtro de jeringa de 0,45 micrómetros (Whatman) y se desgaseó en un horno de vacío durante por lo menos 1 hora. Las membranas se prepararon mediante recubrimiento con una capa delgada de una solución de terpolímero sobre una membrana de ultrafiltración (UF) comercial usando una varilla aplicadora de película. Se usó la membrana de ultrafiltración PS35, obtenida de Solecsta (Oceanside, Calif.), como membrana base. Después del recubrimiento, la membrana se sumergió en un baño de agua.

El espesor y la morfología de la película se determinaron mediante examen de secciones transversales fracturadas por congelamiento de las membranas usando un microscopio electrónico de barrido (SEM, Phenom G2 Pure Tabletop SEM). En la Figura 2b, se proveen imágenes SEM de la membrana base no recubierta (derecha) y la membrana recubierta (izquierda) con el mismo aumento. Se puede observar la capa de recubrimiento, es densa (es decir, sin poros macroscópicos) con un espesor de aproximadamente 0,7

micrómetros.

Ejemplo 3: Síntesis de poli(metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo)-poli(cloruro de 2-(metacriloiloxi)etil]trimetilamonio)-poli(metacrilato de 2-sulfoetilo) aleatorio (PTMS-)

En este ejemplo, se preparó un terpolímero aleatorio donde las tres unidades monoméricas son: metacrilato de 2-sulfoetilo (SEMA, Polysciences), cloruro de [2-(metacriloiloxi)etil]trimetilamonio (MAETA, Sigma Aldrich) y metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo (TFEMA, ACROS Organics). Los primeros dos monómeros se hicieron pasar a través de una columna de alúmina activada neutra (Sigma Aldrich) para eliminar el inhibidor, en tanto el último monómero se hizo pasar a través de una columna de alúmina activada básica (Sigma Aldrich). Se disolvieron, en el orden dado, SEMA (3,39 g, 17,5 mmol), MAETA (1,55 g, 7,5 mmol) y metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo (4,94 g, 29,4 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO, 40 ml). Se agregó azobisisobutironitrilo (AIBN, 0,01 g, Aldrich) al recipiente. El recipiente se selló con un tapón de goma. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos para purgar todo el oxígeno disuelto. El recipiente se mantuvo luego a 60 °C, con agitación a 300 rpm durante 17 horas. Después de la reacción, se agregó 1 g de 4-metoxifenol (MEHQ) para terminar la síntesis. La mezcla de reacción, que se observó que era viscosa, se hizo precipitar luego en acetona, se purificó mediante agitación de dos porciones frescas de una relación de volumen de etanol a hexano de 1:3 durante por lo menos 8 horas. Finalmente, el terpolímero se secó en un horno de vacío durante 72 h a 60 °C. La composición del terpolímero se calculó a partir del espectro de ¹H-RMN (Figura 3), usando la relación de protones de las tres unidades monoméricas diferentes. La composición calculada era: 28% mol de SEMA, 16%

mol de MAETA y 56% mol de TFEMA. La conversión final de esta reacción era de un 58%.

Ejemplo 4: Formación de membranas compuestas de película delgada a partir de PTMS-

En este ejemplo, se preparó una membrana usando el polímero descrito en el ejemplo 3. El terpolímero (0,5 g) se disolvió en trifluoroetanol (TFE, 9,5 g) a aproximadamente 25 °C. La solución del terpolímero se hizo pasar a través de un filtro de jeringa de 0,45 micrómetros (Whatman) y se desgaseó en un horno de vacío durante por lo menos 1 hora. Las membranas se prepararon mediante recubrimiento con una capa delgada de una solución de terpolímero sobre una membrana de ultrafiltración (UF) comercial usando una varilla aplicadora de película. Se usó la membrana de ultrafiltración PS35, obtenida de Solecta (Oceanside, Calif.), como membrana base. Después del recubrimiento, la membrana se sumergió en un baño de agua.

El espesor y la morfología de la película se determinaron mediante examen de secciones transversales fracturadas por congelamiento de las membranas usando un microscopio electrónico de barrido (SEM, Phenom G2 Pure Tabletop SEM). En la Figura 4, se proveen imágenes SEM de la membrana base no recubierta (derecha) y la membrana recubierta (izquierda) con el mismo aumento. Se puede observar la capa de recubrimiento, es densa (es decir, sin poros macroscópicos) con un espesor de aproximadamente 0,7 micrómetros.

Ejemplo 5: Síntesis de poli(metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo)-poli(cloruro de 2-(metacriloiloxi)etil]trimetilamonio)-poli(metacrilato de 2-sulfoetilo) aleatorio (PTMS+)

En este ejemplo, se preparó un terpolímero aleatorio donde las tres

unidades monoméricas son: metacrilato de 2-sulfoetilo (SEMA, Polysciences), cloruro de [2-(metacriloiloxi)etil]trimetilamonio (MAETA, Sigma Aldrich) y metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo (TFEMA, ACROS Organics). Los primeros dos monómeros se hicieron pasar a través de una columna de alúmina activada neutra (Sigma Aldrich) para eliminar el inhibidor, en tanto el último monómero se hizo pasar a través de una columna de alúmina activada básica (Sigma Aldrich). Se disolvieron, en el orden dado, SEMA (1,45 g, 7,5 mmol), MAETA (3,61 g, 17,4 mmol) y metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo (5,06 g, 30,1 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO, 40 ml). Se agregó azobisisobutironitrilo (AIBN, 0,01 g, Aldrich) al recipiente. El recipiente se selló con un tapón de goma. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos para purgar todo el oxígeno disuelto. El recipiente se mantuvo luego a 60 °C, con agitación a 300 rpm durante 17 horas. Después de la reacción, se agregó 1 g de 4-metoxifenol (MEHQ) para terminar la síntesis. La mezcla de reacción, que se observó que era viscosa, se hizo precipitar luego en una relación de volumen de hexano a acetona de 1:1, se purificó mediante agitación de dos porciones frescas de una relación de volumen de etanol a hexano de 1:3 durante por lo menos 8 horas. Finalmente, el terpolímero se secó en un horno de vacío durante 72 h a 60 °C. La composición del terpolímero se calculó a partir del espectro de ^1H -RMN (Figura 5), usando la relación de protones de las tres unidades monoméricas diferentes. La composición calculada era: 15% mol de SEMA, 29% mol de MAETA y 56% mol de TFEMA. La conversión final de esta reacción era de un 66%.

Ejemplo 6: Formación de membranas compuestas de película delgada a partir de PTMS+

En este ejemplo, se preparó una membrana usando el polímero descrito

en el ejemplo 5. El terpolímero (0,5 g) se disolvió en trifluoroetanol (TFE, 9,5 g) a aproximadamente 25 °C. La solución del terpolímero se hizo pasar a través de un filtro de jeringa de 0,45 micrómetros (Whatman) y se desgaseó en un horno de vacío durante por lo menos 1 hora. Las membranas se prepararon mediante recubrimiento con una capa delgada de una solución de terpolímero sobre una membrana de ultrafiltración (UF) comercial usando una varilla aplicadora de película. Se usó la membrana de ultrafiltración PS35, obtenida de Solecta (Oceanside, Calif.), como membrana base. Después del recubrimiento, la membrana se sumergió en un baño de agua.

El espesor y la morfología de la película se determinaron mediante examen de secciones transversales fracturadas por congelamiento de las membranas usando un microscopio electrónico de barrido (SEM, Phenom G2 Pure Tabletop SEM). En la Figura 6, se proveen imágenes SEM de la membrana base no recubierta (derecha) y la membrana recubierta (izquierda) con el mismo aumento. Se puede observar la capa de recubrimiento, es densa (es decir, sin poros macroscópicos) con un espesor de aproximadamente 0,6 micrómetros.

Ejemplo 7: Síntesis de poli(metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo)-poli(cloruro de 2-(metacriloiloxi)etil]trimetilamonio)-poli(ácido metacrílico) aleatorio (PTMM)

En este ejemplo, se preparó un terpolímero aleatorio donde las tres unidades monoméricas son: ácido metacrílico (MAA, Sigma Aldrich), cloruro de [2-(metacriloiloxi)etil]trimetilamonio (MAETA, Sigma Aldrich) y metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo (TFEMA, ACROS Organics). Los primeros dos monómeros se hicieron pasar a través de una columna de alúmina activada neutra (Sigma Aldrich) para eliminar el inhibidor, en tanto el último monómero se hizo pasar a través de una columna de alúmina activada básica (VWR). Se disolvieron, en el

orden dado, MAA (1,46 g, 17,0 mmol), MAETA (3,54 g, 17,0 mmol) y metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo (5,00 g, 29,7 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO, 40 ml). Se agregó azobisisobutironitrilo (AIBN, 0,01 g, Aldrich) al recipiente. El recipiente se selló con un tapón de goma. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos para purgar todo el oxígeno disuelto. El recipiente se mantuvo luego a 60 °C, con agitación a 300 rpm durante 17 horas. Después de la reacción, se agregó 1 g de 4-metoxifenol (MEHQ) para terminar la síntesis. La mezcla de reacción, que se observó que era viscosa, se hizo precipitar luego en acetona, se purificó mediante agitación de dos porciones frescas de una relación de volumen de etanol a hexano de 1:3 durante por lo menos 5 horas, y dos porciones frescas de acetona durante por lo menos 5 horas. Finalmente, el terpolímero se secó en un horno de vacío durante 72 h a 60 °C. La composición del terpolímero se calculó a partir del espectro de ^1H -RMN (Figura 7), usando la relación de protones de las tres unidades monoméricas diferentes. La composición calculada era: 25% mol de MAA, 25% mol de MAETA y 50% mol de TFEMA. La conversión final de esta reacción era de un 57%.

Ejemplo 8: Formación de membranas compuestas de película delgada a partir de PTMM

En este ejemplo, se preparó una membrana usando el polímero descrito en el ejemplo 7. El terpolímero (0,5 g) se disolvió en metanol (MeOH, 9,5 g) a aproximadamente 25 °C. La solución del terpolímero se hizo pasar a través de un filtro de jeringa de 0,45 micrómetros (Whatman) y se desgaseó en un horno de vacío durante por lo menos 1 hora. Las membranas se prepararon mediante recubrimiento con una capa delgada de una solución de terpolímero sobre una membrana de ultrafiltración (UF) comercial usando una varilla aplicadora de

película. Se usó la membrana de ultrafiltración PS35, obtenida de Solecta (Oceanside, Calif.), como membrana base. Después del recubrimiento, la membrana se sumergió en un baño de agua.

El espesor y la morfología de la película se determinaron mediante examen de secciones transversales fracturadas por congelamiento de las membranas usando un microscopio electrónico de barrido (SEM, Phenom G2 Pure Tabletop SEM). En la Figura 8, se proveen imágenes SEM de la membrana base no recubierta (derecha) y la membrana recubierta (izquierda) con el mismo aumento. Se puede observar la capa de recubrimiento, es densa (es decir, sin poros macroscópicos) con un espesor de aproximadamente 0,4 micrómetros.

Ejemplo 9: Síntesis de poli(metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo)-poli(cloruro de 2-(metacrililoiloxi)etil]trimetilamonio)-poli(L-triptofan-metacrilamida) aleatorio (PTMT-)

En este ejemplo, se preparó un terpolímero aleatorio donde las tres unidades monoméricas son: L-triptofan-metacrilamida (L-Try-MA, sintetizada), cloruro de [2-(metacrililoiloxi)etil]trimetilamonio (MAETA, Sigma Aldrich) y metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo (TFEMA, ACROS Organics). Se hizo pasar MAETA a través de una columna de alúmina activada neutra (Sigma Aldrich) para eliminar el inhibidor, en tanto el TFEMA se hizo pasar a través de una columna de alúmina activada básica (Sigma Aldrich). Se disolvieron, en el orden dado, L-Try-MA (1,18 g, 4,2 mmol), MAETA (0,37 g, 1,8 mmol) y metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,55 g, 9,2 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO, 11,3 ml). Se agregó azobisisobutironitrilo (AIBN, 0,003 g, Aldrich) al recipiente. El recipiente se selló con un tapón de goma. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos para purgar todo el oxígeno disuelto. El

recipiente se mantuvo luego a 60 °C, con agitación a 300 rpm durante 17 horas. Después de la reacción, se agregaron 0,3 g de 4-metoxifenol (MEHQ) para terminar la síntesis. La mezcla de reacción, que se observó que era viscosa, se hizo precipitar luego en acetona, se purificó mediante agitación de cuatro porciones frescas de una relación de volumen de etanol a hexano de 1:2 durante por lo menos 5 horas. Finalmente, el terpolímero se secó en un horno de vacío durante 72 h a 60 °C. La composición del terpolímero se calculó a partir del espectro de ^1H -RMN (Figura 9), usando la relación de protones de las tres unidades monoméricas diferentes. La composición calculada era: 34% mol de L-Try-MA, 15% mol de MAETA y 51% mol de TFEMA. La conversión final de esta reacción era de un 30%.

Ejemplo 10: Formación de membranas compuestas de película delgada a partir de PTMT-

En este ejemplo, se preparó una membrana usando el polímero descrito en el ejemplo 9. El terpolímero (0,2 g) se disolvió en DMSO (3,8 g) a aproximadamente 25 °C. La solución del terpolímero se hizo pasar a través de un filtro de jeringa de 0,45 micrómetros (Whatman) y se desgaseó en un horno de vacío durante por lo menos 1 hora. Las membranas se prepararon mediante recubrimiento con una capa delgada de una solución de terpolímero sobre una membrana de ultrafiltración (UF) comercial usando una varilla aplicadora de película. Se usó la membrana de ultrafiltración PS35, obtenida de Solecta (Oceanside, Calif.), como membrana base. Después del recubrimiento, la membrana se sumergió en un baño de agua.

El espesor y la morfología de la película se determinaron mediante examen de secciones transversales fracturadas por congelamiento de las

membranas usando un microscopio electrónico de barrido (SEM, Phenom G2 Pure Tabletop SEM). En la Figura 10, se proveen imágenes SEM de la membrana base no recubierta (derecha) y la membrana recubierta (izquierda) con el mismo aumento. Se puede observar la capa de recubrimiento, es densa (es decir, sin poros macroscópicos) con un espesor de aproximadamente 0,6 micrómetros.

Ejemplo 11: Resistencia a las incrustaciones de membranas de terpolímeros polianfólicos

En este ejemplo, se usaron las membranas preparadas como se describió en los ejemplos 2, 4, 6 y 8 en los experimentos para determinar sus propiedades de resistencia a las incrustaciones. Se condujeron experimentos de retención con una celda de filtración sin salida y agitada Amicon 8010 (Millipore) con un volumen de celda de 10 ml y un área de filtración efectiva de 4,1 cm². La celda se agitó a 500 rpm. La solución de alimentación consistía en una emulsión de aceite-en-agua a 1500 ppm (relación 9:1 de aceite de soja:agente tensioactivo DC 193 obtenido de Dow-Corning), preparada mezclando el aceite, el agua y el agente tensioactivo usando un mezclador a altas rpm durante ~3 min.

Ejemplo 12: Síntesis de poli(metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo)-poli(cloruro de 2-(metacrililoiloxi)etil]trimetilamonio)-poli(metacrilato de 2-sulfoetilo) aleatorio (PTMS2)

En este ejemplo, se preparó un terpolímero aleatorio donde las tres unidades monoméricas son: metacrilato de 2-sulfoetilo (SEMA, Polysciences), cloruro de [2-(metacrililoiloxi)etil]trimetilamonio (MAETA, Sigma Aldrich) y metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo (TFEMA, ACROS Organics). Los primeros dos monómeros se hicieron pasar a través de una columna de alúmina activada

neutra (Sigma Aldrich) para eliminar el inhibidor, en tanto el último monómero se hizo pasar a través de una columna de alúmina activada básica (Sigma Aldrich). Se disolvieron, en el orden dado, SEMA (1,93 g, 9,9 mmol), MAETA (2,07 g, 9,9 mmol) y metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo (6,00 g, 35,7 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO, 40 ml). Se agregó azobisisobutironitrilo (AIBN, 0,01 g, Aldrich) al recipiente. El recipiente se selló con un tapón de goma. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos para purgar todo el oxígeno disuelto. El recipiente se mantuvo luego a 60 °C, con agitación a 300 rpm durante 17 horas. Después de la reacción, se agregó 1 g de 4-metoxifenol (MEHQ) para terminar la síntesis. La mezcla de reacción, que se observó que era viscosa, se hizo precipitar luego en una mezcla 1:1 de acetona:hexano en volumen, se purificó mediante agitación de tres porciones frescas de la mezcla 1:1 de acetona:hexano en volumen durante por lo menos 5 horas, una porción fresca de acetona durante por lo menos 5 horas y tres porciones frescas de agua DI durante por lo menos 5 horas. Finalmente, el terpolímero se secó en un horno de vacío durante 48 h a 60 °C. La composición del terpolímero se calculó a partir del espectro de ^1H -RMN (Figura 13), usando la relación de protones de las tres unidades monoméricas diferentes. La composición calculada era: 15% mol de SEMA, 15% mol de MAETA y 70% mol de TFEMA. La conversión final de esta reacción era de un 40%.

Ejemplo 13: Formación de membranas compuestas de película delgada a partir de PTMS2

En este ejemplo, se preparó una membrana usando el polímero descrito en el ejemplo 12. El terpolímero (0,5 g) se disolvió en trifluoroetanol (TFE, 9,5 g) a aproximadamente 25 °C. La solución del terpolímero se hizo pasar a través de

un filtro de jeringa de 0,45 micrómetros (Whatman) y se desgaseó en un horno de vacío durante por lo menos 1 hora. Las membranas se prepararon mediante recubrimiento con una capa delgada de una solución de terpolímero sobre una membrana de ultrafiltración (UF) comercial usando una varilla aplicadora de película. Se usó la membrana de ultrafiltración PS35, obtenida de Solecta (Oceanside, Calif.), como membrana base. Después del recubrimiento, la membrana se sumergió en un baño de agua.

El espesor y la morfología de la película se determinaron mediante examen de secciones transversales fracturadas por congelamiento de las membranas usando un microscopio electrónico de barrido (SEM, Phenom G2 Pure Tabletop SEM). En la Figura 14, se proveen imágenes SEM de la membrana base no recubierta (derecha) y la membrana recubierta (izquierda) con el mismo aumento. Se puede observar la capa de recubrimiento, es densa (es decir, sin poros macroscópicos) con un espesor de aproximadamente 0,7 micrómetros.

Ejemplo 14: Síntesis de poli(metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo)-poli(cloruro de 2-(metacriloiloxi)etil]trimetilamonio)-poli(metacrilato de 2-sulfoetilo) aleatorio (PTMS3)

En este ejemplo, se preparó un terpolímero aleatorio donde las tres unidades monoméricas son: metacrilato de 2-sulfoetilo (SEMA, Polysciences), cloruro de [2-(metacriloiloxi)etil]trimetilamonio (MAETA, Sigma Aldrich) y metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo (TFEMA, ACROS Organics). Los primeros dos monómeros se hicieron pasar a través de una columna de alúmina activada neutra (Sigma Aldrich) para eliminar el inhibidor, en tanto el último monómero se hizo pasar a través de una columna de alúmina activada básica (Sigma Aldrich).

Se disolvieron, en el orden dado, SEMA (1,59 g, 8,2 mmol), MAETA (1,71 g, 8,2 mmol) y metacrilato de 2,2,2-trifluoroetilo (6,70 g, 39,9 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO, 40 ml). Se agregó azobisisobutironitrilo (AIBN, 0,01 g, Aldrich) al recipiente. El recipiente se selló con un tapón de goma. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 30 minutos para purgar todo el oxígeno disuelto. El recipiente se mantuvo luego a 60 °C, con agitación a 300 rpm durante 17 horas. Después de la reacción, se agregó 1 g de 4-metoxifenol (MEHQ) para terminar la síntesis. La mezcla de reacción, que se observó que era viscosa, se hizo precipitar luego en agua DI, se purificó mediante agitación de dos porciones frescas de agua DI durante por lo menos 5 horas, y dos porciones frescas de alcohol isopropílico durante por lo menos 5 horas. Finalmente, el terpolímero se secó en un horno de vacío durante 48 h a 60 °C. La composición del terpolímero se calculó a partir del espectro de ^1H -RMN (Figura 15), usando la relación de protones de las tres unidades monoméricas diferentes. La composición calculada era: 11% mol de SEMA, 11% mol de MAETA y 78% mol de TFEMA. La conversión final de esta reacción era de un 70%.

Ejemplo 15: Formación de membranas compuestas de película delgada a partir de PTMS3

En este ejemplo, se preparó una membrana usando el polímero descrito en el ejemplo 14. El terpolímero (0,5 g) se disolvió en trifluoroetanol (TFE, 9,5 g) a aproximadamente 25 °C. La solución del terpolímero se hizo pasar a través de un filtro de jeringa de 0,45 micrómetros (Whatman) y se desgaseó en un horno de vacío durante por lo menos 1 hora. Las membranas se prepararon mediante recubrimiento con una capa delgada de una solución de terpolímero sobre una membrana de ultrafiltración (UF) comercial usando una varilla aplicadora de

película. Se usó la membrana de ultrafiltración PS35, obtenida de Solecta (Oceanside, Calif.), como membrana base. Después del recubrimiento, la membrana se sumergió en un baño de agua.

El espesor y la morfología de la película se determinaron mediante examen de secciones transversales fracturadas por congelamiento de las membranas usando un microscopio electrónico de barrido (SEM, Phenom G2 Pure Tabletop SEM). En la Figura 16, se proveen imágenes SEM de la membrana base no recubierta (derecha) y la membrana recubierta (izquierda) con el mismo aumento. Se puede observar la capa de recubrimiento, es densa (es decir, sin poros macroscópicos) con un espesor de aproximadamente 0,8 micrómetros.

Ejemplo 16: Permeancia al agua de membranas de terpolímeros polianfolíticos

En este ejemplo, se midieron los flujos de agua pura a través de las membranas que se describen en los ejemplos 2, 4, 6, 8, 10, 13 y 15 usando una celda de filtración sin salida y agitada Amicon 8010 (Millipore) con un volumen de celda de 10 ml y un área de filtración efectiva de 4,1 cm². La celda se agitó a 500 rpm, y la prueba se condujo a 40 psi. Después de un período de estabilización de por lo menos una hora, se recolectó una muestra del permeato sobre un período de 120 minutos y se pesó. El valor obtenido se dividió por el área de filtración y el tiempo del experimento para obtener el flujo. El valor del flujo se normalizó mediante presión para obtener la permeancia al agua pura (Tabla 1). Estas membranas tienen permeancias comparables a las membranas de nanofiltración y ultrafiltración comerciales.

Tabla 1: Permeancia al agua de las siete membranas terpoliméricas.

Terpolímero	Permeancia (l/m ² .h.bar)
PTMS	2
PTMS-	5
PTMS+	10
PTMM	28
PTMT-	18
PTMS2	0,9
PTMS3	0,4

Ejemplo 17: Rechazo de colorantes usando membranas de terpolímeros polianfolíticos

En este ejemplo, se usaron las membranas preparadas como se describe en los ejemplos 2, 4, 6, 8, 10, 13 y 15 en experimentos que buscan identificar su tamaño de poro, o tamaño de corte, efectivo. Los inventores usaron moléculas de colorante para investigar esta propiedad, porque las moléculas de colorante son rígidas, y sus concentraciones se miden fácilmente mediante espectroscopía UV-Vis. Se condujeron experimentos de retención con una celda de filtración sin salida y agitada Amicon 8010 (Millipore) con un volumen de celda de 10 ml y un área de filtración efectiva de 4,1 cm². La celda se agitó a 500 rpm, y la prueba se condujo a 40 psi. La celda se agitó a 500 rpm para minimizar los efectos de polarización por concentración. Después de hacer pasar agua pura a través de la membrana durante por lo menos una hora, se vació la celda y se introdujo una solución 0,1 mM del colorante de prueba en agua en la celda. Después de descartar el primer 1 ml, para evitar la contaminación por agua pura, se recolectó suficiente volumen para su análisis mediante espectrofotometría UV-Visible y se

calculó el rechazo del soluto (%) (Tabla 2). La celda se lavó varias veces con agua. Se filtró agua pura a través de la membrana hasta que el permeato era completamente transparente antes de pasar a un soluto nuevo.

Tabla 2: Rechazo del soluto de vitamina B12 neutro (1.355 Da) por las siete membranas terpoliméricas.

Terpolímero	Rechazo (%)
PTMS	98
PTMS-	89
PTMS+	88
PTMM	57
PTMT-	44
PTMS2	99
PTMS3	98

Ejemplo 18: Rechazo de sales usando membranas de terpolímeros polianfolíticos

En este ejemplo, se usaron las membranas preparadas como se describe en los ejemplos 2, 4, 6, 8, 10, 13 y 15 en los experimentos para determinar sus propiedades de retención de sales. Los inventores utilizaron diferentes sales a diferentes concentraciones para investigar esta propiedad, sus concentraciones se midieron fácilmente mediante una sonda de conductividad estándar. Se condujeron experimentos de retención con una celda de filtración sin salida y agitada Amicon 8010 (Millipore) con un volumen de celda de 10 ml y un área de filtración efectiva de 4,1 cm². La celda se agitó a 500 rpm, y la prueba se condujo a 40 psi. La celda se agitó a 500 rpm para minimizar los efectos de polarización por concentración. Después de hacer pasar agua pura a través de la membrana

durante por lo menos una hora, se vació la celda y se introdujo una solución de la sal de la sonda en agua en la celda. Después de descartar el primer 1 ml, para evitar la contaminación por agua pura, se recolectó suficiente volumen para el análisis con la sonda de conductividad y se calculó el rechazo de sales (%) (Tabla 3). La celda se lavó varias veces con agua. Se filtró agua pura a través de la membrana hasta que el volumen del permeato alcanzó 1 ml antes de pasar a una nueva solución de sales.

Tabla 3: Rechazo de diferentes soluciones de sales por las siete membranas terpoliméricas.

Terpolímero	Rechazo (%)				
	Na ₂ SO ₄	Na ₂ SO ₄	MgCl ₂	MgCl ₂	NaCl
	1 mM	10mM	1 mM	10 mM	1 mM
PTMS	76 ± 1	76 ± 2	32 ± 2	30 ± 1	8 ± 1
PTMS-	96 ± 1	93 ± 2	18 ± 1	6 ± 1	54 ± 5
PTMS+	17 ± 2	5 ± 1	83 ± 3	47 ± 5	23 ± 2
PTMM	12 ± 1	7 ± 1	10 ± 1	10 ± 1	4 ± 2
PTMT-	78 ± 2	58 ± 4	10 ± 1	7 ± 1	42 ± 4
PTMS2	83 ± 2	84 ± 2	86 ± 2	87 ± 1	11 ± 2
PTMS3	78 ± 2	79 ± 2	37 ± 3	36 ± 2	9 ± 1

Ejemplo 19: Resistencia a incrustaciones de las membranas de terpolímeros polianfolíticos

En este ejemplo, se usaron las membranas preparadas como se describió en los ejemplos 2, 13 y 15 en los experimentos para determinar sus propiedades de resistencia a incrustaciones. Se condujeron experimentos de retención con una celda de filtración sin salida y agitada Amicon 8010 (Millipore) con un

volumen de celda de 10 ml y un área de filtración efectiva de 4,1 cm². La celda se agitó a 500 rpm.

Para la primera prueba, la solución de alimentación consistía en una emulsión de aceite-en-agua a 1500 ppm (relación 9:1 de aceite de soja:agente tensioactivo DC 193 obtenido de Dow-Corning), preparada mezclando el aceite, el agua y el agente tensioactivo usando un mezclador a altas rpm durante ~3 min.

La segunda prueba de incrustaciones empleó una proteína de carga positiva, una lisozima, la solución de alimentación consistía en una solución de lisozima 1 g/l en solución amortiguadora salina con fosfato (PBS) 1x. En tanto en la tercera prueba de incrustaciones se empleó una proteína de carga negativa, albúmina de suero bovina (BSA), la solución de alimentación consistía en una solución de BSA 1 g/l en solución amortiguadora salina con fosfato (PBS) 1x.

Ejemplo 20: Autoensamblaje de las membranas de terpolímeros polianfolíticos

Los inventores documentan la morfología autoensamblada de sus r-PAC usando imágenes de microscopía electrónica de transmisión (TEM) y análisis de calorimetría por barrido diferencial (DSC).

La TEM se realizó usando un microscopio electrónico de transmisión Hitachi 7800 operado en modalidad de campo brillante a 100 keV. Para generar un buen contraste, los dominios iónicos se tiñeron preferencialmente mediante inmersión en solución acuosa al 2% de CuCl₂, que dio como resultado la formación de complejos de sulfonato-cobre. En la Figura 19 se muestran imágenes de TEM de campo brillante de los copolímeros PTMS y PTMS-. Los inventores observaron una red bicontinua de nanocanales iónicos percolados

(regiones oscuras) rodeados por la fase hidrofóbica (regiones claras) para ambas composiciones. La transformada rápida de Fourier (FFT) de la imagen TEM carecía de características direccionales (inserto en la Figura 19), lo cual indica una red desordenada. La característica escala de longitud dada por el anillo más externo de la FFT era de 3,1 nm y 4,5 nm para PTMS y PTMS-, respectivamente, correspondiente a un tamaño de dominio iónico promedio en estado seco de 1,55 nm y 2,25 nm para PTMS y PTMS-, respectivamente.

Para caracterizar la separación de fases de los copolímeros los inventores utilizaron DSC, donde diferentes temperaturas de transición vítrea se pueden relacionar con diferentes estructuras de fase separadas. La DSC se realizó utilizando un calorímetro TA serie Q100 (TA Instruments) acoplado con purga de N₂ y sistemas de enfriamiento. Se colocaron 3-5 mg de cada polímero en bandejas de aluminio y se sellaron, luego se secaron por completo bajo N₂ en la cámara de DSC para evitar desplazamientos de la T_g debidos a contenidos diferentes de agua. Una vez que las muestras se habían secado por completo se usó una rampa de calentamiento modulada de 5 °C/min. La T_g de todas las muestras se obtuvo del punto medio del desplazamiento con respecto a la línea basal.

Ejemplo 21: Rechazos de moléculas pequeñas neutras usando membranas de terpolímeros polianfólicicos

En este ejemplo, se usaron las membranas preparadas como se describe en los ejemplos 2, 4, 6, 8, 10, 13 y 15 en experimentos que buscan identificar su tamaño de poro, o tamaño de corte, efectivo. La selectividad de la membrana basada en el tamaño se determinó mediante filtración de una serie de solutos orgánicos pequeños y neutros a una concentración de 4.000 ppm. Se condujeron

experimentos de retención con una celda de filtración sin salida y agitada Amicon 8010 (Millipore) con un volumen de celda de 10 ml y un área de filtración efectiva de 4,1 cm². La celda se agitó a 500 rpm, y la prueba se condujo a 40 psi. La celda se agitó a 500 rpm para minimizar los efectos de polarización por concentración. Después de hacer pasar agua pura a través de la membrana durante por lo menos una hora, se vació la celda, y se colocó una solución de la molécula pequeña de prueba a 4.000 ppm en agua en la celda. Después de descartar el primer 1 ml, para evitar la contaminación por agua pura, se recolectó suficiente volumen para su análisis mediante espectrofotometría UV-Visible utilizando kits COD (K-7365, CHEMetrics), y de esta manera se calculó el rechazo del soluto (%) (Tabla 4). La celda se lavó varias veces con agua. Se filtró agua pura a través de la membrana hasta que el permeato era completamente transparente antes de pasar a un soluto nuevo.

Tabla 4: Rechazo de diferentes solutos neutros por las cinco membranas terpoliméricas.

Terpolímero	Rechazo (%)		
	Sacarosa	Glucosa	Glicerol
PTMS	78	25	10
PTMS-	34	5	1
PTMS+	36	7	1
PTMS2	87	59	17
PTMS3	76	23	9

Referencias citadas

1. Ekblad, T.; Bergstroem, G.; Ederth, T.; Conlan, S. L.; Mutton, R.; Clare, A. S.; Wang, S.; Liu, Y. L.; Zhao, Q.; D'Souza, F.; Donnelly, G. T.;

Willemsen, P. R.; Pettitt, M. E.; Callow, M. E.; Callow, J. A.; Liedberg, B., *Poly(ethylene glycol)-Containing Hydrogel Surfaces for Antifouling Applications in Marine and Freshwater Environments. Biomacromolecules* **2008**, 9 (10), 2775-2783.

2. Grozea, C. M.; Walker, G. C., *Approaches in designing non-toxic polymer surfaces to deter marine biofouling. Soft Matter* **2009**, 5 (21), 4088-4100.

3. Lejars, M.; Margaillan, A.; Bressy, C., *Fouling release coatings: a nontoxic alternative to biocidal antifouling coatings. Chemical reviews* **2012**, 112 (8), 4347-4390.

4. Callow, J. A.; Callow, M. E., *Trends in the development of environmentally friendly fouling-resistant marine coatings. Nature Communications* **2011**, 2, 244.

5. Wang, Z.; Hou, D.; Lin, S., *Composite Membrane with Underwater-Oleophobic Surface for Anti-Oil-Fouling Membrane Distillation. Environmental Science & Technology* **2016**, 50 (7), 3866-3874.

6. Cremaschi, L.; Wu, X., *Effect of fouling on the thermal performance of condensers and on the water consumption in cooling tower systems. Heat Transfer Engineering* **2015**, 36 (7-8), 663-675.

7. Charpentier, T.; Neville, A.; Baraka-Lokmane, S.; Hurtevent, C.; Ordonez-Varela, J.; Nielsen, F. M.; Eroini, V.; Olsen, J.; Ellingsen, J.; Bache, Ø. *In Evaluation of anti-fouling surfaces for prevention of mineral scaling in sub-surface safety valves, SPE International Oilfield Scale Conference and Exhibition, Society of Petroleum Engineers: 2014.*

8. Al-Janabi, A.; Malayeri, M.; Müller-Steinhagen, H., *Experimental fouling investigation with electroless Ni–P coatings. International Journal of*

Thermal Sciences **2010**, 49 (6), 1063-1071.

9. Kazi, S.; Duffy, G.; Chen, X., *Fouling and fouling mitigation on heated metal surfaces. Desalination* **2012**, 288, 126-134.

10. Melo, L. F.; Bott, T. R., *Biofouling in water systems. Experimental Thermal and Fluid Science* **1997**, 14 (4), 375-381.

11. Li, H.; Hsieh, M.-K.; Chien, S.-H.; Monnell, J. D.; Dzombak, D. A.; Vidic, R. D., *Control of mineral scale deposition in cooling systems using secondary-treated municipal wastewater. Water research* **2011**, 45 (2), 748-760.

12. Rosmaninho, R.; Santos, O.; Nylander, T.; Paulsson, M.; Beuf, M.; Benezech, T.; Yiantsios, S.; Andritsos, N.; Karabelas, A.; Rizzo, G., *Modified stainless steel surfaces targeted to reduce fouling–Evaluation of fouling by milk components. Journal of Food Engineering* **2007**, 80 (4), 1176-1187.

13. Guo, W. S.; Ngo, H. H.; Li, J. X., *A mini-review on membrane fouling. Bioresource Technology* **2012**, 122, 27-34.

14. Flemming, H. C.; Schaule, G.; Griebe, T.; Schmitt, J.; Tamachkarowa, A., *Biofouling - the Achilles heel of membrane processes. Desalination* **1997**, 113, 215-225.

15. Paul, D., *Reverse osmosis: scaling, fouling and chemical attack. Desal Water Reuse* **1991**, 1, 8-11.

16. Fane, A. G.; Fell, C. J. D., *A review of fouling and fouling control in ultrafiltration. Desalination* **1987**, 62, 117-136.

17. Pervov, A. G., *Scale Formation Prognosis and Cleaning Procedure Schedules in Reverse-Osmosis Systems Operation. Desalination* **1991**, 83 (1-3), 77-118.

18. Holmlin, R. E.; Chen, X. X.; Chapman, R. G.; Takayama, S.;

Whitesides, G. M., *Zwitterionic SAMs that resist nonspecific adsorption of protein from aqueous buffer. Langmuir* **2001**, 17 (9), 2841-2850.

19. Ostuni, E.; Chapman, R. G.; Holmlin, R. E.; Takayama, S.; Whitesides, G. M., *A survey of structure-property relationships of surfaces that resist the adsorption of protein. Langmuir* **2001**, 17 (18), 5605-5620.

20. Luk, Y. Y.; Kato, M.; Mrksich, M., *Self-assembled monolayers of alkanethiolates presenting mannitol groups are inert to protein adsorption and cell attachment. Langmuir* **2000**, 16 (24), 9604-9608.

21. Statz, A. R.; Barron, A. E.; Messersmith, P. B., *Protein, cell and bacterial fouling resistance of polypeptoid-modified surfaces: effect of side-chain chemistry. Soft Matter* **2008**, 4 (1), 131-139.

22. Statz, A. R.; Meagher, R. J.; Barron, A. E.; Messersmith, P. B., *New peptidomimetic polymers for antifouling surfaces. Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127 (22), 7972-7973.

23. Zhang, Z.; Chao, T.; Chen, S. F.; Jiang, S. Y., *Superlow fouling sulfobetaine and carboxybetaine polymers on glass slides. Langmuir* **2006**, 22 (24), 10072-10077.

24. Zhang, Z.; Chen, S. F.; Chang, Y.; Jiang, S. Y., *Surface grafted sulfobetaine polymers via atom transfer radical polymerization as superlow fouling coatings. Journal of Physical Chemistry B* **2006**, 110 (22), 10799-10804.

25. Barcellona, M. N.; Johnson, N.; Bernards, M. T., *Characterizing Drug Release from Nonfouling Polyampholyte Hydrogels. Langmuir* **2015**, 31 (49), 13402-9.

26. Zhang, W.; Yang, Z.; Kaufman, Y.; Bernstein, R., *Surface and anti-fouling properties of a polyampholyte hydrogel grafted onto a polyethersulfone*

membrane. *J. Colloid Interface Sci.* **2018**, 517, 155-165.

27. Yang, R.; Xu, J. J.; Ozaydin-Ince, G.; Wong, S. Y.; Gleason, K. K., *Surface-Tethered Zwitterionic Ultrathin Antifouling Coatings on Reverse Osmosis Membranes by Initiated Chemical Vapor Deposition. Chemistry of Materials* **2011**, 23 (5), 1263-1272.

28. Zhai, G. Q.; Toh, S. C.; Tan, K. L.; Kang, E. T.; Neoh, K. G.; Huang, C. C.; Liaw, D. J., *Poly(vinylidene fluoride) with grafted zwitterionic polymer side chains for electrolyte-responsive microfiltration membranes. Langmuir* **2003**, 19, 7030-7037.

29. Kitano, H.; Kawasaki, A.; Kawasaki, H.; Morokoshi, S., *Resistance of zwitterionic telomers accumulated on metal surfaces against nonspecific adsorption of proteins. Journal of Colloid and Interface Science* **2005**, 282 (2), 340-348.

30. Sun, Q.; Su, Y. L.; Ma, X. L.; Wang, Y. Q.; Jiang, Z. Y., *Improved antifouling property of zwitterionic ultrafiltration membrane composed of acrylonitrile and sulfobetaine copolymer. Journal of Membrane Science* **2006**, 285 (1-2), 299-305.

31. Kitano, H.; Imai, M.; Gemmei-Ide, M.; Takaha, K., *Raman spectroscopic study on the structure of water in aqueous solution of zwitterionic surfactants. Journal of Colloid and Interface Science* **2004**, 269 (2), 459-465.

32. Straub, A. P.; Asa, E.; Zhang, W.; Nguyen, T. H.; Herzberg, M., *In-situ graft-polymerization modification of commercial ultrafiltration membranes for long-term fouling resistance in a pilot-scale membrane bioreactor. Chem Eng J* **2020**, 382.

33. Bengani, P.; Kou, Y. M.; Asatekin, A., *Zwitterionic copolymer self-*

assembly for fouling resistant, high flux membranes with size-based small molecule selectivity. Journal of Membrane Science **2015**, 493, 755-765.

34. Bengani-Lutz, P.; Converse, E.; Cebe, P.; Asatekin, A., *Self-Assembling Zwitterionic Copolymers as Membrane Selective Layers with Excellent Fouling Resistance: Effect of Zwitterion Chemistry. Acs Appl Mater Inter* **2017**, 9 (24), 20859-20872.

35. Bengani, P.; Kou, Y.; Asatekin, A., *Zwitterionic copolymer self-assembly for fouling resistant, high flux membranes with size-based small molecule selectivity. Journal of Membrane Science* **2015**, 493, 755-765.

36. Bengani-Lutz, P.; Zaf, R. D.; Culfaz-Emecen, P. Z.; Asatekin, A., *Extremely fouling resistant zwitterionic copolymer membranes with ~ 1nm pore size for treating municipal, oily and textile wastewater streams. Journal of Membrane Science* **2017**, 543 (Supplement C), 184-194.

37. Asatekin Alexiou, A.; Bengani, P. *Zwitterion Containing Membranes*. Patente de los EE.UU. 10.150.088, **2018**; incorporada a modo de referencia.

38. Lounder, S. J.; Asatekin, A., *Zwitterionic Ion-Selective Membranes with Tunable Subnanometer Pores and Excellent Fouling Resistance. Chemistry of Materials* **2021**.

39. Lounder, S. J.; Asatekin Alexiou, A. *Cross-linkable Zwitterionic Polymers and Their Use in Membrane Filters*. Solicitud 63/025559, presentada el 15 de mayo de 2020, pendiente; incorporada a modo de referencia.

40. Asatekin Alexiou, A.; Lounder, S. J. *Charged Zwitterionic Copolymer Membranes*. Solicitud de Patente de los EEUU N°: 62/846.014, presentada el 10 de mayo de 2019; incorporada a modo de referencia.

Incorporación a modo de referencia

Todas las Patentes de los EEUU y las publicaciones de Solicitudes de Patente de EEUU y PCT mencionadas en la presente se incorporan en la presente a modo de referencia. En caso de conflicto, prevalecerá la presente solicitud, incluidas todas las definiciones de la presente.

Equivalencias

Se considera que la Memoria Descriptiva escrita precedente es suficiente para que el experto en el arte pueda practicar la invención. La presente invención no será limitada en cuanto a su alcance por los ejemplos provistos, dado que los ejemplos se ofrecen como una ilustración simple de un aspecto de la invención, y otras formas de realización funcionalmente equivalentes se encuentran dentro del alcance de la invención. Diversas modificaciones de la invención, además de aquellas que se muestran y describen en la presente, serán evidentes para los expertos en el arte a partir de la descripción precedente y se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Las ventajas y los objetos de la invención no están comprendidos necesariamente por cada forma de realización de la invención.